

Contenido

ACTA No. 05 DE 2025 Primera parte	3
ORDEN DEL DÍA.....	3
1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM.....	3
3.1. MOLÉCULAS NUEVAS.....	4
3.1.2. Medicamentos biológicos	4
3.1.2.1. ZOLGENSMA®	4
3.1.2.2. LUXTURNA®	5
3.1.2.3. LAMZEDE®.....	5
3.2. MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS COMPETIDORES (Registro Sanitario Nuevo)	14
3.2.1. BAVIZU® BEVACIZUMAB 25 mg/mL CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN	14
3.3. OTRAS FARMACOLÓGICAS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS	40
3.3.2. Nueva forma farmacéutica	40
3.3.2.1. PROLASTIN® C LIQUID	40
3.4. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES	49
3.4.1. Medicamentos de síntesis.....	49
3.4.1.1. CABOMETYX® 20mg, 40mg y 60mg.	49
3.4.1.2. LYNPARZA® 150 mg	50
3.4.1.3. LYNPARZA® 100 mg	66
3.4.1.4. OLUMIANT 2 mg y 4mg	83
3.4.2. Medicamentos biológicos	85
3.4.2.1. KEYTRUDA® 100 mg	85
3.4.2.2. KEYTRUDA® 100 mg	112
3.4.2.3. INFASURF 3.0 mL.....	139
3.4.2.4. DUPIXENT® 200 mg.....	144
3.4.2.5. DUPIXENT® 300 mg.....	165
3.6. MODIFICACIONES POR CAMBIOS NORMATIVOS EN MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS	186
3.6.1. OPDIVO® 100mg/10mL	186
3.6.2. OPDIVO® 40mg/4mL	267
3.6.3. CIMZIA®	348
3.6.4. AVASTIN CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN 100 MG/4ML	373
3.6.5. REPLAGAL	396
3.7 CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS	405
3.7.1. EMULSION DE SCOTT ® SABORES TRADICIONAL, FRUTA, CEREZA Y NARANJA 405	
3.7.2. MAGNION® 200 UI	406
3.7.3. MAGNION® 50 UI	408
3.8. ACLARACIONES	409
3.8.1. PENTAXIM®	409
3.8.2. TETRAXIM®	411

3.8.3 HEXAXIM® 413

COMISIÓN REVISORA

SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS

ACTA No. 05 DE 2025 Primera parte

SESIÓN ORDINARIA DEL 05, 06, 07, 08, 09, 12, 13 Y 14 DE MAYO DE 2025

RECURSOS DE REPOSICIÓN, REVISIONES DE OFICIO Y ACLARACIONES

ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM
2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR
3. TEMAS A TRATAR
 - 3.1. MOLÉCULAS NUEVAS
 - 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
 - 3.4. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES
 - 3.4.1. Medicamentos de síntesis
 - 3.4.2. Medicamentos biológicos
 - 3.6. MODIFICACIONES POR CAMBIOS NORMATIVOS EN MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS
 - 3.7. CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS
 - 3.8. ACLARACIONES

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

Siendo las 08:00 horas se inicia la sesión ordinaria de la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, en la sala virtual, previa verificación del quórum:

Dr. Manuel José Martínez Orozco
Dr. Mario Francisco Guerrero Pabón
Dr. Fabio Ancizar Aristizábal Gutiérrez
Dr. José Gilberto Orozco Díaz
Dr. Kervis Asid Rodríguez Villanueva
Dra. Jenny Patricia Clavijo Rojas
Dr. José Julián López Gutiérrez
Dr. Andrey Forero Espinosa
Dra. Danaida Erika Sandoval Peña

3

Acta No. 05 de 2025 SEMPB Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Dr. William Saza Londoño
Dra. Gloria Cecilia Peñuela Sánchez
Dr. Julian Antonio Eljach Pacheco
Dra. Sandra María Montoya Escobar

Secretario:
Dr. Hugo Armando Badillo Arguelles

2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR

N/A

3. TEMAS A TRATAR

3.1. MOLÉCULAS NUEVAS

3.1.2. Medicamentos biológicos

3.1.2.1. ZOLGENSMA®

Expediente : 20223380
Radicado : 20221032212 / 20241093148 / 20251018784
Fecha : 29/01/2025
Interesado : Novartis de Colombia S.A

Composición: Onasemnogén abeparvovec 2.0 x 10¹³ genomas vectoriales / mL

Forma farmacéutica: Suspensión para infusión intravenosa,

Indicaciones:

Zolgensma está indicado para el tratamiento de:

- Pacientes con atrofia muscular espinal (AME) en 5q SMN1 y un diagnóstico clínico de AME tipo 1, o
- Pacientes con AME en 5q con una mutación bialélica en el gen SMN1 y hasta 3 copias del gen SMN2.

Solicitud: Recurso por el cual los interesados solicitan a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos y productos Biológicos de la Comisión Revisora, se revoque el artículo 7° de la Resolución No. 2024057527 de 16 de diciembre de 2024 y como consecuencia de ello se declare el principio activo Onasemnogén abeparvovec como Nueva Entidad Química y se conceda la protección de datos de prueba de conformidad con el Decreto 2085 de 2002.

CONCEPTO: Revisada la información allegada en los Radicados 20221032212 / 20241093148 / 20251018784 el interesado allega recurso de reposición a la Resolución No. 2024057527 de 16 de diciembre de 2024 referente al producto Zolgensma®; principio

4

Acta No. 05 de 2025 SEMPB Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

activo onasemnogén abeparvovec 2.0×10^{13} genomas vectoriales / mL, aprobado para las indicaciones: “... el tratamiento de pacientes pediátricos menores de 2 años con atrofia muscular espinal (AME) con mutaciones bialélicas en el gen de la motoneurona de supervivencia 1 (SMN1). Limitaciones de uso: - No se ha evaluado la seguridad y eficacia de la administración repetida de Zolgensma®. - No se ha evaluado el uso de Zolgensma® en pacientes con AME avanzada (por ejemplo, parálisis completa de las extremidades, dependencia permanente del ventilador)”;

La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.1.2.2. LUXTURNA®

Expediente : 20210939
Radicado : 20211184732 / 20241045601 / 20251022732
Fecha : 03/02/2025
Interesado : Novartis Pharma AG

Composición: 5.0×10^{12} genomas vectoriales (gv) de voretigén neparvovec por cada 1 mL

Forma farmacéutica: Solución para inyección

Indicaciones:

Luxturna está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y pediátrica que presentan pérdida de visión por una distrofia retiniana hereditaria debida a mutaciones bialélicas confirmadas de RPE65 y conservan suficientes células retinianas viables.

Solicitud: Recurso por el cual los interesados solicitan a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, se revoque el artículo 7° de la Resolución No. 2025001257 del 15 de enero de 2025 y como consecuencia de ello se declare el principio activo Voretigen neparvovec como Nueva Entidad Química y se conceda la protección de datos de prueba de conformidad con el Decreto 2085 de 2002.

CONCEPTO: Revisada la información allegada en los Radicados 20211184732 / 20241045601 / 20251022732 el interesado allega recurso de reposición a la Resolución No. 2025001257 del 15 de enero de 2025, concepto emitido en el Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB, numeral 3.1.2.1 referente al producto LUXTURNA®; principio activo voretigén neparvovec 5.0×10^{12} genomas vectoriales (gv) / mL, aprobado para la indicación: “... tratamiento de pacientes adultos y niños con pérdida de visión debido a una distrofia retiniana hereditaria asociada a la mutación RPE65 bialélica confirmada que tienen suficientes células retinianas viables.”; La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.1.2.3 LAMZEDE®

Expediente :20223484

Radicado :20221032639 / 20231141405 / 20241304555
Fecha : 25/11/2024
Interesado : Laboratorios Biopas S.A

Composición: Cada vial contiene 10 mg de Velmanasa alfa

Forma farmacéutica: Polvo para solución para perfusión.

Indicaciones:

Tratamiento enzimático sustitutivo para controlar las manifestaciones no neurológicas de los pacientes con formas leves a moderadas de alfa-manosidosis.

Solicitud: Se solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos, el estudio de recurso de reposición en contra el artículo primero de la Resolución No. 2024051038 de 7 de noviembre de 2024 por medio de la cual se negó la solicitud de Evaluación Farmacológica y Registro Sanitario Nuevo radicada con el No. 20221032639 del 18/03/2022, para el producto LAMZEDE® a favor de CHIESI FARMACEUTICI S.p.A, y en su lugar se apruebe:

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 20201007056, Versión h-3922-es-II-18- d+25 allegado mediante radicado 20221032639
- Información Para Prescribir: Versión h-3922-es-II-18-d+25 allegado mediante radicado 20221032639.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20241304555 se solicita recurso de reposición contra el artículo primero de la Resolución No. 2024051038 de 7 de noviembre de 2024 por medio de la cual se negó la solicitud de evaluación farmacológica y registro sanitario nuevo con el Radicado No. 20221032639 del 18/03/2022, para el principio activo velmanasa alfa 10 mg polvo para solución para perfusión (Lamzed®) en la indicación: *“Tratamiento enzimático sustitutivo para controlar las manifestaciones no neurológicas de los pacientes con formas leves a moderadas de alfa-manosidosis”*.

El interesado en su recurso recalca que la enfermedad es ultra rara, con una incidencia estimada de 1:500.000 a 1:1.000.000, y, por ende, una población de pacientes extremadamente limitada. Además, la alfa-manosidosis es una enfermedad de progresión lenta con un curso clínico altamente heterogéneo, presentándose en un continuo de severidad.

Allegan un informe final de estudios ya allegados en la respuesta auto rhLAMAN-07 y rhLAMAN-09.

Análisis combinado de dos estudios multicéntricos de extensión de fase IIIb, abiertos, NCT01908712 (rhLAMAN-07; N = 13) y NCT01908725 (rhLAMAN-09; N = 8), evaluó los efectos a largo plazo de velmanasa alfa.

Dieciséis pacientes que completaron previamente los estudios de fase I-III rhLAMAN-02/-03/-04/-05/-08 y cinco pacientes que no habían recibido ERT se incluyeron en el estudio. Los pacientes recibieron 1 mg/kg de velmanasa alfa una vez por semana.

Los objetivos incluyeron cambios desde el inicio del tratamiento (antes de la dosis inicial de velmanasa alfa en cualquier ensayo) en oligosacáridos séricos, la prueba de caminata de 6 minutos (6MWT), la prueba de subir escaleras de 3 minutos (3MSCT), la función pulmonar (capacidad vital forzada [FVC], % predicho), niveles de inmunoglobulina G (IgG) en suero, y eventos adversos.

La cohorte total comprendió 21 pacientes, divididos por edad al inicio del tratamiento en subgrupos pediátricos (n = 14) y adultos (n = 7). La distancia caminada según el 6MWT aumentó o se estabilizó en pacientes pediátricos, mientras que en adultos se observó estabilización o un ligero descenso. De manera similar, los pacientes pediátricos mostraron mejor rendimiento en el 3MSCT. Los cambios en FVC, % predicho, fueron comparables en ambos subgrupos hasta aproximadamente 6 años de observación, divergiendo posteriormente.

En general, se observó una eliminación sostenida de oligosacáridos séricos y un aumento de los niveles de IgG en suero desde el inicio del tratamiento y hasta la última observación común. El tratamiento con velmanasa alfa fue generalmente bien tolerado, con la mayoría de los eventos adversos reportados siendo de intensidad leve a moderada con un seguimiento de hasta 12 años.

Por lo anterior, la Sala recomienda aprobar la evaluación farmacológica de velmanasa alfa en la indicación *“Tratamiento enzimático sustitutivo para controlar las manifestaciones no neurológicas de los pacientes con formas leves a moderadas de alfa-manosidosis”*, con la siguiente información así:

Composición: Cada vial contiene 10 mg de Velmanasa alfa

Forma farmacéutica: Polvo para solución para perfusión.

Indicaciones:

Tratamiento enzimático sustitutivo para controlar las manifestaciones no neurológicas de los pacientes con formas leves a moderadas de alfa-manosidosis.

Se debe realizar una evaluación periódica de los efectos del tratamiento con velmanasa alfa y considerar la interrupción del tratamiento en los casos en que no se observen beneficios claros.

Contraindicaciones:

Reacción alérgica grave al principio activo o a alguno de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Se debe realizar una evaluación periódica de los efectos del tratamiento con velmanasa alfa y considerar la interrupción del tratamiento en los casos en que no se observen beneficios claros.

A medida que el cúmulo de daños en los órganos diana avanza con el tiempo, es más difícil que el tratamiento los revierta o produzca mejorías. Al igual que otros tratamientos enzimáticos sustitutivos, la velmanasa alfa no atraviesa la barrera hematoencefálica. El médico responsable del tratamiento debe tener en cuenta que la administración de velmanasa alfa no afecta a las complicaciones irreversibles (es decir, deformidades esqueléticas, disostosis múltiple, manifestaciones neurológicas y deterioro de la función cognitiva).

Hipersensibilidad

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad en los pacientes de los estudios clínicos. Cuando se administre velmanasa alfa, se debe disponer del equipo médico apropiado de soporte inmediato. Si se producen reacciones alérgicas graves o de tipo anafiláctico, se recomienda la interrupción inmediata del tratamiento con velmanasa alfa y proceder conforme a los estándares médicos vigentes de tratamiento de urgencia.

Reacción relacionada con la perfusión

La administración de velmanasa alfa puede causar una RRP, incluida una reacción anafilactoide. Las RRP observadas en los estudios clínicos con velmanasa alfa se caracterizaron por un rápido inicio de los síntomas y fueron de grado leve a moderado.

El manejo de las RRP debe basarse en la gravedad de la reacción e incluye la reducción de la velocidad de perfusión, el tratamiento con medicamentos como antihistamínicos, antipiréticos y/o corticosteroides y/o la interrupción y reanudación del tratamiento con un tiempo de perfusión aumentado. El tratamiento previo con antihistamínicos y/o corticosteroides puede prevenir reacciones subsiguientes en aquellos casos que precisaron tratamiento sintomático. Durante los estudios clínicos, no se premedicó sistemáticamente a la mayoría de los pacientes antes de la perfusión de velmanasa alfa.

Si se producen síntomas tales como angioedema (tumefacción de la lengua o la garganta), obstrucción de las vías respiratorias altas o hipotensión durante o inmediatamente después de la perfusión, se debe sospechar anafilaxia o una reacción anafilactoide. En este caso, se debe considerar apropiado el tratamiento con un antihistamínico y con corticosteroides. En los casos más graves, se debe proceder conforme a los estándares médicos vigentes de tratamiento de emergencia.

Se debe mantener al paciente bajo observación para descartar la aparición de RRP durante una hora o más tiempo después de la perfusión, de acuerdo con el criterio del médico responsable del tratamiento.

Inmunogenicidad

Es posible que los anticuerpos intervengan en las reacciones relacionadas con el tratamiento observadas con el uso de velmanasa alfa. Para evaluar esta relación en mayor profundidad, en los casos de aparición de RRP graves o ausencia o pérdida del efecto terapéutico, se debe analizar la presencia de anticuerpos contra velmanasa alfa en estos pacientes. Si el estado del paciente se deteriora durante el TES, se debe considerar la suspensión del tratamiento.

Existe la posibilidad de inmunogenicidad.

En los estudios clínicos exploratorios y pivotaes, en cualquier momento durante el tratamiento, 8 de 33 pacientes (24%) desarrollaron anticuerpos de clase IgG contra velmanasa alfa. En un estudio clínico pediátrico en pacientes menores de 6 años, 4 de 5 pacientes (80%) desarrollaron anticuerpos de clase IgG contra velmanasa alfa. En este estudio, la prueba de inmunogenicidad se realizó con un método diferente y más sensible y, por consiguiente, la incidencia de pacientes que desarrollaron anticuerpos de clase IgG contra velmanasa alfa fue superior pero no comparable con los datos de los estudios previos. No se encontró una correlación clara entre los títulos de los anticuerpos (niveles de los anticuerpos IgG contra velmanasa alfa) y la reducción de la eficacia o la aparición de anafilaxia u otras reacciones de hipersensibilidad. El desarrollo de anticuerpos no ha demostrado afectara la eficacia clínica ni a la seguridad.

Trazabilidad

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

Contenido de sodio

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

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentemente observadas fueron aumento de peso (15%), RRP (13%), diarrea (10%), cefalea (7%), artralgia (7%), aumento del apetito (5%) y dolor en las extremidades (5%). La mayoría de estas reacciones adversas no fueron graves. Entre las RRP se encuentran hipersensibilidad en 3 pacientes y reacción anafilactoide en 1 paciente. Estas reacciones adversas fueron de intensidad leve a moderada. Se observó un total de 4 reacciones adversas serias (pérdida de la consciencia en 1 paciente, insuficiencia renal aguda en 1 paciente y escalofríos e hipertermia en 1 paciente). En todos los casos los pacientes se recuperaron sin secuelas.

Tabla de reacciones adversas

En la tabla1 incluida a continuación, se muestran las reacciones adversas correspondientes a la exposición de 38 pacientes tratados con velmanasa alfa en los estudios clínicos. Las reacciones adversas se clasifican según la clasificación por órganos y sistemas y el término preferido de acuerdo con la convención de frecuencias del sistema MedDRA. Estas se definen como 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 ($< 1/10000$) o frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla1: Reacciones adversas notificadas en los estudios clínicos en los pacientes con alfa-manosidosis tratados con velmanasa alfa

Clasificación por órganos y sistemas	Reacción adversa	Frecuencia
Clasificación por órganos y sistemas	Reacción adversa	Frecuencia
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>	Hipersensibilidad ⁽¹⁾	Frecuente
	Reacción anafilactoide ⁽¹⁾	Frecuente
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	Aumento del apetito	Frecuente
<i>Trastornos psiquiátricos</i>	Conducta psicótica	Frecuente
	Insomnio inicial	Frecuente
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Estado confusional	Frecuente
	Pérdida de la consciencia ⁽²⁾	Frecuente
	Síncope	Frecuente
	Temblor	Frecuente
	Mareo	Frecuente
	Cefalea	Frecuente
<i>Trastornos oculares</i>	Irritación ocular	Frecuente
	Edema palpebral	Frecuente
	Hiperemia ocular	Frecuente
<i>Trastornos cardiacos</i>	Bradicardia	Frecuente
	Cianosis ⁽¹⁾	Frecuente
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>	Epistaxis	Frecuente
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Diarrea	Muy frecuente
	Dolor abdominal	Frecuente
	Dolor abdominal superior	Frecuente
	Náuseas ⁽¹⁾	Frecuente
	Vómitos ⁽¹⁾	Frecuente
	Gastritis por reflujo	Frecuente

<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	Urticaria ⁽¹⁾	Frecuente
	Hiperhidrosis ⁽¹⁾	Frecuente
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>	Artralgia	Frecuente
	Dolor de espalda	Frecuente
	Rigidez articular	Frecuente
	Mialgia	Frecuente
	Dolor en las extremidades	Frecuente
<i>Trastornos renales y urinarios</i>	Insuficiencia renal aguda ⁽²⁾	Frecuente
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	Pirexia ⁽¹⁾	Muy frecuente
	Dolor en el lugar de inserción del catéter	Frecuente
	Escalofríos ⁽¹⁾	Frecuente
	Sensación de calor ⁽¹⁾	Frecuente
	Fatiga	Frecuente
<i>Exploraciones complementarias</i>	Malestar general ⁽¹⁾	Frecuente
	Aumento de peso	Muy frecuente
<i>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</i>	Cefalea secundaria al procedimiento	Frecuente

⁽¹⁾ Términos preferidos considerados RRP tal como se describe en la siguiente sección

⁽²⁾ Reacción adversa seleccionada tal como se describe en la siguiente sección

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Reacción relacionada con la perfusión

Se notificaron RRP (incluida hipersensibilidad, cianosis, náuseas, vómitos, pirexia, escalofríos, sensación de calor, malestar general, urticaria, reacción anafilactoide e hiperhidrosis) en el 13% de los pacientes (5 de 38 pacientes) de los estudios clínicos. Todas fueron de grado leve o moderado y 2 se notificaron como acontecimientos adversos graves. Todos los pacientes que presentaron RRP se recuperaron.

Insuficiencia renal aguda

En los estudios clínicos, un paciente presentó insuficiencia renal aguda que se consideró posiblemente relacionada con el tratamiento del estudio. La insuficiencia renal aguda fue de grado moderado, por lo que llevó a la interrupción temporal del tratamiento del estudio, y se resolvió por completo en un plazo de 3 meses. El tratamiento concomitante prolongado con dosis altas de ibuprofeno se constató como un factor contribuyente potencialmente causal de la aparición del acontecimiento.

Pérdida de la consciencia

En un paciente, se notificó una pérdida de la consciencia con recuperación al cabo de pocos segundos, que se consideró relacionada con el tratamiento del estudio. El paciente recibió una perfusión salina en un ámbito hospitalario y fue dado de alta a continuación tras un periodo de observación de 6 horas. El paciente posteriormente presentó convulsiones epilépticas que no se consideraron relacionadas con el tratamiento.

Población pediátrica

Niños menores de 6 años de edad

Un total de 5pacientescon alfa-manosidosis menores de 6años recibieron velmanasa alfa en un estudio clínico. El perfil de seguridad fue similar al observado en los estudios previos, con acontecimientos adversos similares en cuanto a frecuencia, tipo e intensidad.

Niños de entre 6 y 17años de edad

El perfil de seguridad de velmanasa alfa en los estudios clínicos en los que participaron niños y adolescentes fue similar al observado en los pacientes adultos. El 58% de los pacientes (19 de 33) con alfa-manosidosis tratados con velmanasa alfa en el conjunto de los estudios clínicos tenían de 6 a 17años al inicio del estudio.

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 a través de los siguientes datos de contacto: farmacovigilancia@biopasgroup.com, número telefónico+18003491490 (llamada internacional, cargos adicionales podrían aplicar) o en la página web <https://biopasgroup.com/pharmacovigilance/>.

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacciones.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Posología y forma de administración

El tratamiento debe supervisarlo un médico con experiencia en el seguimiento de los pacientes con alfa-manosidosis o en la administración de otros tratamientos enzimáticos sustitutivos (TES) para los trastornos por depósito lisosomal.

La administración de Lamzede debe realizarla un profesional sanitario capacitado para manejar el TES y las emergencias médicas.

Posología

La pauta posológica recomendada es 1mg/kg de peso corporal administrado una vez a la semana mediante perfusión intravenosa a una velocidad controlada. Para información sobre la velocidad de perfusión, ver la sección "Forma de administración".

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal o hepática. No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal o hepática.

Pacientes de edad avanzada

No se dispone de datos ni hay descrito un uso relevante en los pacientes de edad avanzada.

Población pediátrica

No es necesario ajustar la dosis en la población pediátrica.

Forma de administración

Solo para perfusión por vía intravenosa.

Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración.

La solución reconstituida de Lamzede se debe administrar utilizando un equipo de perfusión dotado de una bomba y de un filtro integrado de baja unión a proteínas de 0,22µm. La duración de la perfusión se debe calcular individualmente teniendo en cuenta una velocidad de perfusión máxima de 25mL/hora para controlar la carga proteica. La duración de la perfusión debe ser de un mínimo de 50 minutos. Se puede prescribir una velocidad de perfusión más lenta cuando resulte clínicamente apropiado de acuerdo con el criterio del médico, por ejemplo, al inicio del tratamiento o en caso de reacciones previas relacionadas con la perfusión (RRP). Para el cálculo de la velocidad de perfusión y del tiempo de perfusión en función del peso corporal.

Se debe observar al paciente para descartar RRP durante al menos una hora después de la perfusión, de acuerdo con la situación clínica y el criterio del médico.

Condición de venta: Venta con fórmula médica, Uso institucional

Norma Farmacológica: 8.2.7.0.N290 Se acepta únicamente para el tratamiento de las manifestaciones no neurológicas en pacientes con alfa-manosidosis leve a moderada

ATC	PRINCIPIO ACTIVO	FORMA FARMACÉUTICA	CONCENTRACIÓN
A16AB15	VELMANASA ALFA	POLVO PARA RECONSTITUIR A SOLUCIÓN INYECTABLE	10 mg (Vial x 5 mL)

Finalmente, 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 8.1 del producto Lamzede® se considera que:

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

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

3.2. MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS COMPETIDORES (Registro Sanitario Nuevo)

3.2.1. BAVIZU® BEVACIZUMAB 25 mg/mL CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN

Expediente : 20245221
Radicado : 20221284591 / 20241132068
Fecha : 29/05/2024
Interesado : GENBIE S.A.S.

Composición: Cada mL contiene 25 mg de Bevacizumab.

Forma farmacéutica: Solución para Infusión

Indicaciones:

BAVIZU® en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidinas está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma metastásico de colon o recto. BAVIZU®, además de la quimioterapia basada en platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico avanzado, metastásico o recidivante irreseccable que no sea de histología predominantemente de células escamosas. BAVIZU® está indicado para el tratamiento del glioblastoma recurrente (GBM) en adultos.

En combinación con carboplatino y paclitaxel, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer epitelial de ovario, de trompas de Falopio o peritoneal primario en estadios III o IV después de una resección quirúrgica inicial. BAVIZU®, en combinación con paclitaxel y cisplatino o, alternativamente, paclitaxel y topotecan en pacientes que no pueden

recibir tratamiento con platino, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma de cuello uterino persistente, recurrente o metastásico.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2024004468 emitido mediante Acta No. 16 de 2023 SEMNNIMB, numeral 3.2.2, con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para la solicitud del registro sanitario:

- Evaluación farmacológica
- Inseto allegado mediante radicado 20221284591
- IPP allegado mediante radicado 20221284591

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20221284591 presenta respuesta al auto No. 2024004468 emitido mediante Acta No. 16 de 2023 SEMNNIMB, numeral 3.2.2 con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de la evaluación farmacológica, inserto e información para prescribir allegados mediante Radicado 20221284591 para bevacizumab concentrado para solución para perfusión 25 mg/mL (Bavizu®). En el mencionado Auto se recomendó incluir algunos textos que el interesado acoge.

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

Composición: Cada mL contiene 25 mg de Bevacizumab.

Forma farmacéutica: Solución para infusión

Indicaciones:

Carcinoma colorrectal metastásico (CCRM):

- Asociación en la quimioterapia a base de fluoro pirimidinas como tratamiento de primera línea en pacientes con carcinoma metastásico de colon o recto.

Carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM) avanzado, metastásico o recurrente:

- Bevacizumab agregado a quimioterapia basada en platino está indicado para el tratamiento de primera línea del CPNM no escamoso avanzado, metastásico o recurrente e irreseccable.
- Bevacizumab, en combinación con erlotinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con CPNM no escamoso avanzado, metastásico o recidivante e irreseccable 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 cervicouterino:

- Bevacizumab en asociación con quimioterapia basada en platinos (cisplatino) más paclitaxel o topotecán más paclitaxel, está indicado como tratamiento del carcinoma de cuello uterino persistente, recidivante o metastásico.

Cáncer epitelial de ovario:

- Bevacizumab, 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 citorreducción subóptima o no cirugía de citorreducción y estadio IV.

Contraindicaciones:

Contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a:

o Cualquier componente del producto;

o Productos obtenidos en células ováricas de hámster chino u otros anticuerpos recombinantes humanos o humanizados.

Bevacizumab está contraindicado en los pacientes con metástasis no tratadas en el sistema nervioso central (SNC).

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.

Perforaciones y fístulas gastrointestinales

Los pacientes pueden tener un mayor riesgo de desarrollar perforación gastrointestinal y perforación de la vesícula biliar cuando se tratan con bevacizumab. El proceso inflamatorio intraabdominal puede ser un factor de riesgo de perforaciones gastrointestinales en pacientes con carcinoma metastásico de colon o recto, por lo tanto, se debe tener precaución al tratar a estos pacientes. La radiación previa es un factor de riesgo de perforación GI en pacientes tratadas por cáncer de cuello uterino persistente, recurrente o metastásico con bevacizumab y todas las pacientes con perforación GI tenían antecedentes de radiación previa. La terapia debe suspenderse permanentemente en pacientes que desarrollan perforación gastrointestinal.

Fístulas GI-vaginales en el estudio GOG-0240

Los pacientes tratados por cáncer de cuello uterino persistente, recurrente o metastásico con bevacizumab tienen un mayor riesgo de fístulas entre la vagina y cualquier parte del tracto gastrointestinal (fístulas gastrointestinales-vaginales). La radiación previa es un

factor de riesgo importante para el desarrollo de fístulas GI- vaginales y todas las pacientes con fístulas GI-vaginales tenían un antecedente de radiación previa. La recurrencia del cáncer dentro del campo de radiación previa es un factor de riesgo adicional importante para el desarrollo de fístulas GI-vaginales.

Fístulas no gastrointestinales

Los pacientes pueden tener un mayor riesgo de desarrollar fístulas cuando reciben tratamiento con bevacizumab. Suspender bevacizumab de forma permanente en pacientes con fístula traqueoesofágica (TE) o cualquier fístula de grado 4 [US National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE v.3)]. Se dispone de información limitada sobre el uso continuado de bevacizumab en pacientes con otras fístulas. En casos de fístula interna que no surja en el tracto gastrointestinal, se debe considerar la interrupción de Bevacizumab.

Complicaciones en la cicatrización de heridas

Bevacizumab puede afectar negativamente el proceso de cicatrización de heridas. Se han notificado complicaciones graves en la cicatrización de heridas, incluidas complicaciones anastomóticas, con desenlace mortal. La terapia no debe iniciarse durante al menos 28 días después de una cirugía mayor o hasta que la herida quirúrgica haya cicatrizado por completo. En pacientes que experimentaron complicaciones en la cicatrización de heridas durante la terapia, el tratamiento debe suspenderse hasta que la herida esté completamente curada. La terapia debe suspenderse para la cirugía electiva.

Rara vez se han notificado casos de fascitis necrosante, incluidos casos mortales, en pacientes tratados con bevacizumab. Esta condición suele ser secundaria a complicaciones en la cicatrización de heridas, perforación gastrointestinal o formación de fístulas. El tratamiento con bevacizumab debe interrumpirse en pacientes que desarrollan fascitis necrosante y debe iniciarse de inmediato el tratamiento adecuado.

Hipertensión

Se observó una mayor incidencia de hipertensión en pacientes tratados con bevacizumab. Los datos de seguridad clínica sugieren que es probable que la incidencia de hipertensión dependa de la dosis. La hipertensión preexistente debe controlarse adecuadamente antes de iniciar el tratamiento con Bevacizumab. No hay información sobre el efecto de bevacizumab en pacientes con hipertensión no controlada al momento de iniciar la terapia. Generalmente se recomienda monitorear la presión arterial durante la terapia. En la mayoría de los casos, la hipertensión se controló adecuadamente con el tratamiento antihipertensivo estándar adecuado para la situación individual del paciente afectado. No se recomienda el uso de diuréticos para controlar la hipertensión en pacientes que reciben un régimen de quimioterapia basado en cisplatino. Bevacizumab debe suspenderse permanentemente si la hipertensión médicamente significativa no puede controlarse adecuadamente con terapia antihipertensiva, o si el paciente desarrolla una crisis hipertensiva o encefalopatía hipertensiva.

Síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES)

Ha habido informes raros de pacientes tratados con bevacizumab que desarrollan signos y síntomas compatibles con PRES, un trastorno neurológico raro, que puede presentarse con los siguientes signos y síntomas, entre otros: convulsiones, dolor de cabeza, estado mental alterado, alteración visual o trastornos corticales. ceguera, con o sin hipertensión asociada.

Un diagnóstico de PRES requiere confirmación mediante imágenes cerebrales, preferiblemente imágenes por resonancia magnética (IRM). En pacientes que desarrollen PRES, se recomienda el tratamiento de síntomas específicos, incluido el control de la hipertensión, junto con la suspensión de Bevacizumab. Se desconoce la seguridad de reiniciar la terapia con bevacizumab en pacientes que previamente experimentaron PRES.

Proteinuria

Los pacientes con antecedentes de hipertensión pueden tener un mayor riesgo de desarrollar proteinuria cuando se tratan con bevacizumab. Existe evidencia que sugiere que la proteinuria de todos los grados (US National Cancer Institute- Common Terminology Criteria for Adverse Events [NCI-CTCAE v.3]) puede estar relacionada con la dosis. Se recomienda monitorear la proteinuria mediante análisis de orina con tira reactiva antes de comenzar y durante la terapia. Proteinuria grado 4 (síndrome nefrótico) en hasta el 1,4 % de los pacientes tratados con bevacizumab.

La terapia debe suspenderse permanentemente en pacientes que desarrollen síndrome nefrótico (NCI-CTCAE v.3).

Tromboembolismo arterial

En ensayos clínicos, la incidencia de reacciones de tromboembolismo arterial, incluyendo accidentes cerebrovasculares (ACVs), ataques isquémicos transitorios (AITs) e infartos de miocardio (IMs), fue mayor en los pacientes que recibieron Bevacizumab en combinación con quimioterapia en comparación con aquellos que sólo recibieron quimioterapia.

Los pacientes tratados con Bevacizumab junto con quimioterapia que tengan antecedentes de tromboembolismo arterial, diabetes o sean mayores de 65 años tienen un riesgo aumentado de sufrir reacciones tromboembólicas arteriales durante el tratamiento. Se debe tener precaución cuando se traten estos pacientes con Bevacizumab. Se debe interrumpir permanentemente el tratamiento en los pacientes que sufran reacciones tromboembólicas arteriales.

Tromboembolismo venoso

Los pacientes pueden correr el riesgo de desarrollar reacciones tromboembólicas venosas, incluida la embolia pulmonar durante el tratamiento con bevacizumab. Los pacientes tratados por cáncer de cuello uterino persistente, recurrente o metastásico con bevacizumab pueden tener un mayor riesgo de eventos tromboembólicos venosos.

Bevacizumab debe suspenderse en pacientes con reacciones tromboembólicas potencialmente mortales (Grado 4), incluida la embolia pulmonar (NCI-CTCAE v.3). Los pacientes con reacciones tromboembólicas \leq Grado 3 deben ser monitoreados de cerca (NCI-CTCAE v.3).

Hemorragia

Los pacientes tratados con bevacizumab tienen un mayor riesgo de hemorragia, especialmente hemorragia asociada a tumores. Bevacizumab debe interrumpirse de forma permanente en pacientes que presenten hemorragia de grado 3 o 4 durante el tratamiento con bevacizumab (NCI-CTCAE v.3). Los pacientes con metástasis del SNC no tratadas se excluyeron de forma rutinaria de los ensayos clínicos con bevacizumab, según los procedimientos de imagen o los signos y síntomas. Por tanto, el riesgo de hemorragia del SNC en estos pacientes no se ha evaluado prospectivamente en ensayos clínicos aleatorizados. Se debe controlar a los pacientes para detectar signos y síntomas de hemorragia del SNC, y se debe suspender el tratamiento con Bevacizumab en casos de hemorragia intracraneal. No hay información sobre el perfil de seguridad de bevacizumab en pacientes con diátesis hemorrágica congénita, coagulopatía adquirida o en pacientes que reciben la dosis completa de anticoagulantes para el tratamiento de la tromboembolia antes de comenzar el tratamiento con bevacizumab, ya que dichos pacientes fueron excluidos de los ensayos clínicos. Por lo tanto, se debe tener precaución antes de iniciar la terapia en estos pacientes. Sin embargo, los pacientes que desarrollaron trombosis venosa mientras recibían la terapia no parecieron tener una mayor tasa de sangrado de grado 3 o superior cuando se trataron con una dosis completa de warfarina y bevacizumab de forma concomitante. (NCI-CTCAE v.3).

Hemorragia pulmonar/hemoptisis

Los pacientes con cáncer de pulmón no microcítico tratados con Bevacizumab pueden tener riesgo de hemorragia pulmonar/hemoptisis grave, en algunos casos mortal. Los pacientes con hemorragia pulmonar/hemoptisis reciente (> 2,5 ml de sangre roja) no deben ser tratados con Bevacizumab.

Aneurismas y disecciones arteriales

El uso de inhibidores de la vía 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 ensayos clínicos se informaron reacciones compatibles con CHF. Los hallazgos variaron desde disminuciones asintomáticas en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo hasta insuficiencia cardíaca congestiva sintomática, que requirió tratamiento u hospitalización. Se debe tener precaución al tratar con bevacizumab a pacientes con enfermedad cardiovascular clínicamente significativa, como enfermedad arterial coronaria preexistente o insuficiencia cardíaca congestiva. La mayoría de los pacientes que experimentaron ICC tenían cáncer de mama metastásico y habían recibido tratamiento previo con antraciclinas, radioterapia previa en la pared torácica izquierda u otros factores de riesgo de ICC. En pacientes en AVF3694g que recibieron tratamiento con antraciclinas y que no habían recibido antraciclinas antes, no se observó un aumento en la incidencia de ICC de todos los grados en el grupo de antraciclina + bevacizumab en comparación con el tratamiento solo con antraciclinas. Las reacciones de ICC de grado 3 o superior fueron

algo más frecuentes entre los pacientes que recibieron bevacizumab en combinación con quimioterapia que entre los pacientes que recibieron quimioterapia sola. Esto es consistente con los resultados en pacientes en otros estudios de cáncer de mama metastásico que no recibieron tratamiento concomitante con antraciclinas (NCI-CTCAE v.3).

Neutropenia e infecciones

Se han observado mayores tasas de neutropenia grave, neutropenia febril o infección con o sin neutropenia grave (incluidas algunas muertes) en pacientes tratados con algunos regímenes de quimioterapia mielotóxica más bevacizumab en comparación con la quimioterapia sola. Esto se ha observado principalmente en combinación con terapias basadas en platino o taxanos en el tratamiento de NSCLC, mBC y en combinación con paclitaxel y topotecan en cáncer de cuello uterino persistente, recurrente o metastásico.

Reacciones de hipersensibilidad/reacciones a la perfusión

Los pacientes pueden correr el riesgo de desarrollar reacciones de hipersensibilidad a la perfusión. Se recomienda una estrecha observación del paciente durante y después de la administración de bevacizumab como se espera para cualquier infusión de un anticuerpo monoclonal humanizado terapéutico. Si ocurre una reacción, se debe suspender la infusión y se deben administrar las terapias médicas apropiadas. No se justifica una premedicación sistemática.

Osteonecrosis de la mandíbula (ONM)

Se han notificado casos de ONM en pacientes con cáncer 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 tener precaución cuando se administran bevacizumab y bisfosfonatos intravenosos de forma simultánea o secuencial. Los procedimientos dentales invasivos también son un factor de riesgo identificado. Se debe considerar un examen dental y una odontología preventiva adecuada antes de iniciar el tratamiento con Bevacizumab. En pacientes que hayan recibido o estén recibiendo bisfosfonatos intravenosos, se deben evitar, en la medida de lo posible, los procedimientos dentales invasivos.

Uso intravítreo

Bevacizumab no está formulado para uso intravítreo.

Trastornos oculares

Se han notificado casos individuales y grupos de reacciones adversas oculares graves tras el uso intravítreo no aprobado de bevacizumab compuesto de viales aprobados para administración intravenosa en pacientes con cáncer. Estas reacciones incluyeron endoftalmítis infecciosa, inflamación intraocular como endoftalmítis estéril, uveítis y vitritis, desprendimiento de retina, desgarro del epitelio pigmentario de la retina, aumento de la presión intraocular, hemorragia intraocular como hemorragia vítrea o hemorragia retiniana y hemorragia conjuntival. Algunas de estas reacciones han resultado en varios grados de pérdida visual, incluida la ceguera permanente.

Efectos sistémicos después del uso intravítreo

Se ha demostrado una reducción de la concentración de VEGF circulante después de la terapia anti-VEGF intravítrea. Se han notificado reacciones adversas sistémicas, incluidas hemorragias no oculares y reacciones tromboembólicas arteriales, tras la inyección intravítrea de inhibidores del VEGF.

Insuficiencia ovárica/fertilidad

Bevacizumab puede afectar a la fertilidad femenina. Por lo tanto, las estrategias de preservación de la fertilidad deben discutirse con las mujeres en edad fértil antes de comenzar el tratamiento con bevacizumab. contenido de sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por vial, es decir, esencialmente “exento de sodio”. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efecto de los agentes antineoplásicos sobre la farmacocinética de bevacizumab

No se observó ninguna interacción clínicamente relevante de la quimioterapia administrada conjuntamente con la farmacocinética de bevacizumab según los resultados de los análisis farmacocinéticos poblacionales. No hubo diferencias estadísticamente significativas ni clínicamente relevantes en el aclaramiento de bevacizumab en pacientes que recibieron monoterapia con bevacizumab en comparación con pacientes que recibieron bevacizumab en combinación con interferón alfa-2a o quimioterapias (IFL, 5-FU/LV, carboplatino/paclitaxel, capecitabina, doxorubicina o cisplatino/ gemcitabina).

Efecto de bevacizumab sobre la farmacocinética de otros agentes antineoplásicos

No se observó ninguna interacción clínicamente relevante de bevacizumab en la farmacocinética de coadministrar interferón alfa 2a, erlotinib (y su metabolito activo OSI-420), o las quimioterapias irinotecán (y sumetabolito activo SN38), capecitabina, oxaliplatino (determinado por la medición de platino libre y total) y cisplatino. No se pueden sacar conclusiones sobre el impacto de bevacizumab en la farmacocinética de gemcitabina.

Combinación de bevacizumab y sunitinib malato

En dos ensayos clínicos de carcinoma metastásico de células renales, se notificó anemia hemolítica microangiopática (MAHA) en 7 de 19 pacientes tratados con una combinación de bevacizumab (10 mg/kg cada dos semanas) y malato de sunitinib (50 mg diarios). MAHA es un trastorno hemolítico que puede presentarse con fragmentación de glóbulos rojos, anemia y trombocitopenia. Además, en algunos de estos pacientes se observaron hipertensión (incluyendo crisis hipertensivas), creatinina elevada y síntomas neurológicos.

Todos estos hallazgos fueron reversibles tras la interrupción de bevacizumab y sunitinib malato (ver Hipertensión, Proteinuria, PRES en el apartado 4.4).

Combinación con terapias basadas en platino o taxanos

Se han observado tasas aumentadas de neutropenia grave, neutropenia febril o infección con o sin neutropenia grave (incluidas algunas muertes) principalmente en pacientes tratados con terapias basadas en platino o taxanos en el tratamiento de NSCLC y mBC.

Radioterapia

No se ha establecido la seguridad y eficacia de la administración concomitante de radioterapia y bevacizumab.

Anticuerpos monoclonales de EGFR en combinación con regímenes de quimioterapia con bevacizumab

No se han realizado estudios de interacción. No se deben administrar anticuerpos monoclonales EGFR para el tratamiento de mCRC en combinación con quimioterapia que contiene bevacizumab. Los resultados de los estudios aleatorizados de fase III, PACCE y CAIRO-2, en pacientes con mCRC sugieren que el uso de anticuerpos monoclonales anti-EGFR panitumumab y cetuximab, respectivamente, en combinación con bevacizumab más quimioterapia, se asocia con una menor supervivencia libre de progresión (PFS) y/o supervivencia general (OS), y con mayor toxicidad en comparación con bevacizumab más quimioterapia sola.

Interacciones:

Efectos de BAVIZU® sobre Otros Fármacos No se observó efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de irinotecan o de su metabolito activo SN38, interferón alfa, carboplatino o paclitaxel cuando BAVIZU® fue administrado en combinación con estos fármacos; sin embargo, 3 de los 8 pacientes que recibieron BAVIZU® con paclitaxel y carboplatino tuvieron menor exposición a paclitaxel luego de cuatro ciclos de tratamiento (en el Día 63) que aquellos en el Día 0, mientras que los pacientes que recibieron paclitaxel y carboplatino solo tuvieron una mayor exposición a paclitaxel en el Día 63 que en el Día 0.

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 la terapia 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 comunes ($\geq 1/10$); comunes ($\geq 1/100$ y $< 1/10$); poco comunes ($\geq 1/1,000$ y $< 1/100$); raras ($\geq 1/10,000$ y $< 1/1,000$); 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 éstas tenían una relación causal con Bevacizumab a través de:

- incidencias relativas observadas entre los brazos de tratamiento del ensayo clínico (al menos con una diferencia del 10% de reacciones NCI-CTCAE
- de Grado 1-5 o al menos con una diferencia del 2% de reacciones NCI-CTCAE de Grado 3-5)
- estudios de seguridad post-autorización,
- la notificación espontánea, • los estudios epidemiológicos/no intervencionales o los estudios 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 acontecimientos adversos con al menos una diferencia del 2% en comparación con el brazo 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 poscomercialización, según corresponda. La información detallada sobre estas reacciones posteriores a la comercialización se muestra en la Tabla 3.

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 ^{a,d} , Celulitis, Infección, Infección en el tracto urinario		Fascitis necrosante ^a		
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,d}		Shock anafiláctico		
Trastornos Del metabolismo y de la nutrición	Anorexia, Hipomagnesemia, Hiponatremia	Deshidratación				
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía sensorial periférica ^b , Disartria, Cefalea, Dispepsia	Accidente cerebrovascular, Síncope, Somnolencia		Síndrome de encefalopatía posterior reversible ^{a,b,d}	Encefalopatía hipertensiva ^a	
Trastornos oculares	Trastorno ocular, Lagrimeo aumentado					
Trastornos cardíacos		Insuficiencia cardíaca congestiva ^{a,d} , Taquicardia supraventricular				
Trastornos vasculares	Hipertensión ^{a,d} , Tromboembolismo (venoso) ^{a,d}	Tromboembolismo (arterial) ^{a,c} , Hemorragia ^{a,d}				Microangiopatía renal trombótica ^{a,b}
		Trombosis Venosa profunda				Aneurismas y disecciones arteriales
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea, Rinitis, Epistaxis, Tos	Hemorragia pulmonar/ ^{a,d} , Hemoptisis ^{b,c} , 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 ^{a,d} , Perforación intestinal lée, Obstrucción intestinal, Fístulas rectovaginales ^{a,e} , Trastorno gastrointestinal, Proctalgia				Úlcera gastrointestinal ^a
Trastornos hepato biliares						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 eritrosesialia palmo plantar				
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia, Mialgia	Fístula ^{a,d} , Debilidad, muscular, Dolor de espalda				Osteonecrosis de la mandíbula ^a , Osteonecrosis no mandibular ^{a,7}
Trastornos renales y urinarios	Proteinuria ^{a,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 más información, 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 de referencia de MedDRA (Diccionario Médico para Actividades Regulatorias). Este conjunto de términos médicos puede implicar la misma fisiopatología subyacente (ej., agrupación de reacciones tromboembólicas arteriales incluyendo accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, accidente isquémico transitorio y otras reacciones tromboembólicas arteriales).

^c Basado en un subestudio del NSAB² C-08 con 295 pacientes.

^d Para obtener información adicional, consulte más adelante en la sección "Información adicional sobre reacciones adversas graves seleccionadas".

^e Las Fístulas recto-vaginales son las fístulas más frecuentes en la categoría de fístula GI-vaginal.

⁷ Observado sólo en población pediátrica

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, Absceso ^{a,h} , Celulitis, Infección, Infección en el tracto urinario				Fascitis necrosante ^a
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}		Shock anafiláctico		
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 ^e
Trastornos cardíacos		Insuficiencia cardíaca congestiva ^b , Taquicardia supraventricular				
Trastornos vasculares	Hipertensión ^{a,h}	Tromboembolismo (arterial) ^{a,b} , Hemorragia ^{a,b}				Microangiopatía renal trombótica ^{a,c} , Aneurismas y
		,Tromboembolismo (venoso) ^{a,b} , Trombosis Venosa profunda				disecciones arteriales
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Hemorragia pulmonar/ Hemoptisis ^{a,b} , Embolia Pulmonar, Epistaxis, Disnea, Hipoxia				Hipertensión pulmonar ^a , Perforación del tabique nasal
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, Náuseas, Vómitos, Dolor abdominal	Perforación Intestinal, Ileo, Obstrucción intestinal, Fístulas Rectovaginales ^{c,d} , Trastorno gastrointestinal, Estomatitis, Proctalgi				Perforación gastrointestinal ^{a,b} , Úlcera gastrointestinal ^a , Hemorragia rectal
Trastornos hepatobiliares						Perforación de la vesícula biliar ^{a,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} , Artralgia, Mialgia Debilidad, muscular Dolor de espalda				Osteonecrosis de la mandíbula ^{a,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,b}
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 acontecimientos adversos con una diferencia del 2% en comparación con el brazo de control en los estudios clínicos para reacciones NCICTCAE 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 brazo de control. La Tabla 2 también incluye las reacciones adversas clínicamente significativas que se observaron sólo 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 incluidos 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 de referencia de MedDRA (Diccionario Médico para Actividades Regulatorias).

Este conjunto de términos médicos puede implicar la misma fisiopatología subyacente (ej., las reacciones tromboembólicas arteriales incluyen accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, accidente isquémico transitorio y otras reacciones tromboembólicas arteriales).

^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 GI-vaginal.

Descripción de reacciones adversas graves seleccionadas

Perforaciones y fístulas gastrointestinales (GI)

Bevacizumab se ha asociado con casos graves de perforación gastrointestinal.

Se han notificado perforaciones gastrointestinales en ensayos clínicos con una incidencia de menos del 1 % en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico no escamoso y cáncer de mama metastásico, hasta un 2,0 % en pacientes con cáncer de células renales metastásico, glioblastoma o cáncer de ovario recién diagnosticado. cáncer, y hasta el 2,7% (incluyendo fístula gastrointestinal y absceso) en pacientes con cáncer colorrectal metastásico. Se observaron casos de perforación gastrointestinal en pacientes con glioblastoma recurrente.

A partir de un ensayo clínico en pacientes con cáncer de cuello uterino persistente, recurrente o metastásico (estudio GOG-0240), se informaron perforaciones gastrointestinales (de todos los grados) en el 3,2 % de los pacientes, todos los cuales tenían antecedentes de radiación pélvica previa.

La ocurrencia de esos eventos varió en tipo y gravedad, desde aire libre visto en la radiografía simple de abdomen, que se resolvió sin tratamiento, hasta perforación intestinal con absceso abdominal y desenlace fatal. En algunos casos había inflamación intraabdominal subyacente, ya sea por enfermedad de úlcera gástrica, necrosis tumoral, diverticulitis o colitis asociada a la quimioterapia. No se ha determinado si existe una relación causal entre el proceso inflamatorio intraperitoneal y la perforación gastrointestinal y bevacizumab.

Se informó un desenlace fatal en aproximadamente un tercio de los casos graves de perforaciones gastrointestinales, lo que representa entre el 0,2 % y el 1 % de todos los pacientes tratados con bevacizumab.

En los ensayos clínicos de bevacizumab, se informaron fístulas gastrointestinales (de todos los grados) con una incidencia de hasta el 2 % en pacientes con cáncer colorrectal metastásico y cáncer de ovario, pero también se informaron con menos frecuencia en pacientes con otros tipos de cáncer.

En un ensayo de pacientes con cáncer de cuello uterino persistente, recurrente o metastásico, la incidencia de fístulas GI- vaginales fue del 8,3 % en pacientes tratadas con bevacizumab y del 0,9 % en pacientes de control, todas las cuales tenían antecedentes de radiación pélvica previa. La frecuencia de fístulas GI-vaginales en el grupo tratado con bevacizumab + quimioterapia fue mayor en pacientes con recurrencia dentro del campo de radiación previa (16,7 %) en comparación con pacientes sin radiación previa y/o sin recurrencia dentro del campo de radiación previa (3,6%). Las frecuencias correspondientes en el grupo de control que recibió quimioterapia sola fueron del 1,1 % frente al 0,8 %, respectivamente. Los pacientes que desarrollan fístulas Gastrointestinales - vaginales también pueden tener obstrucciones intestinales y requerir intervención quirúrgica, así como ostomías de derivación.

Fístulas no gastrointestinales

El uso de bevacizumab se ha asociado con casos graves de fístulas, incluidas reacciones con resultado de muerte.

A partir de un ensayo clínico en pacientes con cáncer de cuello uterino persistente, recurrente o metastásico (GOG-240), se informó que el 1,8 % de los pacientes tratados con bevacizumab y el 1,4 % de los pacientes de control habían tenido problemas del tracto genital femenino, vesical o vaginal no gastrointestinal.

Se observaron informes poco frecuentes ($\geq 0,1\%$ a $< 1\%$) de fístulas que involucran áreas del cuerpo distintas del tracto gastrointestinal (p. ej., fístulas broncopleurales y biliares) en varias indicaciones. También se han notificado fístulas en la experiencia posterior a la comercialización.

Se informaron reacciones en varios puntos temporales durante el tratamiento que van desde una semana hasta más de 1 año desde el inicio de bevacizumab, y la mayoría de las reacciones ocurrieron dentro de los primeros 6 meses de terapia.

Cicatrización de la herida

Debido a que bevacizumab puede afectar negativamente la cicatrización de heridas, los pacientes que se sometieron a una cirugía mayor en los últimos 28 días fueron excluidos de la participación en los ensayos clínicos de fase III.

En los ensayos clínicos de carcinoma metastásico de colon o recto, no se observó un mayor riesgo de sangrado postoperatorio o complicaciones en la cicatrización de heridas en pacientes que se sometieron a una cirugía mayor entre 28 y 60 días antes de comenzar con bevacizumab. Se observó un aumento en la incidencia de hemorragia posoperatoria o complicaciones de cicatrización de heridas que ocurrieron dentro de los 60 días posteriores a una cirugía mayor si el paciente estaba siendo tratado con bevacizumab en el momento de la cirugía. La incidencia varió entre el 10% (4/40) y el 20% (3/15).

Se han informado complicaciones graves en la cicatrización de heridas, incluidas complicaciones anastomóticas, algunas de las cuales tuvieron un desenlace fatal.

En ensayos de cáncer de mama metastásico y localmente recurrente, se observaron complicaciones de cicatrización de heridas de grado 3-5 en hasta el 1,1 % de los pacientes que recibieron bevacizumab en comparación con hasta el 0,9 % de los pacientes en los brazos de control (NCI-CTCAE v.3).

En un estudio de pacientes con recurrencia de glioma (AVF3708g), la incidencia de complicaciones en la cicatrización de heridas (incluida la dehiscencia de la herida de craneotomía y la pérdida de líquido cefalorraquídeo) fue del 3,6 % en el grupo de bevacizumab solo y del 1,3 % en el grupo de bevacizumab combinado con irinotecán.

En un ensayo clínico en pacientes con glioblastoma recién diagnosticado (estudio BO21990), la incidencia de complicaciones en la cicatrización de heridas de grado 3 a 5 (incluidas las complicaciones después de la craneotomía) fue del 3,3 % (bevacizumab combinado con radioterapia y quimioterapia) y del 1,6 % (radioterapia y quimioterapia), respectivamente.

Hipertensión

La incidencia general de hipertensión (todos los grados) osciló hasta el 42,1 % en los brazos que contenían bevacizumab en comparación con hasta el 14 % en los brazos de control. La incidencia general de hipertensión de grado 3 y 4 según el NCI-CTC en pacientes que recibieron bevacizumab osciló entre el 0,4 % y el 17,9 %.

Se produjo hipertensión de grado 4 (crisis hipertensiva) en hasta el 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 Avastin 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 Grado 3 se produjo en el 60,0% de los pacientes tratados con Avastin 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, como inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, diuréticos y bloqueadores de los canales de calcio. Se han notificado casos muy raros de encefalopatía hipertensiva, algunos de los cuales fueron mortales.

El riesgo de hipertensión asociada a bevacizumab no se correlacionó con las características basales de los pacientes, la enfermedad subyacente o la terapia concomitante.

Síndrome de encefalopatía posterior reversible

Ha habido informes raros de pacientes tratados con bevacizumab que desarrollan signos y síntomas compatibles con PRES, un trastorno neurológico raro. La presentación puede incluir convulsiones, dolor de cabeza, estado mental alterado, alteración visual o ceguera cortical, con o sin hipertensión asociada. La presentación clínica de PRES a menudo es inespecífica y, por lo tanto, el diagnóstico de PRES requiere confirmación mediante imágenes cerebrales, preferiblemente resonancia magnética.

En pacientes que desarrollen PRES, se recomienda el reconocimiento temprano de los síntomas con el tratamiento inmediato desintomas específicos, incluido el control de la hipertensión (si se asocia con hipertensión grave no controlada), además de la

interrupción del tratamiento con bevacizumab. Se desconoce la seguridad de reiniciar la terapia con bevacizumab en pacientes que previamente experimentaron PRES.

En un estudio clínico (un estudio de fase III multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de carboplatino y gemcitabina en combinación con bevacizumab en pacientes con cáncer de ovario, peritoneal primario o de las trompas de Falopio recurrente sensible al platino), 2 casos de PRES tuvieron sido reportado (0.8%).

Los síntomas generalmente se resuelven o mejoran en unos días, aunque algunos pacientes han experimentado algunas secuelas neurológicas. Se desconoce la seguridad de reiniciar la terapia con bevacizumab en pacientes que previamente experimentaron PRES.

Proteinuria

En ensayos clínicos, se ha informado proteinuria dentro del rango de 0,7% a 38% de los pacientes que reciben bevacizumab.

La proteinuria varió en gravedad desde trazas de proteinuria clínicamente asintomática y transitoria hasta síndrome nefrótico, siendo la gran mayoría proteinuria de grado 1 (NCI-CTCAE v.3). Se notificó proteinuria de grado 3 en hasta el 8,1 % de los pacientes tratados. Se observó proteinuria de grado 4 (síndrome nefrótico) en hasta el 1,4 % de los pacientes tratados. Los pacientes con antecedentes de hipertensión pueden tener un mayor riesgo de desarrollar proteinuria cuando se tratan con bevacizumab. Hay evidencia que sugiere que la proteinuria de grado 1 puede estar relacionada con la dosis. Se recomienda realizar pruebas de proteinuria antes de iniciar el tratamiento con bevacizumab. En la mayoría de los ensayos clínicos, los niveles de proteína en la orina de ≥ 2 g/24 h llevaron a la suspensión de bevacizumab hasta la recuperación a < 2 g/24 h.

Hemorragia

En ensayos clínicos en todas las indicaciones, la incidencia general de reacciones hemorrágicas de grado 3-5 de NCI-CTCAE v.3 osciló entre el 0,4 % y el 6,9 % en los pacientes tratados con bevacizumab, en comparación con hasta el 4,5 % de los pacientes en el grupo de control con quimioterapia.

Las reacciones hemorrágicas que se observaron en los ensayos clínicos fueron predominantemente hemorragias asociadas a tumores (ver a continuación) y hemorragias mucocutáneas menores (p. ej., epistaxis).

Hemorragia asociada a tumor

Se ha observado hemorragia/hemoptisis pulmonar mayor o masiva principalmente en ensayos en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC).

Los posibles factores de riesgo incluyen histología de células escamosas, tratamiento con sustancias antirreumáticas/antiinflamatorias, tratamiento con anticoagulantes, radioterapia previa, terapia con bevacizumab, antecedentes médicos de aterosclerosis, ubicación central del tumor y cavitación de los tumores antes o durante la terapia. Las

únicas variables que mostraron correlaciones estadísticamente significativas con el sangrado fueron la terapia con bevacizumab y la histología de células escamosas. Los pacientes con NSCLC de histología de células escamosas conocida o tipo de células mixtas con histología predominante de células escamosas se excluyeron de los ensayos posteriores de fase III, mientras que se incluyeron pacientes con histología tumoral desconocida.

En pacientes con NSCLC excluyendo la histología predominantemente escamosa, se observaron reacciones de todos los Grados con una frecuencia de hasta el 9 % cuando se trataron 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 % con quimioterapia sola (NCI-CTCAE v.3). La hemorragia/hemoptisis pulmonar mayor o masiva puede ocurrir repentinamente y hasta dos tercios de las hemorragias pulmonares graves tuvieron un desenlace fatal.

Se han notificado hemorragias gastrointestinales, incluido sangrado rectal y melena en pacientes con cáncer colorrectal, y se han evaluado como hemorragias asociadas a tumores.

La hemorragia asociada al tumor también se observó en raras ocasiones en otros tipos y ubicaciones de tumores, incluidos los casos de hemorragia en el sistema nervioso central (SNC) en pacientes con metástasis en el SNC.

La incidencia de hemorragia del SNC en pacientes con metástasis del SNC no tratadas que reciben bevacizumab no se ha evaluado prospectivamente en ensayos clínicos aleatorizados. En un análisis retrospectivo exploratorio de los datos de 13 ensayos aleatorizados completados en pacientes con varios tipos de tumores, 3 pacientes de 91 (3,3 %) con metástasis cerebrales experimentaron hemorragia del SNC (todos Grado 4) cuando recibieron tratamiento con bevacizumab, en comparación con 1 caso (Grado 5) de 96 pacientes (1 %) que no estuvieron expuestos a bevacizumab. En dos estudios posteriores en pacientes con metástasis cerebrales tratadas (que incluyeron alrededor de 800 pacientes), se notificó un caso de hemorragia del SNC de grado 2 en 83 sujetos tratados con bevacizumab (1,2 %) en el momento del análisis de seguridad provisional (NCICTCAE v. 3).

La hemorragia intracraneal puede ocurrir en pacientes con glioblastoma recurrente.

En el estudio AVF3708g, la incidencia de hemorragia del SNC en pacientes que recibieron bevacizumab solo en comparación con pacientes que recibieron bevacizumab en combinación con irinotecán fue del 2,4 % (2/84) (hemorragia de grado 1) frente al 3,8% (3/79) (grados 1, 2 y 4), por separado.

En todos los ensayos clínicos, se ha observado hemorragia mucocutánea en hasta el 50 % de los pacientes tratados con bevacizumab. Estos fueron más comúnmente epistaxis de Grado 1 de NCI-CTCAE v.3 que duraron menos de 5 minutos, se resolvieron sin intervención médica y no requirieron ningún cambio en el régimen de tratamiento con

bevacizumab. Los datos de seguridad clínica sugieren que la incidencia de hemorragia mucocutánea menor (p. ej., epistaxis) puede depender de la dosis.

También ha habido reacciones menos frecuentes de hemorragia mucocutánea menor en otras localizaciones, como sangrado gingival o sangrado vaginal.

Tromboembolismo

Tromboembolismo arterial: Se observó una mayor incidencia de reacciones tromboembólicas arteriales en pacientes tratados con bevacizumab en todas las indicaciones, incluidos accidentes cerebrovasculares, infarto de miocardio, ataques isquémicos transitorios y otras reacciones tromboembólicas arteriales.

En los ensayos clínicos, la incidencia general de reacciones tromboembólicas arteriales osciló hasta el 5,9 % en los brazos que contenían bevacizumab en comparación con hasta el 1,7 % en los brazos de control de quimioterapia. Se informó un desenlace fatal en el 0,8 % de los pacientes que recibieron bevacizumab en comparación con el 0,5 % en los pacientes que recibieron quimioterapia sola. Se informaron accidentes cerebrovasculares (incluidos ataques isquémicos transitorios) en hasta el 2,3 % de los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con quimioterapia en comparación con hasta 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 evaluó bevacizumab en combinación con 5-fluorouracilo/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 % (11/100) de los pacientes en comparación con el 5,8 % (6/104) en el grupo de control con quimioterapia.

En el ensayo clínico no controlado AVF3708g, la incidencia de tromboembolismo arterial fue del 6,3 % (5/79) frente al 4,8 % (4/84) en pacientes con glioblastoma recurrente que recibieron la combinación de irinotecán en comparación con irinotecán solo, respectivamente.

Tromboembolismo venoso: La incidencia de reacciones tromboembólicas venosas en los ensayos clínicos fue similar en los pacientes que recibieron bevacizumab en combinación con quimioterapia en comparación con los que recibieron quimioterapia de control sola. Las reacciones tromboembólicas venosas incluyen trombosis venosa profunda, embolia pulmonar y tromboflebitis.

En los ensayos clínicos para todas las indicaciones, la incidencia general de reacciones tromboembólicas venosas osciló entre el 2,8 % y el 17,3 % de los pacientes tratados con bevacizumab en comparación con el 3,2 % y el 15,6 % en los grupos de control.

Se han notificado reacciones tromboembólicas venosas de grado 3-5 (NCI-CTCAE v.3) en hasta el 7,8 % de los pacientes tratados con quimioterapia más bevacizumab en comparación con hasta el 4,9 % de los pacientes tratados con quimioterapia sola (en todas las indicaciones, excluyendo las persistentes y recurrentes) o cáncer de cuello uterino metastásico).

A partir de un ensayo clínico en pacientes con cáncer de cuello uterino persistente, recurrente o metastásico (estudio GOG-0240), se informaron eventos tromboembólicos venosos de grado 3-5 en hasta el 10,6 % de los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con paclitaxel y cisplatino en comparación con hasta el 5,4% de los pacientes tratados con paclitaxel y cisplatino.

En el estudio clínico BO21990, las incidencias de tromboembolismo venoso de grado 3-5 fueron del 7,6 % frente al 8,0 % en pacientes con glioblastoma recién diagnosticado que recibieron este producto en combinación con quimiorradioterapia en comparación con quimiorradioterapia sola.

Los pacientes que han experimentado una reacción tromboembólica venosa pueden tener un mayor riesgo de recurrencia si reciben bevacizumab en combinación con quimioterapia en lugar de quimioterapia sola.

Insuficiencia cardíaca congestiva (CHF)

En ensayos clínicos con bevacizumab, se observó insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) en todas las indicaciones de cáncer estudiadas hasta la fecha, pero ocurrió predominantemente en pacientes con cáncer de mama metastásico. En cinco ensayos de fase III (AVF2119g, E2100, BO17708, AVF3694g y AVF3693g) en pacientes con cáncer de mama metastásico, se notificó ICC de grado 3 (NCI-CTCAE v.3) o superior en hasta el 3,5 % de los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con quimioterapia en comparación con hasta el 0,9 % en los brazos de control. Para los pacientes en el estudio AVF3694g que recibieron antraciclinas concomitantemente con bevacizumab, las incidencias de ICC de grado 3 o superior para los respectivos brazos de bevacizumab y control fueron similares a las de los otros estudios en cáncer de mama metastásico: 2,9 % en el brazo de antraciclina + bevacizumab y 0 % en el brazo de antraciclina + placebo. Además, en el ensayo AVF3694g las incidencias de ICC de cualquier Grado fueron similares entre el brazo de antraciclina + Avastin (6,2%) y el de antraciclina + placebo (6,0%).

La mayoría de los pacientes que desarrollaron ICC durante los ensayos de mBC mostraron una mejora de los síntomas y/o de la función ventricular izquierda después del tratamiento médico adecuado.

En la mayoría de los ensayos clínicos de bevacizumab, se excluyeron los pacientes con ICC preexistente de NYHA (New York Heart Association) II-IV, por lo tanto, no hay información disponible sobre el riesgo de ICC en esta población.

La exposición previa a antraciclinas y/o la radiación previa a la pared torácica pueden ser posibles factores de riesgo para el desarrollo de CHF.

Se ha observado una mayor incidencia de ICC en un ensayo clínico de pacientes con linfoma difuso de células B grandes cuando reciben 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. Si bien la incidencia de CHF fue, en ambos brazos, superior a la observada previamente para la terapia con doxorubicina, la tasa fue mayor en el brazo de R-CHOP más bevacizumab. Estos resultados sugieren que se debe considerar una estrecha observación clínica con evaluaciones cardíacas apropiadas para los pacientes expuestos a dosis acumuladas de doxorubicina superiores a 300 mg/m² cuando se combina con bevacizumab.

Reacciones de hipersensibilidad/reacciones a la perfusión

En algunos ensayos clínicos, se notificaron reacciones anafilácticas y de tipo anafilactoide con mayor frecuencia en pacientes recibiendo bevacizumab en combinación con quimioterapia que con quimioterapia sola. La incidencia de estas reacciones en algunos ensayos clínicos de bevacizumab es frecuente (hasta un 5 % en pacientes tratados con bevacizumab).

Infecciones

A partir de un ensayo clínico en pacientes con cáncer de cuello uterino persistente, recurrente o metastásico (estudio GOG-0240), se informaron infecciones de grado 3-5 en hasta el 24 % de los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con paclitaxel y topotecán en comparación con hasta 13% de los pacientes tratados con paclitaxel y topotecan.

En un estudio clínico de fase III multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en el tratamiento de glioblastoma recién diagnosticado (BO21990), las incidencias de infección de todos los Grados y Grados 3-5 fueron 54,4 % y 12,8 % en pacientes con bevacizumab combinado con quimiorradioterapia, en comparación con el 39,1 % y el 7,8 % en el grupo de quimiorradioterapia sola, respectivamente Insuficiencia ovárica/fertilidad.

En NSABP C-08, un ensayo de fase III de bevacizumab en el tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de colon, la incidencia de nuevos casos de insuficiencia ovárica, definida como amenorrea que dura 3 o más meses, nivel de FSH \geq 30 mUI/ ml y suero negativo La prueba de embarazo β -HCG se ha evaluado en 295 mujeres premenopáusicas. Se informaron nuevos casos de insuficiencia ovárica en el 2,6 % de las pacientes del grupo mFOLFOX-6 en comparación con el 39 % en el grupo mFOLFOX-6 + bevacizumab. Después de interrumpir el tratamiento con bevacizumab, la función ovárica se recuperó en el 86,2 % de estas mujeres evaluables. Se desconocen los efectos a largo plazo del tratamiento con bevacizumab sobre 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 ensayos clínicos, se produjeron las siguientes anomalías de laboratorio de grado 3 y 4 (NCI-CTCAE v.3) en pacientes tratados con bevacizumab con al menos una diferencia del 2 % en comparación con los grupos de control correspondientes: hiperglucemia, disminución de la hemoglobina, hipopotasemia, hiponatremia, disminución recuento de glóbulos blancos, PT prolongado (tiempo de coagulación), aumento del índice internacional normalizado (INR).

Los ensayos clínicos han demostrado que los aumentos transitorios de la creatinina sérica (que oscilan entre 1,5 y 1,9 veces el nivel inicial), con o sin proteinuria, están asociados con el uso de bevacizumab. El aumento observado en 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 ensayos clínicos aleatorizados, la edad > 65 años se asoció con un mayor riesgo de desarrollar reacciones tromboembólicas arteriales, incluidos accidentes cerebrovasculares (ACV), ataques isquémicos transitorios (AIT) e infartos de miocardio (IM). Otras reacciones observadas con mayor frecuencia en pacientes mayores de 65 años fueron leucopenia y trombocitopenia Grado 3-4 (NCI-CTCAE v.3); y todos los Grados neutropenia, diarrea, náuseas, dolor de cabeza y fatiga en comparación con los ≤ 65 años cuando fueron tratados con bevacizumab (ver las secciones 4.4 y 4.8 bajo Tromboembolismo). En un ensayo clínico, la incidencia de hipertensión de grado ≥ 3 fue dos veces mayor en pacientes mayores de 65 años que en el grupo de edad más joven (<65 años). En un estudio de pacientes con cáncer de ovario recurrente resistente al platino, alopecia, inflamación de la mucosa, neuropatía sensorial periférica, proteinuria e hipertensión y aparecieron con una tasa de al menos un 5% superior en el brazo QT+BV para pacientes tratados con bevacizumab ≥ 65 años en comparación con pacientes tratados con bevacizumab < 65 años.

En un ensayo clínico en cáncer colorrectal metastásico (estudio AVF2107), no se observó un aumento en la incidencia de otras reacciones, incluyendo perforación gastrointestinal, complicaciones de cicatrización de heridas, insuficiencia cardíaca congestiva y hemorragia en pacientes de edad avanzada (> 65 años) que recibieron bevacizumab en comparación con los ≤ 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 agregado a la radioterapia (RT) posoperatoria con temozolomida concomitante y adyuvante en pacientes pediátricos con glioma de alto grado supratentorial, infratentorial, cerebeloso o peduncular recién diagnosticado, el perfil

de seguridad fue comparable al observado en otros tipos de tumores en adultos tratados con bevacizumab.

En el estudio BO20924 de bevacizumab con el tratamiento estándar actual en rhabdomyosarcoma y sarcoma de tejidos blandos no rhabdomyosarcoma, el perfil de seguridad de los niños tratados con bevacizumab fue comparable al observado en adultos tratados con bevacizumab.

Bevacizumab no está aprobado para su uso en pacientes menores de 18 años. En informes publicados en la literatura, se han observado casos de osteonecrosis no mandibular en pacientes menores de 18 años tratados con bevacizumab. 1.1 Experiencia posterior a la comercialización

Tabla 3. Reacciones adversas notificadas en el entorno posterior a la comercialización.

Sistema de clasificación de órganos (COS)	Reacciones (frecuencia*)
Infecciones e infestaciones	Fascitis necrotizante, generalmente secundaria a complicaciones en la cicatrización de heridas, perforación gastrointestinal o formación de fistulas (raro).
Trastornos del sistema inmunológico	Reacciones de hipersensibilidad y reacciones a la perfusión (no conocidas); con las siguientes manifestaciones concomitantes posibles: disnea/dificultad para respirar, sofocos/ enrojecimiento/erupción cutánea, hipotensión o hipertensión, desaturación de oxígeno, dolor torácico, escalofríos y náuseas/vómitos.
Trastornos del sistema nervioso	Encefalopatía hipertensiva (muy rara). Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible (PRES), (raro).
Trastornos vasculares	Microangiopatía trombótica renal, que puede manifestarse clínicamente como proteinuria (no conocida) con o sin el uso concomitante de sunitinib.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Perforación del tabique nasal (no conocida) Hipertensión pulmonar (noconocida) Disfonía (frecuente)
Desórdenes gastrointestinales	Úlcera gastroduodenal (no conocida) Necrosis intestinal, úlcera anastomótica (no conocida)
Trastornos hepatobiliares	Perforación de la vesícula biliar (no conocida)
Musculoesquelético y trastornos del tejido conectivo	Se han notificado casos de osteonecrosis de la mandíbula (ONM) en pacientes tratados con bevacizumab, la mayoría de los cuales ocurrieron en pacientes que tenían factores de riesgo identificados para ONM, en particular exposición a bisfosfonatos intravenosos y/o antecedentes de enfermedad dental que requería procedimientos dentales invasivos. Se han observado casos de osteonecrosis no mandibular en pacientes pediátricos tratados con bevacizumab.
Trastorno congénito, familiar y genético	Se han observado casos de anomalías fetales en mujeres tratadas con bevacizumab solo o en combinación con quimioterapéuticos embriotóxicos conocidos.

* si se especifica, la frecuencia se ha derivado de los datos de los ensayos clínicos

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas tras la autorización del medicamento. Permite un seguimiento continuo de la relación beneficio/riesgo del

medicamento. Se pide a los profesionales sanitarios que notifiquen cualquier sospecha de reacción adversa a través del sistema nacional de notificación.

Vía de administración: Perfusión intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

No agitar el vial.

Bevacizumab 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 Bevacizumab 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.**

Bevacizumab se administra en combinación con quimioterapia basada en platino durante 6 ciclos de tratamiento, seguido de Bevacizumab en monoterapia hasta la progresión de la enfermedad.

La dosis recomendada de Bevacizumab 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 Bevacizumab 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 Bevacizumab 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 Bevacizumab 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 Bevacizumab es de 10 mg/kg de peso corporal administrados como perfusión intravenosa una vez cada 2 semanas.

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:**

Bevacizumab se administra en combinación con carboplatino y paclitaxel durante 6 ciclos de tratamiento, seguido de un uso continuado de Bevacizumab 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 Bevacizumab es de 15 mg/kg de peso corporal administrados una vez cada 3 semanas como perfusión intravenosa.

- **Tratamiento de la enfermedad recurrente sensible a platino:**

Bevacizumab 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 Bevacizumab en monoterapia hasta la progresión de la enfermedad. La dosis recomendada de Bevacizumab 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:**

Bevacizumab se administra en combinación con uno de los siguientes fármacos: paclitaxel, topotecán, (administrado semanalmente) o doxorubicina liposomal pegilada. La dosis recomendada de Bevacizumab es de 10 mg/kg de peso corporal administrado una vez cada 2 semanas como perfusión intravenosa. Cuando Bevacizumab se administra en combinación con topotecán (administrado los días 1-5, cada 3 semanas), la dosis recomendada de Bevacizumab 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

Bevacizumab se administra en combinación con uno de los siguientes regímenes de quimioterapia: paclitaxel y cisplatino o paclitaxel y topotecán. La dosis recomendada de Bevacizumab 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 subyacente o hasta toxicidad inaceptable.

Glioblastoma recurrente (rGBM)

La dosis recomendada es de 10 mg/kg por vía intravenosa cada 2 semanas.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada:

No es necesario un ajuste de la dosis en

Pacientes con insuficiencia renal:

No se han estudiado la seguridad y la eficacia en pacientes con insuficiencia renal.

Pacientes con insuficiencia hepática:

No se han estudiado la seguridad y la eficacia en pacientes con insuficiencia hepática.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de bevacizumab en niños menores de 18 años. No se puede hacer una recomendación posológica.

Forma de administración

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.

Precauciones que deben tomarse antes de manipular o administrar este medicamento.

Las perfusiones de Bevacizumab no deben administrarse o mezclarse con soluciones de glucosa. Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante (y hasta 6 meses después) del tratamiento.

El embarazo

No hay datos de ensayos clínicos sobre el uso de bevacizumab en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad para la reproducción, incluidas malformaciones. Se sabe que las IgG atraviesan la placenta y se anticipa que bevacizumab inhibe la angiogénesis en el feto y, por lo tanto, se sospecha que causa defectos congénitos graves cuando se administra durante el embarazo. En el entorno posterior a la comercialización, se han observado casos de anomalías fetales en mujeres tratadas con bevacizumab solo o en combinación con quimioterapéuticos embriotóxicos conocidos. Bevacizumab está contraindicado en el embarazo.

Amamantamiento

No se sabe si bevacizumab se excreta en la leche humana. Como la IgG materna se excreta en la leche y bevacizumab podría dañar el crecimiento y el desarrollo del bebé, las mujeres deben interrumpir la lactancia durante el tratamiento y no amamantar durante al menos seis meses después de la última dosis de bevacizumab.

Fertilidad

Los estudios de toxicidad a dosis repetidas en animales han demostrado que bevacizumab puede tener un efecto adverso sobre la fertilidad femenina. En un ensayo de fase III en el tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de colon, un subestudio con mujeres premenopáusicas ha demostrado una mayor incidencia de nuevos casos de insuficiencia ovárica en el grupo de bevacizumab en comparación con el grupo control.

Después de interrumpir el tratamiento con bevacizumab, la función ovárica se recuperó en la mayoría de las pacientes. Se desconocen los efectos a largo plazo del tratamiento con bevacizumab sobre la fertilidad.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de bevacizumab sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Sin embargo, se han notificado somnolencia y síncope con el uso de bevacizumab. Si los pacientes experimentan síntomas que afectan su visión o concentración, o su capacidad de reacción, se les debe recomendar que no conduzcan ni utilicen máquinas hasta que los síntomas desaparezcan.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Adicionalmente, la Sala recomienda ajustar 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 2.0 del producto BAVIZU se considera que:

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

los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

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

3.3. OTRAS FARMACOLÓGICAS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

3.3.2. Nueva forma farmacéutica

3.3.2.1. PROLASTIN® C LIQUID

Expediente : 20236924
Radicado : 20221197575 / 20241097936 / 20241313556
Fecha : 03/12/2024
Interesado : GRIFOLS THERAPEUTICS LLC

Composición: 1000 mg/20 ml inhibidor de alfa1-proteinasa (humano) (alfa1-PI)

Forma farmacéutica: Solución inyectable.

Indicaciones:

Prolastin C Liquid es un inhibidor de alfa1-proteinasa (humano) (alfa1-PI) indicado para la terapia crónica de aumento y de mantenimiento de adultos con enfisema clínicamente comprobado debido a la deficiencia hereditaria grave de alfa1-PI (deficiencia de antitripsina alfa1).

Prolastin C Liquid aumenta los niveles séricos antigénicos y funcionales (capacidad de inhibición de la elastasa de los neutrófilos, ANEC) y los niveles antigénicos del líquido del revestimiento epitelial pulmonar de alfa1-PI.

Limitaciones de uso

- El efecto de la terapia de aumento con cualquier alfa1-PI, incluido Prolastin C Liquid, en las exacerbaciones pulmonares y en el progreso del enfisema en casos de deficiencia de alfa1-PI no se ha demostrado de manera concluyente en ensayos clínicos aleatorizados y controlados.
- No se cuenta con datos clínicos que demuestren los efectos a largo plazo de la terapia crónica de aumento o de mantenimiento con Prolastin C Liquid.
- Prolastin C Liquid no está indicado como tratamiento para la enfermedad pulmonar en pacientes en los que no se ha confirmado la deficiencia grave de alfa1-PI.

40

Acta No. 05 de 2025 SEMPB Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Solicitud: Recurso por el cual los interesados solicitan a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, se revoque el Artículo primero de la Resolución No. 2024052647 del 18 de noviembre de 2024 y en su lugar se apruebe la evaluación farmacológica para Prolastin® C Liquid, teniendo en cuenta:

- La evidencia consistente de su eficacia en variables relevantes como la densidad pulmonar y en función de la indicación solicitada y no, en desenlaces no solicitados en la evaluación del registro sanitario. Teniendo en cuenta que la justificación de la negación está basada por indicaciones no solicitadas para Prolastin® C liquid.
- Su perfil de seguridad robusto y amplio respaldo internacional de agencias sanitarias de referencia en Colombia como lo es la FDA, Canadá, Australia, México, Suiza y Argentina.
- Los beneficios clínicos significativos para una población vulnerable con necesidades insatisfechas, los resultados se muestran un enlentecimiento del enfisema y, por ende, una mejor calidad de vida. Lo cual es motivo suficiente para brindar el derecho a los pacientes y sus cuidadores primarios, a su salud y mejora en la calidad de vida lo cual es un pilar en las evaluaciones de terapias farmacológicas que pretenden ayudar a la población implicada, tal como ha sido implementado en países de alta referencia médica, incluyendo la evaluación de la FDA.

Se apruebe:

- Evaluación farmacológica de nueva concentración.
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto versión dic. 2021 allegado mediante radicado No. 20221197575
- Información para prescribir versión dic. 2021 allegado mediante radicado No. 20221197575

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que allega recurso de reposición (contra Resolución No. 2024052647 de 18 de Noviembre de 2024) por la cual se niega una solicitud de concesión de registro sanitario al producto Prolastin® C liquid, tras el concepto emitido en el Acta No 21 de 2024 numeral 3.3.2.1 donde se requirió presentar información actualizada que demuestre eficacia y seguridad en variables de importancia clínica de inhibidor de alfa1-proteinasa (humano) (alfa1-PI) (Prolastin C liquid®) solución inyectable vial por 20 mL con 1000 mg, en las indicaciones aprobadas:

Entre los apartados mencionados en su argumentación, afirma que:

"Prolastin C Liquid no está diseñado específicamente para reducir la mortalidad como objetivo primario. Su propósito principal es aumentar los niveles séricos y pulmonares de alfa1-proteinasa y enlentecer la progresión del enfisema en pacientes con deficiencia de antitripsina alfa1 (AATD).

Los resultados de los estudios han demostrado que Prolastin®, Prolastin-C® y Prolastin-C® Liquid tienen eficacia bioquímica y pueden dar lugar a resultados positivos en el enfisema debido a una deficiencia grave de AAT, lo que se deduce con base en imágenes diagnósticas.

Los estudios presentados (como EXACTLE y RAPID) evidencian que el tratamiento con alfa1-PI principio activo de los productos Prolastin y Zemaira/Resprezza, enlentece significativamente la progresión del enfisema evaluada por tomografía. Estudios observacionales sugieren que el tratamiento con alfa1-PI se asocia con una reducción significativa de la mortalidad en pacientes con AATD grave. Otros registros también sugieren un menor riesgo de muerte en pacientes tratados, especialmente en aquellos con función pulmonar comprometida (FEV1 <50%).

La Sala encuentra que la eficacia y seguridad de alfa1-PI es un tema controversial y motivo de interés y estudio en la actualidad y que datos de “mundo real” sugieren beneficios en sobrevida global, por lo que considera conveniente precisar la indicación así:

Indicaciones:

- **Prolastin C Liquid es un inhibidor de alfa1-proteinasa (humano) (alfa1-PI) indicado para la terapia de sustitución en adultos actualmente no fumadores con enfisema clínicamente comprobado debido a la deficiencia hereditaria grave de alfa1-PI (Nivel menor de 11 µmol/L o menor de 0.57 g/L) y volumen espiratorio forzado por segundo (VEF1) entre 35% y 80% de lo esperado.**

Limitaciones de uso

- El efecto de la terapia de aumento con cualquier alfa1-PI, incluido Prolastin C Liquid, en las exacerbaciones pulmonares y en el progreso del enfisema en casos de deficiencia de alfa1-PI no se ha demostrado de manera concluyente en ensayos clínicos aleatorizados y controlados.
- No se cuenta con datos clínicos que demuestren los efectos a largo plazo de la terapia crónica de aumento o de mantenimiento con Prolastin C Liquid.
- Prolastin C Liquid no está indicado como tratamiento para la enfermedad pulmonar en pacientes en los que no se ha confirmado la deficiencia grave de alfa1-PI.

La Sala recomienda aceptar el recurso de reposición y aprobar la evaluación farmacológica de nueva concentración con la siguiente información así:

Composición: 1000 mg/20 ml inhibidor de alfa1-proteinasa (humano) (alfa1-PI)

Forma farmacéutica: Solución inyectable.

Indicaciones:

- **Prolastin C Liquid es un inhibidor de alfa1-proteinasa (humano) (alfa1-PI) indicado para la terapia de sustitución en adultos actualmente no fumadores con enfisema clínicamente comprobado debido a la deficiencia hereditaria grave de alfa1-PI (Nivel menor de 11 $\mu\text{mol/L}$ o menor de 0.57 g/L) y volumen espiratorio forzado por segundo (VEF1) entre 35% y 80% de lo esperado.**

Limitaciones de uso

- El efecto de la terapia de aumento con cualquier alfa1-PI, incluido Prolastin C Liquid, en las exacerbaciones pulmonares y en el progreso del enfisema en casos de deficiencia de alfa1-PI no se ha demostrado de manera concluyente en ensayos clínicos aleatorizados y controlados.
- No se cuenta con datos clínicos que demuestren los efectos a largo plazo de la terapia crónica de aumento o de mantenimiento con Prolastin C Liquid.
- Prolastin C Liquid no está indicado como tratamiento para la enfermedad pulmonar en pacientes en los que no se ha confirmado la deficiencia grave de alfa1-PI.

Contraindicaciones:

Individuos con deficiencias selectivas de IgA que tienen anticuerpos contra IgA.
Hipersensibilidad al producto, embarazo, lactancia y menores de 18 años.

Precauciones y advertencias:

Reacciones de hipersensibilidad

Pueden ocurrir reacciones de hipersensibilidad, incluida la anafilaxia. Vigile los signos vitales y observe al paciente con atención durante la infusión. Los primeros signos y síntomas de reacciones de hipersensibilidad pueden incluir prurito, urticaria generalizada, rubefacción; labios, lengua o úvula hinchados, sibilancias, sensación de opresión en el pecho, disnea, hipotensión y síncope. Si se presentan síntomas de hipersensibilidad, detenga de inmediato la infusión de Prolastin C Liquid e inicie la terapia correspondiente. Tenga a disposición epinefrina y otras terapias adecuadas para el tratamiento de cualquier reacción anafiláctica o anafilactoide aguda.

Prolastin C Liquid puede contener trazas de IgA. Los pacientes en los que se ha confirmado la presencia de anticuerpos anti-IgA, que pueden estar presentes en los pacientes con deficiencia selectiva o grave de IgA, tienen un mayor riesgo de desarrollar reacciones de hipersensibilidad y anafilácticas potencialmente graves.

Agentes infecciosos transmisibles

Prolastin C Liquid se purifica a partir de plasma humano obtenido de donantes sanos. Cuando se administran productos biológicos, no se puede excluir totalmente la posibilidad de enfermedades infecciosas debidas a la transmisión de patógenos. No obstante, en el

caso de productos preparados a partir de plasma humano, el riesgo de transmisión de agentes patógenos se puede reducir mediante: (1) controles epidemiológicos de la población de donantes y selección de donantes individuales mediante una entrevista médica y el análisis de donaciones individuales y reservas de plasma con el fin de detectar marcadores de infecciones virales; (2) el análisis del plasma para detectar la presencia del material genómico del virus de la hepatitis C (VHC), el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B (VHB), el virus de la hepatitis A (VHA) y el parvovirus humano (B19V); y (3) el uso de procedimientos de fabricación que hayan demostrado la capacidad de inactivar/eliminar los agentes patógenos.

Información para pacientes

- Informe a los pacientes los signos de reacciones de hipersensibilidad, incluidos prurito, urticaria generalizada, rubefacción, labios, lengua o úvula hinchados, sibilancia, sensación de opresión en el pecho, disnea, hipotensión y síncope. Informe a los pacientes que, si se presentan estos síntomas, dejen de usar el producto y se comuniquen con su médico o soliciten atención de urgencia de inmediato, según la gravedad de la reacción.
- Informe a los pacientes que Prolastin C Liquid se elabora a partir de plasma humano y puede conllevar un riesgo de transmisión de agentes infecciosos que pueden producir enfermedades.
- Explique que el riesgo de que Prolastin C Liquid transmita agentes infecciosos se ha reducido mediante el análisis de los donantes de plasma para detectar la exposición previa a determinados agentes infecciosos, el análisis del plasma donado para identificar determinadas infecciones virales y la inactivación o eliminación de agentes infecciosos durante la elaboración.
- Informe a los pacientes que se ha demostrado que la administración de Prolastin C Liquid aumenta el nivel plasmático de alfa1-PI, pero que el efecto de este aumento en las exacerbaciones pulmonares y en la velocidad del progreso del enfisema no se ha demostrado en ensayos clínicos aleatorizados, controlados y con la potencia suficiente con ningún producto alfa1-PI.

Se recomienda enfáticamente registrar el nombre y el número de lote del producto cada vez que se administre Prolastin C Liquid al paciente para poder identificar el lote del producto que recibió cada uno.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

El tratamiento con Prolastin C Liquid puede dar lugar a reacciones conocidas como fiebre, síntomas gripales, disnea, urticaria, náuseas, etc.

Sin embargo, pueden producirse reacciones inmunológicas poco comunes o raras, como ocurre con cualquier tratamiento proteico, incluso cuando el paciente no ha mostrado ninguna hipersensibilidad o reacción alérgica a la administración anterior. Esto incluiría reacciones alérgicas como urticaria o disnea, y muy raramente anafilaxia.

Los síntomas de posible origen inmunológico deben ser evaluados antes de que los pacientes vuelvan a recibir la terapia.

Lista tabulada de reacciones adversas

La tabla que se presenta a continuación se ajusta a la clasificación de órganos del sistema MedDRA (SOC y nivel de término preferido).

Las frecuencias se han evaluado de acuerdo con 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)
- frecuencia desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Las reacciones adversas se observaron durante el tratamiento con Prolastin C Liquid en un ensayo clínico con 32 sujetos expuestos al producto con un total de 252 infusiones.

Clasificación de órganos del sistema MedDRA (SOC por sus siglas en inglés)	Reacción adversa (PT por sus siglas en inglés)	Frecuencia por sujeto	Frecuencia por infusión
Trastornos siquiátricos	Insomnio	Frecuente	Poco frecuente
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Frecuente	Poco frecuente
Trastornos generales y alteraciones del lugar de administración	Fatiga	Frecuente	Poco frecuente
Investigaciones	Disminución del recuento de plaquetas	Frecuente	Poco frecuente
Lesiones, intoxicaciones y complicaciones del procedimiento	Contusión	Frecuente	Poco frecuente

Fuente: el ensayo comparativo aleatorizado y doblemente ciego de Prolastin C líquido frente a Prolastin C liofilizado (GT11402)

Experiencia postcomercialización

Debido a que la notificación posterior a la comercialización de las reacciones adversas es voluntaria y proviene de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de forma fiable la frecuencia de estas reacciones o establecer una relación causal con la exposición al producto.

Se han observado los siguientes efectos no deseados durante el tratamiento con Prolastin C Liquid:

Clasificación de órganos del sistema MedDRA (SOC por sus siglas en inglés)	Reacción adversa	Frecuencia por paciente	Frecuencia por infusión
Trastornos del sistema nervioso	Mareos, dolor de cabeza	Desconocida	Desconocida
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea	Desconocida	Desconocida
Trastornos gastrointestinales	Náusea, diarrea	Desconocida	Desconocida
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción, Prurito	Desconocida	Desconocida
Trastornos generales y alteraciones del lugar de administración	Escalofríos, Fatiga, Malestar, Enfermedad parecida a la gripe	Desconocida	Desconocida

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización, ya que permite la supervisión continua de la relación riesgo/beneficio del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Grifols Therapeutics LLC.

Interacciones:

Haga la infusión de Prolastin C Liquid por separado, sin mezclar con otros fármacos ni soluciones diluyentes.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos sobre el uso de Prolastin C Liquid en mujeres embarazadas que indiquen un riesgo asociado con el fármaco. No se han realizado estudios de reproducción en animales con Prolastin C Liquid. También se desconoce si Prolastin C Liquid puede causar daño al feto cuando se administra a una mujer embarazada o si puede afectar la capacidad de reproducción.

Prolastin C Liquid solo debe administrarse a una mujer embarazada en los casos en que sea claramente necesario.

Lactancia

No hay información sobre la presencia de Prolastin C Liquid en la leche materna, los efectos en el lactante o los efectos en la producción de leche. Deben considerarse los beneficios de la lactancia materna para el desarrollo y la salud junto con la necesidad clínica del tratamiento con Prolastin C Liquid para la madre, así como cualquier posible

efecto secundario de Prolastin C Liquid o de la comorbilidad de base de la madre en el lactante.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No hay signos de que Prolastin C Liquid afecte la capacidad de conducir ni utilizar máquinas.

Poblaciones Especiales:

Población de edad avanzada

En los estudios clínicos de Prolastin C Liquid no se incluyó una cantidad suficiente de sujetos mayores de 65 años para determinar si su respuesta es diferente a la de los sujetos más jóvenes. Como con todos los pacientes, la administración a pacientes geriátricos debe ser apropiada a su situación general.

Población pediátrica

No se han establecido la seguridad ni la eficacia en la población pediátrica.

Vía de administración: Intravenoso.

Dosificación y Grupo etario:

Posología

La dosis recomendada de Prolastin C Liquid es de 60 mg/kg de peso corporal por vía intravenosa una vez a la semana.

No se han realizado estudios de rango de dosis con criterios de valoración de la eficacia con ningún producto de alfa1-PI.

Forma de administración

Exclusivamente para uso intravenoso.

Inspeccione visualmente los productos farmacéuticos parenterales para detectar la presencia de partículas y decoloración antes de la administración, siempre que la solución y el envase lo permitan. Es posible que el producto contenga algunas partículas proteicas. No usar si ha cambiado de color o está turbio.

Durante la administración, filtre la solución con un equipo de administración intravenosa con un filtro de infusión adecuado de entre 5 y 15 micrones (no incluido).

Haga la infusión de Prolastin C Liquid por separado, sin mezclar con otros fármacos ni soluciones diluyentes.

Administre la infusión de Prolastin C Liquid por vía intravenosa a 0,08 ml/kg/min, de acuerdo con la respuesta y comodidad del paciente. La infusión de la dosis recomendada de 60 mg/kg lleva aproximadamente 15 minutos.

Condición de venta: Venta bajo fórmula médica

Norma Farmacológica: 16.7.0.0.N10

ATC	PRINCIPIO ACTIVO	FORMA FARMACÉUTICA	CONCENTRACIÓN
B02AB02	Alfa -1 antitripsina (Inhibidor de Alfa 1-proteinasa Humana)	Solución inyectable	50 mg / mL (5%) (Vial x 20 mL)

La Sala recomienda ajustar la Norma Farmacológica: 16.7.0.0.N10 así:

ATC	PRINCIPIO ACTIVO	FORMA FARMACÉUTICA	CONCENTRACIÓN
B02AB02	Alfa -1 antitripsina (Inhibidor de Alfa 1-proteinasa Humana)	Solución inyectable	20 mg / mL (2%) (Vial x 50 mL)

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

En cuanto a la declaración de nueva entidad química con protección de datos, las Sala ratifica la negación, dado que el principio activo se encuentra incluido en Normas Farmacológicas.

Finalmente, la Sala recomienda aplicar el presente concepto a todos los medicamentos cuyo principio activo sea Alfa -1 antitripsina (Inhibidor de Alfa 1-proteinasa Humana).

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 5.0 del producto Prolastin C Liquid se considera que:

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

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

grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

3.4. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES

3.4.1. Medicamentos de síntesis

3.4.1.1. CABOMETRYX® 20mg, 40mg y 60mg.

Expediente : 20172869
Radicado : 20221239830 / 20241093534 / 20251037376
Fecha : 17/02/2025
Interesado : Ipsen Colombia S.A.S

Composición:

- CABOMETRYX® 20 mg: Cada tableta recubierta contiene: (S)-malato de cabozantinib, equivalente a 20 mg de cabozantinib
- CABOMETRYX® 40 mg: Cada tableta recubierta contiene: (S)-malato de cabozantinib, equivalente a 40 mg de cabozantinib
- CABOMETRYX® 60 mg: Cada tableta recubierta contiene: (S)-malato de cabozantinib, equivalente a 60 mg de cabozantinib

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

- **Carcinoma de Células Renales (CCR)**

CABOMETRYX® está indicado como monoterapia en el tratamiento de carcinoma de células renales (CCR) avanzado en adultos con ECOG 0-1 después del tratamiento con una terapia previa dirigida al factor de crecimiento endotelial vascular.

CABOMETRYX®, en combinación con nivolumab, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con carcinoma de células renales avanzado.

Solicitud: Recurso por el cual los interesados solicitan a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, se revoque la Resolución No. 2025004018 de 05 de febrero de 2025 y que en su lugar se apruebe la ampliación de indicaciones y modificación de aspectos farmacológicos en el registro sanitario del producto Cabometryx®.

- Nuevas indicaciones.
- Nueva dosificación/Grupo etario.
- Nuevas precauciones y advertencias
- Nuevas reacciones adversas.
- Modificación de interacciones.
- Nuevo inserto versión Local 5.0 abril del 2024 allegada mediante radicado 20251037376.

- Nueva información versión Local 5.0 abril del 2024 allegada mediante radicado 20251037376.

CONCEPTO: Revisada la información allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20221239830 / 20241093534 / 20251037376 el interesado allega recurso de reposición al concepto del Acta 26 de 2024 SEMNNIMB, numeral 3.4.1.8., para continuar con la evaluación farmacológica de ampliación de indicaciones.

El interesado reclama por el principio de igualdad manifestando múltiples argumentos jurídicos con relación a que el concepto no ha dado trato igualitario al producto en el proceso de evaluación.

El análisis del estudio clínico COSMIC-311 (NCT03690388) muestra una tendencia a una sobrevida global (SG) para los participantes en el grupo de cabozantinib en comparación con el grupo de placebo. La mortalidad por todas las causas fue mayor en el grupo de placebo (14/62, 22.58%) en comparación con el grupo de cabozantinib (17/125, 13.60%); OR: 0.54; IC del 95%: 0.25–1.18, $p = 0.066$. Aunque la diferencia no es estadísticamente significativa dada la naturaleza del diseño del estudio.

En el estudio COSMIC-311 se mostró una mejora estadísticamente significativa en el criterio de valoración primario PFS para los sujetos en el brazo de cabozantinib en comparación con el brazo de placebo con un HR: 0.22 (IC del 96%: 0.15 - 0.32). Las estimaciones de Kaplan-Meier para la duración media de la PFS fueron de 11.0 meses en el brazo de cabozantinib frente a 1.9 meses en el brazo de placebo. La estimación de referencia de la proporción de sujetos sin eventos a los 12 meses fue del 45.6% en el brazo de cabozantinib en comparación con el 1.8% en el brazo de placebo. La alta tasa temprana de crossover fue impulsada principalmente por la mayor progresión radiográfica de la enfermedad observada en el grupo de placebo en comparación con el grupo de intervención. No es claro el posible aumento en la esperanza de vida, dado que el seguimiento a pacientes es limitado por la estructura del estudio, por lo cual, la Sala recomienda no aceptar el recurso de reposición y ratifica la negación de las modificaciones solicitadas emitida en el Acta 26 de 2024 SEMNNIMB, numeral 3.4.1.8.

3.4.1.2. LYNPARZA® 150 mg

Expediente : 20124752
Radicado : 20221133435 / 20231298288 / 20251045853
Fecha : 25/02/2025
Interesado : AstraZeneca Colombia S.A.S.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 150 mg de Olaparib

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Lynparza está indicado como monoterapia para:

Cáncer de ovario

- 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

- El tratamiento de pacientes adultas con cáncer metastásico de seno con mutación de la línea germinal BRCA 1/2 HER2-negativo con ecog0-1 que hayan sido tratadas previamente con antraciclina y taxano.

Cáncer de próstata

- 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/osomática) quienes han progresado después del tratamiento con agentes hormonales de nueva generación.

Solicitud: Se solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos, el estudio de recurso de reposición en contra de la Resolución No. 2025004760 de 10 de febrero de 2025 por medio de la cual se negó la solicitud de modificación al registro sanitario al producto LYNPARZA® 150 mg, y que en lugar de esto se apruebe:

- Modificación indicación
- Modificación de Dosificación
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Aprobación de información para prescribir versión 2-2023
- Aprobación de inserto para pacientes Doc ID-005043640 v3.0

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado presenta recurso de reposición en contra de la Resolución No. 2025004760 de 10 de febrero de 2025 basada en el concepto emitido en el Acta 27 de 2024 SEMNNIMB numeral 3.4.1.8., por medio de la cual se negó la solicitud de modificación al registro sanitario al producto

51

Acta No. 05 de 2025 SEMPB Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Lynparza® 150 mg, y que en lugar de esto se apruebe la nueva indicación “Lynparza está indicado como monoterapia para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con cáncer de mama temprano de alto riesgo HER2 negativo con mutación BRCA que hayan sido tratados previamente con quimioterapia neoadyuvante o adyuvante”; modificación de dosificación, precauciones y advertencias y reacciones adversas; y aprobación de información para prescribir versión 2-2023 e inserto para pacientes Doc ID-005043640 v3.

El interesado reitera que la nueva indicación solicitada se encuentra soportada en el estudio OlympiA (NCT02032823 - D081CC00006), estudio fase III, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y multicéntrico, realizado en pacientes con cáncer de mama temprano negativo para el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2), con variantes germinales patógenas o probablemente patógenas de BRCA1 o BRCA2 y factores clinicopatológicos de alto riesgo, que habían recibido tratamiento local y quimioterapia neoadyuvante o adyuvante. El objetivo primario fue evaluar el impacto de 12 meses de olaparib adyuvante en la supervivencia libre de enfermedad invasiva (IDFS), definida según criterios STEEP. La supervivencia libre de enfermedad a distancia (DDFS) se incluyó como criterio secundario clave, junto con la supervivencia global (OS), en un análisis jerárquico.

En el análisis primario DCO1 del 27 de marzo de 2020, olaparib redujo en un 41.9% el riesgo de recurrencia de enfermedad invasiva – IDFS (HR 0.581; IC 99.5%: 0.409 - 0.816; p = 0.0000073), y en un 42.6% el riesgo de recurrencia de enfermedad a distancia – DDFS (HR 0.574; IC 99.5%: 0.392 - 0.831; p = 0.0000257) en comparación con placebo.

En el análisis DCO2 del 12 de julio de 2021, con una mediana de seguimiento de 3.5 años, olaparib redujo en un 37% el riesgo de IDFS (HR 0.63; IC: 95%: 0.50 – 0.78), en un 39% el riesgo de DDFS (HR 0.61; IC: 95%: 0.48 – 0.77) y en un 32.2% el riesgo de muerte (HR 0.678; IC: 98.5%: 0.468 - 0.973; p = 0.0091) en comparación con placebo. En el grupo de olaparib: el 82.7% de los pacientes permanecieron libres de recurrencia invasiva, el 86.5% libres de recurrencia a distancia y el 89.8% de pacientes vivos, en comparación con el 75.4%, el 79.1% y el 86.4%, respectivamente, en el grupo placebo. Con una diferencia en sobrevida global del 3.4% (IC: 95% -0.1% - 6.8%) a favor de olaparib.

En el análisis DCO3 del 05 de junio de 2024, con una mediana de seguimiento de 6.1 años, olaparib redujo en un 35.2% el riesgo de IDFS (HR 0.648; IC: 95%: 0.535 - 0.784), en un 34.7% el riesgo de DDFS (HR 0.653; IC: 95%: 0.526 - 0.807) y en un 27.5% el riesgo de muerte (HR 0.725; IC: 95 %: 0.563 - 0.930) en comparación con el placebo. En el grupo de olaparib: el 79.6% de los pacientes permanecieron libres de recurrencia invasiva, el 83.5% libres de recurrencia a distancia y el 87.5% de pacientes vivos, en comparación con el 70.3%, el 75.7%, y el 83.2%, respectivamente, en el grupo placebo. Con una diferencia en sobrevida global del 4.3% (IC: 95% 0.9% - 6.7%) a favor de olaparib.

Con respecto a la seguridad, se notificaron AEs de CTCAE de grado ≥ 3 en el 24.3% de los pacientes tratados con olaparib en comparación con el 11.3% de los pacientes tratados con placebo. Se notificaron AEs graves en una proporción similar de pacientes en ambos

grupos de tratamiento (8.7% en el grupo de olaparib frente a 8.4% en el grupo de placebo). La mayoría de los pacientes no experimentó ningún AE que condujera a la discontinuación del tratamiento, a la reducción o interrupción de la dosis o a la muerte. Adicionalmente, se ha realizado un seguimiento de seguridad ampliado, para evaluar la incidencia de las AESI de olaparib de MDS/AML y nuevas neoplasias malignas primarias. Este seguimiento ampliado no ha demostrado una mayor incidencia de ninguna AESI en los pacientes tratados con olaparib durante 12 meses en comparación con los pacientes que recibieron placebo.

El interesado informa que el estudio OlympiA sigue en curso, con participantes en seguimiento para la recurrencia de la enfermedad y la OS, y que seguirá presentando los datos del estudio a INVIMA cuando estén disponibles. Un análisis final de OS está planeado para 2029, aproximadamente 10 años después del último paciente aleatorizado

Asimismo, el interesado menciona que las guías NCCN (2024) y St. Gallen (2021) recomiendan olaparib en el entorno adyuvante en cáncer de mama HER2 negativo con mutación gBRCA, según los criterios del estudio OlympiA. Su uso depende del subtipo tumoral, la respuesta a quimioterapia y el estadio clínico, y se requiere confirmación genética de las mutaciones germinales BRCA.

Con base en lo anterior, la Sala recomienda aprobar la modificación de indicaciones, dosificación, precauciones y advertencias y reacciones adversas, para el producto de la referencia con la siguiente información así:

Nuevas indicaciones:

Cáncer de ovario

Olaparib (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.

Olaparib (Lynparza®) en combinación con bevacizumab está indicado para:

- El tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer avanzado de ovario epitelial de alto grado, de trompa de Falopio, o peritoneal primario que están en respuesta (completa o parcial) tras la finalización de la quimioterapia de primera línea basada en platino en combinación con bevacizumab y cuyo cáncer esté asociado a un estado positivo de deficiencia de recombinación homóloga (HRD) definido por una mutación *BRCA1* o *BRCA2* y/o inestabilidad genómica.

Cáncer de mama

Olaparib (Lynparza®) está indicado como monoterapia para:

- El tratamiento de pacientes adultas con cáncer metastásico de mama con mutación de la línea germinal *BRCA1/2* HER2-negativo con ECOG 0-1 que hayan sido tratadas previamente con antraciclina y taxano.
- El tratamiento adyuvante de pacientes adultas con cáncer de mama en etapa temprana de alto riesgo HER2 negativo, con mutaciones germinales en *BRCA1* o *BRCA2*, que hayan sido tratadas previamente con quimioterapia neoadyuvante o adyuvante.

Cáncer de próstata

Olaparib (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:

Los pacientes deben tener confirmación de mutación de por lo menos un gen de susceptibilidad a cáncer de mama (BRCA) (identificada por una prueba de línea germinal o tumoral) antes iniciar tratamiento con Lynparza.

Tratamiento adyuvante del cáncer de mama temprano de alto riesgo HER2-negativo con mutación BRCA:

Los pacientes deben tener confirmación de una mutación BRCA (identificada mediante pruebas de línea germinal o tumorales) antes de iniciar el tratamiento con Lynparza

Cáncer metastásico de mama HER2-negativo:

Los pacientes deben tener confirmación de mutación de por lo menos un gen de susceptibilidad al cáncer de mama (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 o “toxicidad inaceptable”.

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 o “toxicidad inaceptable”. 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.

Tratamiento adyuvante del cáncer de mama temprano de alto riesgo HER2-negativo con mutación BRCA:

Se recomienda que los pacientes reciban tratamiento durante un total de 1 año o hasta la recurrencia de la enfermedad, lo que ocurra primero. Los pacientes con cáncer de mama con receptores hormonales positivos deben continuar el tratamiento simultáneo con la terapia endocrina según las guías de tratamiento locales.

Cáncer de mama metastásico HER2-negativo: Se recomienda continuar el tratamiento hasta que ocurra progreso de la enfermedad subyacente o “toxicidad inaceptable”.

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 o “toxicidad inaceptable”.

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 ≤ 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:

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 de supervivencia 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.

Tromboembolismo Venoso

Se han producido eventos tromboembólicos venosos, incluida la embolia pulmonar, en pacientes tratados con Lynparza y no tenían un patrón clínico constante. Se observó una mayor incidencia en pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración metastásico, que también recibieron terapia de privación de andrógenos, en comparación con otras indicaciones aprobadas. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de trombosis venosa y embolia pulmonar, y tratarlos con el protocolo médicamente apropiado.

Neumonitis

Se ha reportado neumonitis en pacientes tratados con monoterapia con Lynparza en estudios clínicos. 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 torácico 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.

Lesión hepática inducida por fármacos

Se han notificado casos raros de lesión hepática inducida por fármacos (DILI de sus siglas en inglés) en pacientes tratados con Lynparza en el contexto postcomercialización. Si se sospecha DILI, se debe interrumpir el tratamiento. Si se confirma DILI, se debe suspender el tratamiento.

Embarazo/anticoncepción

Lynparza no se debe usar durante el embarazo. Las mujeres en edad fértil deben utilizar dos métodos anticonceptivos fiables antes de iniciar el tratamiento con Lynparza, durante la terapia y durante 6 meses después de recibir la última dosis de Lynparza.

Se recomiendan dos métodos anticonceptivos altamente efectivos y complementarios. Los pacientes masculinos y sus parejas femeninas en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos fiables durante la terapia y durante 3 meses después de recibir la última dosis de Lynparza.

La eficacia de algunos anticonceptivos hormonales puede reducirse si se administran de forma concomitante con olaparib, ya que no se puede excluir que olaparib pueda reducir la exposición a sustratos del CYP2C9 mediante la inducción de la enzima. Por lo tanto, se debe considerar un método anticonceptivo no hormonal adicional. Para mujeres con cáncer hormono-dependiente, se deben considerar dos métodos anticonceptivos no hormonales.

No se conoce si olaparib o sus metabolitos se encuentran en el fluido seminal. Los pacientes masculinos deben usar preservativo durante la terapia y durante 3 meses después de recibir la última dosis de Lynparza cuando mantengan relaciones sexuales con una mujer embarazada o con una mujer en edad fértil. Las parejas femeninas de pacientes masculinos deben utilizar también anticoncepción altamente efectiva si son potencialmente fértiles. Los pacientes masculinos no deben donar semen durante la terapia ni durante 3 meses después de recibir la última dosis de Lynparza.

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 4098 pacientes con tumores sólidos tratados con monoterapia con Lynparza y 535 pacientes tratados con Lynparza en combinación con Bevacizumab en ensayos clínicos a la dosis recomendada.

Cuando Lynparza es usado en combinación con bevacizumab, el perfil de seguridad es generalmente consistente con el perfil de las terapias individuales.

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 con monoterapia con Lynparza

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	Frecuentes	Frecuentes
	Leucopenia ^a	Muy frecuentes	Frecuentes
	Linfopenia	Frecuentes	Frecuentes
Trastornos del sistema inmune	Hipersensibilidad ^a	Infrecuentes	Raro
	Angioedema	Raro	-
Trastornos del metabolismo y nutrición	Disminución del apetito	Muy frecuentes	Infrecuentes
Trastornos del sistema nervioso	Mareo	Muy frecuentes	Infrecuentes

MedDRA SOC	Término de MedDRA	Descriptor CIOMS/ Frecuencia general (Todos los grados de CTCAE)	Frecuencia de CTCAE grado 3 y más alto
	Dolor de cabeza	Muy frecuentes	Infrecuentes
	Disgeusia	Muy frecuentes	-
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	Tos ^a	Muy frecuentes	Infrecuentes
	Disnea ^a	Muy frecuente	Frecuentes
	Neumonitis ^a	Infrecuentes	Infrecuentes
Trastornos gastrointestinales	Vómito	Muy frecuentes	Frecuentes
	Diarrea	Muy frecuentes	Infrecuentes
	Náuseas	Muy frecuentes	Frecuentes
	Dispepsia	Muy frecuentes	-
	Estomatitis ^a	Frecuentes	Infrecuentes
	Dolor abdominal alto	Frecuentes	Rare
Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos	Rash ^a	Frecuentes	Infrecuentes
	Dermatitis	Infrecuentes	Rare
	Eritema nodoso	Rare	-
Trastornos generales	Fatiga (incluyendo astenia)	Muy frecuentes	Frecuentes
Trastornos hepatobiliares	Lesión hepática inducida por fármacos*	Rare	-

Investigaciones	Aumento de la creatinina en sangre	Frecuentes	Raro
	Elevación del volumen corpuscular medio	Infrecuentes	-
Trastornos Vasculares	Tromboembolismo Venoso ^a	Frecuentes	Frecuentes

^a El MSD/LMA incluye los términos preferidos de leucemia mieloide aguda, síndrome mielodisplásico y leucemia mieloide

Anemia incluye 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 neutrofilico reducido.

Leucopenia incluye PTs de leucopenia y recuento leucocitario sanguíneo disminuido.

Trombocitopenia incluye PTs de recuento plaquetario disminuido y trombocitopenia.

La neumonitis incluye los TP de neumonitis, enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis intersticial aguda, neumonía eosinofílica, neumonía eosinofílica aguda y neumonitis por hipersensibilidad

Linfopenia incluye PTs de recuento de linfocitos disminuido y linfopenia.

Hipersensibilidad incluye PTs de hipersensibilidad e hipersensibilidad medicamentosa

Tos incluye PTs de tos y tos productiva.

Disnea incluye PTs de disnea y disnea de esfuerzo

Disgeusia incluye PT de disgeusia y trastorno del gusto.

Estomatitis incluye los PT de úlcera aftosa, úlcera bucal y estomatitis.

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.

Tromboembolismo venoso incluye PT de embolia, embolia pulmonar,

trombosis, trombosis venosa profunda, trombosis de vena cava y

trombosis venosa.

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 \geq 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.

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 21%, de 17% en el recuento absoluto de neutrófilos, de 5% en las plaquetas, de 26% en los linfocitos y de 19% 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 51%. 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.

Eventos tromboembólicos venosos

Se han producido eventos tromboembólicos venosos, predominantemente eventos de embolia pulmonar, en pacientes tratados con Lynparza y no tenían un patrón clínico consistente. Se observó una mayor incidencia en pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración, que también recibieron terapia de privación de andrógenos, en comparación con otras indicaciones aprobadas. Se debe monitorizar a los pacientes en busca de signos y síntomas clínicos de trombosis venosa y embolia pulmonar y tratarlos médicamente de forma apropiada. Los pacientes con antecedentes de TEV pueden correr un mayor riesgo de que se repita y se deben controlar adecuadamente.

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.

Interacciones

Estudios clínicos de olaparib en combinación con otros agentes anticancerosos, incluyendo agentes lesivos del DNA, indican una potenciación y prolongación de la toxicidad mielosupresora. La dosis recomendada de la monoterapia con Lynparza no es apropiada para ser combinada con agentes anticancerosos mielosupresores.

Efecto de otros medicamentos sobre olaparib

Inhibidores potentes y moderados de CYP3A

Las CYP3A4/5 son isoenzimas responsables principalmente de la eliminación metabólica de olaparib. La coadministración de olaparib con un inhibidor potente de CYP3A (itraconazol) incrementó un 42% la Cmax de olaparib y aumentó un 170% el AUC. Por lo tanto, no se recomienda el uso concomitante de itraconazol, como también otros inhibidores potentes de CYP3A tales como, pero no limitados a telitromicina, claritromicina, inhibidores de proteasa reforzados con ritonavir o cobicistat, indinavir, saquinavir, nelfinavir, boceprevir y telaprevir con Lynparza.

El modelado farmacocinético fisiológicamente basado (PBPK) ha demostrado que los inhibidores moderados alterarán la eliminación de olaparib y, por consiguiente, no se recomienda el uso concomitante de inhibidores moderados de CYP3A tales como, pero no limitados a ciprofloxacina, eritromicina, diltiazem, fluconazol y verapamilo con Lynparza.

Si se deben coadministrar inhibidores potentes o moderados de CYP3A, se debe reducir la dosis de Lynparza.

Tampoco se recomienda consumir toronja durante el tratamiento con Lynparza puesto que es un inhibidor de CYP3A.

Inductores potentes y moderados de CYP3A

La coadministración de olaparib con un inductor potente de CYP3A (rifampicina) redujo un 71% la Cmax de olaparib y un 87% el AUC. Por lo tanto, es posible que los inductores de

CYP3A podrían disminuir sustancialmente la eficacia clínica de Lynparza, y por consiguiente, no se recomienda el uso concomitante de inductores potentes tales como, pero no limitados a fenitoína, rifabutin, rifampicina, rifapentina, carbamazepina, nevirapina, fenobarbital y St John's Wort (*Hypericum perforatum*) con Lynparza.

El modelado PBPK ha mostrado que los inductores moderados de CYP3A reducirán aproximadamente un 60% el AUC de olaparib y, por lo tanto, no se recomienda el uso concomitante de inductores moderados de CYP3A tales como, pero no limitados a bosentan, efavirenz, etravirina, modafinil y nafcilina con Lynparza. Si se debe coadministrar un inductor moderado de CYP3A, el médico formulador desde estar consciente de un potencial de reducción de la eficacia de Lynparza.

Efecto de olaparib sobre otros medicamentos

Interacciones con CYP

Se han demostrado *in vitro* la inducción e inhibición de CYP3A4, aunque simulaciones de PBPK y datos clínicos sugieren que el efecto neto de olaparib *in vivo* es una inhibición débil de CYP3A. Por consiguiente, se debe tener precaución cuando se combinen sustratos o sustancias de CYP3A sensibles con un margen terapéutico estrecho (por ej., simvastatina, cisaprida, ciclosporina, alcaloides ergot, fentanil, pimozida, sirolimus, tacrolimus y quetiapina) con Lynparza. Se recomienda monitoreo clínico apropiado para pacientes que estén recibiendo sustratos de CYP3A con un margen terapéutico estrecho concomitantemente con Lynparza.

Se ha demostrado *in vitro* la inducción de CYP1A2 y 2B6, teniendo el CYP2B6 la máxima probabilidad de ser inducido hasta una magnitud clínicamente relevante. Por lo tanto, al ser coadministrado, Lynparza puede reducir la exposición a sustratos de estas enzimas metabólicas.

Interacciones con transportadores de fármacos

También se ha demostrado que olaparib es un inhibidor *in vitro* de OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT3, MATE1 y MATE2K. Se desconoce la relevancia clínica de estos hallazgos, aunque no se puede excluir que Lynparza pueda incrementar la exposición a sustratos de OATP1B1 (por ej., bosentan, glibenclamida, repaglinida, estatinas y valsartán), OCT1 (por ej., metformina), OCT2 (por ej., creatinina sérica), OAT3 (por ej., furosemida y metotrexato), MATE1 (por ej., metformina y cisplatino) y MATE2K (por ej., metformina). En particular, se debe tener precaución si Lynparza se administra en combinación con alguna estatina.

Embarazo y lactancia

Olaparib no se debe usar durante el embarazo debido al potencial teratogénico y genotóxico de olaparib. Las compañeras mujeres de pacientes de sexo masculino que estén tomando Lynparza también deben evitar el embarazo. No se han llevado a cabo estudios en mujeres embarazadas.

Si una paciente mujer o una compañera mujer de un paciente de sexo masculino que esté recibiendo Lynparza queda embarazada, debe recibir información sobre el riesgo potencial para el feto o el riesgo potencial de pérdida del embarazo.

Anticoncepción y prueba de embarazo

Las mujeres en edad reproductiva deben usar anticoncepción efectiva durante el tratamiento y por 6 meses después de recibir la última dosis de Lynparza. Se debe realizar una prueba de embarazo a todas las mujeres en edad reproductiva previamente al tratamiento, y se deben realizar pruebas de embarazo a intervalos regulares durante el tratamiento y al mes de recibir la última dosis.

Se desconoce si olaparib o sus metabolitos se encuentran en el líquido seminal. Los pacientes de sexo masculino deben usar un condón durante el tratamiento y por 3 meses después de recibir la última dosis de Lynparza cuando tenga relaciones sexuales con una mujer embarazada o con una mujer en edad reproductiva. Las compañeras mujeres de pacientes de sexo femenino también deben usar anticoncepción efectiva si están en edad reproductiva. Los pacientes de sexo masculino no deben donar esperma durante el tratamiento y por 3 meses después de recibir la última dosis de Lynparza.

Lactancia materna

No existen datos sobre el uso de Lynparza en mujeres lactantes. No se ha estudiado la excreción de olaparib en la leche de animales o en madres lactantes. No se puede excluir un riesgo para el recién nacido lactante. Se recomienda a las madres lactantes que no alimenten a sus bebés con leche materna durante el tratamiento con Lynparza y por un mes después de recibir la última dosis.

Efectos sobre la habilidad para conducir vehículo u operar maquinaria

No se han realizado estudios para establecer los efectos de olaparib sobre la habilidad para conducir vehículo y operar maquinaria. Sin embargo, durante el tratamiento con Lynparza, se ha reportado astenia, fatiga y mareo, y aquellos pacientes que experimenten estos síntomas deben tener precaución cuando conduzcan vehículo o manejen máquinas.

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

3.4.1.3. LYNPARZA® 100 mg

Expediente : 20142204
Radicado : 20221133444 / 20231244082 / 20251045859
Fecha : 25/02/2025
Interesado : AstraZeneca Colombia S.A.S.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 100 mg de Olaparib

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Lynparza está indicado como monoterapia para:

Cáncer de ovario

- 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

- El tratamiento de pacientes adultas con cáncer metastásico de seno con mutación de la línea germinal BRCA 1/2 HER2-negativo con ecog0-1 que hayan sido tratadas previamente con antraciclina y taxano.

Cáncer de próstata

- 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/osomática) quienes han progresado después del tratamiento con agentes hormonales de nueva generación.

Solicitud: Se solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos, el estudio de recurso de reposición en contra de la Resolución No. 2025004773 de 10 de febrero de 2025 por medio de la cual se negó la solicitud de modificación al registro sanitario al producto LYNPARZA® 100 mg en los ítems que se relacionan a continuación:

- Modificación de indicaciones
- Modificación de Dosificación
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Aprobación de información para prescribir versión 2-2023
- Aprobación de inserto para pacientes Doc ID-005043640 v3.0

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado presenta recurso de reposición en contra de la Resolución No. 2025004773 de 10 de febrero de 2025 basada en el concepto emitido en el Acta 27 de 2024 SEMNNIMB numeral 3.4.1.7., por

67

Acta No. 05 de 2025 SEMPB Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

medio de la cual se negó la solicitud de modificación al registro sanitario al producto Lynparza® 100 mg, y que en lugar de esto se apruebe la nueva indicación *“Lynparza está indicado como monoterapia para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con cáncer de mama temprano de alto riesgo HER2 negativo con mutación BRCA que hayan sido tratados previamente con quimioterapia neoadyuvante o adyuvante”*; modificación de dosificación, precauciones y advertencias y reacciones adversas; y aprobación de información para prescribir versión 2-2023 e inserto para pacientes Doc ID-005043640 v3.

El interesado reitera que la nueva indicación solicitada se encuentra soportada en el estudio OlympiA (NCT02032823 - D081CC00006), estudio fase III, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y multicéntrico, realizado en pacientes con cáncer de mama temprano negativo para el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2), con variantes germinales patógenas o probablemente patógenas de BRCA1 o BRCA2 y factores clinicopatológicos de alto riesgo, que habían recibido tratamiento local y quimioterapia neoadyuvante o adyuvante. El objetivo primario fue evaluar el impacto de 12 meses de olaparib adyuvante en la supervivencia libre de enfermedad invasiva (IDFS), definida según criterios STEEP. La supervivencia libre de enfermedad a distancia (DDFS) se incluyó como criterio secundario clave, junto con la supervivencia global (OS), en un análisis jerárquico.

En el análisis primario DCO1 del 27 de marzo de 2020, olaparib redujo en un 41.9% el riesgo de recurrencia de enfermedad invasiva – IDFS (HR 0.581; IC 99.5%: 0.409 - 0.816; p = 0.0000073), y en un 42.6% el riesgo de recurrencia de enfermedad a distancia – DDFS (HR 0.574; IC 99.5%: 0.392 - 0.831; p = 0.0000257) en comparación con placebo.

En el análisis DCO2 del 12 de julio de 2021, con una mediana de seguimiento de 3.5 años, olaparib redujo en un 37% el riesgo de IDFS (HR 0.63; IC: 95%: 0.50 – 0.78), en un 39% el riesgo de DDFS (HR 0.61; IC: 95%: 0.48 – 0.77) y en un 32.2% el riesgo de muerte (HR 0.678; IC: 98.5%: 0.468 - 0.973; p = 0.0091) en comparación con placebo. En el grupo de olaparib: el 82.7% de los pacientes permanecieron libres de recurrencia invasiva, el 86.5% libres de recurrencia a distancia y el 89.8% de pacientes vivos, en comparación con el 75.4%, el 79.1% y el 86.4%, respectivamente, en el grupo placebo. Con una diferencia en sobrevida global del 3.4% (IC: 95% -0.1% - 6.8%) a favor de olaparib.

En el análisis DCO3 del 05 de junio de 2024, con una mediana de seguimiento de 6.1 años, olaparib redujo en un 35.2% el riesgo de IDFS (HR 0.648; IC: 95%: 0.535 - 0.784), en un 34.7% el riesgo de DDFS (HR 0.653; IC: 95%: 0.526 - 0.807) y en un 27.5% el riesgo de muerte (HR 0.725; IC: 95 %: 0.563 - 0.930) en comparación con el placebo. En el grupo de olaparib: el 79.6% de los pacientes permanecieron libres de recurrencia invasiva, el 83.5% libres de recurrencia a distancia y el 87.5% de pacientes vivos, en comparación con el 70.3%, el 75.7%, y el 83.2%, respectivamente, en el grupo placebo. Con una diferencia en sobrevida global del 4.3% (IC: 95% 0.9% - 6.7%) a favor de olaparib.

Con respecto a la seguridad, se notificaron AEs de CTCAE de grado ≥ 3 en el 24.3% de los pacientes tratados con olaparib en comparación con el 11.3% de los pacientes tratados

con placebo. Se notificaron AEs graves en una proporción similar de pacientes en ambos grupos de tratamiento (8.7% en el grupo de olaparib frente a 8.4% en el grupo de placebo). La mayoría de los pacientes no experimentó ningún AE que condujera a la discontinuación del tratamiento, a la reducción o interrupción de la dosis o a la muerte. Adicionalmente, se ha realizado un seguimiento de seguridad ampliado, para evaluar la incidencia de las AESI de olaparib de MDS/AML y nuevas neoplasias malignas primarias. Este seguimiento ampliado no ha demostrado una mayor incidencia de ninguna AESI en los pacientes tratados con olaparib durante 12 meses en comparación con los pacientes que recibieron placebo.

El interesado informa que el estudio OlympiA sigue en curso, con participantes en seguimiento para la recurrencia de la enfermedad y la OS, y que seguirá presentando los datos del estudio a INVIMA cuando estén disponibles. Un análisis final de OS está planeado para 2029, aproximadamente 10 años después del último paciente aleatorizado

Asimismo, el interesado menciona que las guías NCCN (2024) y St. Gallen (2021) recomiendan olaparib en el entorno adyuvante en cáncer de mama HER2 negativo con mutación gBRCA, según los criterios del estudio OlympiA. Su uso depende del subtipo tumoral, la respuesta a quimioterapia y el estadio clínico, y se requiere confirmación genética de las mutaciones germinales BRCA.

Con base en lo anterior, la Sala recomienda aprobar la modificación de indicaciones, dosificación, precauciones y advertencias y reacciones adversas, con la siguiente información así:

Nuevas indicaciones:

Cáncer de ovario

Olaparib (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.

Olaparib (Lynparza®) en combinación con bevacizumab está indicado para:

- El tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer avanzado de ovario epitelial de alto grado, de trompa de Falopio, o peritoneal primario que están en respuesta (completa o parcial) tras la finalización de la quimioterapia de primera línea basada en platino en combinación con bevacizumab y cuyo cáncer esté asociado a un estado positivo de deficiencia de recombinación homóloga (HRD) definido por una mutación *BRCA1* o *BRCA2* y/o inestabilidad genómica.

Cáncer de mama

Olaparib (Lynparza®) está indicado como monoterapia para:

- El tratamiento de pacientes adultas con cáncer metastásico de mama con mutación de la línea germinal *BRCA1/2* HER2-negativo con ECOG 0-1 que hayan sido tratadas previamente con antraciclina y taxano.
- El tratamiento adyuvante de pacientes adultas con cáncer de mama en etapa temprana de alto riesgo HER2 negativo, con mutaciones germinales en *BRCA1* o *BRCA2*, que hayan sido tratadas previamente con quimioterapia neoadyuvante o adyuvante.

Cáncer de próstata

Olaparib (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.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Lactancia durante el tratamiento y 1 mes después de la última dosis.

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:

Los pacientes deben tener confirmación de mutación de por lo menos un gen de susceptibilidad a cáncer de mama (BRCA) (identificada por una prueba de línea germinal o tumoral) antes iniciar tratamiento con Lynparza.

Tratamiento adyuvante del cáncer de mama temprano de alto riesgo HER2-negativo con mutación BRCA:

Los pacientes deben tener confirmación de una mutación BRCA (identificada mediante pruebas de línea germinal o tumorales) antes de iniciar el tratamiento con Lynparza

Cáncer metastásico de mama HER2-negativo:

Los pacientes deben tener confirmación de mutación de por lo menos un gen de susceptibilidad al cáncer de mama (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 mama (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 o “toxicidad inaceptable”.

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 o “toxicidad inaceptable”. 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.

Tratamiento adyuvante del cáncer de mama temprano de alto riesgo HER2-negativo con mutación BRCA:

Se recomienda que los pacientes reciban tratamiento durante un total de 1 año o hasta la recurrencia de la enfermedad, lo que ocurra primero. Los pacientes con cáncer de mama con receptores hormonales positivos deben continuar el tratamiento simultáneo con la terapia endocrina según las guías de tratamiento locales.

Cáncer de mama metastásico HER2-negativo: Se recomienda continuar el tratamiento hasta que ocurra progreso de la enfermedad subyacente o “toxicidad inaceptable”.

Tratamiento de mantenimiento después de la primera línea de tratamiento del adenocarcinoma de páncreas metastásico:

Se recomienda que el tratamiento continúe hasta que ocurra progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

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 o “toxicidad inaceptable”.

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 ≤ 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:

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 de supervivencia 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.

Tromboembolismo Venoso

Se han producido eventos tromboembólicos venosos, incluida la embolia pulmonar, en pacientes tratados con Lynparza y no tenían un patrón clínico constante. Se observó una mayor incidencia en pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración metastásico, que también recibieron terapia de privación de andrógenos, en comparación

con otras indicaciones aprobadas. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de trombosis venosa y embolia pulmonar, y tratarlos con el protocolo médicamente apropiado.

Neumonitis

Se ha reportado neumonitis en pacientes tratados con monoterapia con Lynparza en estudios clínicos. 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 torácico 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.

Lesión hepática inducida por fármacos

Se han notificado casos raros de lesión hepática inducida por fármacos (DILI de sus siglas en inglés) en pacientes tratados con Lynparza en el contexto postcomercialización. Si se sospecha DILI, se debe interrumpir el tratamiento. Si se confirma DILI, se debe suspender el tratamiento.

Embarazo/anticoncepción

Lynparza no se debe usar durante el embarazo. Las mujeres en edad fértil deben utilizar dos métodos anticonceptivos fiables antes de iniciar el tratamiento con Lynparza, durante la terapia y durante 6 meses después de recibir la última dosis de Lynparza.

Se recomiendan dos métodos anticonceptivos altamente efectivos y complementarios. Los pacientes masculinos y sus parejas femeninas en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos fiables durante la terapia y durante 3 meses después de recibir la última dosis de Lynparza.

La eficacia de algunos anticonceptivos hormonales puede reducirse si se administran de forma concomitante con olaparib, ya que no se puede excluir que olaparib pueda reducir la exposición a sustratos del CYP2C9 mediante la inducción de la enzima. Por lo tanto, se debe considerar un método anticonceptivo no hormonal adicional. Para mujeres con cáncer hormono-dependiente, se deben considerar dos métodos anticonceptivos no hormonales.

No se conoce si olaparib o sus metabolitos se encuentran en el fluido seminal. Los pacientes masculinos deben usar preservativo durante la terapia y durante 3 meses después de recibir la última dosis de Lynparza cuando mantengan relaciones sexuales con una mujer embarazada o con una mujer en edad fértil. Las parejas femeninas de pacientes masculinos deben utilizar también anticoncepción altamente efectiva si son potencialmente fértiles. Los pacientes masculinos no deben donar semen durante la terapia ni durante 3 meses después de recibir la última dosis de Lynparza.

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 4098 pacientes con tumores sólidos tratados con monoterapia con Lynparza y 535 pacientes tratados con Lynparza en combinación con Bevacizumab en ensayos clínicos a la dosis recomendada.

Cuando Lynparza es usado en combinación con bevacizumab, el perfil de seguridad es generalmente consistente con el perfil de las terapias individuales.

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 con monoterapia con Lynparza

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	Frecuentes	Frecuentes
	Leucopenia ^a	Muy frecuentes	Frecuentes
Trastornos del sistema inmune	Linfopenia	Frecuentes	Frecuentes
	Hipersensibilidad ^b	Infrecuentes	Raro
Trastornos del metabolismo y nutrición	Angioedema	Raro	-
	Disminución del apetito	Muy frecuentes	Infrecuentes
Trastornos del sistema nervioso	Mareo	Muy frecuentes	Infrecuentes

MedDRA SOC	Término de MedDRA	Descriptor CIOMS/ Frecuencia general (Todos los grados de CTCAE)	Frecuencia de CTCAE grado 3 y más alto
	Dolor de cabeza	Muy frecuentes	Infrecuentes
	Disgeusia	Muy frecuentes	-
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	Tos ^a	Muy frecuentes	Infrecuentes
	Disnea ^a	Muy frecuente	Frecuentes
	Neumonitis ^a	Infrecuentes	Infrecuentes
Trastornos gastrointestinales	Vómito	Muy frecuentes	Frecuentes
	Diarrea	Muy frecuentes	Infrecuentes
	Náuseas	Muy frecuentes	Frecuentes
	Dispepsia	Muy frecuentes	-
	Estomatitis ^a	Frecuentes	Infrecuentes
	Dolor abdominal alto	Frecuentes	Rare

Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos	Rash ^a	Frecuentes	Infrecuentes
	Dermatitis	Infrecuentes	Rare
	Eritema nodoso	Raro	-
Trastornos generales	Fatiga (incluyendo astenia)	Muy frecuentes	Frecuentes
Trastornos hepatobiliares	Lesión hepática inducida por fármacos*	Raro	-
Investigaciones	Aumento de la creatinina en sangre	Frecuentes	Raro
	Elevación del volumen corpuscular medio	Infrecuentes	-
Trastornos Vasculares	Tromboembolismo Venoso ^a	Frecuentes	Frecuentes

^a El MSD/LMA incluye los términos preferidos de leucemia mieloide aguda, síndrome mielodisplásico y leucemia mieloide

Anemia incluye 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 neutrofilico reducido.

Leucopenia incluye PTs de leucopenia y recuento leucocitario sanguíneo disminuido.

Trombocitopenia incluye PTs de recuento plaquetario disminuido y trombocitopenia.

La neumonitis incluye los TP de neumonitis, enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis intersticial aguda, neumonía eosinofílica, neumonía eosinofílica aguda y neumonitis por hipersensibilidad

Linfopenia incluye PTs de recuento de linfocitos disminuido y linfopenia.

Hipersensibilidad incluye PTs de hipersensibilidad e hipersensibilidad medicamentosa

Tos incluye PTs de tos y tos productiva.

Disnea incluye PTs de disnea y disnea de esfuerzo

Disgeusia incluye PT de disgeusia y trastorno del gusto.

Estomatitis incluye los PT de úlcera aftosa, úlcera bucal y estomatitis.

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.

Tromboembolismo venoso incluye PT de embolia, embolia pulmonar, trombosis, trombosis venosa profunda, trombosis de vena cava y trombosis venosa.

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.

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 21%, de 17% en el recuento absoluto de neutrófilos, de 5% en las plaquetas, de 26% en los linfocitos y de 19% 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 51%. 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.

Eventos tromboembólicos venosos

Se han producido eventos tromboembólicos venosos, predominantemente eventos de embolia pulmonar, en pacientes tratados con Lynparza y no tenían un patrón clínico consistente. Se observó una mayor incidencia en pacientes con cáncer de próstata

metastásico resistente a la castración, que también recibieron terapia de privación de andrógenos, en comparación con otras indicaciones aprobadas. Se debe monitorizar a los pacientes en busca de signos y síntomas clínicos de trombosis venosa y embolia pulmonar y tratarlos médicamente de forma apropiada. Los pacientes con antecedentes de TEV pueden correr un mayor riesgo de que se repita y se deben controlar adecuadamente.

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.

Interacciones

Estudios clínicos de olaparib en combinación con otros agentes anticancerosos, incluyendo agentes lesivos del DNA, indican una potenciación y prolongación de la toxicidad mielosupresora. La dosis recomendada de la monoterapia con Lynparza no es apropiada para ser combinada con agentes anticancerosos mielosupresores.

Efecto de otros medicamentos sobre olaparib Inhibidores potentes y moderados de CYP3A

Las CYP3A4/5 son isoenzimas responsables principalmente de la eliminación metabólica de olaparib. La coadministración de olaparib con un inhibidor potente de CYP3A (itraconazol) incrementó un 42% la Cmax de olaparib y aumentó un 170% el AUC. Por lo tanto, no se recomienda el uso concomitante de itraconazol, como también otros inhibidores potentes de CYP3A tales como, pero no limitados a telitromicina, claritromicina, inhibidores de proteasa reforzados con ritonavir o cobicistat, indinavir, saquinavir, nelfinavir, boceprevir y telaprevir con Lynparza.

El modelado farmacocinético fisiológicamente basado (PBPK) ha demostrado que los inhibidores moderados alterarán la eliminación de olaparib y, por consiguiente, no se

recomienda el uso concomitante de inhibidores moderados de CYP3A tales como, pero no limitados a ciprofloxacina, eritromicina, diltiazem, fluconazol y verapamilo con Lynparza.

Si se deben coadministrar inhibidores potentes o moderados de CYP3A, se debe reducir la dosis de Lynparza.

Tampoco se recomienda consumir toronja durante el tratamiento con Lynparza puesto que es un inhibidor de CYP3A.

Inductores potentes y moderados de CYP3A

La coadministración de olaparib con un inductor potente de CYP3A (rifampicina) redujo un 71% la C_{max} de olaparib y un 87% el AUC. Por lo tanto, es posible que los inductores de CYP3A podrían disminuir sustancialmente la eficacia clínica de Lynparza, y por consiguiente, no se recomienda el uso concomitante de inductores potentes tales como, pero no limitados a fenitoína, rifabutina, rifampicina, rifapentina, carbamazepina, nevirapina, fenobarbital y St John's Wort (*Hypericum perforatum*) con Lynparza.

El modelado PBPK ha mostrado que los inductores moderados de CYP3A reducirán aproximadamente un 60% el AUC de olaparib y, por lo tanto, no se recomienda el uso concomitante de inductores moderados de CYP3A tales como, pero no limitados a bosentan, efavirenz, etravirina, modafinil y nafcilina con Lynparza. Si se debe coadministrar un inductor moderado de CYP3A, el médico formulador desde estar consciente de un potencial de reducción de la eficacia de Lynparza.

Efecto de olaparib sobre otros medicamentos

Interacciones con CYP

Se han demostrado *in vitro* la inducción e inhibición de CYP3A4, aunque simulaciones de PBPK y datos clínicos sugieren que el efecto neto de olaparib *in vivo* es una inhibición débil de CYP3A. Por consiguiente, se debe tener precaución cuando se combinen sustratos o sustancias de CYP3A sensibles con un margen terapéutico estrecho (por ej., simvastatina, cisaprida, ciclosporina, alcaloides ergot, fentanil, pimozida, sirolimus, tacrolimus y quetiapina) con Lynparza. Se recomienda monitoreo clínico apropiado para pacientes que estén recibiendo sustratos de CYP3A con un margen terapéutico estrecho concomitantemente con Lynparza.

Se ha demostrado *in vitro* la inducción de CYP1A2 y 2B6, teniendo el CYP2B6 la máxima probabilidad de ser inducido hasta una magnitud clínicamente relevante. Por lo tanto, al ser coadministrado, Lynparza puede reducir la exposición a sustratos de estas enzimas metabólicas.

Interacciones con transportadores de fármacos

También se ha demostrado que olaparib es un inhibidor *in vitro* de OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT3, MATE1 y MATE2K. Se desconoce la relevancia clínica de estos hallazgos, aunque no se puede excluir que Lynparza pueda incrementar la exposición a sustratos de

OATP1B1 (por ej., bosentan, glibenclamida, repaglinida, estatinas y valsartán), OCT1 (por ej., metformina), OCT2 (por ej., creatinina sérica), OAT3 (por ej., furosemida y metotrexato), MATE1 (por ej., metformina y cisplatino) y MATE2K (por ej., metformina). En particular, se debe tener precaución si Lynparza se administra en combinación con alguna estatina.

Embarazo y lactancia

Olaparib no se debe usar durante el embarazo debido al potencial teratogénico y genotóxico de olaparib. Las compañeras mujeres de pacientes de sexo masculino que estén tomando Lynparza también deben evitar el embarazo. No se han llevado a cabo estudios en mujeres embarazadas.

Si una paciente mujer o una compañera mujer de un paciente de sexo masculino que esté recibiendo Lynparza queda embarazada, debe recibir información sobre el riesgo potencial para el feto o el riesgo potencial de pérdida del embarazo.

Anticoncepción y prueba de embarazo

Las mujeres en edad reproductiva deben usar anticoncepción efectiva durante el tratamiento y por 6 meses después de recibir la última dosis de Lynparza. Se debe realizar una prueba de embarazo a todas las mujeres en edad reproductiva previamente al tratamiento, y se deben realizar pruebas de embarazo a intervalos regulares durante el tratamiento y al mes de recibir la última dosis.

Se desconoce si olaparib o sus metabolitos se encuentran en el líquido seminal. Los pacientes de sexo masculino deben usar un condón durante el tratamiento y por 3 meses después de recibir la última dosis de Lynparza cuando tenga relaciones sexuales con una mujer embarazada o con una mujer en edad reproductiva. Las compañeras mujeres de pacientes de sexo femenino también deben usar anticoncepción efectiva si están en edad reproductiva. Los pacientes de sexo masculino no deben donar esperma durante el tratamiento y por 3 meses después de recibir la última dosis de Lynparza.

Lactancia materna

No existen datos sobre el uso de Lynparza en mujeres lactantes. No se ha estudiado la excreción de olaparib en la leche de animales o en madres lactantes. No se puede excluir un riesgo para el recién nacido lactante. Se recomienda a las madres lactantes que no alimenten a sus bebés con leche materna durante el tratamiento con Lynparza y por un mes después de recibir la última dosis.

Efectos sobre la habilidad para conducir vehículo u operar maquinaria

No se han realizado estudios para establecer los efectos de olaparib sobre la habilidad para conducir vehículo y operar maquinaria. Sin embargo, durante el tratamiento con Lynparza, se ha reportado astenia, fatiga y mareo, y aquellos pacientes que experimenten estos síntomas deben tener precaución cuando conduzcan vehículo o manejen máquinas.

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

3.4.1.4 OLUMIANT 2 mg y 4mg

Expediente : 20157001
Radicado : 20221185915 / 20231266441 / 20251042815
Fecha : 21/02/2025
Interesado : Eli Lilly Interamerica Inc.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 2 mg de Baricitinib
Cada tableta recubierta contiene 4 mg de Baricitinib

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Artritis Reumatoide:

Olumiant está indicado para el tratamiento de la artritis reumatoide activa de moderada a grave en pacientes adultos que no han respondido de forma adecuada o que son intolerantes a fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD, por sus siglas en inglés) (incluyendo DMARD biológicos o sintéticos convencionales) en donde puede ser usado como monoterapia o en combinación con DMARD sintéticos convencionales.

Dermatitis Atópica:

Olumiant está indicado para el tratamiento de la dermatitis atópica de moderada a grave en pacientes adultos que son candidatos a tratamiento sistémico, cuya enfermedad no es controlada adecuadamente con tratamientos tópicos (corticosteroides, inmunomoduladores) o sistémicos (corticosteroides, antihistamínicos, dupilumab), o cuando se presente intolerancia o estén contraindicados.

Solicitud: Se solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos, el estudio de recurso de reposición en contra de la Resolución No. 2025004761 del 10 de febrero de 2025, por la cual se niega la solicitud de modificaciones al producto OLUMIANT en las concentraciones de 2mg y 4mg, y en su lugar se apruebe:

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Aprobación del Inserto versión CDS11SEP19 Proposed Truth Copy V2.0 (16Aug22)
- Aprobación de la información para prescribir versión CDS11SEP19 Proposed Truth Copy V2.0 (16Aug22)

CONCEPTO: Revisada la información allegada en los Radicados 20221185915 / 20231266441 / 20251042815 referente al producto Olumiant® principio activo baricitinib tableta recubierta de 2 y 4 mg, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado interpone recurso de reposición contra la Resolución No. 2025004761 del 10 de febrero de 2025, por la cual se niega la solicitud de modificación de indicaciones.

Particularmente, la Sala negó la ampliación de indicación “... para el tratamiento de la alopecia areata grave en pacientes adultos” debido que “la información allegada y la respuesta al Auto permiten concluir con alto nivel de certeza que la administración de baricitinib a pacientes con alopecia areata severa se asocia con mejores resultados en relación con la presencia de cabello respecto a placebo, efecto que se mantiene con la administración del medicamento hasta por 104 semanas, sin embargo, continúa siendo incierta la relevancia clínica del efecto en la calidad de vida, nivel de ansiedad y riesgo de depresión; adicionalmente, se conoce que los inhibidores JAK se asocian con diversos efectos adversos serios y está en estudio el incremento del riesgo de infecciones serias, malignidad, eventos cardiovasculares mayores y tromboembólicos”

Como fundamento del recurso de reposición, el titular señala que existe evidencia del impacto negativo de la alopecia areata en la calidad de vida de quienes la padecen, argumenta que diversos estudios han evidenciado que la alopecia areata (AA) grave no es una afección meramente estética, sino una enfermedad con profundo impacto psicosocial. Revisiones sistemáticas, como la de Creadore et al. (2021) y Muntyanu et al. (2023), han mostrado que hasta el 75% de los pacientes experimentan deterioro en su calidad de vida, con un tercio en niveles extremadamente graves. Además, entre el 30% y 68% presentan síntomas de ansiedad y depresión, mayores tasas de desempleo y decisiones de vida influenciadas por la enfermedad. Una revisión que incluyó a más de 400,000 pacientes (Toussi et al. 2021) confirmó esta asociación con trastornos psiquiátricos.

En los estudios clínicos JAIR y JAHO, el tratamiento con baricitinib mostró efecto en las evaluaciones de calidad de vida, medidas a través del Skindex-16 adaptado para AA y la escala HADS. Un análisis post-hoc (Senna et al. 2023) sugiere que los pacientes con mayor recrecimiento capilar (SALT ≤ 20 tras 52 semanas de tratamiento) reportaron mejoras en angustia emocional, comparados con pacientes con respuesta parcial o nula. Además, baricitinib 4 mg logró mejoras estadísticamente significativas en todos los dominios del Skindex-16 (síntomas, emociones y funcionamiento), mientras que la dosis de 2 mg lo logró en los dominios de síntomas y emociones. Para el interesado estos resultados refuerzan la correlación entre el efecto del tratamiento y la mejora psicoemocional en pacientes con AA grave. Sin embargo, la Sala considera que el interesado no aclara la relevancia de las diferencias encontradas, pues no demuestra que superen la diferencia mínima clínicamente importante.

En cuanto al perfil de seguridad, informa que baricitinib en pacientes con alopecia areata (AA) grave, es coherente con el observado en sus indicaciones previamente aprobadas para artritis reumatoide y dermatitis atópica. En los estudios clínicos de AA no se

identificaron nuevas señales de alerta ni se conformaron grupos de eventos adversos preocupantes. El interesado señala que a diferencia de los hallazgos del estudio Oral Surveillance en artritis reumatoide, las revisiones sistemáticas de estudios con pacientes con enfermedades dermatológicas no mostraron diferencias significativas entre inhibidores JAK y placebo en relación con eventos cardiovasculares mayores (MACE), tromboembolismo venoso (TEV) o mortalidad.

En una revisión adicional de 36 estudios centrados en AA, se identificaron como eventos adversos más comunes la hipercolesterolemia (OR 1.9), cefalea (OR 1.2) e infecciones respiratorias (OR 1), sin incremento significativo en eventos graves. En los ensayos clínicos específicos para AA, con una exposición total de 1.244 pacientes (equivalente a 1.362 pacientes-año), se reportó un solo MACE en el grupo de 2 mg, así como cuatro neoplasias malignas distribuidas entre los grupos placebo, 2 mg y 4 mg. No se registraron muertes, infecciones oportunistas, perforaciones gastrointestinales, TEV ni tromboembolismo arterial. El análisis de seguridad a largo plazo, (semana 104, con 1.303 pacientes y 2.218 pacientes-año), no informa nuevas preocupaciones de seguridad y ratificó que las tasas de eventos adversos se mantuvieron dentro de los rangos esperados.

La Sala encuentra que no han surgido nuevas preocupaciones de seguridad con el uso de baricitinib en pacientes con alopecia areata, sin embargo, considera que la controversia en relación con los riesgos de infección, eventos trombóticos y eventos cardiovasculares mayores asociados a inhibidores JAK aún persiste.

Por todo lo anterior, la Sala recomienda no aceptar el recurso de reposición y ratificar el concepto emitido en el Acta No. 27 de 2024 SEMNNIMB, numeral 3.4.1.12.

3.4.2 Medicamentos biológicos

3.4.2.1. KEYTRUDA® 100 mg

Expediente : 20085509
Radicado : 20221056922 / 20231073875 / 20241194361
Fecha : 01/08/2024
Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S.

Composición:

Cada vial (4 mL) contiene 100 mg de Pembrolizumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Melanoma

- Pembrolizumab (Keytruda®) está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma no reseccable o metastásico.

- Pembrolizumab (Keytruda®) está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con melanoma estadio IIB o IIC que han sido sometidos a resección completa.
- *No se ha demostrado que la administración de pembrolizumab (Keytruda®) como terapia adyuvante a pacientes adultos con melanoma estadio IIB o IIC que han sido sometidos a resección completa aumente la supervivencia global o mejore la calidad de vida.
- Pembrolizumab (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 (NSCLC)

- Pembrolizumab (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.
- Pembrolizumab (Keytruda®), en combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC escamoso metastásico.
- Pembrolizumab (Keytruda®) como monoterapia está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC localmente avanzado o metastásico, cuyos tumores expresan PD-L1 con un $\geq 1\%$ de puntuación de proporción de células tumorales (PPT), determinado por una prueba validada, sin aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK.
- Pembrolizumab (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 Pembrolizumab (Keytruda®).

Cáncer de Cabeza y Cuello (HNSCC)

- Pembrolizumab (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.
- Pembrolizumab (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.

Linfoma de Hodgkin clásico (cLH)

- Pembrolizumab (Keytruda®) en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de Hodgkin clásico en recaída o refractario, que no han respondido a un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) o después de al menos dos tratamientos previos cuando el TAPH no es una opción de tratamiento.

Carcinoma Urotelial

- Pembrolizumab (Keytruda®) está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico, que han recibido quimioterapia que contiene platino.

Cáncer Esofágico

- Pembrolizumab (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.
- Pembrolizumab (Keytruda®), en combinación con quimioterapia basada en platino y fluoropirimidina, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de esófago localmente avanzado irreseccable o metastásico en adultos cuyos tumores expresen PD-L1 con una CPS ≥ 10 .

Carcinoma de células renales (RCC)

- Pembrolizumab (Keytruda®), en combinación con axitinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de células renales avanzado (RCC).
- Pembrolizumab (Keytruda®), en combinación con lenvatinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con RCC avanzado.

Cáncer Colorrectal (CRC)

- Pembrolizumab (Keytruda®) está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer colorrectal (CRC, por sus siglas en inglés) no resecable o metastásico con elevada inestabilidad de microsatélites (MSI-H) o reparación deficiente de errores del emparejamiento (dMMR) determinado por una prueba validada.

Cáncer de mama triple negativo (TNBC)

- Pembrolizumab (Keytruda®), en combinación con quimioterapia, está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama triple negativo (TNBC, por sus siglas en inglés) localmente recurrente no resecable o metastásico cuyos tumores expresan PD-L1 [Puntuación positiva combinada (CPS) ≥ 10] según lo determinado por una prueba validada.
- Pembrolizumab (Keytruda®) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama triple negativo (TNBC por sus siglas en inglés) en estadio temprano de alto riesgo en combinación con quimioterapia como tratamiento neoadyuvante y luego continuado en monoterapia como tratamiento adyuvante después de cirugía.

Cáncer de Cérvix

- Pembrolizumab (Keytruda®), en combinación con quimioterapia con o sin bevacizumab, está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico en mujeres adultas cuyos tumores expresan PD-L1 con un CPS ≥ 1 .

Carcinoma Endometrial

- Pembrolizumab (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.

Cáncer gástrico o de la unión gastroesofágica (UGE)

- Pembrolizumab (Keytruda®), en combinación con quimioterapia que contiene fluoropirimidina y platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica (UGE) no resecable o metastásico localmente avanzado HER-2 negativo cuyos tumores expresen PD-L1 con una CPS \geq 1.

Carcinoma del tracto biliar (BTC):

- Pembrolizumab (Keytruda®), en combinación con gemcitabina y cisplatino, está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma del tracto biliar (BTC) metastásico o no resecable localmente avanzado.

Solicitud: Se solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos, el estudio de recurso de reposición en contra de la Resolución No. 2024033284 del 17 de julio de 2024, “Por la cual se aprueba una modificación al Registro Sanitario” al producto KEYTRUDA® 100 mg, en el sentido de corregir únicamente la sección de la “Nueva Dosificación” del **ARTÍCULO PRIMERO**, con el objetivo de que se apruebe la información de la sección Dosificación descrita en el presente recurso de reposición.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicados 20221056922 / 20231073875 / 20241194361 se solicita el estudio de recurso de reposición en contra de la Resolución No. 2024033284 del 17 de julio de 2024, “Por la cual se aprueba una modificación al Registro Sanitario” a pembrolizumab solución inyectable por 100 mg (Keytruda®), en el sentido de corregir únicamente la sección de la “Nueva Dosificación” del Artículo Primero, con el objetivo de que se apruebe la información de la sección dosificación descrita en el presente recurso de reposición. Así mismo, presenta desistimiento de inserto e información para prescribir.

Las correcciones consisten en incluir que, cuando la indicación lo especifique, se deben realizar las pruebas para evaluar expresión PD-L1 o estatus tumoral MSI-H/dMMR, aspecto con el que la Sala concuerda, sin embargo, considera inconveniente que se mencione alguna marca registrada de pruebas de laboratorio. Adicionalmente, solicita incluir texto sobre escalamiento de dosis de axitinib según tolerancia, en la indicación “en combinación con axitinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de células renales avanzado”, la Sala se permite informar al interesado que este texto ya está incluido en la información farmacológica.

Por lo anterior la Sala recomienda retirar el nombre comercial del kit para determinar selección de pacientes cuando sea pertinente e informa al interesado que la información farmacológica actualizada para pembrolizumab es la siguiente:

Composición:

Cada vial por 4 mL contiene 100 mg de Pembrolizumab

Forma farmacéutica:
Solución para infusión
Nuevas Indicaciones:

Melanoma

- Pembrolizumab (Keytruda®) está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma no resecable o metastásico.
- Pembrolizumab (Keytruda®) está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con melanoma estadio IIB o IIC que han sido sometidos a resección completa.
**No se ha demostrado que la administración de pembrolizumab (Keytruda®) como terapia adyuvante a pacientes adultos con melanoma estadio IIB o IIC que han sido sometidos a resección completa aumente la sobrevida global o mejore la calidad de vida.*
- Pembrolizumab (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 (NSCLC)

- Pembrolizumab (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.
- Pembrolizumab (Keytruda®), en combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC escamoso metastásico.
- Pembrolizumab (Keytruda®) como monoterapia está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC localmente avanzado o metastásico, cuyos tumores expresan PD-L1 mayor o igual a 1% de puntuación de proporción de células tumorales (PPT), determinado por una prueba validada, sin aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK.
- Pembrolizumab (Keytruda®) como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con NSCLC avanzado, cuyos tumores expresan PD-L1 mayor o igual a 1% de 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 Pembrolizumab (Keytruda®).
- Pembrolizumab (Keytruda®) está indicado para el tratamiento de pacientes con NSCLC resecable en estadio II, IIIA o IIIB (T3-4N2) cuyos tumores expresan PD-L1 mayor o igual a 1% de PPT, en combinación con quimioterapia basada en platino como tratamiento neoadyuvante, continuando luego como monoterapia en el tratamiento adyuvante.

Cáncer de Cabeza y Cuello (HNSCC)

- Pembrolizumab (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 a 1] determinado por una prueba validada.

- Pembrolizumab (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 a 1] determinado por una prueba validada.

Linfoma de Hodgkin clásico (cLH)

- Pembrolizumab (Keytruda®) en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de Hodgkin clásico en recaída o refractario, que no han respondido a un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) o después de al menos dos tratamientos previos cuando el TAPH no es una opción de tratamiento.

Carcinoma Urotelial

- Pembrolizumab (Keytruda®) está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico, que han recibido quimioterapia que contiene platino.

Cáncer Esofágico

- Pembrolizumab (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) mayor o igual a 10] según lo determinado por una prueba validada, y que han recibido una línea de terapia sistémica previa.
- Pembrolizumab (Keytruda®), en combinación con quimioterapia basada en platino y fluoropirimidina, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de esófago localmente avanzado irreseccable o metastásico en adultos cuyos tumores expresen PD-L1 con una CPS mayor o igual a 10.

Carcinoma de células renales (RCC)

- Pembrolizumab (Keytruda®), en combinación con axitinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de células renales avanzado (RCC).
- Pembrolizumab (Keytruda®), en combinación con lenvatinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con RCC avanzado.
- Pembrolizumab (Keytruda®), como monoterapia, está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con RCC con riesgo de recurrencia intermedio-alto o alto después de nefrectomía, o después de nefrectomía y resección de lesiones metastásicas, cuyas células tumorales expresan PDL-1 mayor o igual a 1%.

Cáncer Colorrectal (CRC)

- Pembrolizumab (Keytruda®) está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer colorrectal (CRC, por sus siglas en inglés) no resecable o metastásico con elevada inestabilidad de microsatélites (MSI-H) o reparación

deficiente de errores del emparejamiento (dMMR) determinado por una prueba validada.

Cáncer de mama triple negativo (TNBC)

- Pembrolizumab (Keytruda®), en combinación con quimioterapia, está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama triple negativo (TNBC, por sus siglas en inglés) localmente recurrente no resecable o metastásico cuyos tumores expresan PD-L1 [Puntuación positiva combinada (CPS) mayor o igual a 10] según lo determinado por una prueba validada.
- Pembrolizumab (Keytruda®) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama triple negativo (TNBC por sus siglas en inglés) en estadio temprano de alto riesgo en combinación con quimioterapia como tratamiento neoadyuvante y luego continuado en monoterapia como tratamiento adyuvante después de cirugía.

Cáncer de Cérvix

- Pembrolizumab (Keytruda®), en combinación con quimioterapia con o sin bevacizumab, está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico en mujeres adultas cuyos tumores expresan PD-L1 con un CPS mayor o igual a 1.

Carcinoma Endometrial

- Pembrolizumab (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.

Cáncer gástrico o de la unión gastroesofágica (UGE)

- Pembrolizumab (Keytruda®), en combinación con quimioterapia que contiene fluoropirimidina y platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica (UGE) no resecable o metastásico localmente avanzado HER-2 negativo cuyos tumores expresen PD-L1 con una CPS mayor o igual a 1.

Carcinoma del tracto biliar (BTC):

- Pembrolizumab (Keytruda®), en combinación con gemcitabina y cisplatino, está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma del tracto biliar (BTC) metastásico o no resecable localmente avanzado.

Nueva Dosificación / grupo etario:

Dosis y administración

General

Selección de Pacientes

Si está especificado en la indicación, seleccione a los pacientes para recibir el tratamiento con pembrolizumab (Keytruda®) con base en la presencia de expresión positiva de PD-L1, o estatus tumoral de elevada inestabilidad de microsatélites (MSI-H) o reparación deficiente de errores del emparejamiento (dMMR), evaluaciones que deberán realizarse utilizando una prueba validada (ver Indicaciones).

Dosis Recomendada

Pembrolizumab (Keytruda®) es administrado como una infusión intravenosa durante 30 minutos.

La dosis recomendada de pembrolizumab (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 pembrolizumab (Keytruda®) como parte de una combinación con quimioterapia intravenosa, pembrolizumab (Keytruda®) debe administrarse primero.

Para los pacientes con RCC tratados con pembrolizumab (Keytruda®) en combinación con axitinib, consulte la información para prescribir con respecto a la dosis de axitinib. Cuando se usa en combinación con pembrolizumab (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. A los pacientes que toleraron axitinib 5 mg dos veces al día durante 2 ciclos de tratamiento consecutivos (es decir, 6 semanas) sin eventos adversos relacionados a axitinib > Grado 2 y con presión arterial bien controlada a $\leq 150/90$ mm Hg se les permitió aumentar la dosis de axitinib a 7 mg dos veces al día. Se permitió el aumento de la dosis de axitinib a 10 mg dos veces al día utilizando los mismos criterios. Axitinib podría ser interrumpido o reducido a 3 mg dos veces al día y posteriormente a 2 mg dos veces al día para controlar la toxicidad.

Para pacientes con carcinoma endometrial y RCC tratados con pembrolizumab (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 pembrolizumab (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, pembrolizumab (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 pembrolizumab (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 pembrolizumab (Keytruda®) como monoterapia en quienes no hayan tenido respuesta patológica completa, 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 pembrolizumab (Keytruda®) como tratamiento neoadyuvante en combinación con quimioterapia no deben recibir monoterapia con pembrolizumab (Keytruda®) como tratamiento adyuvante.

Para el tratamiento neoadyuvante y adyuvante de NSCLC reseccable, los pacientes deben ser tratados con pembrolizumab (Keytruda®) neoadyuvante en combinación con quimioterapia durante 12 semanas o hasta la progresión de la enfermedad que impida la cirugía definitiva o toxicidad inaceptable, seguido de tratamiento adyuvante con KEYTRUDA como monoterapia durante 39 semanas o hasta recurrencia de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Modificaciones de la dosis

No se recomiendan reducciones de dosis de pembrolizumab (Keytruda®). Suspender o discontinuar pembrolizumab (Keytruda®) para manejar las reacciones adversas como se describe en la Tabla 1.

Tabla 1: Modificaciones de Dosis Recomendadas (ver Advertencias y Precauciones)

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 con axitinib, 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 $\geq 50\%$ 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 pembrolizumab (Keytruda®), entonces pembrolizumab (Keytruda®) debe discontinuarse permanentemente.

En pacientes con cHL, con toxicidad hematológica Grado 4, debe suspenderse KEYTRUDA® hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1.

En pacientes con RCC tratados con pembrolizumab (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 ≥ 10 veces el LSN o > 3 veces el LSN con una bilirrubina total concurrente ≥ 2 veces el LSN, discontinuar permanentemente tanto pembrolizumab (Keytruda®) como axitinib y considerar la terapia con corticosteroides.

Cuando se administre pembrolizumab (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 pembrolizumab (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 RCC se muestran en la Tabla 2.

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 oral una vez al día	10 mg oral una vez al día	8 mg oral una vez al día
RCC	20 mg oral una vez al día	14 mg oral una vez al día	10 mg oral una vez al día	8 mg oral 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 pembrolizumab (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. Pembrolizumab (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 pembrolizumab (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 pembrolizumab (Keytruda®) se pueden conservar a temperatura ambiente por un periodo acumulativo de hasta 6 horas. Las soluciones diluidas de pembrolizumab (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 pembrolizumab (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 pembrolizumab (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. Pembrolizumab (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. Pembrolizumab (Keytruda®) no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Contraindicaciones:

Pembrolizumab (Keytruda®) está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a pembrolizumab o a alguno de sus excipientes.

Precauciones y advertencias:

Reacciones adversas inmunomediadas

En pacientes que recibieron pembrolizumab (Keytruda®) han ocurrido reacciones adversas inmunomediadas, incluyendo casos graves y fatales. Las reacciones adversas inmunomediadas, pueden ocurrir después de la discontinuación del tratamiento. En los estudios clínicos, la mayoría de las reacciones adversas inmunomediadas fueron reversibles y manejadas con interrupciones de pembrolizumab (Keytruda®), administración de corticosteroides y/o con tratamiento de apoyo. Pueden ocurrir simultáneamente reacciones adversas inmunomediadas que afectan más de un sistema corporal.

Cuando se sospechan reacciones adversas inmunomediadas, se debe asegurar una evaluación adecuada para confirmar la etiología o excluir otras causas. Con base en la

severidad de la reacción adversa, suspender pembrolizumab (Keytruda®) y considerar la administración de corticosteroides. Después de mejorar a Grado 1 o menos, iniciar la disminución gradual de corticosteroides y continuar la disminución gradual durante al menos 1 mes. Con base en datos limitados de los estudios clínicos en pacientes cuyas reacciones adversas inmunomediadas no pudieron ser controladas con el uso de corticosteroides, puede considerarse la administración de otros inmunosupresores sistémicos.

Reiniciar pembrolizumab (Keytruda®) si la reacción adversa permanece en Grado 1 o menor después de la disminución gradual de corticosteroides. Si ocurre otro episodio de reacción adversa grave, discontinuar pembrolizumab (Keytruda®) permanentemente (ver *Dosis y Administración y Reacciones Adversas*).

Neumonitis inmunomediada

Se ha reportado neumonitis (incluyendo los casos fatales) en pacientes que recibieron pembrolizumab (Keytruda®) (ver *Reacciones Adversas*). Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de neumonitis. Si se sospecha neumonitis, evaluar con imágenes radiográficas y excluir otras causas. Administrar corticosteroides para eventos de Grado 2 o mayores (dosis inicial de prednisona de 1-2 mg/Kg/día o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender pembrolizumab (Keytruda®) en caso de neumonitis moderada (Grado 2) y discontinuar permanentemente pembrolizumab (Keytruda®) en neumonitis grave (Grado 3), que amenace la vida (Grado 4) o moderada recurrente (Grado 2) (ver *Dosis y Administración y Reacciones adversas inmunomediadas, anteriormente*).

Colitis inmunomediada

Se ha reportado colitis en pacientes que reciben pembrolizumab (Keytruda®) (ver *Reacciones Adversas*).

Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de colitis y excluir otras causas. Administrar corticosteroides para los eventos Grado 2 o mayores (dosis inicial de prednisona de 1-2 mg/Kg/día o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender pembrolizumab (Keytruda®) en caso de colitis moderada (Grado 2) o colitis grave (Grado 3) y discontinuar permanentemente pembrolizumab (Keytruda®) en caso de colitis que amenace la vida (Grado 4). (ver *Dosis y Administración y Reacciones adversas inmunomediadas, anteriormente*).

Hepatitis inmunomediada

Se ha reportado hepatitis en pacientes que reciben pembrolizumab (Keytruda®) (ver *Reacciones Adversas*). Monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función hepática (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y según esté indicado con base en la evaluación clínica) y síntomas de hepatitis y excluir otras causas. Administrar corticosteroides (dosis inicial de prednisona 0.5-1 mg/Kg/día [para eventos Grado 2] y 1-2 mg/Kg/día [para eventos Grado 3 o mayores] o su equivalente, seguido de una reducción gradual de la dosis) y con base en la severidad de las elevaciones de las enzimas hepáticas, suspender o discontinuar pembrolizumab (Keytruda®) (ver *Dosis y Administración y Reacciones adversas inmunomediadas, anteriormente*).

Nefritis inmunomediada

Se ha reportado nefritis en pacientes que reciben pembrolizumab (Keytruda®) (ver *Reacciones Adversas*). Monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función renal y excluir otras causas. Administrar corticosteroides para eventos Grado 2 o mayores (dosis inicial de prednisona de 1-2 mg/Kg/día o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender pembrolizumab (Keytruda®) en caso de nefritis moderada (Grado 2) y discontinuar permanentemente pembrolizumab (Keytruda®) en caso de nefritis grave (Grado 3) o que amenace la vida (Grado 4) (Ver *Dosis y Administración y Reacciones adversas inmunomediadas, anteriormente*).

Endocrinopatías inmunomediadas

Se ha reportado insuficiencia suprarrenal (primaria y secundaria) en pacientes que reciben pembrolizumab (Keytruda®). También se ha reportado hipofisitis en pacientes que reciben pembrolizumab (Keytruda®) (ver *Reacciones Adversas*). Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de insuficiencia suprarrenal e hipofisitis (incluyendo hipopituitarismo) y excluir otras causas. Administrar corticosteroides para tratar la insuficiencia suprarrenal y otro reemplazo hormonal según lo indicado clínicamente, suspender pembrolizumab (Keytruda®) por hipofisitis o insuficiencia suprarrenal moderadas (Grado 2), suspender o discontinuar pembrolizumab (Keytruda®) por hipofisitis o insuficiencia suprarrenal graves (Grado 3) o que amenacen la vida (Grado 4) (ver *Dosis y Administración y Reacciones adversas inmunomediadas, anteriormente*).

Se ha reportado diabetes mellitus tipo 1, incluyendo cetoacidosis diabética, en pacientes que reciben pembrolizumab (Keytruda®) (ver *Reacciones Adversas*). Monitorear a los pacientes para detectar hiperglucemia u otros signos y síntomas de diabetes. Administrar insulina para la diabetes tipo 1 y suspender pembrolizumab (Keytruda®) en casos de hiperglucemia grave, hasta que se logre el control metabólico.

Se han reportado trastornos de la tiroides, incluyendo hipertiroidismo, hipotiroidismo y tiroiditis, en pacientes que reciben pembrolizumab (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 con base en 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 corticosteroides. El hipertiroidismo se puede manejar sintomáticamente. Suspender o discontinuar pembrolizumab (Keytruda®) en caso de hipertiroidismo grave (Grado 3) o que amenace la vida (Grado 4) (ver *Dosis y Administración, Reacciones Adversas y Reacciones adversas inmunomediadas, anteriormente*).

Se puede considerar la continuación de pembrolizumab (Keytruda®) en pacientes con endocrinopatía grave (Grado 3) o que amenace la vida (Grado 4) que mejoran a Grado 2 o menor y se controlan con reemplazo hormonal.

Reacciones cutáneas graves

Se han reportado reacciones cutáneas graves inmunomediadas en pacientes tratados con pembrolizumab (Keytruda®). Monitorear a los pacientes con sospecha de reacciones cutáneas graves y excluir otras causas. Basándose en la severidad de la reacción adversa, suspender o discontinuar permanentemente pembrolizumab (Keytruda®) y administrar corticosteroides (ver *Dosis y Administración*).

Se han reportado casos de síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y de necrólisis epidérmica tóxica (TEN), algunos con resultado fatal, en pacientes tratados con pembrolizumab (Keytruda®). En caso de signos o síntomas de SJS o TEN, suspender pembrolizumab (Keytruda®) y dirigir al paciente a una atención especializada para evaluación y tratamiento. Si se confirma SJS o TEN, discontinuar permanentemente pembrolizumab (Keytruda®) (ver *Dosis y Administración*).

Otras reacciones adversas inmunomediadas

En menos del 1% de los pacientes tratados con pembrolizumab (Keytruda®) en KEYNOTE-001, KEYNOTE-002, KEYNOTE-006 y KEYNOTE-010 se reportaron las siguientes reacciones adversas inmunomediadas clínicamente significativas adicionales: uveítis, miositis, síndrome de Guillain-Barré, pancreatitis, encefalitis, sarcoidosis, síndrome miasténico/miastenia gravis (incluyendo exacerbación), mielitis, vasculitis e hipoparatiroidismo. En otros estudios clínicos con pembrolizumab (Keytruda®) o en el uso postcomercialización se ha reportado: miocarditis y colangitis esclerosante.

En estudios clínicos o en el uso posterior a la comercialización, se han reportado casos de estas reacciones adversas inmunomediadas, algunas de las cuales fueron graves.

Reacciones adversas relacionadas con trasplantes

El rechazo de trasplante de órganos sólidos ha sido reportado en el contexto postcomercialización en pacientes tratados con pembrolizumab (Keytruda®). El tratamiento con pembrolizumab (Keytruda®) puede aumentar el riesgo de rechazo en receptores de trasplante de órganos sólidos. Considerar el beneficio del tratamiento con pembrolizumab (Keytruda®) versus el riesgo de posible rechazo de órganos en estos pacientes.

Se ha reportado enfermedad del injerto contra huésped aguda (GVHD, por sus siglas en inglés), incluyendo GVHD fatal después del tratamiento con pembrolizumab (Keytruda®), en pacientes con antecedentes de trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (HSCT por sus siglas en inglés). Los pacientes que han experimentado GVHD después del procedimiento del trasplante pueden estar en mayor riesgo de GVHD después del tratamiento con pembrolizumab (Keytruda®). Considere el beneficio del tratamiento con pembrolizumab (Keytruda®) versus el riesgo de una posible GVHD en pacientes con una historia de HSCT alogénico.

Elevación de enzimas hepáticas cuando pembrolizumab (Keytruda®) se administra en combinación con axitinib para RCC

Cuando pembrolizumab (Keytruda®) se administra con axitinib, se han reportado frecuencias mayores a las esperadas de elevaciones de ALT y AST Grados 3 y 4 en pacientes con RCC avanzado (ver *Reacciones Adversas*). Monitorear las enzimas hepáticas antes del inicio y periódicamente durante todo el tratamiento. Considerar un monitoreo más frecuente de las enzimas hepáticas en comparación al que se hace cuando los medicamentos se usan en monoterapia. Siga las pautas de manejo médico para ambos medicamentos (ver *Dosis y Administración y la información para prescribir de axitinib*).

Aumento de la mortalidad en pacientes con mieloma múltiple cuando pembrolizumab (Keytruda®) se agrega a un análogo de Talidomida y Dexametasona

En dos estudios clínicos aleatorizados, en pacientes con mieloma múltiple, la adición de pembrolizumab (Keytruda®) a un análogo de la Talidomida más Dexametasona, un uso para el cual no están indicados los anticuerpos bloqueadores de PD-1 o PD-L1, resultó en 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 estudios clínicos controlados.

Reacciones relacionadas con la infusión

Se han reportado reacciones de infusión graves, incluyendo hipersensibilidad y anafilaxia, en 6 (0.2%) de los 2799 pacientes que reciben pembrolizumab (Keytruda®) en KEYNOTE-001, KEYNOTE-002, KEYNOTE-006 y KEYNOTE-010. En caso de reacciones graves a la infusión, suspender la infusión y discontinuar permanentemente pembrolizumab (Keytruda®) (ver *Dosis y Administración*). Los pacientes con reacciones leves o moderadas a la infusión pueden continuar recibiendo pembrolizumab (Keytruda®) con supervisión cercana; se puede considerar la premedicación con antipiréticos y antihistamínicos.

Interacciones:

No se han realizado estudios farmacocinéticos formales de interacciones medicamentosas con pembrolizumab (Keytruda®). Debido a que pembrolizumab (Keytruda®) es eliminado de la circulación a través de catabolismo, no se esperan interacciones medicamentosas metabólicas.

Se debe evitar el uso de corticosteroides sistémicos o inmunosupresores antes de iniciar el tratamiento con pembrolizumab (Keytruda®) debido a su potencial interferencia con la actividad farmacodinámica y la eficacia de pembrolizumab (Keytruda®). Sin embargo, los corticosteroides sistémicos y otros inmunosupresores pueden utilizarse después de iniciar pembrolizumab (Keytruda®) para el tratamiento de reacciones adversas inmunomediadas (ver *Advertencias y Precauciones*). Los corticosteroides también pueden ser usados como pre-medicación, cuando pembrolizumab (Keytruda®) se utiliza en combinación con quimioterapia, como profilaxis antiemética y/o para mitigar las reacciones adversas relacionadas con la quimioterapia.

Uso en poblaciones específicas:

Embarazo

No existen datos sobre el uso de pembrolizumab (Keytruda®) en mujeres embarazadas. Tampoco se han realizado estudios de reproducción animal con pembrolizumab (Keytruda®); sin embargo, se ha demostrado que el bloqueo de la señalización PD-L1, en modelos murinos de gestación, afecta la tolerancia al feto y resulta en un aumento de pérdidas fetales. Estos resultados indican un riesgo potencial, con base en su mecanismo de acción, que la administración de pembrolizumab (Keytruda®) durante el embarazo pudiera causar daño fetal, incluyendo aumento de las tasas de aborto o nacimiento de fetos muertos. Se sabe que la IgG4 (inmunoglobulina) humana cruza la barrera placentaria y pembrolizumab (Keytruda®) es una IgG4; por tanto, el pembrolizumab (Keytruda®) tiene el potencial de ser transmitido de la madre al feto en desarrollo. Pembrolizumab (Keytruda®) no se recomienda durante el embarazo, a menos que el beneficio clínico supere el riesgo potencial para el feto. Las mujeres en edad fértil deben utilizar anticoncepción eficaz durante el tratamiento con pembrolizumab (Keytruda®) y al menos durante 4 meses después de la última dosis de pembrolizumab (Keytruda®).

Madres Lactantes

Se desconoce si pembrolizumab (Keytruda®) es secretado en la leche humana. Debido a que muchos fármacos se secretan en la leche humana, se debe tomar una decisión de discontinuar la lactancia o discontinuar pembrolizumab (Keytruda®), teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio de pembrolizumab (Keytruda®) para la madre.

Reacciones adversas:

Experiencia en los Estudios Clínicos

La seguridad de pembrolizumab (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. Pembrolizumab (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 pembrolizumab (Keytruda®). De estos EAS relacionados con el tratamiento, los más comunes fueron neumonitis, colitis, diarrea y pirexia.

Reacciones adversas inmunomediadas [ver Advertencias y Precauciones]:

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 pembrolizumab (Keytruda®).

Tabla 3: Reacciones Adversas Inmunomediadas

Reacción Adversa	Pembrolizumab (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 pembrolizumab (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 pembrolizumab (Keytruda®) en combinación con quimioterapia de platino y 5-FU (n=276), la incidencia de hipotiroidismo fue de 15.2%, todos los casos fueron Grados 1 o 2. En pacientes con cHL (n=389) la incidencia de hipotiroidismo fue de 17%, todos los casos fueron de Grado 1 o 2. En el estudio adyuvante de pacientes con RCC resecado tratados con pembrolizumab (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 resecado tratados con pembrolizumab (Keytruda®) como monoterapia (n=488) la incidencia de hipertiroidismo fue de 12% (todos los Grados) con 0.2% de Grado 3.

‡ En estudios individuales de pacientes con NSCLC tratados con pembrolizumab (Keytruda®) como monoterapia (n total = 2022), la incidencia de neumonitis (todos los grados) varió de 3.8% a 8.3%. En pacientes con cHL tratados con pembrolizumab (Keytruda®) como monoterapia, la incidencia de neumonitis (todos los Grados) varió de 5.2% a 10.8% para pacientes con CHL en KEYNOTE-087 (n=210) y en KEYNOTE-204 (n=148), respectivamente.

§ En pacientes con NSCLC no escamoso tratados con pembrolizumab (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 pembrolizumab (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 pembrolizumab (Keytruda®) en 4 (0.1%) pacientes. 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 pembrolizumab (Keytruda®) en 2 (<0.1%) pacientes. 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 pembrolizumab (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 pembrolizumab (Keytruda®) en 36 (1.3%) pacientes. 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 pembrolizumab (Keytruda®) en 15 (0.5%) pacientes. 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 pembrolizumab (Keytruda®) en 6 (0.2%) pacientes. 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 pembrolizumab (Keytruda®) en 3 (0.1%) pacientes. 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 pembrolizumab (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 pembrolizumab (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	Pembrolizumab (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 pembrolizumab (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 pembrolizumab (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	Pembrolizumab (Keytruda®) 2 mg/Kg cada 3 semanas n=178		Quimioterapia n=171	
	Todos los Grados (%)	Grados 3-4* (%)	Todos los Grados (%)	Grados 3-4* (%)
Trastornos Gastrointestinales				
Dolor abdominal	13	2	8	1
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo				
Prurito	25	0	8	0
Salpullido	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 969 pacientes con melanoma resecaado incluidos en KEYNOTE-716 y los 1019 pacientes con melanoma resecaado incluidos en KEYNOTE-054, las reacciones adversas fueron generalmente similares a las que ocurrieron en pacientes con melanoma no resecaable o metastásico o NSCLC.

Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas

Terapia Combinada

La tabla 6 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 20% de los pacientes tratados con pembrolizumab (Keytruda®), pemetrexed y quimioterapia con platino en KEYNOTE-189. Los eventos adversos que ocurrieron en pacientes con NSCLC no tratados previamente que recibieron pembrolizumab (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 pembrolizumab (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 Platino (Diferencia entre los brazos $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grados 3-4]) (KEYNOTE-189)

Eventos Adversos	Pembrolizumab (Keytruda®) + Pemetrexed + Quimioterapia basada en platino n=405		Placebo + Pemetrexed + Quimioterapia basada en platino n=202	
	Todos los Grados* (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los Grados (%)	Grados 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				
Salpullido	20	1.7	11	1.5

*Clasificado por NCI CTCAE v4.03

Monoterapia

La Tabla 7 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes sin tratamiento previo con NSCLC que recibieron pembrolizumab (Keytruda®) en KEYNOTE-042. Los eventos adversos más comunes (reportados en al menos el 15% de los pacientes) fueron disnea y tos. Los eventos adversos que ocurrieron en pacientes con NSCLC no tratados previamente que recibieron pembrolizumab (Keytruda®) en KEYNOTE-024 y pacientes tratados previamente en KEYNOTE-010 fueron generalmente similares a aquellos que ocurrieron en los pacientes en KEYNOTE-042.

Tabla 7: 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 Quimioterapia (Diferencia Entre Brazos de $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grado 3]) (KEYNOTE-042)

Evento Adverso	Pembrolizumab (Keytruda®) 200 mg cada 3 semanas n=636		Quimioterapia n=615	
	Todos los Grados* (%)	Grados 3-5 (%)	Todos los Grados (%)	Grados 3-5 (%)
Desórdenes Respiratorios, Torácicos y Mediastinales				
Disnea	17	2.0	11	0.8
Tos	16	0.2	11	0.3
Desórdenes Endocrinos				
Hipotiroidismo	12	0.2	1.5	0

*Clasificado por NCI CTCAE v4.03

Terapia neoadyuvante y adyuvante para NSCLC resecable

Los eventos adversos que ocurrieron en pacientes con NSCLC resecable que recibieron pembrolizumab (Keytruda®) en combinación con quimioterapia que contenía platino, administrados como tratamiento neoadyuvante y continuando como tratamiento adyuvante de monoterapia en KEYNOTE-671, fueron generalmente similares a los que ocurrieron en pacientes en otros ensayos clínicos en todos los tipos de tumores que recibieron pembrolizumab (Keytruda®) en combinación con quimioterapia.

Otros tipos de Cáncer

Monoterapia

Los eventos adversos que ocurrieron en los pacientes con HNSCC, cHL, carcinoma urotelial, cáncer esofágico o CRC, 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 pembrolizumab (Keytruda®) más quimioterapia (platino y 5-FU), los eventos adversos que ocurrieron con una mayor severidad (Grados 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%).

Cáncer gástrico

En pacientes con cáncer gástrico que reciben pembrolizumab (Keytruda®) más quimioterapia (fluoropirimidina y platino), los eventos adversos ocurren en al menos el 20 % de los pacientes y con una mayor incidencia ($\geq 2\%$ de diferencia) de gravedad de Grados 3-4 en comparación con placebo más quimioterapia (fluoropirimidina y platino) fueron:

107

Acta No. 05 de 2025 SEMPB Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

anemia (12% frente a 10 %), disminución del recuento de plaquetas (7% frente a 5%).

Cáncer de Cérvix

En pacientes con cáncer de cérvix que reciben pembrolizumab (Keytruda®) más quimioterapia (paclitaxel y cisplatino o paclitaxel y carboplatino) con o sin bevacizumab, los eventos adversos que ocurren con una mayor incidencia ($\geq 2\%$ de diferencia) de Grados 3-5 de gravedad para pembrolizumab (Keytruda®) más quimioterapia con o sin bevacizumab en comparación con placebo más quimioterapia con o sin bevacizumab fueron: anemia (30% vs.27%), neutropenia (12% vs.10%), trombocitopenia (8% vs. 5%), astenia (3.6% vs. 1.6%).

Cáncer Esofágico

En pacientes con cáncer esofágico, los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 20% de los pacientes y con una incidencia mayor ($\geq 2\%$ de diferencia) de reacciones con severidad Grado 3-5 para el brazo de pembrolizumab (Keytruda®) en combinación con quimioterapia (cisplatino y 5-FU) en comparación con el brazo de placebo más quimioterapia (cisplatino y 5-FU) fueron: vómito (7% vs 5%), estomatitis (6% vs 3.8%), disminución en el recuento de neutrófilos (24.1% versus 17.3%), y disminución en el recuento de leucocitos (9.2% vs 4.9%).

Carcinoma de Células Renales

En combinación con Axitinib (KEYNOTE-426)

Los eventos adversos más comunes que ocurrieron en al menos el 20% de los pacientes con RCC no tratados previamente que recibieron pembrolizumab (Keytruda®) y axitinib en KEYNOTE-426 fueron diarrea, hipertensión, fatiga, hipotiroidismo, disminución del apetito, síndrome de eritrodisestesia 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 RCC sin tratamiento previo que recibieron pembrolizumab (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 pembrolizumab (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. [Ver Dosis y Administración y Advertencias y Precauciones]

En Combinación con Lenvatinib (KEYNOTE-581)

La Tabla 8 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos 20% de los pacientes tratados con pembrolizumab (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	Pembrolizumab (Keytruda®) + lenvatinib n=352		Sunitinib n=340	
	Todos los Grados* (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los Grados (%)	Grados 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				
Salpullido	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 pembrolizumab (Keytruda®) y lenvatinib en KEYNOTE-775.

Tabla 9: Eventos Adversos que ocurrieron en $\geq 20\%$ de pacientes que recibieron pembrolizumab (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)

109

Acta No. 05 de 2025 SEMPB Primera parte
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Eventos Adversos*	Pembrolizumab (Keytruda®) + lenvatinib n=406		Doxorrubicina o paclitaxel n=388	
	Todos los Grados† (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los Grados† (%)	Grados 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 Nutricionales				
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				
Disfonía	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 pembrolizumab (Keytruda®) fue de 6.9 meses (rango: 1 día a 25.8 meses) comparado con 3.4 meses (rango: 1 día a 25.8 meses) para quimioterapia.

†Calificado por NCI CTCAE v4.03

‡Se reportó un Grado 5 (0.2%).

Ocurrió discontinuación de pembrolizumab (Keytruda®), lenvatinib o ambos debido a una reacción adversa (Grados 1-4) en el 30% de los pacientes, 15% pembrolizumab (Keytruda®) y 11% ambos medicamentos. Las reacciones adversas más comunes que llevaron a la discontinuación de pembrolizumab (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 pembrolizumab (Keytruda®), lenvatinib o ambos debido a una reacción adversa en el 69% de los pacientes; se interrumpió pembrolizumab (Keytruda®) en el 50% y ambos medicamentos fueron interrumpidos en el 31% de los pacientes. Las reacciones adversas más comunes que llevaron a la interrupción de pembrolizumab (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.

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 pembrolizumab (Keytruda®) en combinación con quimioterapia (carboplatino y paclitaxel seguido por doxorrubicina o epirrubicina 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 doxorrubicina o epirrubicina y ciclofosfamida), administrado como tratamiento neoadyuvante y continuado solo como tratamiento adyuvante fueron diarrea (41% versus 34%), salpullido (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%), salpullido (1.8% versus 0.3%), pirexia (1.3% versus 0.3%) y disminución del apetito (0.9% versus 0.3%).

KEYNOTE 355: Estudio controlado de terapia combinada en pacientes con TNBC localmente recurrente no resecable o metastásico.

En pacientes con TNBC que reciben pembrolizumab (Keytruda®) en combinación con quimioterapia (paclitaxel, nabpaclitaxel, o gemcitabina y carboplatino), las reacciones adversas que ocurren en al menos el 20% de los pacientes y a una mayor incidencia (diferencia $\geq 5\%$) comparado con los pacientes con TNBC que reciben placebo en combinación con quimioterapia (paclitaxel, nab paclitaxel, o gemcitabina y carboplatino) fueron diarrea (28% vs. 23%), apetito disminuido (21% vs. 14%) y salpullido (20% vs. 12%). De estas reacciones adversas, los eventos de Grado 3-4 fueron diarrea (1.8% vs. 1.8%), apetito disminuido (0.8% vs. 0.4%) y salpullido (0.8% vs. 0.0%).

Carcinoma del tracto biliar

En pacientes con BTC que recibieron pembrolizumab (Keytruda®) más quimioterapia (gemcitabina y cisplatino), los eventos adversos que ocurrieron con una mayor incidencia ($\geq 5\%$) en comparación con placebo más quimioterapia fueron pirexia (26% frente a 20%), erupción cutánea (17% frente a 9%), prurito (15% frente a 10%) e hipotiroidismo (9% frente a 2,6%). De estos eventos adversos, los eventos de Grado 3-4 fueron pirexia (2,3% frente a 0,9%), erupción cutánea (0,6% frente a 0,4%), prurito (0,0% frente a 0,0%) e hipotiroidismo (0,2% frente a 0,0%).

Experiencia postcomercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación de pembrolizumab (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

Trastornos del sistema Nervioso: neuritis óptica

Sobredosis:

No hay información sobre sobredosificación con pembrolizumab (Keytruda®). No se ha determinado la dosis máxima tolerada de pembrolizumab (Keytruda®). En estudios clínicos, los pacientes recibieron hasta 10 mg/Kg con un perfil de seguridad similar al observado en pacientes que recibieron 2 mg/Kg.

En caso de sobredosis, los pacientes deben ser vigilados estrechamente en busca de signos o síntomas de reacciones adversas y deben recibir tratamiento sintomático apropiado.

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

3.4.2.2. KEYTRUDA® 100 mg

Expediente : 20085509

Radicado : 20211254576 / 20231165825 / 20241298838

Fecha : 19/11/2024

Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S.

Composición: Cada vial (4ml) contiene 100 mg de Pembrolizumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Melanoma

- Pembrolizumab (Keytruda®) está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma no resecable o metastásico.
- Pembrolizumab (Keytruda®) está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con melanoma estadio IIB o IIC que han sido sometidos a resección completa.

*No se ha demostrado que la administración de pembrolizumab (Keytruda®) como terapia adyuvante a pacientes adultos con melanoma estadio IIB o IIC que han sido sometidos a resección completa aumente la sobrevida global o mejore la calidad de vida.

- Pembrolizumab (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 (NSCLC)

- Pembrolizumab (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.
- Pembrolizumab (Keytruda®), en combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC escamoso metastásico.
- Pembrolizumab (Keytruda®) como monoterapia está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC localmente avanzado o metastásico, cuyos tumores expresan PD-L1 con un $\geq 1\%$ de puntuación de proporción de células tumorales (PPT), determinado por una prueba validada, sin aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK.
- Pembrolizumab (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 Pembrolizumab (Keytruda®).

Cáncer de Cabeza y Cuello (HNSCC)

- Pembrolizumab (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.
- Pembrolizumab (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.

Linfoma de Hodgkin clásico (cLH)

- Pembrolizumab (Keytruda®) en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de Hodgkin clásico en recaída o refractario, que no han respondido a un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) o después de al menos dos tratamientos previos cuando el TAPH no es una opción de tratamiento.

Carcinoma Urotelial

- Pembrolizumab (Keytruda®) está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico, que han recibido quimioterapia que contiene platino.

Cáncer Esofágico

- Pembrolizumab (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.
- Pembrolizumab (Keytruda®), en combinación con quimioterapia basada en platino y fluoropirimidina, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de esófago localmente avanzado irreseccable o metastásico en adultos cuyos tumores expresen PD-L1 con una CPS ≥ 10 .

Carcinoma de células renales (RCC)

- Pembrolizumab (Keytruda®), en combinación con axitinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de células renales avanzado (RCC).
- Pembrolizumab (Keytruda®), en combinación con lenvatinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con RCC avanzado.

Cáncer Colorrectal (CRC)

- Pembrolizumab (Keytruda®) está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer colorrectal (CRC, por sus siglas en inglés) no reseccable o metastásico con elevada inestabilidad de microsatélites (MSI-H) o reparación deficiente de errores del emparejamiento (dMMR) determinado por una prueba validada.

Cáncer de mama triple negativo (TNBC)

- Pembrolizumab (Keytruda®), en combinación con quimioterapia, está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama triple negativo (TNBC, por sus siglas en inglés) localmente recurrente no reseccable o metastásico cuyos tumores expresan PD-L1 [Puntuación positiva combinada (CPS) ≥ 10] según lo determinado por una prueba validada.
- Pembrolizumab (Keytruda®) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama triple negativo (TNBC por sus siglas en inglés) en estadio temprano de alto riesgo en combinación con quimioterapia como tratamiento neoadyuvante y luego continuado en monoterapia como tratamiento adyuvante después de cirugía.

Cáncer de Cérvix

- Pembrolizumab (Keytruda®), en combinación con quimioterapia con o sin bevacizumab, está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de cervix persistente, recurrente o metastásico en mujeres adultas cuyos tumores expresan PD-L1 con un CPS ≥ 1 .

Carcinoma Endometrial

- Pembrolizumab (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.

Cáncer gástrico o de la unión gastroesofágica (UGE)

- Pembrolizumab (Keytruda®), en combinación con quimioterapia que contiene fluoropirimidina y platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica (UGE) no resecable o metastásico localmente avanzado HER-2 negativo cuyos tumores expresen PD-L1 con una CPS ≥ 1 .

Carcinoma del tracto biliar (BTC):

- Pembrolizumab (Keytruda®), en combinación con gemcitabina y cisplatino, está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma del tracto biliar (BTC) metastásico o no resecable localmente avanzado.

Solicitud: Se solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos, el estudio de recurso de reposición en contra de la Resolución No. 2024049451 del 30 de octubre de 2024, en contra de las secciones de “Nueva Dosificación y Nuevas Reacciones Adversas” del ARTÍCULO PRIMERO de dicha Resolución.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicados 20211254576 / 20231165825 / 20241298838 se solicita el estudio de recurso de reposición en contra de la Resolución No. 2024049451 del 30 de octubre de 2024, en contra de las secciones de “Nueva Dosificación y Nuevas Reacciones Adversas”; Así mismo, presenta desistimiento de inserto e información para prescribir.

Las correcciones consisten en incluir que, cuando la indicación lo especifique, se deben realizar las pruebas para evaluar expresión PD-L1 o estatus tumoral MSI-H/dMMR, aspecto con el que la Sala concuerda, sin embargo, considera inconveniente que se mencione alguna marca registrada de pruebas de laboratorio. Adicionalmente, solicita incluir posología para cáncer de endometrio y hace actualización, correcciones editoriales y precisa información en el apartado de reacciones adversas, la Sala se permite informar al interesado que la posología para cáncer de endometrio ya está incluida en la información farmacológica.

Por lo anterior, la Sala recomienda retirar el nombre comercial del kit para determinar selección de pacientes cuando sea pertinente e informa al interesado que la información farmacológica actualizada para pembrolizumab es la siguiente:

Composición:

Cada vial por 4 mL contiene 100 mg de Pembrolizumab

Forma farmacéutica:

Solución para infusión

Nuevas Indicaciones:

Melanoma

- Pembrolizumab (Keytruda®) está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma no resecable o metastásico.
- Pembrolizumab (Keytruda®) está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con melanoma estadio IIB o IIC que han sido sometidos a resección completa.
**No se ha demostrado que la administración de pembrolizumab (Keytruda®) como terapia adyuvante a pacientes adultos con melanoma estadio IIB o IIC que han sido sometidos a resección completa aumente la supervivencia global o mejore la calidad de vida.*
- Pembrolizumab (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 (NSCLC)

- Pembrolizumab (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.
- Pembrolizumab (Keytruda®), en combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC escamoso metastásico.
- Pembrolizumab (Keytruda®) como monoterapia está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC localmente avanzado o metastásico, cuyos tumores expresan PD-L1 mayor o igual a 1% de puntuación de proporción de células tumorales (PPT), determinado por una prueba validada, sin aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK.
- Pembrolizumab (Keytruda®) como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con NSCLC avanzado, cuyos tumores expresan PD-L1 mayor o igual a 1% de 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 Pembrolizumab (Keytruda®).
- Pembrolizumab (Keytruda®) está indicado para el tratamiento de pacientes con NSCLC resecable en estadio II, IIIA o IIIB (T3-4N2) cuyos tumores expresan PD-L1 mayor o igual a 1% de PPT, en combinación con quimioterapia basada en platino como tratamiento neoadyuvante, continuando luego como monoterapia en el tratamiento adyuvante.

Cáncer de Cabeza y Cuello (HNSCC)

- Pembrolizumab (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 a 1] determinado por una prueba validada.

- Pembrolizumab (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 a 1] determinado por una prueba validada.

Linfoma de Hodgkin clásico (cLH)

- Pembrolizumab (Keytruda®) en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de Hodgkin clásico en recaída o refractario, que no han respondido a un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) o después de al menos dos tratamientos previos cuando el TAPH no es una opción de tratamiento.

Carcinoma Urotelial

- Pembrolizumab (Keytruda®) está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico, que han recibido quimioterapia que contiene platino.

Cáncer Esofágico

- Pembrolizumab (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) mayor o igual a 10] según lo determinado por una prueba validada, y que han recibido una línea de terapia sistémica previa.
- Pembrolizumab (Keytruda®), en combinación con quimioterapia basada en platino y fluoropirimidina, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de esófago localmente avanzado irreseccable o metastásico en adultos cuyos tumores expresen PD-L1 con una CPS mayor o igual a 10.

Carcinoma de células renales (RCC)

- Pembrolizumab (Keytruda®), en combinación con axitinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de células renales avanzado (RCC).
- Pembrolizumab (Keytruda®), en combinación con lenvatinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con RCC avanzado.
- Pembrolizumab (Keytruda®), como monoterapia, está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con RCC con riesgo de recurrencia intermedio-alto o alto después de nefrectomía, o después de nefrectomía y resección de lesiones metastásicas, cuyas células tumorales expresan PDL-1 mayor o igual a 1%.

Cáncer Colorrectal (CRC)

- Pembrolizumab (Keytruda®) está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer colorrectal (CRC, por sus siglas en inglés) no resecable o metastásico con elevada inestabilidad de microsatélites (MSI-H) o reparación deficiente de errores del emparejamiento (dMMR) determinado por una prueba validada.

Cáncer de mama triple negativo (TNBC)

- Pembrolizumab (Keytruda®), en combinación con quimioterapia, está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama triple negativo (TNBC, por sus siglas en inglés) localmente recurrente no resecable o metastásico cuyos tumores expresan PD-L1 [Puntuación positiva combinada (CPS) mayor o igual a 10] según lo determinado por una prueba validada.
- Pembrolizumab (Keytruda®) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama triple negativo (TNBC por sus siglas en inglés) en estadio temprano de alto riesgo en combinación con quimioterapia como tratamiento neoadyuvante y luego continuado en monoterapia como tratamiento adyuvante después de cirugía.

Cáncer de Cérvix

- Pembrolizumab (Keytruda®), en combinación con quimioterapia con o sin bevacizumab, está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico en mujeres adultas cuyos tumores expresan PD-L1 con un CPS mayor o igual a 1.

Carcinoma Endometrial

- Pembrolizumab (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.

Cáncer gástrico o de la unión gastroesofágica (UGE)

- Pembrolizumab (Keytruda®), en combinación con quimioterapia que contiene fluoropirimidina y platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica (UGE) no resecable o metastásico localmente avanzado HER-2 negativo cuyos tumores expresen PD-L1 con una CPS mayor o igual a 1.

Carcinoma del tracto biliar (BTC):

- Pembrolizumab (Keytruda®), en combinación con gemcitabina y cisplatino, está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma del tracto biliar (BTC) metastásico o no resecable localmente avanzado.

Nueva Dosificación / grupo etario:

Dosis y administración

General

Selección de Pacientes

Si está especificado en la indicación, seleccione a los pacientes para recibir el tratamiento con pembrolizumab (Keytruda®) con base en la presencia de expresión positiva de PD-L1.

o estatus tumoral de elevada inestabilidad de microsatélites (MSI-H) o reparación deficiente de errores del emparejamiento (dMMR), evaluaciones que deberán realizarse utilizando una prueba validada (ver Indicaciones).

Dosis Recomendada

Pembrolizumab (Keytruda®) es administrado como una infusión intravenosa durante 30 minutos.

La dosis recomendada de pembrolizumab (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 pembrolizumab (Keytruda®) como parte de una combinación con quimioterapia intravenosa, pembrolizumab (Keytruda®) debe administrarse primero.

Para los pacientes con RCC tratados con pembrolizumab (Keytruda®) en combinación con axitinib, consulte la información para prescribir con respecto a la dosis de axitinib. Cuando se usa en combinación con pembrolizumab (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. A los pacientes que toleraron axitinib 5 mg dos veces al día durante 2 ciclos de tratamiento consecutivos (es decir, 6 semanas) sin eventos adversos relacionados a axitinib > Grado 2 y con presión arterial bien controlada a $\leq 150/90$ mm Hg se les permitió aumentar la dosis de axitinib a 7 mg dos veces al día. Se permitió el aumento de la dosis de axitinib a 10 mg dos veces al día utilizando los mismos criterios. Axitinib podría ser interrumpido o reducido a 3 mg dos veces al día y posteriormente a 2 mg dos veces al día para controlar la toxicidad.

Para pacientes con carcinoma endometrial y RCC tratados con pembrolizumab (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 pembrolizumab (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, pembrolizumab (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 pembrolizumab (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 pembrolizumab (Keytruda®) como monoterapia en quienes no hayan tenido respuesta patológica completa, 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 pembrolizumab (Keytruda®) como tratamiento neoadyuvante en combinación con quimioterapia no deben recibir monoterapia con pembrolizumab (Keytruda®) como tratamiento adyuvante.

Para el tratamiento neoadyuvante y adyuvante de NSCLC reseccable, los pacientes deben ser tratados con pembrolizumab (Keytruda®) neoadyuvante en combinación con quimioterapia durante 12 semanas o hasta la progresión de la enfermedad que impida la cirugía definitiva o toxicidad inaceptable, seguido de tratamiento adyuvante con KEYTRUDA como monoterapia durante 39 semanas o hasta recurrencia de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Modificaciones de la dosis

No se recomiendan reducciones de dosis de pembrolizumab (Keytruda®). Suspender o discontinuar pembrolizumab (Keytruda®) para manejar las reacciones adversas como se describe en la Tabla 1.

Tabla 1: Modificaciones de Dosis Recomendadas (ver Advertencias y Precauciones)

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 con axitinib, 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 $\geq 50\%$ 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	Grave o que amenaza la vida	Descontinuar

relacionadas con la infusión	(Grados 3 o 4)	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 pembrolizumab (Keytruda®), entonces pembrolizumab (Keytruda®) debe descontinuarse permanentemente.

En pacientes con cHL, con toxicidad hematológica Grado 4, debe suspenderse KEYTRUDA® hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1.

En pacientes con RCC tratados con pembrolizumab (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 ≥ 10 veces el LSN o > 3 veces el LSN con una bilirrubina total concurrente ≥ 2 veces el LSN, descontinuar permanentemente tanto pembrolizumab (Keytruda®) como axitinib y considerar la terapia con corticosteroides.

Cuando se administre pembrolizumab (Keytruda®) en combinación con lenvatinib, interrumpir uno o ambos o reducir la dosis o descontinuar lenvatinib para manejar las reacciones adversas según corresponda. No se recomiendan reducciones de dosis para pembrolizumab (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 RCC se muestran en la Tabla 2.

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 oral una vez al día	10 mg oral una vez al día	8 mg oral una vez al día

RCC	20 mg oral una vez al día	14 mg oral una vez al día	10 mg oral una vez al día	8 mg oral 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 pembrolizumab (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. Pembrolizumab (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 pembrolizumab (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 pembrolizumab (Keytruda®) se pueden conservar a temperatura ambiente por un periodo acumulativo de hasta 6 horas. Las soluciones diluidas de pembrolizumab (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 pembrolizumab (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 pembrolizumab (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. Pembrolizumab (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. Pembrolizumab (Keytruda®) no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Contraindicaciones:

Pembrolizumab (Keytruda®) está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a pembrolizumab o a alguno de sus excipientes.

Precauciones y advertencias:

Reacciones adversas inmunomediadas

En pacientes que recibieron pembrolizumab (Keytruda®) han ocurrido reacciones adversas inmunomediadas, incluyendo casos graves y fatales. Las reacciones adversas inmunomediadas, pueden ocurrir después de la discontinuación del tratamiento. En los estudios clínicos, la mayoría de las reacciones adversas inmunomediadas fueron reversibles y manejadas con interrupciones de pembrolizumab (Keytruda®), administración de corticosteroides y/o con tratamiento de apoyo. Pueden ocurrir simultáneamente reacciones adversas inmunomediadas que afectan más de un sistema corporal.

Cuando se sospechan reacciones adversas inmunomediadas, se debe asegurar una evaluación adecuada para confirmar la etiología o excluir otras causas. Con base en la severidad de la reacción adversa, suspender pembrolizumab (Keytruda®) y considerar la administración de corticosteroides. Después de mejorar a Grado 1 o menos, iniciar la disminución gradual de corticosteroides y continuar la disminución gradual durante al menos 1 mes. Con base en datos limitados de los estudios clínicos en pacientes cuyas reacciones adversas inmunomediadas no pudieron ser controladas con el uso de corticosteroides, puede considerarse la administración de otros inmunosupresores sistémicos.

Reiniciar pembrolizumab (Keytruda®) si la reacción adversa permanece en Grado 1 o menor después de la disminución gradual de corticosteroides. Si ocurre otro episodio de reacción adversa grave, discontinuar pembrolizumab (Keytruda®) permanentemente (ver *Dosis y Administración y Reacciones Adversas*).

Neumonitis inmunomediada

Se ha reportado neumonitis (incluyendo los casos fatales) en pacientes que recibieron pembrolizumab (Keytruda®) (ver *Reacciones Adversas*). Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de neumonitis. Si se sospecha neumonitis, evaluar con imágenes radiográficas y excluir otras causas. Administrar corticosteroides para eventos de Grado 2 o mayores (dosis inicial de prednisona de 1-2 mg/Kg/día o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender pembrolizumab (Keytruda®) en caso de neumonitis moderada (Grado 2) y discontinuar permanentemente pembrolizumab (Keytruda®) en neumonitis grave (Grado 3), que amenace la vida (Grado 4) o moderada recurrente (Grado 2) (ver *Dosis y Administración y Reacciones adversas inmunomediadas, anteriormente*).

Colitis inmunomediada

Se ha reportado colitis en pacientes que reciben pembrolizumab (Keytruda®) (ver *Reacciones Adversas*).

Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de colitis y excluir otras causas. Administrar corticosteroides para los eventos Grado 2 o mayores (dosis inicial de prednisona de 1-2 mg/Kg/día o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender pembrolizumab (Keytruda®) en caso de colitis moderada (Grado 2) o colitis grave (Grado 3) y discontinuar permanentemente pembrolizumab (Keytruda®) en caso de colitis que amenace la vida (Grado 4). (ver *Dosis y Administración y Reacciones adversas inmunomediadas, anteriormente*).

Hepatitis inmunomediada

Se ha reportado hepatitis en pacientes que reciben pembrolizumab (Keytruda®) (ver *Reacciones Adversas*). Monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función hepática (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y según esté indicado con base en la evaluación clínica) y síntomas de hepatitis y excluir otras causas. Administrar corticosteroides (dosis inicial de prednisona 0.5-1 mg/Kg/día [para eventos Grado 2] y 1-2 mg/Kg/día [para eventos Grado 3 o mayores] o su equivalente, seguido de una reducción gradual de la dosis) y con base en la severidad de las elevaciones de las enzimas hepáticas, suspender o discontinuar pembrolizumab (Keytruda®) (ver *Dosis y Administración y Reacciones adversas inmunomediadas, anteriormente*).

Nefritis inmunomediada

Se ha reportado nefritis en pacientes que reciben pembrolizumab (Keytruda®) (ver *Reacciones Adversas*). Monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función renal y excluir otras causas. Administrar corticosteroides para eventos Grado 2 o mayores (dosis inicial de prednisona de 1-2 mg/Kg/día o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender pembrolizumab (Keytruda®) en caso de nefritis moderada

(Grado 2) y discontinuar permanentemente pembrolizumab (Keytruda®) en caso de nefritis grave (Grado 3) o que amenace la vida (Grado 4) (*Ver Dosis y Administración y Reacciones adversas inmunomediadas, anteriormente*).

Endocrinopatías inmunomediadas

Se ha reportado insuficiencia suprarrenal (primaria y secundaria) en pacientes que reciben pembrolizumab (Keytruda®). También se ha reportado hipofisitis en pacientes que reciben pembrolizumab (Keytruda®) (*ver Reacciones Adversas*). Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de insuficiencia suprarrenal e hipofisitis (incluyendo hipopituitarismo) y excluir otras causas. Administrar corticosteroides para tratar la insuficiencia suprarrenal y otro reemplazo hormonal según lo indicado clínicamente, suspender pembrolizumab (Keytruda®) por hipofisitis o insuficiencia suprarrenal moderadas (Grado 2), suspender o discontinuar pembrolizumab (Keytruda®) por hipofisitis o insuficiencia suprarrenal graves (Grado 3) o que amenacen la vida (Grado 4) (*ver Dosis y Administración y Reacciones adversas inmunomediadas, anteriormente*).

Se ha reportado diabetes mellitus tipo 1, incluyendo cetoacidosis diabética, en pacientes que reciben pembrolizumab (Keytruda®) (*ver Reacciones Adversas*). Monitorear a los pacientes para detectar hiperglucemia u otros signos y síntomas de diabetes. Administrar insulina para la diabetes tipo 1 y suspender pembrolizumab (Keytruda®) en casos de hiperglucemia grave, hasta que se logre el control metabólico.

Se han reportado trastornos de la tiroides, incluyendo hipertiroidismo, hipotiroidismo y tiroiditis, en pacientes que reciben pembrolizumab (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 con base en 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 corticosteroides. El hipertiroidismo se puede manejar sintomáticamente. Suspender o discontinuar pembrolizumab (Keytruda®) en caso de hipertiroidismo grave (Grado 3) o que amenace la vida (Grado 4) (*ver Dosis y Administración, Reacciones Adversas y Reacciones adversas inmunomediadas, anteriormente*).

Se puede considerar la continuación de pembrolizumab (Keytruda®) en pacientes con endocrinopatía grave (Grado 3) o que amenace la vida (Grado 4) que mejoran a Grado 2 o menor y se controlan con reemplazo hormonal.

Reacciones cutáneas graves

Se han reportado reacciones cutáneas graves inmunomediadas en pacientes tratados con pembrolizumab (Keytruda®). Monitorear a los pacientes con sospecha de reacciones cutáneas graves y excluir otras causas. Basándose en la severidad de la reacción adversa, suspender o discontinuar permanentemente pembrolizumab (Keytruda®) y administrar corticosteroides (*ver Dosis y Administración*).

Se han reportado casos de síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y de necrólisis epidérmica tóxica (TEN), algunos con resultado fatal, en pacientes tratados con pembrolizumab (Keytruda®). En caso de signos o síntomas de SJS o TEN, suspender pembrolizumab (Keytruda®) y dirigir al paciente a una atención especializada para evaluación y tratamiento. Si se confirma SJS o TEN, discontinuar permanentemente pembrolizumab (Keytruda®) (ver Dosis y Administración).

Otras reacciones adversas inmunomediadas

En menos del 1% de los pacientes tratados con pembrolizumab (Keytruda®) en KEYNOTE-001, KEYNOTE-002, KEYNOTE-006 y KEYNOTE-010 se reportaron las siguientes reacciones adversas inmunomediadas clínicamente significativas adicionales: uveítis, miositis, síndrome de Guillain-Barré, pancreatitis, encefalitis, sarcoidosis, síndrome miasténico/miastenia gravis (incluyendo exacerbación), mielitis, vasculitis e hipoparatiroidismo. En otros estudios clínicos con pembrolizumab (Keytruda®) o en el uso postcomercialización se ha reportado: miocarditis y colangitis esclerosante.

En estudios clínicos o en el uso posterior a la comercialización, se han reportado casos de estas reacciones adversas inmunomediadas, algunas de las cuales fueron graves.

Reacciones adversas relacionadas con trasplantes

El rechazo de trasplante de órganos sólidos ha sido reportado en el contexto postcomercialización en pacientes tratados con pembrolizumab (Keytruda®). El tratamiento con pembrolizumab (Keytruda®) puede aumentar el riesgo de rechazo en receptores de trasplante de órganos sólidos. Considerar el beneficio del tratamiento con pembrolizumab (Keytruda®) versus el riesgo de posible rechazo de órganos en estos pacientes.

Se ha reportado enfermedad del injerto contra huésped aguda (GVHD, por sus siglas en inglés), incluyendo GVHD fatal después del tratamiento con pembrolizumab (Keytruda®), en pacientes con antecedentes de trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (HSCT por sus siglas en inglés). Los pacientes que han experimentado GVHD después del procedimiento del trasplante pueden estar en mayor riesgo de GVHD después del tratamiento con pembrolizumab (Keytruda®). Considere el beneficio del tratamiento con pembrolizumab (Keytruda®) versus el riesgo de una posible GVHD en pacientes con una historia de HSCT alogénico.

Elevación de enzimas hepáticas cuando pembrolizumab (Keytruda®) se administra en combinación con axitinib para RCC

Cuando pembrolizumab (Keytruda®) se administra con axitinib, se han reportado frecuencias mayores a las esperadas de elevaciones de ALT y AST Grados 3 y 4 en pacientes con RCC avanzado (ver *Reacciones Adversas*). Monitorear las enzimas hepáticas antes del inicio y periódicamente durante todo el tratamiento. Considerar un monitoreo más frecuente de las enzimas hepáticas en comparación al que se hace cuando los medicamentos se usan en monoterapia. Siga las pautas de manejo médico para ambos medicamentos (ver *Dosis y Administración y la información para prescribir de axitinib*).

Aumento de la mortalidad en pacientes con mieloma múltiple cuando pembrolizumab (Keytruda®) se agrega a un análogo de Talidomida y Dexametasona

En dos estudios clínicos aleatorizados, en pacientes con mieloma múltiple, la adición de pembrolizumab (Keytruda®) a un análogo de la Talidomida más Dexametasona, un uso para el cual no están indicados los anticuerpos bloqueadores de PD-1 o PD-L1, resultó en 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 estudios clínicos controlados.

Reacciones relacionadas con la infusión

Se han reportado reacciones de infusión graves, incluyendo hipersensibilidad y anafilaxia, en 6 (0.2%) de los 2799 pacientes que reciben pembrolizumab (Keytruda®) en KEYNOTE-001, KEYNOTE-002, KEYNOTE-006 y KEYNOTE-010. En caso de reacciones graves a la infusión, suspender la infusión y descontinuar permanentemente pembrolizumab (Keytruda®) (ver *Dosis y Administración*). Los pacientes con reacciones leves o moderadas a la infusión pueden continuar recibiendo pembrolizumab (Keytruda®) con supervisión cercana; se puede considerar la premedicación con antipiréticos y antihistamínicos.

Interacciones:

No se han realizado estudios farmacocinéticos formales de interacciones medicamentosas con pembrolizumab (Keytruda®). Debido a que pembrolizumab (Keytruda®) es eliminado de la circulación a través de catabolismo, no se esperan interacciones medicamentosas metabólicas.

Se debe evitar el uso de corticosteroides sistémicos o inmunosupresores antes de iniciar el tratamiento con pembrolizumab (Keytruda®) debido a su potencial interferencia con la actividad farmacodinámica y la eficacia de pembrolizumab (Keytruda®). Sin embargo, los corticosteroides sistémicos y otros inmunosupresores pueden utilizarse después de iniciar pembrolizumab (Keytruda®) para el tratamiento de reacciones adversas inmunomediadas (ver *Advertencias y Precauciones*). Los corticosteroides también pueden ser usados como pre-medicación, cuando pembrolizumab (Keytruda®) se utiliza en combinación con quimioterapia, como profilaxis antiemética y/o para mitigar las reacciones adversas relacionadas con la quimioterapia.

Uso en poblaciones específicas:

Embarazo

No existen datos sobre el uso de pembrolizumab (Keytruda®) en mujeres embarazadas. Tampoco se han realizado estudios de reproducción animal con pembrolizumab (Keytruda®); sin embargo, se ha demostrado que el bloqueo de la señalización PD-L1, en modelos murinos de gestación, afecta la tolerancia al feto y resulta en un aumento de pérdidas fetales. Estos resultados indican un riesgo potencial, con base en su mecanismo de acción, que la administración de pembrolizumab (Keytruda®) durante el embarazo pudiera causar daño fetal, incluyendo aumento de las tasas de aborto o nacimiento de fetos muertos. Se sabe que la IgG4 (inmunoglobulina) humana cruza la barrera placentaria

y pembrolizumab (Keytruda®) es una IgG4; por tanto, el pembrolizumab (Keytruda®) tiene el potencial de ser transmitido de la madre al feto en desarrollo. Pembrolizumab (Keytruda®) no se recomienda durante el embarazo, a menos que el beneficio clínico supere el riesgo potencial para el feto. Las mujeres en edad fértil deben utilizar anticoncepción eficaz durante el tratamiento con pembrolizumab (Keytruda®) y al menos durante 4 meses después de la última dosis de pembrolizumab (Keytruda®).

Madres Lactantes

Se desconoce si pembrolizumab (Keytruda®) es secretado en la leche humana. Debido a que muchos fármacos se secretan en la leche humana, se debe tomar una decisión de discontinuar la lactancia o discontinuar pembrolizumab (Keytruda®), teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio de pembrolizumab (Keytruda®) para la madre.

Reacciones adversas:

Experiencia en los Estudios Clínicos

La seguridad de pembrolizumab (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. Pembrolizumab (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 pembrolizumab (Keytruda®). De estos EAS relacionados con el tratamiento, los más comunes fueron neumonitis, colitis, diarrea y pirexia.

Reacciones adversas inmunomediadas [ver Advertencias y Precauciones]:

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 pembrolizumab (Keytruda®).

Tabla 3: Reacciones Adversas Inmunomediadas

Reacción Adversa	Pembrolizumab (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

129

Acta No. 05 de 2025 SEMPB Primera parte
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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 pembrolizumab (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 pembrolizumab (Keytruda®) en combinación con quimioterapia de platino y 5-FU (n=276), la incidencia de hipotiroidismo fue de 15.2%, todos los casos fueron Grados 1 o 2. En pacientes con cHL (n=389) la incidencia de hipotiroidismo fue de 17%, todos los casos fueron de Grado 1 o 2. En el estudio adyuvante de pacientes con RCC resecao tratados con pembrolizumab (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 resecao tratados con pembrolizumab (Keytruda®) como monoterapia (n=488) la incidencia de hipertiroidismo fue de 12% (todos los Grados) con 0.2% de Grado 3.

‡ En estudios individuales de pacientes con NSCLC tratados con pembrolizumab (Keytruda®) como monoterapia (n total = 2022), la incidencia de neumonitis (todos los grados) varió de 3.8% a 8.3%. En pacientes con cHL tratados con pembrolizumab (Keytruda®) como monoterapia, la incidencia de neumonitis (todos los Grados) varió de 5.2% a 10.8% para pacientes con CHL en KEYNOTE-087 (n=210) y en KEYNOTE-204 (n=148), respectivamente.

§ En pacientes con NSCLC no escamoso tratados con pembrolizumab (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 pembrolizumab (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 pembrolizumab (Keytruda®) en 4 (0.1%) pacientes. 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 pembrolizumab (Keytruda®) en 2 (<0.1%) pacientes. 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 pembrolizumab (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 pembrolizumab (Keytruda®) en 36 (1.3%) pacientes. 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 pembrolizumab (Keytruda®) en 15 (0.5%) pacientes. 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 pembrolizumab (Keytruda®) en 6 (0.2%) pacientes. 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 pembrolizumab (Keytruda®) en 3 (0.1%) pacientes. 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 pembrolizumab (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 pembrolizumab (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	Pembrolizumab (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 pembrolizumab (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 pembrolizumab (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	Pembrolizumab (Keytruda®) 2 mg/Kg cada 3 semanas n=178		Quimioterapia n=171	
	Todos los Grados (%)	Grados 3-4* (%)	Todos los Grados (%)	Grados 3-4* (%)
Trastornos Gastrointestinales				
Dolor abdominal	13	2	8	1
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo				
Prurito	25	0	8	0
Salpullido	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 969 pacientes con melanoma resecaado incluidos en KEYNOTE-716 y los 1019 pacientes con melanoma resecaado incluidos en KEYNOTE-054, las reacciones adversas fueron generalmente similares a las que ocurrieron en pacientes con melanoma no resecaable o metastásico o NSCLC.

Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas

Terapia Combinada

La tabla 6 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 20% de los pacientes tratados con pembrolizumab (Keytruda®), pemetrexed y quimioterapia con platino en KEYNOTE-189. Los eventos adversos que ocurrieron en pacientes con NSCLC no tratados previamente que recibieron pembrolizumab (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 pembrolizumab (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 Platino (Diferencia entre los brazos $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grados 3-4]) (KEYNOTE-189)

Eventos Adversos	Pembrolizumab (Keytruda®) + Pemetrexed + Quimioterapia basada en platino n=405		Placebo + Pemetrexed + Quimioterapia basada en platino n=202	
	Todos los Grados* (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los Grados (%)	Grados 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				
Salpullido	20	1.7	11	1.5

*Clasificado por NCI CTCAE v4.03

Monoterapia

La Tabla 7 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes sin tratamiento previo con NSCLC que recibieron pembrolizumab (Keytruda®) en KEYNOTE-042. Los eventos adversos más comunes (reportados en al menos el 15% de los pacientes) fueron disnea y tos. Los eventos adversos que ocurrieron en pacientes con NSCLC no tratados previamente que recibieron pembrolizumab (Keytruda®) en KEYNOTE-024 y pacientes tratados previamente en KEYNOTE-010 fueron generalmente similares a aquellos que ocurrieron en los pacientes en KEYNOTE-042.

Tabla 7: 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 Quimioterapia (Diferencia Entre Brazos de $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grado 3]) (KEYNOTE-042)

Evento Adverso	Pembrolizumab (Keytruda®) 200 mg cada 3 semanas n=636		Quimioterapia n=615	
	Todos los Grados* (%)	Grados 3-5 (%)	Todos los Grados (%)	Grados 3-5 (%)

133

Acta No. 05 de 2025 SEMPB Primera parte
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

	(%)		(%)	
Desórdenes Respiratorios, Torácicos y Mediastinales				
Disnea	17	2.0	11	0.8
Tos	16	0.2	11	0.3
Desórdenes Endocrinos				
Hipotiroidismo	12	0.2	1.5	0

*Clasificado por NCI CTCAE v4.03

Terapia neoadyuvante y adyuvante para NSCLC resecable

Los eventos adversos que ocurrieron en pacientes con NSCLC resecable que recibieron pembrolizumab (Keytruda®) en combinación con quimioterapia que contenía platino, administrados como tratamiento neoadyuvante y continuando como tratamiento adyuvante de monoterapia en KEYNOTE-671, fueron generalmente similares a los que ocurrieron en pacientes en otros ensayos clínicos en todos los tipos de tumores que recibieron pembrolizumab (Keytruda®) en combinación con quimioterapia.

Otros tipos de Cáncer

Monoterapia

Los eventos adversos que ocurrieron en los pacientes con HNSCC, cHL, carcinoma urotelial, cáncer esofágico o CRC, 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 pembrolizumab (Keytruda®) más quimioterapia (platino y 5-FU), los eventos adversos que ocurrieron con una mayor severidad (Grados 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%).

Cáncer gástrico

En pacientes con cáncer gástrico que reciben pembrolizumab (Keytruda®) más quimioterapia (fluoropirimidina y platino), los eventos adversos ocurren en al menos el 20 % de los pacientes y con una mayor incidencia ($\geq 2\%$ de diferencia) de gravedad de Grados 3-4 en comparación con placebo más quimioterapia (fluoropirimidina y platino) fueron: anemia (12% frente a 10 %), disminución del recuento de plaquetas (7% frente a 5%).

Cáncer de Cérvix

En pacientes con cáncer de cérvix que reciben pembrolizumab (Keytruda®) más quimioterapia (paclitaxel y cisplatino o paclitaxel y carboplatino) con o sin bevacizumab, los eventos adversos que ocurren con una mayor incidencia ($\geq 2\%$ de diferencia) de Grados 3-5 de gravedad para pembrolizumab (Keytruda®) más quimioterapia con o sin bevacizumab en comparación con placebo más quimioterapia con o sin bevacizumab

fueron: anemia (30% vs.27%), neutropenia (12% vs.10%), trombocitopenia (8% vs. 5%), astenia (3.6% vs. 1.6%).

Cáncer Esofágico

En pacientes con cáncer esofágico, los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 20% de los pacientes y con una incidencia mayor ($\geq 2\%$ de diferencia) de reacciones con severidad Grado 3-5 para el brazo de pembrolizumab (Keytruda®) en combinación con quimioterapia (cisplatino y 5-FU) en comparación con el brazo de placebo más quimioterapia (cisplatino y 5-FU) fueron: vómito (7% vs 5%), estomatitis (6% vs 3.8%), disminución en el recuento de neutrófilos (24.1% versus 17.3%), y disminución en el recuento de leucocitos (9.2% vs 4.9%).

Carcinoma de Células Renales

En combinación con Axitinib (KEYNOTE-426)

Los eventos adversos más comunes que ocurrieron en al menos el 20% de los pacientes con RCC no tratados previamente que recibieron pembrolizumab (Keytruda®) y axitinib en KEYNOTE-426 fueron diarrea, hipertensión, fatiga, hipotiroidismo, disminución del apetito, síndrome de eritrodisestesia 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 RCC sin tratamiento previo que recibieron pembrolizumab (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 pembrolizumab (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. [Ver Dosis y Administración y Advertencias y Precauciones]

En Combinación con Lenvatinib (KEYNOTE-581)

La Tabla 8 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos 20% de los pacientes tratados con pembrolizumab (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)

	Pembrolizumab (Keytruda®) + lenvatinib n=352	Sunitinib n=340

Eventos Adversos	Todos los Grados* (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los Grados (%)	Grados 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				
Salpullido	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 pembrolizumab (Keytruda®) y lenvatinib en KEYNOTE-775.

Tabla 9: Eventos Adversos que ocurrieron en $\geq 20\%$ de pacientes que recibieron pembrolizumab (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*	Pembrolizumab (Keytruda®) + lenvatinib n=406		Doxorrubicina o paclitaxel n=388	
	Todos los Grados† (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los Grados† (%)	Grados 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 Nutricionales				
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				
Disfonía	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 pembrolizumab (Keytruda®) fue de 6.9 meses (rango: 1 día a 25.8 meses) comparado con 3.4 meses (rango: 1 día a 25.8 meses) para quimioterapia.

†Calificado por NCI CTCAE v4.03

‡Se reportó un Grado 5 (0.2%).

Ocurrió discontinuación de pembrolizumab (Keytruda®), lenvatinib o ambos debido a una reacción adversa (Grados 1-4) en el 30% de los pacientes, 15% pembrolizumab (Keytruda®) y 11% ambos medicamentos. Las reacciones adversas más comunes que llevaron a la discontinuación de pembrolizumab (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 pembrolizumab (Keytruda®), lenvatinib o ambos debido a una reacción adversa en el 69% de los pacientes; se interrumpió pembrolizumab (Keytruda®) en el 50% y ambos medicamentos fueron interrumpidos en el 31% de los pacientes. Las reacciones adversas más comunes que llevaron a la interrupción de pembrolizumab (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.

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 pembrolizumab (Keytruda®) en combinación con quimioterapia (carboplatino y paclitaxel seguido por doxorrubicina o epirrubicina 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 doxorrubicina o epirrubicina y ciclofosfamida), administrado como tratamiento neoadyuvante y continuado solo como tratamiento adyuvante fueron diarrea (41% versus 34%), salpullido (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%), salpullido (1.8% versus 0.3%), pirexia (1.3% versus 0.3%) y disminución del apetito (0.9% versus 0.3%).

KEYNOTE 355: Estudio controlado de terapia combinada en pacientes con TNBC localmente recurrente no resecable o metastásico.

En pacientes con TNBC que reciben pembrolizumab (Keytruda®) en combinación con quimioterapia (paclitaxel, nabpaclitaxel, o gemcitabina y carboplatino), las reacciones adversas que ocurren en al menos el 20% de los pacientes y a una mayor incidencia (diferencia $\geq 5\%$) comparado con los pacientes con TNBC que reciben placebo en combinación con quimioterapia (paclitaxel, nab paclitaxel, o gemcitabina y carboplatino) fueron diarrea (28% vs. 23%), apetito disminuido (21% vs. 14%) y salpullido (20% vs. 12%). De estas reacciones adversas, los eventos de Grado 3-4 fueron diarrea (1.8% vs. 1.8%), apetito disminuido (0.8% vs. 0.4%) y salpullido (0.8% vs. 0.0%).

Carcinoma del tracto biliar

En pacientes con BTC que recibieron pembrolizumab (Keytruda®) más quimioterapia (gemcitabina y cisplatino), los eventos adversos que ocurrieron con una mayor incidencia ($\geq 5\%$) en comparación con placebo más quimioterapia fueron pirexia (26% frente a 20%), erupción cutánea (17% frente a 9%), prurito (15% frente a 10%) e hipotiroidismo (9% frente a 2,6%). De estos eventos adversos, los eventos de Grado 3-4 fueron pirexia (2,3% frente a 0,9%), erupción cutánea (0,6% frente a 0,4%), prurito (0,0% frente a 0,0%) e hipotiroidismo (0,2% frente a 0,0%).

Experiencia postcomercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación de pembrolizumab (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
Trastornos del sistema Nervioso: neuritis óptica

Sobredosis:

No hay información sobre sobredosificación con pembrolizumab (Keytruda®). No se ha determinado la dosis máxima tolerada de pembrolizumab (Keytruda®). En estudios clínicos, los pacientes recibieron hasta 10 mg/Kg con un perfil de seguridad similar al observado en pacientes que recibieron 2 mg/Kg.

En caso de sobredosis, los pacientes deben ser vigilados estrechamente en busca de signos o síntomas de reacciones adversas y deben recibir tratamiento sintomático apropiado.

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

3.4.2.3 INFASURF 3.0 mL

Expediente: 19976566
Radicado: 20211091225 / 20231129005 / 20231246166
Fecha : 18/09/2023
Interesado: GLENMARK PHARMACEUTICALS COLOMBIA S.A.S.

Composición:

105 mg fosfolípidos (extracto de surfactante pulmonar bovino) / 3 mL

Forma farmacéutica: Suspensión Inyectable

Indicaciones:

Coadyuvante en la prevención y tratamiento del síndrome de dificultad respiratoria (SDR) del neonato prematuro (Enfermedad membrana hialina).

Solicitud: El Grupo de Apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos, el estudio de recurso de reposición en contra de la Resolución No. 2023042086 de 11 de septiembre de 2023 por medio de la cual se

negó la solicitud de modificación al registro sanitario para el producto INFASURF 3.0 mL, que corresponde a:

- Información para el prescriptor, Versión diciembre 2024

CONCEPTO: Revisada la información allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20211091225 / 20231129005 / 20231246166 el interesado allega recurso de reposición a la Resolución No. 2023042086 DE 11 de Septiembre de 2023 para continuar con el trámite de modificación de registro sanitario. Adicionalmente aprobar ipp e inserto (Versión diciembre-2024) allegada en el Radicado 20231246166. La Sala acepta el recurso de reposición y se permite informar al interesado que la información farmacológica actualmente aprobada para fosfolípidos (extracto de surfactante pulmonar bovino) (Infasurf®) es la siguiente:

Composición:

- Cada vial de 3 mL contiene 105 mg de fosfolípidos (extracto de surfactante pulmonar bovino)
- Cada vial de 6 mL contiene 210 mg de fosfolípidos (extracto de surfactante pulmonar bovino)

Forma farmacéutica: Suspensión Inyectable

Indicaciones:

Coadyuvante en la prevención y tratamiento del síndrome de dificultad respiratoria (SDR) del neonato prematuro (Enfermedad membrana hialina).

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a los componentes

Precauciones y advertencias

Infasurf® está destinado únicamente para uso intratraqueal.

LA ADMINISTRACIÓN DE SURFACTANTES EXÓGENOS, INCLUYENDO INFASURF®, A MENUDO MEJORA RÁPIDAMENTE LA OXIGENACIÓN Y LA DISTENSIBILIDAD PULMONAR. Después de la administración de Infasurf®, los pacientes deben ser monitoreados cuidadosamente de manera que la terapia de oxígeno y el apoyo de ventilación puedan ser modificados en respuesta a los cambios en el estatus respiratorio.

La terapia con Infasurf® no es un sustituto del cuidado intensivo neonatal. Un cuidado óptimo de los infantes prematuros en riesgo de SDR e infantes recién nacidos con SDR que necesitan intubación endotraqueal requiere una unidad de cuidado intensivo organizada, con personal, equipado y con experiencia en el manejo de ventilación e intubación y en el cuidado general de estos pacientes.

140

Acta No. 05 de 2025 SEMPB Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

EPISODIOS PASAJEROS DE REFLUJO DE INFASURF® EN EL TUBO ENDOTRAQUEAL, CIANOSIS, BRADICARDIA, U OBSTRUCCIÓN DE LAS VÍAS RESPIRATORIAS HAN OCURRIDO DURANTE LOS PROCEDIMIENTOS DE DOSIFICACIÓN. Estos eventos requieren detener la administración de Infasurf® y tomar las medidas apropiadas para aliviar la condición. Después de que el paciente está estable, la dosificación puede proseguir con monitoreo apropiado.

Cuando la dosis de repetición fue suministrada a intervalos fijos de 12 horas en las pruebas de Infasurf® vs. Palmitato de Colfosceril, se observaron episodios pasajeros de cianosis, bradicardia, reflujo de surfactante en el tubo endotraqueal y obstrucción de las vías respiratorias más frecuentemente entre los infantes del grupo tratado con Infasurf®.

Una proporción mayor de pacientes tanto con hemorragia intraventricular (IVH) como con leucomalacia periventricular se observó en el grupo de infantes tratados con Infasurf® en las pruebas controladas de Infasurf®-Palmitato de Colfosceril. Estas observaciones no se asociaron con el aumento de mortalidad. No hay datos disponibles sobre el uso de Infasurf® en conjunto con terapias experimentales del SDR, por ejemplo, ventilación de alta frecuencia.

Los datos de pruebas controladas sobre la eficacia de Infasurf® están limitados a dosis de aproximadamente 100 miliGramos de fosfolípidos/kg de peso corporal y hasta un total de 4 dosis.

Carcinogénesis, Mutagénesis, alteración de la fertilidad

Estudios sobre la Carcinogénesis y la reproducción animal no se han llevado a cabo con Infasurf®. Un solo estudio de Mutagenicidad (ensayo de Ames) fue negativo. Sin embargo, no se espera el uso del preparado en mujeres en edad fértil, en embarazo o lactancia.

Nueva Dosificación y Grupo etario

DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

PARA ADMINISTRACIÓN INTRATRAQUEAL ÚNICAMENTE

Infasurf® debe ser administrado por personal entrenado con experiencia en la administración del medicamento y dentro de las salas de cuidado intensivo para el recién nacido. Los aumentos rápidos y substanciales en la oxigenación de la sangre y la distensibilidad mejorado del pulmón a menudo siguen a la instilación de Infasurf®. Pueden ser necesarios un estrecho monitoreo clínico y la vigilancia después de la administración para ajustar la terapia de oxígeno y la presión de los ventiladores apropiadamente.

Dosificación

Cada dosis sugerida de Infasurf® es 3 miliLitros/kg de peso corporal al momento del nacimiento.

Infasurf® ha sido suministrado cada 12 horas para un total de hasta 3 dosis.

Instrucciones para el uso

Infasurf® es una suspensión que se asienta durante el almacenamiento. Mover o agitar suavemente el recipiente es a menudo necesario para re-dispersarlo. NO LO SACUDA. Grumos visibles en la suspensión o espuma en la superficie son normales en Infasurf®. Infasurf® debe ser almacenado y refrigerado en una temperatura entre 2° y 8° C (36° y 46° F). EL VIAL DEBE SER ALMACENADO PARADO HACIA ARRIBA. La fecha y la hora deben ser registradas en el cartón cuando Infasurf® se retira del refrigerador. No es necesario calentar Infasurf® antes de su administración.

Los viales de Infasurf® que no se han abierto o usado y que se han calentado a la temperatura ambiente pueden ser regresados al refrigerador de almacenamiento dentro de las primeras 24 horas siguientes a su retiro, para uso futuro. Infasurf® no debe ser retirado del refrigerador por más de 24 horas. Infasurf® no debe ser regresado al refrigerador más de una vez. El calentamiento repetido a la temperatura ambiente debe ser evitado. Cada vial de uso único debe ser ingresado una sola vez y el vial con material no usado debe ser desechado después del ingreso inicial.

INFASURF® NO REQUIERE RECONSTITUCIÓN. NO DILUYA O APLIQUE ENERGÍA DE ULTRASONIDO

Procedimientos de Dosificación

General

Infasurf® sólo debe ser administrado por vía intratraqueal a través de un tubo endotraqueal. La dosis aplicada deberá ser establecida por el especialista. La dosis sugerida de Infasurf® es 3 miliLitros/kg de peso al nacer. La dosis se retira del vial de uso único con una jeringuilla usando una aguja de calibre 20 o más grande teniendo cuidado de evitar la espuma excesiva. La administración se hace por instilación de la suspensión de Infasurf® en el tubo endotraqueal.

Administración para el Tratamiento del SDR

Dosis Inicial

Infasurf® debe ser administrado por vía intratraqueal por medio de un adaptador de puerto de costado en el tubo endotraqueal. Dos asistentes, uno para instilar el Infasurf® y el otro para monitorear el paciente y asistir en el posicionamiento, facilitan la dosificación. La dosis sugerida (3 miliLitros/kg) debe ser administrada en dos porciones de 1.5 miliLitros cada una. Después de que cada porción sea instilada, el infante debe ser posicionado sobre el lado derecho o izquierdo, dependiendo. La administración se hace mientras se continúa con la ventilación durante 20-30 respiraciones por cada porción, en pequeñas ráfagas cronometradas solamente durante los ciclos de inspiración. Una pausa seguida por la evaluación del estatus respiratorio y del re-posicionamiento deben separar las dos porciones.

DOSIS DE REPETICIÓN

Dosis de repetición de 3 miliLitros/kg de peso al nacer, hasta un total de 3 dosis cada 12 horas, se suministraron en las pruebas clínicas controladas si el paciente estaba todavía intubado.

En la prueba de Infasurf® vs. Beractant, el surfactante se administró a través de un catéter French 5 insertado dentro del tubo endotraqueal. La dosis total fue instilada en cuatro porciones iguales removiendo el catéter entre cada instilación y reanudando la ventilación mecánica por 0.5 a 2 minutos. Cada porción fue suministrada en una de cuatro posiciones (boca abajo, supina, lateral derecha e izquierda) para facilitar una distribución homogénea del surfactante. Las dosis de repetición se suministraron 6 horas después o más tarde de la dosis previa para un total de hasta 4 dosis si el infante estaba todavía intubado y requirió por lo menos un 30% de oxígeno inspirado para mantener una PaO₂ ≤ 80 torr.

Administración para la Profilaxis del SDR al Nacimiento

La cantidad de una dosis de profilaxis de Infasurf® debe estar basada en el peso del infante al nacimiento. Infasurf® se debe administrar tan pronto como sea posible después del nacimiento. Usualmente el cuidado y estabilización inmediatos del infante prematuro con hipoxemia y/o bradicardia deben preceder a la profilaxis con Infasurf®. Los procedimientos de dosificación están descritos en la Administración para el Tratamiento del SDR.

Precauciones de Dosificación

Durante la administración de la suspensión líquida de Infasurf® en las vías respiratorias, los infantes a menudo experimentan bradicardia, reflujo del Infasurf® en el tubo endotraqueal, obstrucción de las vías respiratorias, cianosis, desalojo del tubo endotraqueal o hipoventilación. Si alguno de estos eventos se presenta, la administración debe ser interrumpida y la condición del infante debe ser estabilizada usando las intervenciones apropiadas antes de reanudar la administración de Infasurf®. La succión o re-intubación endotraqueal es a veces necesaria cuando hay señales de obstrucción de las vías respiratorias durante la administración del surfactante.

Reacciones Adversas: Las reacciones adversas más comunes que se asociaron con el procedimiento de dosificación de infasurf® en las pruebas controladas fueron cianosis (65%), obstrucción de vías respiratorias (39%), bradicardia (34%), reflujo de surfactante en el tubo endotraqueal (21%), requerimiento de ventilación manual (16%) re-intubación (3%). Estos eventos fueron generalmente pasajeros y no se asociaron con complicaciones serias o muerte. La incidencia de complicaciones comunes en los prematuros y el SDR en las cuatro pruebas controladas de Infasurf® se presentan en la Tabla 3. La profilaxis y los resultados del estudio del tratamiento para cada surfactante están combinados

Tabla 3. Complicaciones comunes de Prematurez y SDR en pruebas controladas.

Complicación	Infasurf® (N=1001)%	Palmitato de Colfosceril (N=978%)	Infasurf® (N=553)%	Beractant (N=566)%
Apnea	61	61	76	76
Ductus arterioso				
Persistente (PDA)	47	48	45	48

Hemorragia intracraneal	29	31	36	36
Hemorragia intracraneal Severa ^a	12	10	9	7
IVH y PVL ^b	7	3	5	5
Sepsis	20	22	28	27
Escapes de aire pulmonar	12	22	15	15
Enfisema Intersticial Pulmonar	7	17	10	10
Hemorragia pulmonar	7	7	7	6
Enterocolitis Necrotizante	5	5	17	18

^a Grado III y IV por el método de Papile

^b Paciente con ambas: Hemorragia ventricular y Leucomalacia periventricular
Interacciones: No se han realizado estudios de interacciones.

Vía de administración: Intratraqueal

Condición de venta: Venta con fórmula médica

La Sala encuentra que el interesado incluye en indicaciones los siguientes textos que no están incluidos en lo aprobado en el registro sanitario:

- **Profilaxis**

La terapia de profilaxis con Infasurf® al nacimiento se indica para infantes prematuros de <29 semanas de edad gestacional y con riesgo alto de SDR. La profilaxis con Infasurf® debe ser administrada tan pronto como sea posible, preferiblemente dentro de los treinta minutos después del nacimiento.

- **Tratamiento**

La terapia con Infasurf® se indica para infantes de <72 horas de nacidos con SDR (confirmado por hallazgos clínicos y radiológicos) y que requieran intubación endotraqueal.

Textos que considera pertinentes, por tanto, recomienda al interesado realizar el trámite correspondiente a modificación de indicaciones.

3.4.2.4. DUPIXENT® 200 mg

Expediente : 20156864

Radicado : 20231193133 / 20251076841
Fecha : 21/07/2023
Interesado : SANOFI-AVENTIS DE COLOMBIA S.A.

Composición:

Cada jeringa prellenada por 2 ml contiene Dupilumab 200,0 mg

Forma farmacéutica: Solución para inyección subcutánea

Indicaciones:

Dupilumab está indicado para las siguientes enfermedades inflamatorias tipo 2:

Dermatitis atópica:

Dupilumab está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y adolescentes de 12 años o mayores con dermatitis atópica de moderada a severa, cuya enfermedad no se controla adecuadamente con tratamientos tópicos (corticoides, inmunomoduladores) o sistémicos (corticoides, antihistamínicos) prescritos, o cuando se presente intolerancia o estén contraindicados. Dupilumab puede ser utilizado solo o en combinación con la terapia tópica.

Asma:

Dupilumab está indicado en adultos como tratamiento de mantenimiento adicional para el asma grave con inflamación de tipo 2 caracterizada por eosinófilos elevados en sangre y/o FeNO elevado, que no están adecuadamente controlados con corticosteroides inhalados (CEI) en dosis altas en combinación con otro medicamento para el tratamiento de mantenimiento.

Rinosinusitis crónica con poliposis nasal (RSCcPN):

Dupilumab está indicado como tratamiento adicional a los corticosteroides intranasales para el tratamiento de adultos con RSCcPN grave para quienes la terapia con corticosteroides sistémicos y/o cirugía no proporciona un control adecuado de la enfermedad

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación y grupo etario
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto Versión USPI junio 2022 en formato de FDA PIL_ Revisión Local: marzo de 2025 allegado mediante radicado 20251074486 de 26/03/2025
- IPP Versión CCDS V22 LRC del 06/10/2022 con revisión locas en marzo de 2025 allegado mediante radicado 20251076841 de 28/03/2025
- Instructivo de uso_CCDM V1_febrero – 2019_Revisión Local: Marzo 2025

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicados 20231193133 / 20251076841 el interesado solicita aprobación de modificaciones de indicaciones, dosificación y grupo etario, precauciones o advertencias, reacciones adversas, asimismo, aprobación de Inserto Versión USPI junio 2022 en formato de FDA PIL_ Revisión Local: marzo de 2025 e IPP Versión CCDS V22 LRC del 06/10/2022 con revisión local en marzo de 2025 para el producto Dupilumab (DUIPIXENT®) 200 mg solución para inyección subcutánea en la indicación “...en adultos, adolescentes y niños desde los 6 años, como tratamiento de mantenimiento adicional para el asma grave con inflamación de tipo 2 caracterizada por eosinófilos elevados en sangre y/o FeNO elevado, que no están adecuadamente controlados con corticosteroides inhalados (CEI) en dosis altas en combinación con otro medicamento para el tratamiento de mantenimiento”.

El interesado allega como soporte de eficacia y seguridad 2 estudios:

El estudio NCT02948959 (VOYAGE, A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Dupilumab in Children 6 to <12 Years of Age With Uncontrolled Persistent Asthma) de fase 3 de 52 semanas, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, en el que se asignaron a 408 niños de entre 6 y 11 años de edad que tenían asma moderada a grave no controlada a recibir una inyección subcutánea de dupilumab (a una dosis de 100 mg para los que pesaban ≤30 kg y 200 mg para los que pesaban >30 kg) o un placebo emparejado cada 2 semanas. Todos los niños continuaron recibiendo una dosis estable de la terapia de base estándar. El criterio principal de valoración fue la tasa anualizada de exacerbaciones graves del asma. Los criterios de valoración secundarios incluyeron el cambio desde el inicio en el porcentaje de volumen espiratorio forzado prebroncodilatador previsto en 1 segundo (ppFEV1) en la semana 12 y en la puntuación del Asthma Control Questionnaire 7 Interviewer-Managed (ACQ-7-IA) en la semana 24. Los criterios de valoración se evaluaron en las dos poblaciones primarias de eficacia que tenían un fenotipo de asma inflamatoria tipo 2 (≥150 eosinófilos en sangre por milímetro cúbico o una fracción de óxido nítrico exhalado de ≥20 ppb al inicio del estudio) o un recuento de eosinófilos en sangre de al menos 300 células por milímetro cúbico al inicio del estudio.

En los pacientes con el fenotipo inflamatorio tipo 2, la tasa anualizada de exacerbaciones graves del asma fue de 0.31 (intervalo de confianza [IC] del 95%, 0.22 a 0.42) con dupilumab y de 0.75 (IC del 95%, 0.54 a 1.03) con placebo (reducción del riesgo relativo en el grupo de dupilumab, 59.3 %; IC del 95 %, 39.5 a 72.6; P<0.001). El cambio medio (±EE) desde el inicio en el ppFEV1 fue de 10.5±1.0 puntos porcentuales con dupilumab y de 5.3±1.4 puntos porcentuales con placebo (diferencia de medias, 5.2 puntos porcentuales; IC 95%, 2.1 a 8.3; P<0.001). El dupilumab también resultó en un control del asma significativamente mejor que el placebo (P<0.001). Se observaron resultados similares en los pacientes con un recuento de eosinófilos de al menos 300 células por milímetro cúbico al inicio del estudio. La incidencia de eventos adversos graves fue similar en los dos grupos.

El estudio NCT03560466 (EXCURSION *One Year Study to Evaluate the Long-term Safety and Tolerability of Dupilumab in Pediatric Patients With Asthma Who Participated in a Previous Dupilumab Asthma Clinical Study*) de extensión abierto en el que se administró dupilumab 100 mg o 200 mg (según peso) cada 2 semanas a 365 niños con asma moderada a grave que habían participado en el estudio VOYAGE para recibir; se evaluó la tasa anualizada de exacerbaciones graves del asma (REA), cambio en el porcentaje de prebroncodilatadores predicho volumen espiratorio forzado en 1 s (ppFEV1), y se evaluaron los eventos adversos emergentes con el tratamiento.

El perfil de seguridad y la proporción de pacientes que informaron eventos adversos emergentes con el tratamiento (EAET) fueron consistentes con los observados durante el estudio inicial (VOYAGE); 232 (63,6%) de 365 pacientes experimentaron al menos un EAET, fueron similares entre quienes recibieron dupilumab o placebo en el estudio (61,3% y 68,0% respectivamente). Los EAET notificados con mayor frecuencia fueron nasofaringitis, faringitis e infecciones del tracto respiratorio superior.

Adicionalmente, se mantuvo el efecto en la REA y ppFEV1 en el grupo de dupilumab/dupilumab (n = 158) durante un máximo de 2 años. En el grupo de niños que recibieron placebo en el estudio VOYAGE y que pasaron a tratamiento con dupilumab (n = 85) se encontraron reducciones similares a las observadas en quienes recibieron dupilumab inicialmente.

Con base en lo anterior, la Sala recomienda aprobar las modificaciones solicitadas para el producto de la referencia con la siguiente información:

Nuevas indicaciones

Dupixent® está indicado para las siguientes enfermedades inflamatorias tipo 2:

Dermatitis atópica:

Dupixent® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y adolescentes de 12 años o mayores con dermatitis atópica de moderada a grave, cuya enfermedad no se controla adecuadamente con tratamientos tópicos (corticoides, inmunomoduladores) o sistémicos (corticoides, antihistamínicos) prescritos, o cuando se presente intolerancia o estén contraindicados. Dupilumab puede ser utilizado solo o en combinación con la terapia tópica.

Dupixent® está indicado para el tratamiento en niños de 6 años a menores de 12 años con dermatitis atópica grave, cuya enfermedad no está controlada adecuadamente con tratamientos tópicos (corticoides, inmunomoduladores) o sistémicos (corticoides, antihistamínicos) prescritos, o cuando se presente intolerancia o estén contraindicados. Dupixent® puede ser utilizado solo o en combinación con la terapia tópica.

Asma:

Dupixent® está indicado en adultos, adolescentes y niños desde los 6 años, como tratamiento de mantenimiento adicional para el asma grave con inflamación de tipo 2 caracterizada por eosinófilos elevados en sangre y/o FeNO elevado, que no están adecuadamente controlados con corticosteroides inhalados (CEI) en dosis altas en combinación con otro medicamento para el tratamiento de mantenimiento.

Rinosinusitis crónica con poliposis nasal (RSCcPN):

Dupixent® está indicado como tratamiento adicional a los corticosteroides intranasales para el tratamiento de adultos con RSCcPN grave para quienes la terapia con corticosteroides sistémicos y/o cirugía no proporciona un control adecuado de la enfermedad.

Nueva dosificación y grupo etario

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

Dosis recomendada para dermatitis atópica

La dosis recomendada de Dupixent® para pacientes adultos es una dosis inicial de 600 mg (dos inyecciones de 300 mg), seguida por 300 mg administrados cada dos semanas. Según la respuesta terapéutica individual, la dosis puede aumentar a 300 mg por semana.

La dosis recomendada de Dupixent® para pacientes adolescentes y niños de 6 a 17 años se especifica en la Tabla 1:

Tabla 1: Dosis de Dupixent® en pacientes adolescentes y niños de 6 a 17 años de edad con dermatitis atópica

Peso corporal	Dosis inicial	Dosis subsiguientes
15 o menos de 30 Kg	600 mg (2 inyecciones de 300 mg)	300mg cada 4 semanas (q4w)
30 o menos de 60 Kg	400 mg (2 inyecciones de 200 mg)	200 mg cada 2 semanas (q2w)
60 Kg o más	600 mg (2 inyecciones de 300 mg)	300 mg cada 2 semanas (q2w)

Dupixent® puede ser utilizado con o sin tratamiento tópico.

Dupixent® se puede utilizar con o sin corticosteroides tópicos. Se pueden utilizar inhibidores tópicos de la calcineurina, pero se deben reservar solo para áreas problemáticas, como la cara, el cuello, las áreas intertriginosas y genitales.

Se debe considerar la interrupción del tratamiento en pacientes que no han mostrado respuesta después de 16 semanas de tratamiento para la dermatitis atópica. Algunos pacientes con respuesta parcial inicial pueden mejorar posteriormente con el tratamiento continuado después de 16 semanas. Si la interrupción del tratamiento con Dupixent® se hace necesaria, los pacientes aún pueden ser tratados nuevamente con éxito.

Dosis recomendada para asma

La dosis recomendada de Dupixent® para adultos es una dosis inicial de 400 mg (dos inyecciones de 200 mg) seguidos de 200 mg administrado cada dos semanas.

La dosis se puede incrementar hasta 300 mg cada dos semanas basándose en la evaluación del médico.

Una dosis inicial de 600 mg (dos inyecciones de 300 mg) seguidas de 300 mg administrados cada dos semanas para pacientes con asma dependiente de corticosteroides orales o con dermatitis atópica moderada a grave comórbida, o adultos con rinosinusitis crónica con poliposis nasal grave comórbida para lo cual Dupixent® está indicado.

La dosis recomendada de Dupixent® para pacientes pediátricos de 6 a 11 años se especifica en la Tabla 2.

Tabla 2: Dosis de Dupixent® en pacientes pediátricos de 6 a 11 años de edad con asma

Peso corporal	Dosis inicial y subsiguientes
15 o menos de 30 Kg	300 mg cada 4 semanas (q4w)
≥30 Kg	200 mg cada 2 semanas (q2w)

Para pacientes pediátricos entre 6 y 11 años de edad con asma, no se recomienda dosis inicial de carga.

Para pacientes pediátricos de 6 a 11 años de edad con asma y dermatitis atópica moderada a grave, siga la dosificación recomendada en la tabla a continuación, la cual incluye una dosis de carga inicial.

Peso corporal	Dosis inicial	Dosis subsiguientes
15 o menos de 30 Kg	600 mg (2 inyecciones de 300mg)	300 mg cada 4 semanas (q4w)
30 o menos de 60 Kg	400 mg (2 inyecciones de 200mg)	200 mg cada 2 semanas (q2w)
60 Kg o más	600 mg (2 inyecciones de 300mg)	300 mg cada 2 semanas (q2w)

La dosis recomendada de Dupixent® para pacientes adolescentes de los 12 años en adelante se especifica en la Tabla 3:

Tabla 3: Dosis de Dupixent® en pacientes de 12 años en adelante con asma

Dosis de carga inicial	Dosis subsiguiente
400 mg (2 inyecciones de 200 mg)	200 mg cada 2 semanas (q2w)
o la dosis se puede incrementar hasta 300 mg cada 2 semanas según criterio médico	
600 mg (2 inyecciones de 300 mg)	300 mg cada 2 semanas (q2w)
Dosis para pacientes con asma dependiente de corticoides orales o con dermatitis atópica de moderada a grave comórbida o adultos con rinosinusitis crónica comórbida con poliposis nasal	
600 mg (2 inyecciones de 300 mg)	300 mg cada 2 semanas (q2w)

Dosis recomendada para rinosinusitis crónica con poliposis nasal

Dupixent® está indicado como tratamiento adicional a los corticosteroides intranasales para el tratamiento de adultos con RSCcPN grave para quienes la terapia con corticosteroides sistémicos y/o la cirugía no proporcionan un control adecuado de la enfermedad.

La dosis recomendada de Dupixent® para pacientes adultos es una dosis inicial de 300 mg, seguida por 300 mg administrados cada dos semanas.

Dosis omitida

Si se omite una dosis, administre la dosis tan pronto como sea posible. A partir de entonces, reanude la administración de la dosis en el horario programado habitual.

Si se omite una de las dosis de cada dos semanas, administrar la inyección en los 7 días siguientes a la dosis omitida y luego reanudar el programa original del paciente. Si no se administra la dosis olvidada en un plazo de 7 días, espere hasta la siguiente dosis del calendario original.

Si se omite una de las dosis de cada 4 semanas, administrar la inyección dentro de los 7 días siguientes a la dosis omitida y luego reanudar el programa original del paciente. Si la dosis olvidada no se administra en un plazo de 7 días, administrar la dosis, comenzando un nuevo programa basado en esta fecha.

Instrucciones importantes de administración

Dupixent® se administra mediante inyección subcutánea.

Dupixent® está destinado a ser usado bajo la guía de un proveedor de atención médica. Proporcione una formación adecuada a los pacientes y/o cuidadores sobre la preparación y administración de Dupixent® antes de su uso de acuerdo con las "Instrucciones de uso"

Uso de la jeringa prellenada

La jeringa prellenada de Dupixent® es para uso en pacientes adultos y pediátricos.

El cuidador o un paciente de 12 años en adelante puede inyectar Dupixent® utilizando la jeringa prellenada. En pacientes pediátricos y adolescentes de 12 años en adelante, Dupixent® se debe administrar bajo la supervisión de un adulto.

En pacientes pediátricos Dupixent® en jeringa prellenada se debe administrar por un cuidador.

Instrucciones de administración

Para pacientes con dermatitis atópica y asma que toman la dosis inicial de 600 mg, administre dos inyecciones de 300 mg de Dupixent® consecutivas en lugares de inyección diferentes.

Para pacientes con dermatitis atópica y asma que toman la dosis inicial de 400 mg, administre dos inyecciones de 200 mg de Dupixent® consecutivas en lugares de inyección diferentes.

Dupixent® está previsto para el uso según las instrucciones del proveedor de atención médica. Un paciente puede autoinyectarse Dupixent®, o bien su cuidador puede hacerlo. Proporcione la capacitación adecuada a los pacientes y cuidadores acerca de la preparación y la administración de Dupixent® antes del uso, de acuerdo con las Instrucciones de Uso (IFU).

Dupixent® se autoadministra mediante inyección subcutánea en el muslo o el abdomen, excepto en las 2 pulgadas (5 cm) alrededor del ombligo, con una jeringa prellenada de un solo uso. Si otra persona administra la inyección, también puede usarse la parte superior del brazo.

Se recomienda cambiar el lugar de inyección en cada aplicación. NO inyecte Dupixent® en piel sensible, dañada, o si tiene moretones o cicatrices.

Las "Instrucciones de Uso" de Dupixent® contienen instrucciones más detalladas sobre la preparación y administración de Dupixent®.

Nuevas precauciones y advertencias

Reacciones de hipersensibilidad

Si ocurre una reacción de hipersensibilidad sistémica, se debe suspender inmediatamente la administración de Dupixent® y se debe iniciar la terapia adecuada. Se ha informado reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilaxia, enfermedad del suero o reacciones similares a la enfermedad del suero, angioedema, urticaria generalizada, erupción cutánea, eritema nodoso y eritema multiforme.

Conjuntivitis y Queratitis

Se ha informado eventos relacionados con conjuntivitis y queratitis con Dupixent®, predominantemente en pacientes con dermatitis atópica, que recibieron Dupixent® en

comparación con los que recibieron placebo. La conjuntivitis fue el trastorno ocular informado con mayor frecuencia. La mayoría de los sujetos con conjuntivitis o queratitis se recuperaron o se estaban recuperando durante el período de tratamiento.

En sujetos con RSCcPN, la frecuencia de conjuntivitis fue del 2 % en el grupo de Dupixent® en comparación con el 1 % en el grupo de placebo en el grupo de seguridad de 24 semanas; estos sujetos se recuperaron. No se informaron casos de queratitis en el programa de desarrollo de RSCcPN.

Entre los sujetos con asma, las frecuencias de conjuntivitis y queratitis fueron similares entre Dupixent® y el placebo.

También se informaron eventos adversos de conjuntivitis y queratitis con Dupixent® en entornos posteriores a la comercialización, predominantemente en pacientes con dermatitis atópica. Algunos pacientes informaron alteraciones visuales (por ejemplo, visión borrosa) asociadas con conjuntivitis o queratitis.

Los pacientes deben informar una nueva aparición o empeoramiento de los síntomas oculares a su proveedor de atención médica. Los pacientes tratados con Dupixent® que desarrollen conjuntivitis que no se resuelva después del tratamiento estándar o signos y síntomas que sugieran queratitis deben someterse a un examen oftalmológico, según corresponda.

Condiciones Eosinofílicas

Los pacientes que reciben tratamiento para asma pueden presentar eosinofilia sistémica grave que a veces presenta características clínicas de neumonía eosinofílica o vasculitis consistente con granulomatosis eosinofílica con poliangeítis, condiciones que a menudo se tratan con terapia sistémica con corticosteroides.

Estos eventos generalmente, pero no siempre, pueden estar asociados con la reducción de la terapia con corticosteroides orales. Los médicos deben estar atentos al rash vasculítico, empeoramiento de los síntomas pulmonares, complicaciones cardíacas y / o presentación de neuropatía en sus pacientes con eosinofilia. Fueron reportados casos de neumonía eosinofílica en pacientes adultos que participaron en el programa de desarrollo de asma y casos de vasculitis compatibles con granulomatosis eosinofílica con poliangeítis (EGPA) con Dupixent® en pacientes adultos que participaron en el programa de desarrollo de RSCcPN así como también en pacientes adultos con asma comórbida en el programa de desarrollo de RSCcPN. No se ha establecido una asociación causal entre Dupixent® y estas condiciones.

Síntomas agudos de asma o enfermedad deteriorante

Dupixent® no debe usarse para tratar los síntomas agudos de asma o las exacerbaciones agudas. No use Dupixent® para tratar el broncoespasmo agudo o el estado asmático. Los pacientes deben consultar a un médico si su asma no se controla o empeora después de iniciar el tratamiento con Dupixent®.

Riesgo asociado con reducción abrupta de la dosis de corticosteroides

No interrumpa abruptamente los corticosteroides sistémicos, tópicos o inhalados al inicio de la terapia con Dupixent®. Las reducciones en la dosis de corticosteroides, si corresponde, deben ser graduales y realizarse bajo la supervisión directa de un médico. La reducción en la dosis de corticosteroides puede estar asociada con síntomas de abstinencia sistémica y / o desenmascarar afecciones previamente suprimidas por la terapia sistémica con corticosteroides.

Afecciones atópicas concomitantes

Se debe aconsejar a los pacientes con dermatitis atópicas o RSCcPN que tienen asma comórbida que no ajusten su tratamiento sin consultar con sus médicos. Al suspender el tratamiento con Dupixent®, considere los efectos potenciales sobre otras afecciones atópicas.

Artralgia

Se ha informado artralgia con el uso de Dupixent® con algunos pacientes que informaron trastornos de la marcha o disminución de la movilidad asociada con síntomas articulares; algunos casos resultaron en hospitalización. En los informes posteriores a la comercialización, el inicio de la artralgia fue variable, desde días hasta meses después de la primera dosis de Dupixent®. Los síntomas de algunos pacientes se resolvieron mientras continuaban el tratamiento con Dupixent® y otros pacientes se recuperaron o se estaban recuperando después de la suspensión de Dupixent®.

Aconseje a los pacientes que informen a su proveedor de atención médica sobre la aparición o el empeoramiento de los síntomas articulares. Si los síntomas persisten o empeoran, considere una evaluación reumatológica y/o la suspensión de Dupixent®.

Infecciones parasitarias (helminths)

Se excluyó la participación de pacientes con infecciones por helmintos conocidas en estudios clínicos. Se desconoce si Dupixent® influirá en la respuesta inmunitaria contra las infecciones por helmintos. Proporcione tratamiento a los pacientes con infecciones por helmintos preexistentes antes de iniciar la administración de Dupixent®. Si los pacientes se infectan mientras reciben tratamiento con Dupixent® y no responden al tratamiento antihelmíntico, suspenda el tratamiento con Dupixent® hasta que se resuelva la infección.

Se informaron reacciones adversas de infecciones por helmintos (5 casos de enterobiasis y 1 caso de ascariasis) en pacientes pediátricos de 6 a 11 años que participaron en el programa de desarrollo de asma pediátrica.

Vacunaciones

Las vacunas vivas y vivas atenuadas no se deben administrar simultáneamente con Dupixent®, ya que no se ha establecido la seguridad y la eficacia clínica. Se evaluaron las respuestas inmunitarias a la vacuna TdaP y la vacuna meningocócica de polisacárido. Se recomienda actualizar a los pacientes con inmunizaciones vivas y vivas atenuadas de acuerdo con las guías de vacunación actuales antes del tratamiento con Dupixent®.

Nuevas reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas clínicamente significativas se describen en otra parte del documento:

- Hipersensibilidad
- Conjuntivitis y queratitis
- Artralgia

Experiencia en ensayos clínicos

Dado que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy variadas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

Adultos con dermatitis atópica

Tres ensayos multicéntricos, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo (SOLO 1, SOLO 2 y CHRONOS) y un ensayo de rango de dosis (AD-1021) evaluaron la seguridad de Dupixent® en sujetos con dermatitis atópica de moderada a grave. La población de seguridad tenía una edad media de 38 años; el 41% de los sujetos eran mujeres, el 67% eran blancos, el 24% eran asiáticos y el 6% eran negros; en cuanto a las condiciones comórbidas, el 48% de los sujetos tenían asma, el 49% tenían rinitis alérgica, el 37% tenían alergia a los alimentos y el 27% tenían conjuntivitis alérgica. En estos 4 ensayos, 1472 sujetos fueron tratados con inyecciones subcutáneas de Dupixent®, con o sin corticosteroides tópicos (TCS) concomitantes.

Un total de 739 sujetos fueron tratados con Dupixent® durante al menos 1 año en el programa de desarrollo para la dermatitis atópica de moderada a grave.

SOLO 1, SOLO 2 y AD-1021 compararon la seguridad de la monoterapia con Dupixent® frente a placebo hasta la semana 16. CHRONOS comparó la seguridad de Dupixent® + TCS con la de placebo + TCS hasta la semana 52.

AD-1225 es un estudio multicéntrico de extensión abierta (OLE) que evaluó la seguridad a largo plazo de dosis repetidas de Dupilumab (hasta las 148 semanas de tratamiento) en adultos con DA de moderada a grave que habían participado previamente en estudios controlados de Dupixent® o habían sido seleccionados para SOLO 1 o SOLO 2. Los datos de seguridad en AD-1225 reflejan la exposición a Dupixent® en 2677 sujetos, incluyendo 2254 expuestos durante al menos 52 semanas, 1192 expuestos durante al menos 100 semanas y 357 expuestos durante al menos 148 semanas. En AD-1225, el 99,7% de los sujetos estuvieron expuestos a la dosis semanal de Dupixent® de 300 mg (qw).

Semanas 0 a 16 (SOLO 1, SOLO 2, CHRONOS y AD-1021)

En los ensayos de monoterapia con Dupixent® (SOLO 1, SOLO 2 y AD-1021) hasta la semana 16, la proporción de sujetos que interrumpieron el tratamiento debido a

acontecimientos adversos fue del 1,9% tanto en el grupo de Dupixent® 300 mg q2w como en el de placebo. La tabla 5 resume las reacciones adversas que se produjeron con una tasa de al menos el 1% en los grupos de monoterapia con Dupixent® 300 mg q2w y en el grupo de Dupixent® + TCS, todas ellas con una tasa mayor que en sus respectivos grupos de comparación durante las primeras 16 semanas de tratamiento.

Tabla 4: Reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 1\%$ del grupo de monoterapia con Dupixent® o del grupo de Dupixent® + TCS en los ensayos de dermatitis atópica hasta la semana 16

Reacción adversa	Dupixent® Monoterapia ^a		Dupixent® + TCS ^b	
	Dupixent® 300 mg q2w N = 529 n (%)	Placebo N = 517 n (%)	Dupixent® 300 mg q2w + TCS N = 110 n (%)	Placebo + TCS N = 315 n (%)
Reacciones en la zona de inyección	51 (10)	28 (5)	11 (10)	18 (6)
Conjuntivitis ^d	51 (10)	12 (2)	10 (9)	15 (5)
Blefaritis	2 (<1)	1 (<1)	5 (5)	2 (1)
Herpes bucal	20 (4)	8 (2)	3 (3)	5 (2)
Queratitis ^c	1 (<1)	0	4 (4)	0
Prurito ocular	3 (1)	1 (<1)	2 (2)	2 (1)
Otras infecciones por el virus del herpes simple ^f	10 (2)	6 (1)	1 (1)	1 (<1)
Ojo seco	1 (<1)	0	2 (2)	1 (<1)

a Análisis conjunto de SOLO 1, SOLO 2 y AD-1021.

b Análisis de CHRONOS en el que los sujetos estaban en tratamiento de fondo con TCS.

c Dupixent® 600 mg en la semana 0, seguido de 300 mg cada dos semanas.

d El grupo de conjuntivitis incluye conjuntivitis, conjuntivitis alérgica, conjuntivitis bacteriana, conjuntivitis viral, conjuntivitis papilar gigante, irritación ocular e inflamación ocular.

e El grupo de queratitis incluye queratitis, queratitis ulcerosa, queratitis alérgica, queratoconjuntivitis atópica y herpes simple oftálmico.

f El grupo de otras infecciones por virus del herpes simple incluye el herpes simple, el herpes genital, la otitis externa por herpes simple y la infección por virus del herpes, pero excluye el eczema herpeticum.

Seguridad hasta la semana 52 (CHRONOS)

En el ensayo de Dupixent® con TCS concomitante (CHRONOS) hasta la semana 52, la proporción de sujetos que interrumpieron el tratamiento debido a acontecimientos adversos fue del 1,8% en el grupo de Dupixent® 300 mg q2w + TCS y del 7,6% en el grupo de placebo + TCS. Dos sujetos interrumpieron Dupixent® debido a reacciones adversas: dermatitis atópica (1 sujeto) y dermatitis exfoliativa (1 sujeto).

El perfil de seguridad de Dupixent® + TCS hasta la semana 52 fue generalmente consistente con el perfil de seguridad observado en la semana 16.

Seguridad hasta las 148 semanas (AD-1225)

El perfil de seguridad a largo plazo observado en este ensayo hasta las 148 semanas fue generalmente consistente con el perfil de seguridad de Dupixent® observado en estudios controlados.

Sujetos pediátricos de 12 a 17 años de edad con dermatitis atópica

La seguridad de Dupixent® se evaluó en un ensayo con 250 sujetos pediátricos de 12 a 17 años de edad con dermatitis atópica de moderada a grave (AD-1526). El perfil de seguridad de Dupixent® en estos sujetos hasta la semana 16 fue similar al perfil de seguridad observado en adultos con dermatitis atópica.

La seguridad a largo plazo de Dupixent® se evaluó en un estudio de extensión abierto en sujetos pediátricos de 12 a 17 años de edad con dermatitis atópica de moderada a grave (AD-1434). El perfil de seguridad de Dupixent® en sujetos seguidos hasta la semana 52 fue similar al perfil de seguridad observado en la semana 16 en el AD-1526. El perfil de seguridad a largo plazo de Dupixent® observado en sujetos pediátricos de 12 a 17 años de edad fue consistente con el observado en adultos con dermatitis atópica.

Sujetos pediátricos de 6 a 11 años de edad con dermatitis atópica

La seguridad de Dupixent® con TCS concomitante se evaluó en un ensayo de 367 sujetos pediátricos de 6 a 11 años de edad con DA grave (AD-1652). El perfil de seguridad de Dupixent® + TCS en estos sujetos hasta la semana 16 fue similar al perfil de seguridad de los ensayos en sujetos adultos y pediátricos de 12 a 17 años de edad con DA.

La seguridad a largo plazo de Dupixent® ± TCS se evaluó en un estudio de extensión abierto de 368 sujetos pediátricos de 6 a 11 años de edad con DA (AD-1434). Entre los sujetos que participaron en este estudio, 110 (30%) tenían una DA moderada y 72 (20%) una DA grave en el momento de la inscripción en el AD1434. El perfil de seguridad de Dupixent® ± TCS en los sujetos seguidos hasta la semana 52 fue similar al perfil de seguridad observado hasta la semana 16 en el estudio AD-1652. El perfil de seguridad a largo plazo de Dupixent® ± TCS observado en sujetos pediátricos de 6 a 11 años de edad fue consistente con el observado en sujetos adultos y pediátricos de 12 a 17 años de edad con DA.

Adultos y sujetos adolescentes mayores de 12 años con asma

Un total de 2888 sujetos adultos y pediátricos de 12 a 17 años de edad con asma de moderada a grave fueron evaluados en 3 ensayos multicéntricos aleatorizados, controlados con placebo, de 24 a 52 semanas de duración (DRI12544, QUEST y VENTURE). De ellos, 2678 tenían un historial de 1 o más exacerbaciones graves en el año anterior a la inscripción, a pesar del uso regular de corticosteroides inhalados de dosis media a alta más un controlador adicional (DRI12544 y QUEST). Se inscribieron 210 sujetos con AS dependiente de corticosteroides orales que recibían dosis altas de corticosteroides inhalados más hasta dos controladores adicionales (VENTURE). La población de seguridad (DRI12544 y QUEST) tenía entre 12 y 87 años de edad, de los cuales el 63% eran mujeres y el 82% eran blancos. Dupixent® 200 mg o 300 mg se administró por vía subcutánea q2w, tras una dosis inicial de 400 mg o 600 mg, respectivamente.

En DRI12544 y QUEST, la proporción de sujetos que interrumpieron el tratamiento debido a acontecimientos adversos fue del 4% en el grupo de placebo, del 3% en el grupo de Dupixent® 200 mg q2w y del 6% en el grupo de Dupixent® 300 mg q2w.

La Tabla 5 resume las reacciones adversas que se produjeron en una tasa de al menos el 1% en los sujetos tratados con Dupixent® y en una tasa mayor que en sus respectivos grupos de comparación en DRI12544 y QUEST.

Tabla 5: Reacciones adversas que ocurren en $\geq 1\%$ de los grupos de Dupixent® en DRI12544 y QUEST y mayores que las del placebo (grupo de seguridad de 6 meses)

Reacción adversa	DRI12544 y QUEST		
	Dupixent® 200 mg q2w N=779 n (%)	Dupixent® 300 mg q2w N=788 n (%)	Placebo N=792 n (%)
Reacciones en el lugar de la inyección ^a	111 (14%)	144 (18%)	50 (6%)
Dolor orofaríngeo	13 (2%)	19 (2%)	7 (1%)
Eosinofilia ^b	17 (2%)	16 (2%)	2 (<1%)

^a El grupo de reacciones en el lugar de la inyección incluye eritema, edema, prurito, dolor e inflamación.

^b Eosinofilia = eosinófilos en sangre ≥ 3.000 células/mcL o considerado por el investigador como un evento adverso. Ninguno cumplía los criterios de eosinofilia grave.

Las reacciones en el lugar de la inyección fueron más comunes con la dosis de carga (inicial).

El perfil de seguridad de Dupixent® hasta la semana 52 fue generalmente consistente con el perfil de seguridad observado en la semana 24.

Sujetos pediátricos de 6 a 11 años de edad con asma

La seguridad de Dupixent® se evaluó en 405 sujetos pediátricos de 6 a 11 años de edad con asma de moderada a grave (VOYAGE). El perfil de seguridad de Dupixent® en estos sujetos hasta la semana 52 fue similar al perfil de seguridad de los estudios en sujetos adultos y pediátricos de 12 años o más con asma de moderada a grave, con la adición de infecciones por helmintos. Se notificaron infecciones por helmintos en el 2,2% (6 sujetos) en el grupo de Dupixent® y en el 0,7% (1 sujeto) en el grupo de placebo. La mayoría de los casos fueron enterobiasis, reportados en 1.8% (5 sujetos) en el grupo de Dupixent® y ninguno en el grupo de placebo. Hubo un caso de ascariasis en el grupo de Dupixent®. Todos los casos de infección por helmintos fueron de leves a moderados y los sujetos se recuperaron con el tratamiento antihelmíntico sin interrumpir el tratamiento con Dupixent®.

La seguridad a largo plazo de Dupixent® se evaluó en un estudio de extensión abierto en 2282 pacientes de 12 años o más con asma de moderada a grave (TRAVERSE). En este estudio, se siguió a los pacientes durante un máximo de 96 semanas, lo que resultó en una exposición acumulativa de 3169 años-paciente a Dupixent®. El perfil de seguridad de Dupixent® en TRAVERSE fue consistente con el perfil de seguridad observado en los estudios fundamentales de asma durante un máximo de 52 semanas de tratamiento. No se identificaron reacciones adversas adicionales.

El perfil de seguridad de Dupixent® en niños con asma de 6 a 11 años de edad que participaron en el estudio de seguridad a largo plazo de 52 semanas (EXCURSION) fue consistente con el perfil de seguridad observado en el estudio fundamental de asma (VOYAGE) durante 52 semanas de tratamiento.

Adultos con rinosinusitis crónica con poliposis nasal

Un total de 722 sujetos adultos con rinosinusitis crónica con poliposis nasal (RSCP) fueron evaluados en 2 ensayos multicéntricos aleatorizados, controlados con placebo, de 24 a 52 semanas de duración (SINUS-24 y SINUS-52). El grupo de seguridad consistió en datos de las primeras 24 semanas de tratamiento de ambos estudios.

En el grupo de seguridad, la proporción de sujetos que interrumpieron el tratamiento debido a estudios adversos fue del 5% en el grupo de placebo y del 2% en el grupo de Dupixent® 300 mg q2w.

La Tabla 6 resume las reacciones adversas que se produjeron en una tasa de al menos el 1% en los sujetos tratados con Dupixent® y en una tasa mayor que en su respectivo grupo de comparación en SINUS-24 y SINUS-52.

Tabla 6. Reacciones adversas ocurridas en $\geq 1\%$ del grupo Dupixent® en SINUS-24 y SINUS-52 y mayores que las del placebo (grupo de seguridad de 24 semanas)

Reacción adversa	SINUS-24 y SINUS-52	
	Dupixent® 300 mg q2w N=440 n (%)	Placebo N=282 n (%)
Reacciones en el lugar de inyección ^a	28 (6%)	12 (4%)
Conjuntivitis ^b	7 (2%)	2 (1%)
Artralgia	14 (3%)	5 (2%)
Gastritis	7 (2%)	2 (1%)
Insomnio	6 (1%)	0 (<1%)
Eosinofilia	5 (1%)	1 (<1%)
Dolor de dientes	5 (1%)	1 (<1%)

a El grupo de reacciones en el lugar de la inyección incluye reacción en el lugar de la inyección, dolor, hematoma e hinchazón.

b El grupo de conjuntivitis incluye conjuntivitis, conjuntivitis alérgica, conjuntivitis bacteriana, conjuntivitis viral, conjuntivitis papilar gigante, irritación e inflamación ocular.

Reacciones adversas específicas

Conjuntivitis y queratitis

En sujetos adultos con dermatitis atópica, se notificó conjuntivitis en el 10% (34 por cada 100 sujetos-años) en el grupo de dosis de 300 mg q2w y en el 2% del grupo de placebo (8 por cada 100 sujetos-años) durante el período de tratamiento de 16 semanas de los ensayos de monoterapia (SOLO 1, SOLO 2 y AD- 1021). Durante el período de tratamiento de 52 semanas del ensayo de dermatitis atópica con terapia concomitante (CHRONOS), se notificó conjuntivitis en el 16% del grupo de Dupixent® 300 mg q2w + TCS (20 por cada 100 sujetos-años) y en el 9% del grupo de placebo + TCS (10 por cada 100 sujetos-años).

Durante el ensayo OLE a largo plazo con datos hasta las 148 semanas (AD-1225), se notificó conjuntivitis en el 20% del grupo de Dupixent® (12 por cada 100 sujetos-año).

En los ensayos de monoterapia de dermatitis atópica con Dupixent® (SOLO 1, SOLO 2 y AD-1021) hasta la semana 16, se notificó queratitis en <1% del grupo de Dupixent® (1 por cada 100 sujetos-año) y en 0% del grupo de placebo (0 por cada 100 sujetos-año). En el ensayo de dermatitis atópica de 52 semanas con Dupixent® + corticosteroides tópicos (TCS) (CHRONOS), se notificó queratitis en el 4% del grupo de Dupixent® + TCS (4 por 100 sujetos-años) y en el 2% del grupo de placebo + TCS (2 por 100 sujetos-años).

La conjuntivitis y la queratitis ocurrieron con mayor frecuencia en los sujetos con dermatitis atópica que recibieron Dupixent®. La conjuntivitis fue el trastorno ocular notificado con mayor frecuencia. Durante el ensayo de OLE a largo plazo con datos hasta las 148 semanas (AD-1225), se notificó queratitis en el 3% del grupo de Dupixent® (2 por cada 100 sujetos-año). La mayoría de los sujetos con conjuntivitis o queratitis se recuperaron o estaban recuperándose durante el período de tratamiento.

Entre los sujetos con asma, la frecuencia de conjuntivitis y queratitis fue similar entre Dupixent® y el placebo.

En los sujetos con RSCcPN, la frecuencia de conjuntivitis fue del 2% en el grupo de Dupixent® en comparación con el 1% en el grupo de placebo en el grupo de seguridad de 24 semanas; estos sujetos se recuperaron.

En el estudio RSCcPN de 52 semanas (SINUS-52), la frecuencia de conjuntivitis fue del 3% en los sujetos con Dupixent® y del 1% en los sujetos con placebo; todos estos sujetos se recuperaron. No se notificaron casos de queratitis en el programa de desarrollo de RSCcPN.

Eczema Herpeticum y Herpes Zoster

La tasa de eczema herpético fue similar en los grupos de placebo y Dupixent® en los ensayos de dermatitis atópica. Las tasas se mantuvieron estables a lo largo de 148 semanas en el estudio de OLE a largo plazo (AD-1225).

Se notificó herpes zoster en <1% de los grupos de Dupixent® (1 por cada 100 sujetos-año) y en <1% del grupo de placebo (1 por cada 100 sujetos-año) en los ensayos de monoterapia para la dermatitis atópica de 16 semanas. En el ensayo de dermatitis atópica de 52 semanas con Dupixent® + TCS, se notificó herpes zoster en el 1% del grupo de Dupixent® + TCS (1 por cada 100 sujetos-año) y en el 2% del grupo de placebo+ TCS (2 por cada 100 sujetos-año). Durante el ensayo OLE a largo plazo con datos hasta las 148 semanas (AD-1225), el 1,9% de los sujetos tratados con Dupixent® notificaron herpes zoster (0,99 por cada 100 sujetos-año de seguimiento).

Entre los sujetos con asma, la frecuencia de herpes zoster fue similar entre Dupixent® y el placebo. Entre los sujetos con RSCcPN o no se notificaron casos de herpes zoster o eczema herpeticum.

Reacciones de hipersensibilidad

Se notificaron reacciones de hipersensibilidad en <1% de los sujetos tratados con Dupixent®. Éstas incluyeron anafilaxia, enfermedad del suero o reacciones similares a la enfermedad del suero, urticaria generalizada, sarpullido, eritema nodoso y eritema multiforme.

Cardiovascular

En el ensayo controlado con placebo de 1 año de duración en sujetos adultos y pediátricos de 12 años o más con asma (QUEST), se notificaron ensayos tromboembólicos cardiovasculares (muertes cardiovasculares, infartos de miocardio no mortales y accidentes cerebrovasculares no mortales) en 1 (0,2%) del grupo de Dupixent® 200 mg q2w, 4 (0,6%) del grupo de Dupixent® 300 mg q2w y 2 (0,3%) del grupo de placebo.

En el ensayo controlado con placebo de 1 año de duración en sujetos con DA (CHRONOS), se notificaron ensayos tromboembólicos cardiovasculares (muertes cardiovasculares, infartos de miocardio no mortales y accidentes cerebrovasculares no mortales) en 1 (0,9%) del grupo Dupixent® + TCS 300 mg q2w, 0 (0,0%) del grupo Dupixent® + TCS 300 mg QW y 1 (0,3%) del grupo placebo + TCS.

En el ensayo controlado con placebo de 24 semanas de duración en sujetos con PNCR (SINUS-24), se notificaron acontecimientos tromboembólicos cardiovasculares (muertes cardiovasculares, infartos de miocardio no mortales y accidentes cerebrovasculares no mortales) en 1 (0,7%) del grupo de Dupixent® y en 0 (0,0%) del grupo de placebo. En el ensayo controlado con placebo de un año de duración en sujetos con PNCR (SINUS-52), no se notificaron casos de acontecimientos tromboembólicos cardiovasculares (muertes cardiovasculares, infartos de miocardio no mortales y accidentes cerebrovasculares no mortales) en ningún brazo de tratamiento.

Inmunogenicidad

Como con todas las proteínas terapéuticas, existe el potencial de inmunogenicidad. La detección de la formación de anticuerpos depende en gran medida de la sensibilidad y la especificidad del ensayo.

Además, la incidencia observada de la positividad de los anticuerpos (incluidos los anticuerpos neutralizantes) en un ensayo puede verse influida por varios factores, como la metodología del ensayo, la manipulación de las muestras, el momento de la recogida de las muestras, los medicamentos concomitantes y la enfermedad subyacente. Por estas razones, la comparación de la incidencia de anticuerpos contra dupilumab en los estudios descritos a continuación con la incidencia de anticuerpos en otros estudios o con otros productos puede ser engañosa.

Aproximadamente 5% de los pacientes con dermatitis atópica, asma o RSCcPN que recibieron Dupixent® 300 mg cada dos semanas durante 52 semanas desarrolló anticuerpos contra dupilumab (anti-drug antibody, ADA); aproximadamente 2% mostró respuestas de ADA persistentes y de aproximadamente el 2% tuvieron anticuerpos neutralizantes.

Resultados similares fueron observados en pacientes pediátricos de 6 meses a 11 años de edad con dermatitis atópica quienes recibieron Dupixent® 200 mg cada dos semanas, 200 mg cada 4 semanas o 300 mg cada 4 semanas y sujetos pediátricos de 6 a 11 años de edad con asma que recibieron Dupixent® 200mg q2w (cada 2 semanas) hasta 52 semanas.

Aproximadamente el 16% de pacientes pediátricos entre 12 y 17 años de edad con dermatitis atópica quienes recibieron Dupixent® 300 mg o 200 mg cada dos semanas por 16 semanas presentaron anticuerpos contra Dupixent®; aproximadamente el 3 % mostró respuestas de ADA persistentes y aproximadamente el 5 % tuvo anticuerpos neutralizantes.

Aproximadamente el 9% de los pacientes con asma que recibieron Dupixent® 200 mg cada dos semanas durante 52 semanas presentaron anticuerpos contra dupilumab; aproximadamente el 4% mostró respuestas de ADA persistentes y aproximadamente el 4% tuvo anticuerpos neutralizantes.

Independientemente de la edad de la población, más del 4% de los pacientes en los grupos de placebo fueron positivos para anticuerpos contra Dupixent®; aproximadamente el 2% mostró respuestas de ADA persistentes y aproximadamente el 1% tuvo anticuerpos neutralizantes

Los niveles de anticuerpos detectados tanto en los sujetos que recibieron Dupixent® como en los que recibieron placebo fueron en su mayoría bajos. En los sujetos que recibieron Dupixent®, el desarrollo de niveles elevados de anticuerpos contra dupilumab se asoció con concentraciones más bajas de dupilumab en suero.

Dos sujetos adultos que experimentaron respuestas de anticuerpos de nivel alto desarrollaron enfermedad sérica o reacciones similares a la enfermedad sérica durante el tratamiento con Dupixent®.

Experiencia post-comercialización

Se han informado las siguientes reacciones adversas adicionales durante el uso posterior a la aprobación de Dupixent®. Dado que estas reacciones se notifican de forma voluntaria en una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de forma fiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

- Trastornos del sistema inmunológico: - Angioedema

- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Erupción facial, incluyendo eritema, rash, descamación, edema, pápulas, prurito, ardor y dolor.

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo

Registro de exposición durante el embarazo

Existe un registro de exposición en el embarazo que controla los resultados del embarazo en mujeres expuestas a Dupixent® durante el mismo.

Los profesionales sanitarios y las pacientes pueden dirigirse a https://mothertobaby.org/ongoing_study/dupilumab/ para inscribirse en el registro u obtener información sobre el mismo.

Resumen de riesgos

Los datos disponibles de informes de casos y series de casos con el uso de Dupixent® en mujeres embarazadas no han identificado un riesgo asociado al fármaco de defectos congénitos importantes, aborto espontáneo o resultados maternos o fetales adversos. Se sabe que los anticuerpos IgG humanos atraviesan la barrera placentaria; por lo tanto, Dupixent® puede transmitirse de la madre al feto en desarrollo. Existen efectos adversos en los resultados maternos y fetales asociados con el asma en el embarazo (ver Consideraciones Clínicas). En un estudio mejorado de desarrollo pre y postnatal, no se observaron efectos adversos en el desarrollo de las crías nacidas de monos preñados tras la administración subcutánea de un anticuerpo homólogo contra el receptor de interleucina 4 alfa (IL-4R α) durante la organogénesis hasta el parto en dosis de hasta 10 veces la dosis máxima recomendada para humanos (MRHD).

Se desconoce el riesgo de fondo de defectos congénitos importantes y de aborto espontáneo para las poblaciones indicadas. Todos los embarazos tienen un riesgo de fondo de defectos de nacimiento, pérdida u otros resultados adversos. En la población general de EE.UU., el riesgo de fondo estimado de defectos congénitos mayores y de aborto espontáneo en embarazos clínicamente reconocidos es del 2% al 4% y del 15% al 20%, respectivamente.

Consideraciones clínicas

Riesgo materno y/o embriofetal asociado a la enfermedad

En las mujeres con asma mal o moderadamente controlada, la evidencia demuestra que existe un mayor riesgo de preeclampsia en la madre y de prematuridad, bajo peso al nacer y pequeño para la edad gestacional en el neonato. El nivel de control del asma debe vigilarse estrechamente en las mujeres embarazadas y el tratamiento debe ajustarse según sea necesario para mantener un control óptimo.

Datos

Datos en animales

En un estudio de toxicidad mejorada en el desarrollo prenatal y postnatal, se administraron a monos cynomolgus preñados dosis subcutáneas semanales de anticuerpos homólogos contra la IL-4R α hasta 10 veces la MRHD (sobre una base de 100 mg/Kg/semana) desde el inicio de la organogénesis hasta el parto. No se observaron efectos adversos relacionados con el tratamiento sobre la toxicidad o las malformaciones del embrión-feto, ni sobre el desarrollo morfológico, funcional o inmunológico de los bebés desde el nacimiento hasta los 6 meses de edad.

Lactancia

Resumen de riesgos

No hay datos sobre la presencia de dupilumab en la leche humana, los efectos en el lactante o los efectos en la producción de leche. Se sabe que la IgG materna está presente en la leche humana. Se desconocen los efectos de la exposición gastrointestinal local y la exposición sistémica limitada a dupilumab en el lactante. Los beneficios para el desarrollo y la salud de la lactancia materna deben ser considerados junto con la necesidad clínica de la madre de Dupixent[®] y cualquier efecto adverso potencial en el niño amamantado de Dupixent[®] o de la condición materna subyacente.

Uso pediátrico

Dermatitis atópica

El uso de Dupixent[®] en este grupo de edad está respaldado por los datos de los siguientes ensayos clínicos:

- AD-1526 que incluyó 251 sujetos pediátricos de 12 a 17 años de edad con dermatitis atópica de moderada a grave tratados con Dupixent[®].
- AD-1652 que incluyó 367 sujetos pediátricos de 6 a 11 años de edad con dermatitis atópica grave tratados con Dupixent[®] + TCS.
- AD-1434, un estudio de extensión abierto que incluyó 275 sujetos pediátricos de 12 a 17 años de edad tratados con Dupixent[®], 368 sujetos pediátricos de 6 a 11 años de edad tratados con Dupixent[®]+TCS.

La seguridad y la eficacia fueron generalmente consistentes entre los pacientes pediátricos y los adultos. Además, se notificó la enfermedad de manos y pies en 9 (5%) sujetos pediátricos tratados con Dupixent[®] + TCS en AD-1434. Estos casos no condujeron a la interrupción del fármaco del estudio.

Asma

La seguridad y eficacia de Dupixent[®] para un tratamiento de mantenimiento complementario en pacientes con asma de moderada a grave caracterizada por un fenotipo eosinofílico o con asma dependiente de corticosteroides orales se ha establecido en pacientes pediátricos de 6 años o más. El uso de Dupixent[®] para esta indicación está

respaldado por la evidencia de estudios adecuados y bien controlados en pacientes adultos y pediátricos de 6 años o más.

Sujetos pediátricos de 12 a 17 años de edad

Un total de 107 sujetos pediátricos de 12 a 17 años de edad con asma de moderada a grave se inscribieron en QUEST y recibieron 200 mg (N=21) o 300 mg (N=18) de Dupixent® (o un placebo equivalente de 200 mg [N=34] o 300 mg [N=34]) q2w. Se evaluaron las exacerbaciones del asma y la función pulmonar tanto en sujetos pediátricos de 12 a 17 años de edad como en adultos. Tanto para la dosis de 200 mg como para la de 300 mg q2w, se observaron mejoras en el FEV1 (cambio medio de LS con respecto al valor inicial en la semana 12) (0,36 L y 0,27 L, respectivamente). Para la dosis de 200 mg q2w, los sujetos tuvieron una reducción en la tasa de exacerbaciones graves que fue consistente con los adultos. La exposición al dupilumab fue mayor en los sujetos pediátricos de 12 a 17 años de edad que en los adultos en el nivel de dosis respectivo, lo que se debió principalmente a la diferencia de peso corporal.

El perfil de eventos adversos en sujetos pediátricos de 12 a 17 años de edad fue en general similar al de los adultos.

Sujetos pediátricos de 6 a 11 años de edad

Un total de 408 sujetos pediátricos de 6 a 11 años de edad con asma de moderada a grave se inscribieron en VOYAGE, que evaluó dosis de 100 mg q2w o 200 mg q2w. Se demostró una mejora en las exacerbaciones del asma y en la función pulmonar. La eficacia de Dupixent® 300 mg q4w en sujetos de 6 a 11 años de edad con un peso corporal de 15 a <30 Kg se extrapola de la eficacia de 100 mg q2w en VOYAGE con el apoyo de los análisis farmacocinéticos de la población que mostraron niveles de exposición al fármaco más altos con 300 mg q4w. Los sujetos que completaron el periodo de tratamiento del estudio VOYAGE pudieron participar en el estudio de extensión abierto (LTS14424). Dieciocho sujetos (≥ 15 a <30 Kg) de 365 sujetos fueron expuestos a 300 mg q4w en este estudio, y el perfil de seguridad en estos dieciocho sujetos fue consistente con el observado en VOYAGE. La seguridad adicional de Dupixent® 300 mg q4w se basa en la información de seguridad disponible de la indicación de dermatitis atópica pediátrica.

No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos menores de 6 años con asma.

La seguridad a largo plazo de Dupixent® se evaluó en un estudio de extensión abierto (EXCURSION) en niños de 6 a 11 años de edad con asma moderada a grave que participaron previamente en VOYAGE. Entre los 365 pacientes que ingresaron a EXCURSION, 350 completaron 52 semanas de tratamiento y 228 pacientes completaron una duración acumulada de tratamiento de 104 semanas (VOYAGE y EXCURSION). El perfil de seguridad a largo plazo de Dupixent® en EXCURSION fue consistente con el perfil de seguridad observado en el estudio fundamental de asma (VOYAGE) durante 52 semanas de tratamiento.

Rinosinusitis crónica con poliposis nasal

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

Uso geriátrico

De los 1472 sujetos con dermatitis atópica expuestos a Dupixent® en un estudio de rango de dosis y ensayos controlados con placebo, 67 sujetos tenían 65 años o más. Los estudios clínicos de Dupixent® en dermatitis atópica no incluyeron un número suficiente de sujetos de 65 años o más para determinar si responden de forma diferente a los sujetos más jóvenes.

De los 1977 sujetos con asma expuestos a Dupixent®, un total de 240 sujetos tenían 65 años o más. La eficacia y seguridad en este grupo de edad fue similar a la de la población general del estudio.

De los 440 sujetos con RSCcNP expuestos a Dupixent®, un total de 79 sujetos tenían 65 años o más. La eficacia y la seguridad en este grupo de edad fueron similares a las de la población general del estudio.

CONDUCCIÓN DE VEHÍCULOS O REALIZACIÓN DE OTRAS TAREAS PELIGROSAS

Dupixent® no influye, o influye de manera insignificante, en la capacidad para conducir vehículos u operar máquinas.

SOBREDOSIS

No hay un tratamiento específico para la sobredosis de Dupixent®.

En caso de sobredosis, monitoree al paciente para detectar cualquier signo o síntoma de reacciones adversas, e inicie el tratamiento sintomático adecuado inmediatamente.

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto Versión USPI junio 2022 en formato de FDA PIL_ Revisión Local: marzo de 2025 allegado mediante radicado 20251074486 de 26/03/2025, la información para prescribir Versión CCDS V22 LRC del 06/10/2022 con revisión locas en marzo de 2025 allegado mediante radicado 20251076841 de 28/03/2025 y el instructivo de uso_CCDM V1_ febrero – 2019_Revisión Local: Marzo 2025

3.4.2.5. DUPIXENT® 300 mg

Expediente : 20152069
Radicado : 20231193126 / 20251076851
Fecha : 21/07/2023
Interesado : SANOFI-AVENTIS DE COLOMBIA S.A.

Composición:

Cada jeringa prellenada por 2 ml contiene Dupilumab 300,0 mg

Forma farmacéutica: Solución para inyección subcutánea

Indicaciones:

Dupilumab está indicado para las siguientes enfermedades inflamatorias tipo 2:

Dermatitis atópica:

Dupilumab está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y adolescentes de 12 años o mayores con dermatitis atópica de moderada a severa, cuya enfermedad no se controla adecuadamente con tratamientos tópicos (corticoides, inmunomoduladores) o sistémicos (corticoides, antihistamínicos) prescritos, o cuando se presente intolerancia o estén contraindicados. Dupilumab puede ser utilizado solo o en combinación con la terapia tópica.

Asma:

Dupilumab está indicado en adultos como tratamiento de mantenimiento adicional para el asma grave con inflamación de tipo 2 caracterizada por eosinófilos elevados en sangre y/o FeNO elevado, que no están adecuadamente controlados con corticosteroides inhalados (CEI) en dosis altas en combinación con otro medicamento para el tratamiento de mantenimiento.

Rinosinusitis crónica con poliposis nasal (RSCcPN):

Dupilumab está indicado como tratamiento adicional a los corticosteroides intranasales para el tratamiento de adultos con RSCcPN grave para quienes la terapia con corticosteroides sistémicos y/o cirugía no proporciona un control adecuado de la enfermedad.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación y grupo etario
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto Versión PIL_ Revisión Local: marzo de 2025 allegado mediante radicado 20251074486 de 26/03/2025
- IPP Versión CCDS V22 LRC del 06/10/2022 con revisión local en marzo de 2025 allegado mediante radicado 20251076851 de 26/03/2025

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicados 20231193126 / 20251076851 el interesado solicita aprobación de modificaciones de indicaciones, dosificación y grupo etario, precauciones o advertencias, reacciones adversas, asimismo, aprobación de Inserto Versión USPI junio 2022 en formato de FDA PIL_ Revisión Local: marzo de 2025 e IPP Versión CCDS V22 LRC del 06/10/2022 con revisión local en marzo de 2025 para el productos Dupilumab (DUPIXENT®) 300 mg

166

Acta No. 05 de 2025 SEMPB Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

solución para inyección subcutánea en la indicación “...en adultos, adolescentes y niños desde los 6 años, como tratamiento de mantenimiento adicional para el asma grave con inflamación de tipo 2 caracterizada por eosinófilos elevados en sangre y/o FeNO elevado, que no están adecuadamente controlados con corticosteroides inhalados (CEI) en dosis altas en combinación con otro medicamento para el tratamiento de mantenimiento”.

El interesado allega como soporte de eficacia y seguridad 2 estudios:

El estudio NCT02948959 (VOYAGE, A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Dupilumab in Children 6 to <12 Years of Age With Uncontrolled Persistent Asthma) de fase 3 de 52 semanas, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, en el que se asignaron a 408 niños de entre 6 y 11 años de edad que tenían asma moderada a grave no controlada a recibir una inyección subcutánea de dupilumab (a una dosis de 100 mg para los que pesaban ≤ 30 kg y 200 mg para los que pesaban >30 kg) o un placebo emparejado cada 2 semanas. Todos los niños continuaron recibiendo una dosis estable de la terapia de base estándar. El criterio principal de valoración fue la tasa anualizada de exacerbaciones graves del asma. Los criterios de valoración secundarios incluyeron el cambio desde el inicio en el porcentaje de volumen espiratorio forzado prebroncodilatador previsto en 1 segundo (ppFEV1) en la semana 12 y en la puntuación del Asthma Control Questionnaire 7 Interviewer-Managed (ACQ-7-IA) en la semana 24. Los criterios de valoración se evaluaron en las dos poblaciones primarias de eficacia que tenían un fenotipo de asma inflamatoria tipo 2 (≥ 150 eosinófilos en sangre por milímetro cúbico o una fracción de óxido nítrico exhalado de ≥ 20 ppb al inicio del estudio) o un recuento de eosinófilos en sangre de al menos 300 células por milímetro cúbico al inicio del estudio.

En los pacientes con el fenotipo inflamatorio tipo 2, la tasa anualizada de exacerbaciones graves del asma fue de 0.31 (intervalo de confianza [IC] del 95%, 0.22 a 0.42) con dupilumab y de 0.75 (IC del 95%, 0.54 a 1.03) con placebo (reducción del riesgo relativo en el grupo de dupilumab, 59.3 %; IC del 95 %, 39.5 a 72.6; $P < 0.001$). El cambio medio (\pm EE) desde el inicio en el ppFEV1 fue de 10.5 ± 1.0 puntos porcentuales con dupilumab y de 5.3 ± 1.4 puntos porcentuales con placebo (diferencia de medias, 5.2 puntos porcentuales; IC 95%, 2.1 a 8.3; $P < 0.001$). El dupilumab también resultó en un control del asma significativamente mejor que el placebo ($P < 0.001$). Se observaron resultados similares en los pacientes con un recuento de eosinófilos de al menos 300 células por milímetro cúbico al inicio del estudio. La incidencia de eventos adversos graves fue similar en los dos grupos.

El estudio NCT03560466 (EXCURSION One Year Study to Evaluate the Long-term Safety and Tolerability of Dupilumab in Pediatric Patients With Asthma Who Participated in a Previous Dupilumab Asthma Clinical Study) de extensión abierto en el que se administró dupilumab 100 mg o 200 mg (según peso) cada 2 semanas a 365 niños con asma moderada a grave que habían participado en el estudio VOYAGE para recibir; se evaluó la tasa anualizada de exacerbaciones graves del asma (REA), cambio en el porcentaje de prebroncodilatadores predicho volumen espiratorio forzado en 1 s (ppFEV1), y se evaluaron los eventos adversos emergentes con el tratamiento.

167

Acta No. 05 de 2025 SEMPB Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

El perfil de seguridad y la proporción de pacientes que informaron eventos adversos emergentes con el tratamiento (EAET) fueron consistentes con los observados durante el estudio inicial (VOYAGE); 232 (63,6%) de 365 pacientes experimentaron al menos un EAET, fueron similares entre quienes recibieron dupilumab o placebo en el estudio (61,3% y 68,0% respectivamente). Los EAET notificados con mayor frecuencia fueron nasofaringitis, faringitis e infecciones del tracto respiratorio superior.

Adicionalmente, se mantuvo el efecto en la REA y ppFEV1 en el grupo de dupilumab/dupilumab (n = 158) durante un máximo de 2 años. En el grupo de niños que recibieron placebo en el estudio VOYAGE y que pasaron a tratamiento con dupilumab (n = 85) se encontraron reducciones similares a las observadas en quienes recibieron dupilumab inicialmente.

Con base en lo anterior, la Sala recomienda aprobar las modificaciones solicitadas para el producto de la referencia con la siguiente información:

tratamientos tópicos (corticoides, inmunomoduladores) o sistémicos (corticoides, antihistamínicos) prescritos, o cuando se presente intolerancia o estén contraindicados. Dupixent® puede ser utilizado solo o en combinación con la terapia tópica.

Asma:

Dupixent® está indicado en adultos, adolescentes y niños desde los 6 años, como tratamiento de mantenimiento adicional para el asma grave con inflamación de tipo 2 caracterizada por eosinófilos elevados en sangre y/o FeNO elevado, que no están adecuadamente controlados con corticosteroides inhalados (CEI) en dosis altas en combinación con otro medicamento para el tratamiento de mantenimiento.

Rinosinusitis crónica con poliposis nasal (RSCcPN):

Dupixent® está indicado como tratamiento adicional a los corticosteroides intranasales para el tratamiento de adultos con RSCcPN grave para quienes la terapia con corticosteroides sistémicos y/o cirugía no proporciona un control adecuado de la enfermedad.

Nueva dosificación y grupo etario

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

Dosis recomendada para dermatitis atópica

La dosis recomendada de Dupixent® para pacientes adultos es una dosis inicial de 600 mg (dos inyecciones de 300 mg), seguida por 300 mg administrados cada dos semanas. Según la respuesta terapéutica individual, la dosis puede aumentar a 300 mg por semana.

La dosis recomendada de Dupixent® para pacientes adolescentes y niños de 6 a 17 años se especifica en la Tabla 1:

Tabla 1: Dosis de Dupixent® en pacientes adolescentes y niños de 6 a 17 años de edad con dermatitis atópica

Peso corporal	Dosis inicial	Dosis subsiguientes
15 o menos de 30 Kg	600 mg (2 inyecciones de 300 mg)	300mg cada 4 semanas (q4w)
30 o menos de 60 Kg	400 mg (2 inyecciones de 200 mg)	200 mg cada 2 semanas (q2w)
60 Kg o más	600 mg (2 inyecciones de 300 mg)	300 mg cada 2 semanas (q2w)

Dupixent® puede ser utilizado con o sin tratamiento tópico.

Dupixent® se puede utilizar con o sin corticosteroides tópicos. Se pueden utilizar inhibidores tópicos de la calcineurina, pero se deben reservar solo para áreas problemáticas, como la cara, el cuello, las áreas intertriginosas y genitales.

Se debe considerar la interrupción del tratamiento en pacientes que no han mostrado respuesta después de 16 semanas de tratamiento para la dermatitis atópica. Algunos pacientes con respuesta parcial inicial pueden mejorar posteriormente con el tratamiento continuado después de 16 semanas. Si la interrupción del tratamiento con Dupixent® se hace necesaria, los pacientes aún pueden ser tratados nuevamente con éxito.

Dosis recomendada para asma

La dosis recomendada de Dupixent® para adultos es una dosis inicial de 400 mg (dos inyecciones de 200 mg) seguidos de 200 mg administrado cada dos semanas.

La dosis se puede incrementar hasta 300 mg cada dos semanas basándose en la evaluación del médico.

Una dosis inicial de 600 mg (dos inyecciones de 300 mg) seguidas de 300 mg administrados cada dos semanas para pacientes con asma dependiente de corticosteroides orales o con dermatitis atópica moderada a grave comórbida, o adultos con rinosinusitis crónica con poliposis nasal grave comórbida para lo cual Dupixent® está indicado.

La dosis recomendada de Dupixent® para pacientes pediátricos de 6 a 11 años se especifica en la Tabla 2.

Tabla 2: Dosis de Dupixent® en pacientes pediátricos de 6 a 11 años de edad con asma

Peso corporal	Dosis inicial y subsiguientes
15 o menos de 30 Kg	300 mg cada 4 semanas (q4w)
≥30 Kg	200 mg cada 2 semanas (q2w)

Para pacientes pediátricos entre 6 y 11 años de edad con asma, no se recomienda dosis inicial de carga.

Para pacientes pediátricos de 6 a 11 años de edad con asma y dermatitis atópica moderada a grave, siga la dosificación recomendada en la tabla a continuación, la cual incluye una dosis de carga inicial.

Peso corporal	Dosis inicial	Dosis subsiguientes
15 o menos de 30 Kg	600 mg (2 inyecciones de 300mg)	300 mg cada 4 semanas (q4w)
30 o menos de 60 Kg	400 mg (2 inyecciones de 200mg)	200 mg cada 2 semanas (q2w)
60 Kg o más	600 mg (2 inyecciones de 300mg)	300 mg cada 2 semanas (q2w)

La dosis recomendada de Dupixent® para pacientes adolescentes de los 12 años en adelante se especifica en la Tabla 3:

Tabla 3: Dosis de Dupixent® en pacientes de 12 años en adelante con asma

Dosis de carga inicial	Dosis subsiguiente
400 mg (2 inyecciones de 200 mg)	200 mg cada 2 semanas (q2w)
o la dosis se puede incrementar hasta 300 mg cada 2 semanas según criterio médico	
600 mg (2 inyecciones de 300 mg)	300 mg cada 2 semanas (q2w)
Dosis para pacientes con asma dependiente de corticoides orales o con dermatitis atópica de moderada a grave comórbida o adultos con rinosinusitis crónica comórbida con poliposis nasal	
600 mg (2 inyecciones de 300 mg)	300 mg cada 2 semanas (q2w)

Dosis recomendada para rinosinusitis crónica con poliposis nasal

Dupixent® está indicado como tratamiento adicional a los corticosteroides intranasales para el tratamiento de adultos con RSCcPN grave para quienes la terapia con corticosteroides sistémicos y/o la cirugía no proporcionan un control adecuado de la enfermedad.

La dosis recomendada de Dupixent® para pacientes adultos es una dosis inicial de 300 mg, seguida por 300 mg administrados cada dos semanas.

Dosis omitida

Si se omite una dosis, administre la dosis tan pronto como sea posible. A partir de entonces, reanude la administración de la dosis en el horario programado habitual.

Si se omite una de las dosis de cada dos semanas, administrar la inyección en los 7 días siguientes a la dosis omitida y luego reanudar el programa original del paciente. Si no se administra la dosis olvidada en un plazo de 7 días, espere hasta la siguiente dosis del calendario original.

Si se omite una de las dosis de cada 4 semanas, administrar la inyección dentro de los 7 días siguientes a la dosis omitida y luego reanudar el programa original del paciente. Si la dosis olvidada no se administra en un plazo de 7 días, administrar la dosis, comenzando un nuevo programa basado en esta fecha.

Instrucciones importantes de administración

Dupixent® se administra mediante inyección subcutánea.

Dupixent® está destinado a ser usado bajo la guía de un proveedor de atención médica. Proporcione una formación adecuada a los pacientes y/o cuidadores sobre la preparación y administración de Dupixent® antes de su uso de acuerdo con las "Instrucciones de uso"

Uso de la jeringa prellenada

La jeringa prellenada de Dupixent® es para uso en pacientes adultos y pediátricos.

El cuidador o un paciente de 12 años en adelante puede inyectar Dupixent® utilizando la jeringa prellenada. En pacientes pediátricos y adolescentes de 12 años en adelante, Dupixent® se debe administrar bajo la supervisión de un adulto.

En pacientes pediátricos Dupixent® en jeringa prellenada se debe administrar por un cuidador.

Instrucciones de administración

Para pacientes con dermatitis atópica y asma que toman la dosis inicial de 600 mg, administre dos inyecciones de 300 mg de Dupixent® consecutivas en lugares de inyección diferentes.

Para pacientes con dermatitis atópica y asma que toman la dosis inicial de 400 mg, administre dos inyecciones de 200 mg de Dupixent® consecutivas en lugares de inyección diferentes.

Dupixent® está previsto para el uso según las instrucciones del proveedor de atención médica. Un paciente puede autoinyectarse Dupixent®, o bien su cuidador puede hacerlo. Proporcione la capacitación adecuada a los pacientes y cuidadores acerca de la preparación y la administración de Dupixent® antes del uso, de acuerdo con las Instrucciones de Uso (IFU).

Dupixent® se autoadministra mediante inyección subcutánea en el muslo o el abdomen, excepto en las 2 pulgadas (5 cm) alrededor del ombligo, con una jeringa prellenada de un solo uso. Si otra persona administra la inyección, también puede usarse la parte superior del brazo.

Se recomienda cambiar el lugar de inyección en cada aplicación. NO inyecte Dupixent® en piel sensible, dañada, o si tiene moretones o cicatrices.

Las "Instrucciones de Uso" de Dupixent® contienen instrucciones más detalladas sobre la preparación y administración de Dupixent®.

Nuevas precauciones y advertencias

Reacciones de hipersensibilidad

Si ocurre una reacción de hipersensibilidad sistémica, se debe suspender inmediatamente la administración de Dupixent® y se debe iniciar la terapia adecuada. Se ha informado reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilaxia, enfermedad del suero o reacciones similares a la enfermedad del suero, angioedema, urticaria generalizada, erupción cutánea, eritema nodoso y eritema multiforme.

Conjuntivitis y Queratitis

Se ha informado eventos relacionados con conjuntivitis y queratitis con Dupixent®, predominantemente en pacientes con dermatitis atópica, que recibieron Dupixent® en comparación con los que recibieron placebo. La conjuntivitis fue el trastorno ocular informado con mayor frecuencia. La mayoría de los sujetos con conjuntivitis o queratitis se recuperaron o se estaban recuperando durante el período de tratamiento.

En sujetos con RSCcPN, la frecuencia de conjuntivitis fue del 2 % en el grupo de Dupixent® en comparación con el 1 % en el grupo de placebo en el grupo de seguridad de 24 semanas; estos sujetos se recuperaron. No se informaron casos de queratitis en el programa de desarrollo de RSCcPN.

Entre los sujetos con asma, las frecuencias de conjuntivitis y queratitis fueron similares entre Dupixent® y el placebo.

También se informaron eventos adversos de conjuntivitis y queratitis con Dupixent® en entornos posteriores a la comercialización, predominantemente en pacientes con dermatitis atópica. Algunos pacientes informaron alteraciones visuales (por ejemplo, visión borrosa) asociadas con conjuntivitis o queratitis.

Los pacientes deben informar una nueva aparición o empeoramiento de los síntomas oculares a su proveedor de atención médica. Los pacientes tratados con Dupixent® que desarrollen conjuntivitis que no se resuelva después del tratamiento estándar o signos y síntomas que sugieran queratitis deben someterse a un examen oftalmológico, según corresponda.

Condiciones Eosinofílicas

Los pacientes que reciben tratamiento para asma pueden presentar eosinofilia sistémica grave que a veces presenta características clínicas de neumonía eosinofílica o vasculitis consistente con granulomatosis eosinofílica con poliangeítis, condiciones que a menudo se tratan con terapia sistémica con corticosteroides.

Estos eventos generalmente, pero no siempre, pueden estar asociados con la reducción de la terapia con corticosteroides orales. Los médicos deben estar atentos al rash vasculítico, empeoramiento de los síntomas pulmonares, complicaciones cardíacas y / o presentación de neuropatía en sus pacientes con eosinofilia. Fueron reportados casos de neumonía eosinofílica en pacientes adultos que participaron en el programa de desarrollo de asma y casos de vasculitis compatibles con granulomatosis eosinofílica con poliangeítis (EGPA) con Dupixent® en pacientes adultos que participaron en el programa de desarrollo de RSCcPN así como también en pacientes adultos con asma comórbida en el programa de desarrollo de RSCcPN. No se ha establecido una asociación causal entre Dupixent® y estas condiciones.

Síntomas agudos de asma o enfermedad deteriorante

Dupixent® no debe usarse para tratar los síntomas agudos de asma o las exacerbaciones agudas. No use Dupixent® para tratar el broncoespasmo agudo o el estado asmático. Los pacientes deben consultar a un médico si su asma no se controla o empeora después de iniciar el tratamiento con Dupixent®.

Riesgo asociado con reducción abrupta de la dosis de corticosteroides

No interrumpa abruptamente los corticosteroides sistémicos, tópicos o inhalados al inicio de la terapia con Dupixent®. Las reducciones en la dosis de corticosteroides, si corresponde, deben ser graduales y realizarse bajo la supervisión directa de un médico. La reducción en la dosis de corticosteroides puede estar asociada con síntomas de abstinencia sistémica y / o desenmascarar afecciones previamente suprimidas por la terapia sistémica con corticosteroides.

Afecciones atópicas concomitantes

Se debe aconsejar a los pacientes con dermatitis atópicas o RSCcPN que tienen asma comórbida que no ajusten su tratamiento sin consultar con sus médicos. Al suspender el tratamiento con Dupixent®, considere los efectos potenciales sobre otras afecciones atópicas.

Artralgia

Se ha informado artralgia con el uso de Dupixent® con algunos pacientes que informaron trastornos de la marcha o disminución de la movilidad asociada con síntomas articulares; algunos casos resultaron en hospitalización. En los informes posteriores a la comercialización, el inicio de la artralgia fue variable, desde días hasta meses después de la primera dosis de Dupixent®. Los síntomas de algunos pacientes se resolvieron mientras continuaban el tratamiento con Dupixent® y otros pacientes se recuperaron o se estaban recuperando después de la suspensión de Dupixent®.

Aconseje a los pacientes que informen a su proveedor de atención médica sobre la aparición o el empeoramiento de los síntomas articulares. Si los síntomas persisten o empeoran, considere una evaluación reumatológica y/o la suspensión de Dupixent®.

Infecciones parasitarias (helminetos)

Se excluyó la participación de pacientes con infecciones por helmintos conocidas en estudios clínicos. Se desconoce si Dupixent® influirá en la respuesta inmunitaria contra las infecciones por helmintos. Proporcione tratamiento a los pacientes con infecciones por helmintos preexistentes antes de iniciar la administración de Dupixent®. Si los pacientes se infectan mientras reciben tratamiento con Dupixent® y no responden al tratamiento antihelmíntico, suspenda el tratamiento con Dupixent® hasta que se resuelva la infección.

Se informaron reacciones adversas de infecciones por helmintos (5 casos de enterobiasis y 1 caso de ascariasis) en pacientes pediátricos de 6 a 11 años que participaron en el programa de desarrollo de asma pediátrica.

Vacunaciones

Las vacunas vivas y vivas atenuadas no se deben administrar simultáneamente con Dupixent®, ya que no se ha establecido la seguridad y la eficacia clínica. Se evaluaron las respuestas inmunitarias a la vacuna TdaP y la vacuna meningocócica de polisacárido. Se recomienda actualizar a los pacientes con inmunizaciones vivas y vivas atenuadas de acuerdo con las guías de vacunación actuales antes del tratamiento con Dupixent®.

Nuevas reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas clínicamente significativas se describen en otra parte del documento:

- Hipersensibilidad
- Conjuntivitis y queratitis
- Artralgia

Experiencia en ensayos clínicos

Dado que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy variadas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

Adultos con dermatitis atópica

Tres ensayos multicéntricos, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo (SOLO 1, SOLO 2 y CHRONOS) y un ensayo de rango de dosis (AD-1021) evaluaron la seguridad de Dupixent® en sujetos con dermatitis atópica de moderada a grave. La población de seguridad tenía una edad media de 38 años; el 41% de los sujetos eran mujeres, el 67% eran blancos, el 24% eran asiáticos y el 6% eran negros; en cuanto a las condiciones comórbidas, el 48% de los sujetos tenían asma, el 49% tenían rinitis alérgica, el 37% tenían

alergia a los alimentos y el 27% tenían conjuntivitis alérgica. En estos 4 ensayos, 1472 sujetos fueron tratados con inyecciones subcutáneas de Dupixent®, con o sin corticosteroides tópicos (TCS) concomitantes.

Un total de 739 sujetos fueron tratados con Dupixent® durante al menos 1 año en el programa de desarrollo para la dermatitis atópica de moderada a grave.

SOLO 1, SOLO 2 y AD-1021 compararon la seguridad de la monoterapia con Dupixent® frente a placebo hasta la semana 16. CHRONOS comparó la seguridad de Dupixent® + TCS con la de placebo + TCS hasta la semana 52.

AD-1225 es un estudio multicéntrico de extensión abierta (OLE) que evaluó la seguridad a largo plazo de dosis repetidas de Dupilumab (hasta las 148 semanas de tratamiento) en adultos con DA de moderada a grave que habían participado previamente en estudios controlados de Dupixent® o habían sido seleccionados para SOLO 1 o SOLO 2. Los datos de seguridad en AD-1225 reflejan la exposición a Dupixent® en 2677 sujetos, incluyendo 2254 expuestos durante al menos 52 semanas, 1192 expuestos durante al menos 100 semanas y 357 expuestos durante al menos 148 semanas. En AD-1225, el 99,7% de los sujetos estuvieron expuestos a la dosis semanal de Dupixent® de 300 mg (qw).

Semanas 0 a 16 (SOLO 1, SOLO 2, CHRONOS y AD-1021)

En los ensayos de monoterapia con Dupixent® (SOLO 1, SOLO 2 y AD-1021) hasta la semana 16, la proporción de sujetos que interrumpieron el tratamiento debido a acontecimientos adversos fue del 1,9% tanto en el grupo de Dupixent® 300 mg q2w como en el de placebo. La tabla 5 resume las reacciones adversas que se produjeron con una tasa de al menos el 1% en los grupos de monoterapia con Dupixent® 300 mg q2w y en el grupo de Dupixent® + TCS, todas ellas con una tasa mayor que en sus respectivos grupos de comparación durante las primeras 16 semanas de tratamiento.

Tabla 4: Reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 1\%$ del grupo de monoterapia con Dupixent® o del grupo de Dupixent® + TCS en los ensayos de dermatitis atópica hasta la semana 16

Reacción adversa	Dupixent® Monoterapia ^a		Dupixent® + TCS ^b	
	Dupixent® 300 mg q2w N = 529 n (%)	Placebo N = 517 n (%)	Dupixent® 300 mg q2w + TCS N = 110 n (%)	Placebo + TCS N = 315 n (%)
Reacciones en la zona de inyección	51 (10)	28 (5)	11 (10)	18 (6)
Conjuntivitis ^d	51 (10)	12 (2)	10 (9)	15 (5)
Blefaritis	2 (<1)	1 (<1)	5 (5)	2 (1)
Herpes bucal	20 (4)	8 (2)	3 (3)	5 (2)
Queratitis ^c	1 (<1)	0	4 (4)	0
Prurito ocular	3 (1)	1 (<1)	2 (2)	2 (1)
Otras infecciones por el virus del herpes simple ^f	10 (2)	6 (1)	1 (1)	1 (<1)
Ojo seco	1 (<1)	0	2 (2)	1 (<1)

a Análisis conjunto de SOLO 1, SOLO 2 y AD-1021.

b Análisis de CHRONOS en el que los sujetos estaban en tratamiento de fondo con TCS.

c Dupixent® 600 mg en la semana 0, seguido de 300 mg cada dos semanas.

d El grupo de conjuntivitis incluye conjuntivitis, conjuntivitis alérgica, conjuntivitis bacteriana, conjuntivitis viral, conjuntivitis papilar gigante, irritación ocular e inflamación ocular.

e El grupo de queratitis incluye queratitis, queratitis ulcerosa, queratitis alérgica, queratoconjuntivitis atópica y herpes simple oftálmico.

f El grupo de otras infecciones por virus del herpes simple incluye el herpes simple, el herpes genital, la otitis externa por herpes simple y la infección por virus del herpes, pero excluye el eczema herpeticum.

Seguridad hasta la semana 52 (CHRONOS)

En el ensayo de Dupixent® con TCS concomitante (CHRONOS) hasta la semana 52, la proporción de sujetos que interrumpieron el tratamiento debido a acontecimientos adversos fue del 1,8% en el grupo de Dupixent® 300 mg q2w + TCS y del 7,6% en el grupo de placebo + TCS. Dos sujetos interrumpieron Dupixent® debido a reacciones adversas: dermatitis atópica (1 sujeto) y dermatitis exfoliativa (1 sujeto).

El perfil de seguridad de Dupixent® + TCS hasta la semana 52 fue generalmente consistente con el perfil de seguridad observado en la semana 16.

Seguridad hasta las 148 semanas (AD-1225)

El perfil de seguridad a largo plazo observado en este ensayo hasta las 148 semanas fue generalmente consistente con el perfil de seguridad de Dupixent® observado en estudios controlados.

Sujetos pediátricos de 12 a 17 años de edad con dermatitis atópica

La seguridad de Dupixent® se evaluó en un ensayo con 250 sujetos pediátricos de 12 a 17 años de edad con dermatitis atópica de moderada a grave (AD-1526). El perfil de seguridad de Dupixent® en estos sujetos hasta la semana 16 fue similar al perfil de seguridad observado en adultos con dermatitis atópica.

La seguridad a largo plazo de Dupixent® se evaluó en un estudio de extensión abierto en sujetos pediátricos de 12 a 17 años de edad con dermatitis atópica de moderada a grave (AD-1434). El perfil de seguridad de Dupixent® en sujetos seguidos hasta la semana 52 fue similar al perfil de seguridad observado en la semana 16 en el AD-1526. El perfil de seguridad a largo plazo de Dupixent® observado en sujetos pediátricos de 12 a 17 años de edad fue consistente con el observado en adultos con dermatitis atópica.

Sujetos pediátricos de 6 a 11 años de edad con dermatitis atópica

La seguridad de Dupixent® con TCS concomitante se evaluó en un ensayo de 367 sujetos pediátricos de 6 a 11 años de edad con DA grave (AD-1652). El perfil de seguridad de Dupixent® + TCS en estos sujetos hasta la semana 16 fue similar al perfil de seguridad de los ensayos en sujetos adultos y pediátricos de 12 a 17 años de edad con DA.

La seguridad a largo plazo de Dupixent® ± TCS se evaluó en un estudio de extensión abierto de 368 sujetos pediátricos de 6 a 11 años de edad con DA (AD-1434). Entre los sujetos que participaron en este estudio, 110 (30%) tenían una DA moderada y 72 (20%) una DA grave en el momento de la inscripción en el AD1434. El perfil de seguridad de Dupixent® ± TCS en los sujetos seguidos hasta la semana 52 fue similar al perfil de seguridad observado hasta la semana 16 en el estudio AD-1652. El perfil de seguridad a largo plazo de Dupixent® ± TCS observado en sujetos pediátricos de 6 a 11 años de edad fue consistente con el observado en sujetos adultos y pediátricos de 12 a 17 años de edad con DA.

Adultos y sujetos adolescentes mayores de 12 años con asma

Un total de 2888 sujetos adultos y pediátricos de 12 a 17 años de edad con asma de moderada a grave fueron evaluados en 3 ensayos multicéntricos aleatorizados, controlados con placebo, de 24 a 52 semanas de duración (DRI12544, QUEST y VENTURE). De ellos, 2678 tenían un historial de 1 o más exacerbaciones graves en el año anterior a la inscripción, a pesar del uso regular de corticosteroides inhalados de dosis media a alta más un controlador adicional (DRI12544 y QUEST). Se inscribieron 210 sujetos con AS dependiente de corticosteroides orales que recibían dosis altas de corticosteroides inhalados más hasta dos controladores adicionales (VENTURE). La población de seguridad (DRI12544 y QUEST) tenía entre 12 y 87 años de edad, de los cuales el 63% eran mujeres y el 82% eran blancos. Dupixent® 200 mg o 300 mg se administró por vía subcutánea q2w, tras una dosis inicial de 400 mg o 600 mg, respectivamente.

En DRI12544 y QUEST, la proporción de sujetos que interrumpieron el tratamiento debido a acontecimientos adversos fue del 4% en el grupo de placebo, del 3% en el grupo de Dupixent® 200 mg q2w y del 6% en el grupo de Dupixent® 300 mg q2w.

La Tabla 5 resume las reacciones adversas que se produjeron en una tasa de al menos el 1% en los sujetos tratados con Dupixent® y en una tasa mayor que en sus respectivos grupos de comparación en DRI12544 y QUEST.

Tabla 5: Reacciones adversas que ocurren en ≥1% de los grupos de Dupixent® en DRI12544 y QUEST y mayores que las del placebo (grupo de seguridad de 6 meses)

Reacción adversa	DRI12544 y QUEST		
	Dupixent® 200 mg q2w N=779 n (%)	Dupixent® 300 mg q2w N=788 n (%)	Placebo N=792 n (%)
Reacciones en el lugar de la inyección ^a	111 (14%)	144 (18%)	50 (6%)
Dolor orofaríngeo	13 (2%)	19 (2%)	7 (1%)
Eosinofilia ^b	17 (2%)	16 (2%)	2 (<1%)

^a El grupo de reacciones en el lugar de la inyección incluye eritema, edema, prurito, dolor e inflamación.

^b Eosinofilia = eosinófilos en sangre ≥ 3.000 células/mcL o considerado por el investigador como un evento adverso. Ninguno cumplía los criterios de eosinofilia grave.

Las reacciones en el lugar de la inyección fueron más comunes con la dosis de carga (inicial).

El perfil de seguridad de Dupixent® hasta la semana 52 fue generalmente consistente con el perfil de seguridad observado en la semana 24.

Sujetos pediátricos de 6 a 11 años de edad con asma

La seguridad de Dupixent® se evaluó en 405 sujetos pediátricos de 6 a 11 años de edad con asma de moderada a grave (VOYAGE). El perfil de seguridad de Dupixent® en estos sujetos hasta la semana 52 fue similar al perfil de seguridad de los estudios en sujetos adultos y pediátricos de 12 años o más con asma de moderada a grave, con la adición de infecciones por helmintos. Se notificaron infecciones por helmintos en el 2,2% (6 sujetos) en el grupo de Dupixent® y en el 0,7% (1 sujeto) en el grupo de placebo. La mayoría de los casos fueron enterobiasis, reportados en 1.8% (5 sujetos) en el grupo de Dupixent® y ninguno en el grupo de placebo. Hubo un caso de ascariasis en el grupo de Dupixent®. Todos los casos de infección por helmintos fueron de leves a moderados y los sujetos se recuperaron con el tratamiento antihelmíntico sin interrumpir el tratamiento con Dupixent®.

La seguridad a largo plazo de Dupixent® se evaluó en un estudio de extensión abierto en 2282 pacientes de 12 años o más con asma de moderada a grave (TRAVERSE). En este estudio, se siguió a los pacientes durante un máximo de 96 semanas, lo que resultó en una exposición acumulativa de 3169 años-paciente a Dupixent®. El perfil de seguridad de Dupixent® en TRAVERSE fue consistente con el perfil de seguridad observado en los estudios fundamentales de asma durante un máximo de 52 semanas de tratamiento. No se identificaron reacciones adversas adicionales.

El perfil de seguridad de Dupixent® en niños con asma de 6 a 11 años de edad que participaron en el estudio de seguridad a largo plazo de 52 semanas (EXCURSION) fue consistente con el perfil de seguridad observado en el estudio fundamental de asma (VOYAGE) durante 52 semanas de tratamiento.

Adultos con rinosinusitis crónica con poliposis nasal

Un total de 722 sujetos adultos con rinosinusitis crónica con poliposis nasal (RSCP) fueron evaluados en 2 ensayos multicéntricos aleatorizados, controlados con placebo, de 24 a 52 semanas de duración (SINUS-24 y SINUS-52). El grupo de seguridad consistió en datos de las primeras 24 semanas de tratamiento de ambos estudios.

En el grupo de seguridad, la proporción de sujetos que interrumpieron el tratamiento debido a estudios adversos fue del 5% en el grupo de placebo y del 2% en el grupo de Dupixent® 300 mg q2w.

La Tabla 6 resume las reacciones adversas que se produjeron en una tasa de al menos el 1% en los sujetos tratados con Dupixent® y en una tasa mayor que en su respectivo grupo de comparación en SINUS-24 y SINUS-52.

Tabla 6. Reacciones adversas ocurridas en $\geq 1\%$ del grupo Dupixent® en SINUS-24 y SINUS-52 y mayores que las del placebo (grupo de seguridad de 24 semanas)

Reacción adversa	SINUS-24 y SINUS-52	
	Dupixent® 300 mg q2w N=440 n (%)	Placebo N=282 n (%)
Reacciones en el lugar de inyección ^a	28 (6%)	12 (4%)
Conjuntivitis ^b	7 (2%)	2 (1%)
Artralgia	14 (3%)	5 (2%)
Gastritis	7 (2%)	2 (1%)
Insomnio	6 (1%)	0 (<1%)
Eosinofilia	5 (1%)	1 (<1%)
Dolor de dientes	5 (1%)	1 (<1%)

^a El grupo de reacciones en el lugar de la inyección incluye reacción en el lugar de la inyección, dolor, hematoma e hinchazón.

^b El grupo de conjuntivitis incluye conjuntivitis, conjuntivitis alérgica, conjuntivitis bacteriana, conjuntivitis viral, conjuntivitis papilar gigante, irritación e inflamación ocular.

Reacciones adversas específicas

Conjuntivitis y queratitis

En sujetos adultos con dermatitis atópica, se notificó conjuntivitis en el 10% (34 por cada 100 sujetos-años) en el grupo de dosis de 300 mg q2w y en el 2% del grupo de placebo (8 por cada 100 sujetos-años) durante el período de tratamiento de 16 semanas de los ensayos de monoterapia (SOLO 1, SOLO 2 y AD- 1021). Durante el período de tratamiento de 52 semanas del ensayo de dermatitis atópica con terapia concomitante (CHRONOS), se notificó conjuntivitis en el 16% del grupo de Dupixent® 300 mg q2w + TCS (20 por cada 100 sujetos-años) y en el 9% del grupo de placebo + TCS (10 por cada 100 sujetos-años).

Durante el ensayo OLE a largo plazo con datos hasta las 148 semanas (AD-1225), se notificó conjuntivitis en el 20% del grupo de Dupixent® (12 por cada 100 sujetos-año).

En los ensayos de monoterapia de dermatitis atópica con Dupixent® (SOLO 1, SOLO 2 y AD-1021) hasta la semana 16, se notificó queratitis en <1% del grupo de Dupixent® (1 por cada 100 sujetos-año) y en 0% del grupo de placebo (0 por cada 100 sujetos-año). En el

179

Acta No. 05 de 2025 SEMPB Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

ensayo de dermatitis atópica de 52 semanas con Dupixent® + corticosteroides tópicos (TCS) (CHRONOS), se notificó queratitis en el 4% del grupo de Dupixent® + TCS (4 por 100 sujetos-años) y en el 2% del grupo de placebo + TCS (2 por 100 sujetos-años).

La conjuntivitis y la queratitis ocurrieron con mayor frecuencia en los sujetos con dermatitis atópica que recibieron Dupixent®. La conjuntivitis fue el trastorno ocular notificado con mayor frecuencia. Durante el ensayo de OLE a largo plazo con datos hasta las 148 semanas (AD-1225), se notificó queratitis en el 3% del grupo de Dupixent® (2 por cada 100 sujetos-año). La mayoría de los sujetos con conjuntivitis o queratitis se recuperaron o estaban recuperándose durante el período de tratamiento.

Entre los sujetos con asma, la frecuencia de conjuntivitis y queratitis fue similar entre Dupixent® y el placebo.

En los sujetos con RSCcPN, la frecuencia de conjuntivitis fue del 2% en el grupo de Dupixent® en comparación con el 1% en el grupo de placebo en el grupo de seguridad de 24 semanas; estos sujetos se recuperaron.

En el estudio RSCcPN de 52 semanas (SINUS-52), la frecuencia de conjuntivitis fue del 3% en los sujetos con Dupixent® y del 1% en los sujetos con placebo; todos estos sujetos se recuperaron. No se notificaron casos de queratitis en el programa de desarrollo de RSCcPN.

Eczema Herpeticum y Herpes Zoster

La tasa de eczema herpético fue similar en los grupos de placebo y Dupixent® en los ensayos de dermatitis atópica. Las tasas se mantuvieron estables a lo largo de 148 semanas en el estudio de OLE a largo plazo (AD-1225).

Se notificó herpes zoster en <1% de los grupos de Dupixent® (1 por cada 100 sujetos-año) y en <1% del grupo de placebo (1 por cada 100 sujetos-año) en los ensayos de monoterapia para la dermatitis atópica de 16 semanas. En el ensayo de dermatitis atópica de 52 semanas con Dupixent® + TCS, se notificó herpes zoster en el 1% del grupo de Dupixent® + TCS (1 por cada 100 sujetos-año) y en el 2% del grupo de placebo+ TCS (2 por cada 100 sujetos-año). Durante el ensayo OLE a largo plazo con datos hasta las 148 semanas (AD-1225), el 1,9% de los sujetos tratados con Dupixent® notificaron herpes zoster (0,99 por cada 100 sujetos-año de seguimiento).

Entre los sujetos con asma, la frecuencia de herpes zoster fue similar entre Dupixent® y el placebo. Entre los sujetos con RSCcPN o no se notificaron casos de herpes zoster o eczema herpeticum.

Reacciones de hipersensibilidad

Se notificaron reacciones de hipersensibilidad en <1% de los sujetos tratados con Dupixent®. Éstas incluyeron anafilaxia, enfermedad del suero o reacciones similares a la

enfermedad del suero, urticaria generalizada, sarpullido, eritema nodoso y eritema multiforme.

Cardiovascular

En el ensayo controlado con placebo de 1 año de duración en sujetos adultos y pediátricos de 12 años o más con asma (QUEST), se notificaron ensayos tromboembólicos cardiovasculares (muertes cardiovasculares, infartos de miocardio no mortales y accidentes cerebrovasculares no mortales) en 1 (0,2%) del grupo de Dupixent® 200 mg q2w, 4 (0,6%) del grupo de Dupixent® 300 mg q2w y 2 (0,3%) del grupo de placebo.

En el ensayo controlado con placebo de 1 año de duración en sujetos con DA (CHRONOS), se notificaron ensayos tromboembólicos cardiovasculares (muertes cardiovasculares, infartos de miocardio no mortales y accidentes cerebrovasculares no mortales) en 1 (0,9%) del grupo Dupixent® + TCS 300 mg q2w, 0 (0,0%) del grupo Dupixent® + TCS 300 mg QW y 1 (0,3%) del grupo placebo + TCS.

En el ensayo controlado con placebo de 24 semanas de duración en sujetos con PNCR (SINUS-24), se notificaron acontecimientos tromboembólicos cardiovasculares (muertes cardiovasculares, infartos de miocardio no mortales y accidentes cerebrovasculares no mortales) en 1 (0,7%) del grupo de Dupixent® y en 0 (0,0%) del grupo de placebo. En el ensayo controlado con placebo de un año de duración en sujetos con PNCR (SINUS-52), no se notificaron casos de acontecimientos tromboembólicos cardiovasculares (muertes cardiovasculares, infartos de miocardio no mortales y accidentes cerebrovasculares no mortales) en ningún brazo de tratamiento.

Inmunogenicidad

Como con todas las proteínas terapéuticas, existe el potencial de inmunogenicidad. La detección de la formación de anticuerpos depende en gran medida de la sensibilidad y la especificidad del ensayo.

Además, la incidencia observada de la positividad de los anticuerpos (incluidos los anticuerpos neutralizantes) en un ensayo puede verse influida por varios factores, como la metodología del ensayo, la manipulación de las muestras, el momento de la recogida de las muestras, los medicamentos concomitantes y la enfermedad subyacente. Por estas razones, la comparación de la incidencia de anticuerpos contra dupilumab en los estudios descritos a continuación con la incidencia de anticuerpos en otros estudios o con otros productos puede ser engañosa.

Aproximadamente 5% de los pacientes con dermatitis atópica, asma o RSCcPN que recibieron Dupixent® 300 mg cada dos semanas durante 52 semanas desarrolló anticuerpos contra dupilumab (anti-drug antibody, ADA); aproximadamente 2% mostró respuestas de ADA persistentes y de aproximadamente el 2% tuvieron anticuerpos neutralizantes.

Resultados similares fueron observados en pacientes pediátricos de 6 meses a 11 años de edad con dermatitis atópica quienes recibieron Dupixent® 200 mg cada dos semanas, 200 mg cada 4 semanas o 300 mg cada 4 semanas y sujetos pediátricos de 6 a 11 años de edad con asma que recibieron Dupixent® 200mg q2w (cada 2 semanas) hasta 52 semanas.

Aproximadamente el 16% de pacientes pediátricos entre 12 y 17 años de edad con dermatitis atópica quienes recibieron Dupixent® 300 mg o 200 mg cada dos semanas por 16 semanas presentaron anticuerpos contra Dupixent®; aproximadamente el 3 % mostró respuestas de ADA persistentes y aproximadamente el 5 % tuvo anticuerpos neutralizantes.

Aproximadamente el 9% de los pacientes con asma que recibieron Dupixent® 200 mg cada dos semanas durante 52 semanas presentaron anticuerpos contra dupilumab; aproximadamente el 4% mostró respuestas de ADA persistentes y aproximadamente el 4% tuvo anticuerpos neutralizantes.

Independientemente de la edad de la población, más del 4% de los pacientes en los grupos de placebo fueron positivos para anticuerpos contra Dupixent®; aproximadamente el 2% mostró respuestas de ADA persistentes y aproximadamente el 1% tuvo anticuerpos neutralizantes

Los niveles de anticuerpos detectados tanto en los sujetos que recibieron Dupixent® como en los que recibieron placebo fueron en su mayoría bajos. En los sujetos que recibieron Dupixent®, el desarrollo de niveles elevados de anticuerpos contra dupilumab se asoció con concentraciones más bajas de dupilumab en suero.

Dos sujetos adultos que experimentaron respuestas de anticuerpos de nivel alto desarrollaron enfermedad sérica o reacciones similares a la enfermedad sérica durante el tratamiento con Dupixent®.

Experiencia post-comercialización

Se han informado las siguientes reacciones adversas adicionales durante el uso posterior a la aprobación de Dupixent®. Dado que estas reacciones se notifican de forma voluntaria en una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de forma fiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

- Trastornos del sistema inmunológico: - Angioedema
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Erupción facial, incluyendo eritema, rash, descamación, edema, pápulas, prurito, ardor y dolor.

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo

Registro de exposición durante el embarazo

Existe un registro de exposición en el embarazo que controla los resultados del embarazo en mujeres expuestas a Dupixent® durante el mismo.

Los profesionales sanitarios y las pacientes pueden dirigirse a https://mothertobaby.org/ongoing_study/dupilumab/ para inscribirse en el registro u obtener información sobre el mismo.

Resumen de riesgos

Los datos disponibles de informes de casos y series de casos con el uso de Dupixent® en mujeres embarazadas no han identificado un riesgo asociado al fármaco de defectos congénitos importantes, aborto espontáneo o resultados maternos o fetales adversos. Se sabe que los anticuerpos IgG humanos atraviesan la barrera placentaria; por lo tanto, Dupixent® puede transmitirse de la madre al feto en desarrollo. Existen efectos adversos en los resultados maternos y fetales asociados con el asma en el embarazo (ver Consideraciones Clínicas). En un estudio mejorado de desarrollo pre y postnatal, no se observaron efectos adversos en el desarrollo de las crías nacidas de monos preñados tras la administración subcutánea de un anticuerpo homólogo contra el receptor de interleucina 4 alfa (IL-4R α) durante la organogénesis hasta el parto en dosis de hasta 10 veces la dosis máxima recomendada para humanos (MRHD).

Se desconoce el riesgo de fondo de defectos congénitos importantes y de aborto espontáneo para las poblaciones indicadas. Todos los embarazos tienen un riesgo de fondo de defectos de nacimiento, pérdida u otros resultados adversos. En la población general de EE.UU., el riesgo de fondo estimado de defectos congénitos mayores y de aborto espontáneo en embarazos clínicamente reconocidos es del 2% al 4% y del 15% al 20%, respectivamente.

Consideraciones clínicas

Riesgo materno y/o embriofetal asociado a la enfermedad

En las mujeres con asma mal o moderadamente controlada, la evidencia demuestra que existe un mayor riesgo de preeclampsia en la madre y de prematuridad, bajo peso al nacer y pequeño para la edad gestacional en el neonato. El nivel de control del asma debe vigilarse estrechamente en las mujeres embarazadas y el tratamiento debe ajustarse según sea necesario para mantener un control óptimo.

Datos

Datos en animales

En un estudio de toxicidad mejorada en el desarrollo prenatal y postnatal, se administraron a monos cynomolgus preñados dosis subcutáneas semanales de anticuerpos homólogos contra la IL-4R α hasta 10 veces la MRHD (sobre una base de 100 mg/Kg/semana) desde el inicio de la organogénesis hasta el parto. No se observaron efectos adversos relacionados con el tratamiento sobre la toxicidad o las malformaciones del embrión-feto, ni sobre el desarrollo morfológico, funcional o inmunológico de los bebés desde el nacimiento hasta los 6 meses de edad.

Lactancia

Resumen de riesgos

No hay datos sobre la presencia de dupilumab en la leche humana, los efectos en el lactante o los efectos en la producción de leche. Se sabe que la IgG materna está presente en la leche humana. Se desconocen los efectos de la exposición gastrointestinal local y la exposición sistémica limitada a dupilumab en el lactante. Los beneficios para el desarrollo y la salud de la lactancia materna deben ser considerados junto con la necesidad clínica de la madre de Dupixent® y cualquier efecto adverso potencial en el niño amamantado de Dupixent® o de la condición materna subyacente.

Uso pediátrico

Dermatitis atópica

El uso de Dupixent® en este grupo de edad está respaldado por los datos de los siguientes ensayos clínicos:

- AD-1526 que incluyó 251 sujetos pediátricos de 12 a 17 años de edad con dermatitis atópica de moderada a grave tratados con Dupixent®.
- AD-1652 que incluyó 367 sujetos pediátricos de 6 a 11 años de edad con dermatitis atópica grave tratados con Dupixent® + TCS.
- AD-1434, un estudio de extensión abierto que incluyó 275 sujetos pediátricos de 12 a 17 años de edad tratados con Dupixent®, 368 sujetos pediátricos de 6 a 11 años de edad tratados con Dupixent®+TCS.

La seguridad y la eficacia fueron generalmente consistentes entre los pacientes pediátricos y los adultos. Además, se notificó la enfermedad de manos y pies en 9 (5%) sujetos pediátricos tratados con Dupixent® + TCS en AD-1434. Estos casos no condujeron a la interrupción del fármaco del estudio.

Asma

La seguridad y eficacia de Dupixent® para un tratamiento de mantenimiento complementario en pacientes con asma de moderada a grave caracterizada por un fenotipo eosinofílico o con asma dependiente de corticosteroides orales se ha establecido en pacientes pediátricos de 6 años o más. El uso de Dupixent® para esta indicación está respaldado por la evidencia de estudios adecuados y bien controlados en pacientes adultos y pediátricos de 6 años o más.

Sujetos pediátricos de 12 a 17 años de edad

Un total de 107 sujetos pediátricos de 12 a 17 años de edad con asma de moderada a grave se inscribieron en QUEST y recibieron 200 mg (N=21) o 300 mg (N=18) de Dupixent® (o un placebo equivalente de 200 mg [N=34] o 300 mg [N=34]) q2w. Se evaluaron las exacerbaciones del asma y la función pulmonar tanto en sujetos pediátricos de 12 a 17 años de edad como en adultos. Tanto para la dosis de 200 mg como para la de 300 mg q2w,

se observaron mejoras en el FEV1 (cambio medio de LS con respecto al valor inicial en la semana 12) (0,36 L y 0,27 L, respectivamente). Para la dosis de 200 mg q2w, los sujetos tuvieron una reducción en la tasa de exacerbaciones graves que fue consistente con los adultos. La exposición al dupilumab fue mayor en los sujetos pediátricos de 12 a 17 años de edad que en los adultos en el nivel de dosis respectivo, lo que se debió principalmente a la diferencia de peso corporal.

El perfil de eventos adversos en sujetos pediátricos de 12 a 17 años de edad fue en general similar al de los adultos.

Sujetos pediátricos de 6 a 11 años de edad

Un total de 408 sujetos pediátricos de 6 a 11 años de edad con asma de moderada a grave se inscribieron en VOYAGE, que evaluó dosis de 100 mg q2w o 200 mg q2w. Se demostró una mejora en las exacerbaciones del asma y en la función pulmonar. La eficacia de Dupixent® 300 mg q4w en sujetos de 6 a 11 años de edad con un peso corporal de 15 a <30 Kg se extrapolaró de la eficacia de 100 mg q2w en VOYAGE con el apoyo de los análisis farmacocinéticos de la población que mostraron niveles de exposición al fármaco más altos con 300 mg q4w. Los sujetos que completaron el periodo de tratamiento del estudio VOYAGE pudieron participar en el estudio de extensión abierto (LTS14424). Dieciocho sujetos (≥ 15 a <30 Kg) de 365 sujetos fueron expuestos a 300 mg q4w en este estudio, y el perfil de seguridad en estos dieciocho sujetos fue consistente con el observado en VOYAGE. La seguridad adicional de Dupixent® 300 mg q4w se basa en la información de seguridad disponible de la indicación de dermatitis atópica pediátrica.

No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos menores de 6 años con asma.

La seguridad a largo plazo de Dupixent® se evaluó en un estudio de extensión abierto (EXCURSION) en niños de 6 a 11 años de edad con asma moderada a grave que participaron previamente en VOYAGE. Entre los 365 pacientes que ingresaron a EXCURSION, 350 completaron 52 semanas de tratamiento y 228 pacientes completaron una duración acumulada de tratamiento de 104 semanas (VOYAGE y EXCURSION). El perfil de seguridad a largo plazo de Dupixent® en EXCURSION fue consistente con el perfil de seguridad observado en el estudio fundamental de asma (VOYAGE) durante 52 semanas de tratamiento.

Rinosinusitis crónica con poliposis nasal

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

Uso geriátrico

De los 1472 sujetos con dermatitis atópica expuestos a Dupixent® en un estudio de rango de dosis y ensayos controlados con placebo, 67 sujetos tenían 65 años o más. Los estudios clínicos de Dupixent® en dermatitis atópica no incluyeron un número suficiente

de sujetos de 65 años o más para determinar si responden de forma diferente a los sujetos más jóvenes.

De los 1977 sujetos con asma expuestos a Dupixent®, un total de 240 sujetos tenían 65 años o más. La eficacia y seguridad en este grupo de edad fue similar a la de la población general del estudio.

De los 440 sujetos con RSCcNP expuestos a Dupixent®, un total de 79 sujetos tenían 65 años o más. La eficacia y la seguridad en este grupo de edad fueron similares a las de la población general del estudio.

CONDUCCIÓN DE VEHÍCULOS O REALIZACIÓN DE OTRAS TAREAS PELIGROSAS

Dupixent® no influye, o influye de manera insignificante, en la capacidad para conducir vehículos u operar máquinas.

SOBREDOSIS

No hay un tratamiento específico para la sobredosis de Dupixent®. En caso de sobredosis, monitoree al paciente para detectar cualquier signo o síntoma de reacciones adversas, e inicie el tratamiento sintomático adecuado inmediatamente.

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto Versión USPI junio 2022 en formato de FDA PIL_ Revisión Local: marzo de 2025 allegado mediante radicado 20251074486 de 26/03/2025, la información para prescribir Versión CCDS V22 LRC del 06/10/2022 con revisión local en marzo de 2025 allegado mediante radicado 20251076851 de 28/03/2025 y el instructivo de uso_CCDM V1 febrero – 2019_Revisión Local: Marzo 2025

3.6. MODIFICACIONES POR CAMBIOS NORMATIVOS EN MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

3.6.1. OPDIVO® 100mg/10mL

Expediente : 20091924
Radicado : 20211191147 / 20241020145
Fecha : 30/01/2024
Interesado : BRISTOL MYERS SQUIBB DE COLOMBIA S.A.

Composición: 100 mg de nivolumab por frasco ampolla/vial de 10 mL

Forma farmacéutica: Solución para infusión

Indicaciones:

Melanoma irreseccable o metastásico

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.

Cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas (NSCLC)

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.

Carcinoma de células renales avanzado (RCC)

- OPDIVO, como monoterapia, 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.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2023012613 emitido mediante Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB, numeral 3.4.2.6., con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitario para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto Versión septiembre de 2019 allegado mediante radicado 20211191147
- IPP Versión septiembre de 2019 allegado mediante radicado 20211191147

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicados 20211191147 / 20241020145 se solicita la evaluación de respuesta al Auto No. 2023012613 emitido mediante Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB, numeral 3.4.2.6, para el principio activo nivolumab en presentación solución para infusión 100 mg/10 mL (Opdivo®) Así mismo, solicita aprobación de inserto e ipp Versión septiembre de 2019 allegado mediante Radicado 20211191147.

La Sala le recuerda al interesado que la información farmacológica actualizada para nivolumab es la siguiente:

187

Acta No. 05 de 2025 SEMPB Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Composición:

Cada frasco ampolla/vial de 10 mL contiene 100 mg de Nivolumab

Forma farmacéutica:

Solución Inyectable para Infusión Intravenosa

Nuevas Indicaciones:

Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas (NSCLC):

- Nivolumab (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 Nivolumab (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.
- Nivolumab (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.

Melanoma:

- Nivolumab (Opdivo®) como monoterapia o en combinación con ipilimumab, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con melanoma avanzado (irreseccable o metastásico).
- Nivolumab (Opdivo®) como monoterapia 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.
- Nivolumab (Opdivo®) como monoterapia está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con melanoma estadio IIB o IIC que han sido sometidos a resección completa.
**No se ha demostrado que la administración de nivolumab (Opdivo®) como terapia adyuvante a pacientes adultos con melanoma estadio IIB o IIC que han sido sometidos a resección completa aumente la sobrevida global o mejore la calidad de vida.*

Carcinoma de células renales (RCC):

- Nivolumab (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.

- Nivolumab (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.
- Nivolumab (Opdivo®) en combinación con cabozantinib, está indicado para el tratamiento en primera línea de pacientes con carcinoma de células renales avanzado (RCC, por sus siglas en inglés).

Cáncer de Cabeza y Cuello (HNSCC):

- Nivolumab (Opdivo®) está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (HNSCC, por sus siglas en inglés) recurrente o metastásico que han sufrido progresión de la enfermedad durante o luego de una terapia basada en platino.

Carcinoma de células escamosas de esófago (CCEE):

- Nivolumab (Opdivo®) en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidina y platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con carcinoma de células escamosas de esófago irresecable avanzado, recurrente o metastásico con expresión de PD-L1 en células tumorales mayor o igual a 1%.

Cáncer de esófago o de la unión gastroesofágica:

- Nivolumab (Opdivo®) en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidina y platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de la unión gastroesofágica o esofágico, avanzado o metastásico en pacientes adultos cuyos tumores son HER2 negativo y expresan PD-L1 con un CPS mayor o igual a 5 (CPS, siglas en inglés de Puntuación Combinada Positiva).
- Nivolumab (Opdivo®) como 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.

Adenocarcinoma gástrico:

- Nivolumab (Opdivo®) en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidina y platino, está indicado para el tratamiento de primera línea del adenocarcinoma gástrico avanzado o metastásico en pacientes adultos cuyos tumores son HER2 negativo y expresan PD-L1 con un CPS mayor o igual a 5 (CPS, siglas en inglés de Puntuación Combinada Positiva).

Mesotelioma pleural maligno

- Nivolumab (Opdivo®) en combinación con ipilimumab, está indicado como tratamiento en primera línea de pacientes adultos con mesotelioma pleural maligno irresecable tipo histológico no epitelioide con expresión de PD-L1 en células tumorales mayor o igual a 1%.

Carcinoma urotelial

- Nivolumab (Opdivo®) en monoterapia para el tratamiento adyuvante de adultos con carcinoma urotelial músculo invasivo (MIUC, por sus siglas en inglés) con expresión de PD-L1 en células tumorales mayor o igual a 1%, con alto riesgo de recurrencia después de someterse a resección radical del MIUC.

Nueva Dosificación / grupo etario:

Dosis Recomendada

Las dosis recomendadas de nivolumab (Opdivo®) como monoterapia se presentan en la Tabla 1.

Tabla 1: Dosis Recomendadas de nivolumab (Opdivo®) como Monoterapia

Indicación	Dosis recomendada de nivolumab (Opdivo®)	Duración de la terapia
Melanoma irresecable o metastásico	240 mg cada 2 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos) o 480 mg cada 4 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos)	Hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable
Cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico		
Carcinoma de células renales avanzado		
Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello		
Tratamiento adyuvante del melanoma	Pacientes adultos con un peso de 40 kg o más: 240 mg cada 2 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos) o 480 mg cada 4 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos)	Hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable para una duración máxima del tratamiento de 12 meses
	Pacientes adultos con un peso de menos de 40 kg: 3 mg/kg cada 2 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos) o 6 mg/kg cada 4 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos)	

Indicación	Dosis recomendada de nivolumab (Opdivo®)	Duración de la terapia
Tratamiento adyuvante del cáncer de esófago o de la unión gastroesofágica	240 mg cada 2 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos) durante las primeras 16 semanas, seguido de 480 mg cada 4 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos)	Hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable o hasta un máximo de 2 años en pacientes sin progresión de la enfermedad
Tratamiento adyuvante del Carcinoma urotelial	240 mg cada 2 semanas o 480 mg cada 4 semanas. Si los pacientes necesitasen cambiar de la pauta posológica de 240 mg cada 2 semanas a 480 mg cada 4 semanas, la primera dosis de 480 mg podría administrarse dos semanas después de la última dosis de 240 mg. Al contrario, si los pacientes necesitasen cambiar de la pauta posológica con 480 mg cada 4 semanas a 240 mg cada 2 semanas, la primera dosis de 240 mg debería administrarse cuatro semanas después de la última dosis de 480 mg.	La duración máxima del tratamiento es de 12 meses, o hasta que haya recurrencia de la enfermedad o toxicidad inaceptable

Las dosis recomendadas de nivolumab (Opdivo®) en combinación con ipilimumab u otros agentes terapéuticos se presentan en la Tabla 2. Consulte la respectiva Información de Prescripción para cada agente terapéutico administrado en combinación con nivolumab (Opdivo®) para obtener la información de dosificación recomendada, según corresponda.

Tabla 2: Dosis recomendadas de nivolumab (Opdivo®) en combinación con otros agentes terapéuticos

Indicación	Dosis recomendada de nivolumab (Opdivo®)	Duración de la terapia
Melanoma irreseccable o metastásico	1 mg/kg cada 3 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos) con ipilimumab 3 mg/kg por vía intravenosa durante 90 minutos el mismo día	En combinación con ipilimumab por un máximo de 4 dosis o hasta toxicidad inaceptable, lo que ocurra antes
	240 mg cada 2 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos) o 480 mg cada 4 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos)	Luego de completar 4 dosis de terapia combinada, administrar como monoterapia hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable
Cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico o recurrente	360 mg cada 3 semanas (infusión intravenosa durante 30 minutos)	En combinación con ipilimumab hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad

Indicación	Dosis recomendada de nivolumab (Opdivo®)	Duración de la terapia
	con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas (infusión intravenosa durante 30 minutos) y quimioterapia con doblete de platino según histología cada 3 semanas	inaceptable o durante un máximo de 2 años en pacientes sin progresión de la enfermedad Y 2 ciclos de quimioterapia con doblete de platino según histología
Carcinoma de células renales avanzado	3 mg/kg cada 3 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos) con ipilimumab 1 mg/kg por vía intravenosa durante 30 minutos el mismo día	En combinación con ipilimumab por 4 dosis
	240 mg cada 2 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos) o 480 mg cada 4 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos) en combinación con cabozantinib 40 mg por vía oral una vez por día alejado de las comidas	Nivolumab se administra hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o hasta un máximo de 2 años en pacientes sin progresión de la enfermedad. Cabozantinib se administra hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.
	240 mg cada 2 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos) o 480 mg cada 4 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos)	Luego de completar 4 dosis de terapia combinada, administrar como monoterapia hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable
Adenocarcinoma gástrico, de la unión gastroesofágica o esofágico	360 mg cada 3 semanas (infusión intravenosa durante 30 minutos) en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidina y platinos administrados cada 3 semanas o 240 mg cada 2 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos) en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidina y platino administrados cada 2 semanas	Hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable o hasta un máximo de 2 años en pacientes sin progresión de la enfermedad
Carcinoma de células escamosas de esófago	240 mg cada 2 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos) o 480 mg cada 4 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos)	Hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable o hasta un máximo de 2 años en pacientes sin progresión de la enfermedad

Indicación	Dosis recomendada de nivolumab (Opdivo®)	Duración de la terapia
	en combinación con un régimen de quimioterapia que contiene fluoropirimidina y platino	
Mesotelioma pleural maligno	360 mg cada 3 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos) con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos)	En combinación con ipilimumab hasta la progresión de la enfermedad, la aparición de una toxicidad inaceptable o hasta 2 años en pacientes sin progresión de la enfermedad

Modificaciones de la Dosis

No se recomienda ninguna reducción de dosis de nivolumab (Opdivo®). En general, se debe suspender nivolumab (Opdivo®) en caso de reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune que sean graves (Grado 3). Discontinuar permanentemente nivolumab (Opdivo®) por reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune que pongan en peligro la vida (Grado 4), reacciones mediadas por la respuesta inmune graves recurrentes (Grado 3) que requieran tratamiento inmunosupresivo sistémico, o incapacidad para reducir la dosis de corticosteroides a 10 mg o menos de prednisona o equivalente por día dentro de las 12 semanas de iniciados los esteroides.

Las modificaciones de dosis de nivolumab (Opdivo®) o de nivolumab (Opdivo®) en combinación por reacciones adversas que requieran un manejo diferente del indicado en estas guías generales se sintetizan en la Tabla 3 y la Tabla 4.

Cuando nivolumab (Opdivo®) se administra en combinación con ipilimumab, suspender o discontinuar permanentemente tanto ipilimumab como nivolumab (Opdivo®) por una reacción adversa que cumpla con estos lineamientos de modificación de dosis.

Tabla 3: Modificaciones de dosis recomendadas por reacciones adversas

Reacción adversa	Gravedad	Modificación de dosis
Reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune [véase Advertencias y Precauciones (5.1)]		
Neumonitis	Grado 2	Suspender ^a
	Grado 3 o 4	Discontinuar permanentemente
Colitis En caso de colitis en pacientes tratados con terapia combinada con ipilimumab, véase la Tabla 4.	Grado 2 o 3	Suspender ^a
	Grado 4	Discontinuar permanentemente
Hepatitis sin compromiso tumoral del hígado En caso de elevación de enzimas hepáticas en pacientes tratados con terapia combinada con ipilimumab, véase la Tabla 4.	Aumentos de AST/ALT a >3 y ≤8 veces el ULN o aumentos de bilirrubina total a >1.5 y hasta ≤3 veces el ULN	Suspender ^a
	Aumentos de AST o ALT a >8 veces el ULN o aumentos de bilirrubina total a >3 veces el ULN	Discontinuar permanentemente
Hepatitis con compromiso tumoral del hígado ^b En caso de elevación de enzimas hepáticas en pacientes tratados con terapia combinada con ipilimumab, véase la Tabla 4.	El nivel basal de AST/ALT es >1 y ≤3 veces el ULN y aumenta a >5 y ≤10 veces el ULN o el nivel basal de AST/ALT es >3 y ≤5 veces el ULN y aumenta a >8 y hasta ≤10 veces el ULN.	Suspender ^a

Tabla 3: Modificaciones de dosis recomendadas por reacciones adversas

Reacción adversa	Gravedad	Modificación de dosis
	AST/ALT aumenta a >10 veces el ULN o la bilirrubina total aumenta a >3 veces el ULN	Discontinuar permanentemente
Endocrinopatías ^c	Grado 3 o 4	Suspender hasta lograr una condición clínicamente estable o discontinuar permanentemente dependiendo de la gravedad
Nefritis con disfunción renal	Aumento de creatinina en sangre de Grado 2 o 3	Suspender ^a
	Aumento de creatinina en sangre de Grado 4	Discontinuar permanentemente
Afecciones dermatológicas exfoliativas	Sospecha de SJS, TEN o DRESS	Suspender
	Confirmación de SJS, TEN o DRESS	Discontinuar permanentemente
Miocarditis	Grado 2, 3 o 4	Discontinuar permanentemente
Toxicidades neurológicas	Grado 2	Suspender ^a
	Grado 3 o 4	Discontinuar permanentemente
Otras reacciones adversas		
Reacciones relacionadas con la infusión <i>[véase Advertencias y Precauciones (5.2)]</i>	Grado 1 o 2	Interrumpir o disminuir la velocidad de infusión
	Grado 3 o 4	Discontinuar permanentemente

^a Reiniciar en pacientes con resolución total o parcial (Grado 0 a 1) tras la disminución gradual de los corticosteroides. Discontinuar permanentemente si no se observa resolución total o parcial dentro de las 12 semanas de la última dosis, o si no se puede reducir la dosis de prednisona a 10 mg por día (o equivalente) o menos dentro de las 12 semanas de iniciados los esteroides.

^b Si los valores de AST y ALT son menores o iguales al ULN en condición basal, suspender o discontinuar permanentemente nivolumab (Opdivo®) en función de las recomendaciones para hepatitis sin compromiso hepático.

^c Dependiendo de la gravedad clínica, considerar la suspensión por endocrinopatía de Grado 2 hasta que mejoren los síntomas con terapia de reemplazo hormonal. Reiniciar una vez que los síntomas agudos se hayan resuelto.

ALT = alanina aminotransferasa, AST = aspartato aminotransferasa, DRESS = Erupción Medicamentosa con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos, SJS = Síndrome de Stevens Johnson, TEN = necrólisis epidérmica tóxica, ULN = límite superior del rango normal.

Tabla 4: Modificaciones de dosis recomendadas por reacciones adversas en pacientes tratados con terapia combinada

Tratamiento	Reacción adversa	Gravedad	Modificación de dosis	
OPDIVO en combinación con ipilimumab	Colitis	Grado 2	Suspender ^a	
		Grado 3 o 4	Discontinuar permanentemente	
	Hepatitis sin compromiso tumoral del hígado o hepatitis con compromiso tumoral del hígado/no HCC	AST/ALT aumenta a >3 y ≤ 5 veces el ULN o bilirrubina total aumenta a ≥ 1.5 y ≤ 3 veces el ULN		Suspender ^a
		AST o ALT >5 veces el ULN o Bilirrubina total >3 veces el ULN		Discontinuar permanentemente
	Hepatitis con compromiso tumoral del hígado ^b /HCC	El nivel basal de AST/ALT >1 y ≤ 3 veces el ULN y aumenta a >5 y ≤ 10 veces el ULN o el nivel basal de AST/ALT es >3 y ≤ 5 veces el ULN y aumenta a >8 y ≤ 10 veces el ULN		Suspender ^a
		AST/ALT aumenta a >10 veces el ULN o bilirrubina total aumenta a >3 veces el ULN		Discontinuar permanentemente

^a Reiniciar en pacientes con resolución total o parcial (Grado 0 a 1) tras la disminución gradual de los corticosteroides. Discontinuar permanentemente si no se observa resolución total o parcial dentro de las 12 semanas de la última dosis, o si no se puede reducir la dosis de prednisona a 10 mg por día (o equivalente) o menos dentro de las 12 semanas de iniciados los esteroides.

^b Si los valores de AST y ALT son menores o iguales al ULN en condición basal, suspender o discontinuar permanentemente OPDIVO en combinación con ipilimumab en función de las recomendaciones para hepatitis sin compromiso hepático.

Preparación y Administración

Inspeccionar visualmente en busca de partículas y decoloración. Nivolumab (Opdivo®) es una solución de transparente a opalescente, entre incolora y de color amarillo pálido. Descartar si se presenta turbia, decolorada, o contiene material particulado extraño distinto de algunas partículas proteináceas translúcidas a blancas. No agitar.

Preparación

- Retirar el volumen requerido de nivolumab (Opdivo®) y transferirlo a una bolsa para infusión intravenosa.

- **Diluir nivolumab (Opdivo®) con cloruro de sodio al 0.9% para uso inyectable USP, o con dextrosa al 5% para uso inyectable USP, para preparar una infusión con una concentración final de 1 mg/mL a 10 mg/mL. El volumen total de infusión no debe exceder los 160 ml.**
 - Para pacientes con peso corporal ≥ 40 kg, no exceder un volumen total de infusión de 160 mL.
 - Para pacientes con peso corporal < 40 kg, no exceder un volumen total de infusión de 4 mL/kg de peso corporal.
- **Mezclar la solución diluida invirtiendo el envase suavemente. No agitar.**
- **Descartar los viales parcialmente usados o los viales vacíos de nivolumab (Opdivo®).**
- **El producto no contiene conservantes.**
- **Luego de su preparación, conservar la solución diluida en alguna de las siguientes condiciones:**
 - a temperatura entre 20°C y 25°C durante no más de 4 horas desde el momento de la preparación. Esto incluye el almacenamiento a temperatura entre 20°C y 25°C de la infusión en el recipiente IV y el tiempo para la administración de la infusión, o
 - en condiciones de refrigeración a 2°C - 8°C durante no más de 24 horas desde el momento en que se prepara la infusión. Descartar la solución diluida que no haya sido usada dentro de las 24 horas desde su preparación.
- **No congelar.**

Administración

- **Administrar la infusión durante 30 minutos a través de una vía intravenosa que contenga un filtro en línea estéril, no pirogénico, de baja unión a proteínas (tamaño de poro de 0.2 micrómetros a 1.2 micrómetros).**
- **Administrar nivolumab (Opdivo®) en combinación con otros agentes terapéuticos de la siguiente manera:**
 - Con ipilimumab: administrar nivolumab (Opdivo®) primero, seguido de ipilimumab el mismo día.
 - Con quimioterapia con doblete de platino: administrar nivolumab (Opdivo®) primero, seguido de quimioterapia con doblete de platino el mismo día.
 - Con ipilimumab y quimioterapia con doblete de platino: administrar nivolumab (Opdivo®) primero, seguido de ipilimumab y luego quimioterapia con doblete de platino el mismo día.
- **Usar bolsas de infusión y filtros separados para cada infusión.**
- **Enjuagar la vía intravenosa al final de la infusión.**
- **No coadministrar otros fármacos a través de la misma vía intravenosa.**

Contraindicaciones:

Nivolumab (Opdivo®) está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad previamente demostrada a nivolumab o a cualquier componente del producto.

Nuevas Precauciones y Advertencias:

Reacciones Adversas Mediadas por la Respuesta Inmune Graves y Fatales

Nivolumab (Opdivo®) es un anticuerpo monoclonal que pertenece a una clase de fármacos que se unen al receptor de muerte programada 1 (PD-1) o al ligando de PD 1 (PD-L1), bloqueando la vía de PD-1/PD-L1, eliminando de este modo la inhibición de la respuesta inmune, potencialmente rompiendo la tolerancia periférica e induciendo reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune. Las reacciones adversas inmunomediadas importantes que se enumeran en Advertencias y Precauciones pueden no incluir todas las posibles reacciones inmunomediadas graves y fatales.

Las reacciones adversas inmunomediadas, que pueden ser graves o fatales pueden ocurrir en cualquier sistema de órganos o tejidos. Las reacciones adversas inmunomediadas pueden ocurrir en cualquier momento después de comenzar el tratamiento con un anticuerpo bloqueador de PD-1/PD-L1. Aunque las reacciones adversas inmunomediadas por lo general se manifiestan durante el tratamiento con anticuerpos bloqueadores de PD-1/PD-L1, también pueden manifestarse después de la discontinuación de los anticuerpos bloqueadores de PD-1/PD-L1.

La identificación y el tratamiento tempranos de las reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune son esenciales para garantizar el uso seguro de los anticuerpos bloqueadores de PD-1/PD-L1. Vigilar de cerca a los pacientes para detectar síntomas y signos que puedan ser manifestaciones clínicas de reacciones adversas inmunomediadas subyacentes. Evaluar las enzimas hepáticas, la creatinina y la función tiroidea en condición basal y periódicamente durante el tratamiento. En caso de sospecha de reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune, realizar los análisis correspondientes para descartar etiologías alternativas, incluidas infecciones. Instituir tratamiento médico de inmediato, incluida la consulta especializada, según corresponda.

Suspender o discontinuar permanentemente nivolumab (Opdivo®) según la gravedad [véase *Posología/Dosis y Administración*]. En general, si nivolumab (Opdivo®) requiere la interrupción o discontinuación, administrar tratamiento con corticosteroides sistémicos (1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente) hasta que mejore a Grado 1 o menos. Cuando mejore a Grado 1 o menos, iniciar la reducción gradual de los corticosteroides y continuar disminuyendo durante al menos 1 mes. Considerar la administración de otros inmunosupresores sistémicos en pacientes cuyas reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune no son controladas con la terapia con corticosteroides.

Las guías de manejo de la toxicidad para reacciones adversas que no necesariamente requieren esteroides sistémicos (por ejemplo, endocrinopatías y reacciones dermatológicas) se analizan a continuación.

Neumonitis Mediada por la Respuesta Inmune

Nivolumab (Opdivo®) puede causar neumonitis mediada por la respuesta inmune, que se define como aquella que requiere el uso de esteroides y no presenta una etiología alternativa clara. En pacientes tratados con otros anticuerpos de bloqueo de PD-1/PD-L1, la incidencia de neumonitis es mayor en pacientes que han recibido radiación torácica previa.

Nivolumab (Opdivo®) como monoterapia

Se produjo neumonitis inmunomediada en el 3.1% (61/1994) de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) como monoterapia, incluyendo reacciones adversas de Grado 4 (<0.1%), Grado 3 (0.9%) y Grado 2 (2.1%). La neumonitis condujo a la discontinuación permanente de nivolumab (Opdivo®) en el 1.1% y a la suspensión de nivolumab (Opdivo®) en el 0.8% de los pacientes.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 100% (61/61) de los pacientes con neumonitis. La neumonitis se resolvió en el 84% de los 61 pacientes. De los 15 pacientes en los que se suspendió nivolumab (Opdivo®) por neumonitis, 14 reiniciaron nivolumab (Opdivo®) después de la mejoría de los síntomas; de estos, 4 (29%) tuvieron recurrencia de la neumonitis.

Nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab

Nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg

En pacientes con NSCLC, se produjo neumonitis inmunomediada en el 9% (50/576) de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg cada 2 semanas con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas, incluyendo neumonitis inmunomediada de Grado 4 (0.5%), Grado 3 (3.5%) y Grado 2 (4.0%). Cuatro pacientes (0.7%) fallecieron por neumonitis. La neumonitis inmunomediada condujo a la discontinuación permanente de nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab en el 5% de los pacientes y a la suspensión de nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab en el 3.6% de los pacientes.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 100% de los pacientes con neumonitis. La neumonitis se resolvió en el 72% de los pacientes. Aproximadamente el 13% (2/16) de los pacientes tuvieron recurrencia de la neumonitis después de reiniciar nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab.

La incidencia y la gravedad de la neumonitis mediada por la respuesta inmune en pacientes con NSCLC tratados con nivolumab (Opdivo®) 360 mg cada 3 semanas en combinación con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas y 2 ciclos de quimioterapia con doblete de platino fueron comparables con el tratamiento con nivolumab (Opdivo®) en combinación con ipilimumab solamente.

La incidencia y la gravedad de la neumonitis mediada por la respuesta inmune en pacientes con mesotelioma pleural maligno tratados con nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg cada 2 semanas con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas fueron similares a las registradas en el NSCLC.

Colitis Mediada por la Respuesta Inmune

Nivolumab (Opdivo®) puede causar colitis inmunomediada, definida como aquella que requiere el uso de corticosteroides y no presenta una etiología alternativa clara. Un síntoma común incluido en la definición de colitis fue la diarrea. Se ha notificado infección o reactivación por citomegalovirus (CMV) en pacientes con colitis inmunomediada resistente a los corticosteroides. En caso de colitis resistente a los corticosteroides, considerar la posibilidad de repetir los estudios infecciosos para descartar etiologías alternativas.

Nivolumab (Opdivo®) como Monoterapia

Se produjo colitis inmunomediada en el 2.9% (58/1994) de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) como monoterapia, incluyendo reacciones adversas de Grado 3 (1.7%) y Grado 2 (1%). La colitis condujo a la discontinuación permanente de nivolumab (Opdivo®) en el 0.7% y a la suspensión de nivolumab (Opdivo®) en el 0.9% de los pacientes.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 100% (58/58) de los pacientes con colitis. Cuatro pacientes requirieron la adición de infliximab a dosis altas de corticosteroides. La colitis se resolvió en el 86% de los 58 pacientes. De los 18 pacientes en los que se suspendió nivolumab (Opdivo®) por colitis, 16 reiniciaron OPDIVO después de la mejoría de los síntomas; de estos, 12 (75%) tuvieron recurrencia de la colitis.

Nivolumab (Opdivo®) con Ipilimumab

Nivolumab (Opdivo®) 1 mg/kg con Ipilimumab 3 mg/kg

Se produjo colitis inmunomediada en el 25% (115/456) de los pacientes con melanoma o HCC que recibieron nivolumab (Opdivo®) 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas, incluyendo reacciones adversas de Grado 4 (0.4%), Grado 3 (14 %) y Grado 2 (8%). La colitis condujo a la discontinuación permanente de nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab en el 14% y a la suspensión de nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab en el 4.4% de los pacientes.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 100% (115/115) de los pacientes con colitis. Aproximadamente el 23% de los pacientes requirieron la adición de infliximab a las dosis altas de corticosteroides. La colitis se resolvió en el 93% de los 115 pacientes. De los 20 pacientes en los que se suspendió nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab por colitis, 16 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas; de estos, 9 (56%) tuvieron recurrencia de la colitis.

Nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg con Ipilimumab 1 mg/kg

Se produjo colitis inmunomediada en el 9% (60/666) de los pacientes con RCC o CRC que recibieron nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas, incluyendo reacciones adversas de Grado 3 (4.4%) y Grado 2 (3.7%). La colitis condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO con ipilimumab en el 3.2% y a la suspensión de nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab en el 2.7% de los pacientes con RCC o CRC.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 100% (60/60) de los pacientes con colitis. Aproximadamente el 23% de los pacientes con colitis inmunomediada requirieron la adición de infliximab a las dosis altas de corticosteroides. La colitis se resolvió en el 95% de los 60 pacientes. De los 18 pacientes en los que se suspendió nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab por colitis, 16 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas; de estos, 10 (63%) tuvieron recurrencia de la colitis.

Hepatitis y Hepatotoxicidad Mediada por la Respuesta Inmune

Nivolumab (Opdivo®) puede causar hepatitis inmunomediada, definida como aquella que requiere el uso de corticosteroides y no presenta una etiología alternativa clara.

Nivolumab (Opdivo®) como Monoterapia

Se produjo hepatitis inmunomediada en el 1.8% (35/1994) de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) como monoterapia, incluyendo reacciones adversas de Grado 4 (0.2%), Grado 3 (1.3%) y Grado 2 (0.4%). La hepatitis condujo a la discontinuación permanente de nivolumab (Opdivo®) en el 0.7% y a la suspensión de nivolumab (Opdivo®) en el 0.6% de los pacientes.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 100% (35/35) de los pacientes con hepatitis. Dos pacientes requirieron la adición de ácido micofenólico a las dosis altas de corticosteroides. La hepatitis se resolvió en el 91% de los 35 pacientes. De los 12 pacientes en los que se suspendió nivolumab (Opdivo®) por hepatitis, 11 reiniciaron nivolumab (Opdivo®) después de la mejoría de los síntomas; de estos, 9 (82%) tuvieron recurrencia de la hepatitis.

Nivolumab (Opdivo®) con Ipilimumab

Nivolumab (Opdivo®) 1 mg/kg con Ipilimumab 3 mg/kg

Se produjo hepatitis inmunomediada en el 15% (70/456) de los pacientes con melanoma o HCC que recibieron nivolumab (Opdivo®) 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas, incluyendo reacciones adversas de Grado 4 (2.4%), Grado 3 (11%) y Grado 2 (1.8%). La hepatitis inmunomediada condujo a la discontinuación permanente de nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab en el 8% o a la suspensión de nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab en el 3.5% de los pacientes.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 100% (70/70) de los pacientes con hepatitis. Aproximadamente el 9% de los pacientes con hepatitis inmunomediada requirieron la adición de ácido micofenólico a las dosis altas de corticosteroides. La hepatitis se resolvió en el 91% de los 70 pacientes. De los 16 pacientes en los que se suspendió nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab por hepatitis, 14 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas; de estos, 8 (57%) tuvieron recurrencia de la hepatitis.

Nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg

Se produjo hepatitis inmunomediada en el 7% (48/666) de los pacientes con RCC o CRC que recibieron nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas,

incluyendo reacciones adversas de Grado 4 (1.2%), Grado 3 (4.9%) y Grado 2 (0.4%). La hepatitis inmunomediada condujo a la discontinuación permanente de nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab en el 3.6% y a la suspensión de nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab en el 2.6% de los pacientes con RCC o CRC.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 100% (48/48) de los pacientes con hepatitis. Aproximadamente el 19% de los pacientes con hepatitis inmunomediada requirieron la adición de ácido micofenólico a las dosis altas de corticosteroides. La hepatitis se resolvió en el 88% de los 48 pacientes. De los 17 pacientes en los que se suspendió nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab por hepatitis, 14 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas; de estos, 10 (71%) tuvieron recurrencia de la hepatitis.

Nivolumab (Opdivo®) con Cabozantinib

Nivolumab (Opdivo®) en combinación con cabozantinib puede causar toxicidad hepática con frecuencias más altas de elevaciones de ALT y AST Grado 3 y 4 en comparación con nivolumab (Opdivo®) solo.

Monitorear las enzimas hepáticas antes de iniciar el tratamiento y periódicamente durante éste. Se debe considerar un monitoreo más frecuente de las enzimas hepáticas que cuando se administran los medicamentos como agentes únicos. Cuando se presenta la elevación de las enzimas hepáticas, interrumpir nivolumab (Opdivo®) y cabozantinib, y considerar la administración de corticosteroides [véase *Posología y Administración*].

Con la combinación de nivolumab (Opdivo®) y cabozantinib, se observó un aumento de ALT o AST de Grados 3 y 4 en el 11% de los pacientes [véase *Reacciones Adversas (6.1)*]. Se reportó incremento de ALT o AST > 3 veces el ULN (Grado ≥ 2) en 83 pacientes, de los cuales 23 (28%) recibieron corticosteroides sistémicos; la elevación de los niveles de ALT o AST se redujo a Grados 0-1 en 74 pacientes (89%). Entre los 44 pacientes con un aumento de ALT o AST de Grado ≥ 2 que volvieron a recibir nivolumab (Opdivo®) (n = 11) o cabozantinib (n = 9) administrados como agente único o ambos fármacos (n = 24), se observó recurrencia del aumento de ALT o AST Grado ≥ 2 en 2 pacientes que recibieron OPDIVO, 2 pacientes que recibieron cabozantinib, y 7 pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) y cabozantinib.

Endocrinopatías Mediadas por la Respuesta Inmune

Insuficiencia Suprarrenal

Nivolumab (Opdivo®) puede causar insuficiencia suprarrenal primaria o secundaria. En caso de insuficiencia suprarrenal de Grado 2 o superior, iniciar tratamiento sintomático, incluida terapia de reemplazo hormonal según esté clínicamente indicado. Suspender nivolumab (Opdivo®) según la gravedad [véase *Dosis/Posología y Administración*].

Nivolumab (Opdivo®) como Monoterapia

Se produjo insuficiencia suprarrenal en el 1% (20/1994) de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) como monoterapia, incluyendo reacciones adversas de Grado 3

(0.4%) y Grado 2 (0.6%). La insuficiencia suprarrenal condujo a la discontinuación permanente de nivolumab (Opdivo®) en el 0.1% y a la suspensión de nivolumab (Opdivo®) en el 0.4% de los pacientes.

Aproximadamente el 85% de los pacientes con insuficiencia suprarrenal recibieron terapia de reemplazo hormonal. Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 90% (18/20) de los pacientes con insuficiencia suprarrenal. La insuficiencia suprarrenal se resolvió en el 35% de los 20 pacientes. De los 8 pacientes en los que se suspendió nivolumab (Opdivo®) por insuficiencia suprarrenal, 4 reiniciaron nivolumab (Opdivo®) después de la mejoría de los síntomas, y todos requirieron terapia de reemplazo hormonal para su insuficiencia suprarrenal en curso.

Nivolumab (Opdivo®) con Ipilimumab

Nivolumab (Opdivo®) 1 mg/kg con Ipilimumab 3 mg/kg

Se produjo insuficiencia suprarrenal en el 8% (35/456) de los pacientes con melanoma o HCC que recibieron nivolumab (Opdivo®) 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas, incluyendo reacciones adversas de Grado 4 (0.2%), Grado 3 (2.4%) y Grado 2 (4.2%). La insuficiencia suprarrenal condujo a la discontinuación permanente de nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab en el 0.4% y a la suspensión de nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab en el 2.0% de los pacientes.

Aproximadamente el 71% (25/35) de los pacientes con insuficiencia suprarrenal recibieron terapia de reemplazo hormonal, incluyendo corticosteroides sistémicos. La insuficiencia suprarrenal se resolvió en el 37% de los 35 pacientes. De los 9 pacientes en los que se suspendió nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab por insuficiencia suprarrenal, 7 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas, y todos requirieron terapia de reemplazo hormonal para su insuficiencia suprarrenal en curso.

Nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg

Se produjo insuficiencia suprarrenal en el 7% (48/666) de los pacientes con RCC o CRC que recibieron OPDIVO 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas, incluyendo reacciones adversas de Grado 4 (0.3%), Grado 3 (2.5%) y Grado 2 (4.1%). La insuficiencia suprarrenal condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO con ipilimumab en el 1.2% y a la suspensión de nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab en el 2.1% de los pacientes con RCC o CRC.

Aproximadamente el 94% (45/48) de los pacientes con insuficiencia suprarrenal recibieron terapia de reemplazo hormonal, incluyendo corticosteroides sistémicos. La insuficiencia suprarrenal se resolvió en el 29% de los 48 pacientes. De los 14 pacientes en los que se suspendió nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab por insuficiencia suprarrenal, 11 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas; todos ellos recibieron terapia de reemplazo hormonal, y 2 (18%) tuvieron recurrencia de la insuficiencia suprarrenal.

Nivolumab (Opdivo®) con Cabozantinib

Se produjo insuficiencia suprarrenal en el 4.7% (15/320) de los pacientes con RCC que recibieron nivolumab (Opdivo®) con cabozantinib, incluidas reacciones adversas Grado 3 (2.2%) y Grado 2 (1.9%). La insuficiencia suprarrenal condujo a la discontinuación permanente de nivolumab (Opdivo®) y cabozantinib en el 0.9% y a la suspensión de nivolumab (Opdivo®) y cabozantinib en el 2.8% de los pacientes con RCC.

Aproximadamente el 80% (12/15) de los pacientes con insuficiencia suprarrenal recibieron terapia de reemplazo hormonal, incluidos corticosteroides sistémicos. La insuficiencia suprarrenal se resolvió en el 27% (n = 4) de los 15 pacientes. De los 9 pacientes en los que se suspendió nivolumab (Opdivo®) con cabozantinib por insuficiencia suprarrenal, 6 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas; de estos, todos (n = 6) recibieron terapia de reemplazo hormonal y 2 tuvieron recurrencia de la insuficiencia suprarrenal.

Hipofisitis

Nivolumab (Opdivo®) puede causar hipofisitis inmunomediada. La hipofisitis puede presentarse con síntomas agudos asociados con un efecto de masa, como dolor de cabeza, fotofobia o defectos del campo visual. La hipofisitis puede causar hipopituitarismo. Iniciar terapia de reemplazo hormonal según esté clínicamente indicado. Suspender o discontinuar permanentemente nivolumab (Opdivo®) dependiendo de la gravedad [véase *Dosis/Posología y Administración*].

Nivolumab (Opdivo®) como Monoterapia

Se produjo hipofisitis en el 0.6% (12/1994) de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) como monoterapia, incluyendo reacciones adversas de Grado 3 (0.2%) y Grado 2 (0.3%). La hipofisitis condujo a la discontinuación permanente de nivolumab (Opdivo®) en <0.1% y a la suspensión de nivolumab (Opdivo®) en el 0.2% de los pacientes.

Aproximadamente el 67% (8/12) de los pacientes con hipofisitis recibieron terapia de reemplazo hormonal, incluyendo corticosteroides sistémicos. La hipofisitis se resolvió en el 42% de los 12 pacientes. De los 3 pacientes en los que se suspendió nivolumab (Opdivo®) por hipofisitis, 2 reiniciaron nivolumab (Opdivo®) después de la mejoría de los síntomas; de estos, ninguno tuvo recurrencia de la hipofisitis.

Nivolumab (Opdivo®) con Ipilimumab

Nivolumab (Opdivo®) 1 mg/kg con Ipilimumab 3 mg/kg

Se produjo hipofisitis en el 9% (42/456) de los pacientes con melanoma o HCC que recibieron nivolumab (Opdivo®) 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas, incluyendo reacciones adversas de Grado 3 (2.4%) y Grado 2 (6%). La hipofisitis condujo a la discontinuación permanente de nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab en el 0.9% y a la suspensión de nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab en el 4.2% de los pacientes.

Aproximadamente el 86% de los pacientes con hipofisitis recibieron terapia de reemplazo hormonal. Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 88% (37/42) de los pacientes con hipofisitis. La hipofisitis se resolvió en el 38% de los 42 pacientes. De los 19 pacientes en los que se suspendió nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab por hipofisitis, 9 reiniciaron

el tratamiento después de la mejoría de los síntomas; de estos, 1 (11%) tuvo recurrencia de la hipofisitis.

Nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg con Ipilimumab 1 mg/kg

Se produjo hipofisitis en el 4.4% (29/666) de los pacientes con RCC o CRC que recibieron nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas, incluyendo reacciones adversas de Grado 4 (0.3%), Grado 3 (2.4%) y Grado 2 (0.9%). La hipofisitis condujo a la discontinuación permanente de nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab en el 1.2% y a la suspensión de nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab en el 2.1% de los pacientes con RCC o CRC.

Aproximadamente el 72% (21/29) de los pacientes con hipofisitis recibieron terapia de reemplazo hormonal, incluyendo corticosteroides sistémicos. La hipofisitis se resolvió en el 59% de los 29 pacientes. De los 14 pacientes en los que se suspendió nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab por hipofisitis, 11 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas; de estos, 2 (18%) tuvieron recurrencia de la hipofisitis.

Trastornos de la Tiroides

Nivolumab (Opdivo®) puede provocar trastornos tiroideos inmunomediados. Puede presentarse tiroiditis con o sin endocrinopatía. Puede producirse hipotiroidismo luego del hipertiroidismo. Iniciar terapia de reemplazo hormonal o tratamiento médico según esté clínicamente indicado. Suspender o discontinuar permanentemente nivolumab (Opdivo®) dependiendo de la gravedad [*véase Dosis/Posología y Administración*].

Tiroiditis

Nivolumab (Opdivo®) como Monoterapia

Se produjo tiroiditis en el 0.6% (12/1994) de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) como monoterapia, incluyendo reacciones adversas de Grado 2 (0.2%). La tiroiditis no provocó la discontinuación permanente de nivolumab (Opdivo®) en ningún paciente, y provocó la suspensión de nivolumab (Opdivo®) en el 0.2% de los pacientes.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 17% (2/12) de los pacientes con tiroiditis. La tiroiditis se resolvió en el 58% de los 12 pacientes. De los 3 pacientes en los que se suspendió nivolumab (Opdivo®) por tiroiditis, 1 reinició nivolumab (Opdivo®) después de la mejoría de los síntomas, sin recurrencia de la tiroiditis.

Hipertiroidismo

Nivolumab (Opdivo®) como Monoterapia

Se produjo hipertiroidismo en el 2.7% (54/1994) de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) como monoterapia, incluyendo reacciones adversas de Grado 3 (<0.1%) y Grado 2 (1.2%). El hipertiroidismo no provocó la discontinuación permanente de nivolumab (Opdivo®) en ningún paciente, y provocó la suspensión de nivolumab (Opdivo®) en el 0.4% de los pacientes.

Aproximadamente el 19% de los pacientes con hipertiroidismo recibió metimazol, el 7% recibió carbimazol y el 4% recibió propiltiouracilo. Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 9% (5/54) de los pacientes. El hipertiroidismo se resolvió en el 76% de los 54 pacientes. De los 7 pacientes en los que se suspendió nivolumab (Opdivo®) por hipertiroidismo, 4 reiniciaron nivolumab (Opdivo®) después de la mejoría de los síntomas; de estos, ninguno tuvo recurrencia del hipertiroidismo.

Nivolumab (Opdivo®) con Ipilimumab

Nivolumab (Opdivo®) 1 mg/kg con Ipilimumab 3 mg/kg

Se produjo hipertiroidismo en el 9% (42/456) de los pacientes con melanoma o HCC que recibieron nivolumab (Opdivo®) 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas, incluyendo reacciones adversas de Grado 3 (0.9%) y Grado 2 (4.2%). El hipertiroidismo no provocó la discontinuación permanente de OPDIVO con ipilimumab en ningún paciente, y provocó la suspensión de nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab en el 2.4% de los pacientes.

Aproximadamente el 26% de los pacientes con hipertiroidismo recibió metimazol y el 21% recibió carbimazol. Se requirieron corticosteroides sistémicos en 17% (7/42) de los pacientes. El hipertiroidismo se resolvió en el 91% de los 42 pacientes. De los 11 pacientes en los que se suspendió nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab por hipertiroidismo, 8 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas; de estos, 1 (13%) tuvo recurrencia del hipertiroidismo.

Nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg con Ipilimumab 1 mg/kg

Se produjo hipertiroidismo en el 12% (80/666) de los pacientes con RCC o CRC que recibieron nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas, incluyendo reacciones adversas de Grado 3 (0.6%) y Grado 2 (4.5%). El hipertiroidismo no provocó la discontinuación permanente de nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab en ningún paciente, y provocó la suspensión de nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab en el 2.3% de los pacientes con RCC o CRC.

De los 80 pacientes con RCC o CRC que desarrollaron hipertiroidismo, aproximadamente el 16% recibió metimazol y el 3% recibió carbimazol. Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 20% (16/80) de los pacientes con hipertiroidismo. El hipertiroidismo se resolvió en el 85% de los 80 pacientes. De los 15 pacientes en los que se suspendió nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab por hipertiroidismo, 11 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas; de estos, 3 (27%) tuvieron recurrencia del hipertiroidismo.

Hipotiroidismo

Nivolumab (Opdivo®) como Monoterapia

Se produjo hipotiroidismo en el 8% (163/1994) de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) como monoterapia, incluyendo reacciones adversas de Grado 3 (0.2%) y Grado 2 (4.8%). El hipotiroidismo no provocó la discontinuación permanente de nivolumab

(Opdivo®) en ningún paciente, y provocó la suspensión de nivolumab (Opdivo®) en el 0.5% de los pacientes.

Aproximadamente el 79% de los pacientes con hipotiroidismo recibieron levotiroxina. Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 3.1% (5/163) de los pacientes con hipotiroidismo. El hipotiroidismo se resolvió en el 35% de los 163 pacientes. De los 9 pacientes en los que se suspendió nivolumab (Opdivo®) por hipotiroidismo, 3 reiniciaron nivolumab (Opdivo®) después de la mejoría de los síntomas; de estos, 1 (33%) tuvo recurrencia del hipotiroidismo.

Nivolumab (Opdivo®) con Ipilimumab

Nivolumab (Opdivo®) 1 mg/kg con Ipilimumab 3 mg/kg

Se produjo hipotiroidismo en el 20% (91/456) de los pacientes con melanoma o HCC que recibieron nivolumab (Opdivo®) 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas, incluyendo reacciones adversas de Grado 3 (0.4%) y Grado 2 (11%). El hipotiroidismo condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO con ipilimumab en el 0.9% y a la suspensión de nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab en el 0.9% de los pacientes.

Aproximadamente el 89% de los pacientes con hipotiroidismo recibieron levotiroxina. Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 2.2% (2/91) de los pacientes con hipotiroidismo. El hipotiroidismo se resolvió en el 41% de los 91 pacientes. De los 4 pacientes en los que se suspendió nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab por hipotiroidismo, 2 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas; de estos, ninguno tuvo recurrencia del hipotiroidismo.

Nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg con Ipilimumab 1 mg/kg

Se produjo hipotiroidismo en el 18% (122/666) de los pacientes con RCC o CRC que recibieron nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg e ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas, incluyendo reacciones adversas de Grado 3 (0.6%) y Grado 2 (11%). El hipotiroidismo condujo a la discontinuación permanente de nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab en el 0.2% y a la suspensión de nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab en el 1.4% de los pacientes con RCC o CRC.

De los 122 pacientes con RCC o CRC que desarrollaron hipotiroidismo, aproximadamente el 82% recibió levotiroxina. Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 7% (9/122) de los pacientes con hipotiroidismo. El hipotiroidismo se resolvió en el 27% de los 122 pacientes. De los 9 pacientes en los que se suspendió nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab por hipotiroidismo, 5 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas; de estos, 1 (20%) tuvo recurrencia del hipotiroidismo.

Diabetes Mellitus Tipo 1, que Puede Presentarse con Cetoacidosis Diabética

Controlar a los pacientes para detectar hiperglucemia u otros signos y síntomas de diabetes. Iniciar tratamiento con insulina según esté clínicamente indicado. Suspender nivolumab (Opdivo®) dependiendo de la gravedad [véase *Posología/Dosis y Administración*].

Nivolumab (Opdivo®) como Monoterapia

Se produjo diabetes en el 0.9% (17/1994) de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) como monoterapia, incluyendo reacciones adversas de Grado 3 (0.4%) y Grado 2 (0.3%), y dos casos de cetoacidosis diabética. La diabetes no provocó la discontinuación permanente de nivolumab (Opdivo®) en ningún paciente, y provocó la suspensión de nivolumab (Opdivo®) en el 0.1% de los pacientes.

Ningún paciente (0/17) con diabetes requirió corticosteroides sistémicos. La diabetes se resolvió en el 29% de los 17 pacientes. De los 2 pacientes en los que se suspendió nivolumab (Opdivo®) por diabetes, ambos reiniciaron nivolumab (Opdivo®) después de la mejoría de los síntomas; de estos, ninguno tuvo recurrencia de la diabetes.

Nefritis Mediada por la Respuesta Inmune con Disfunción Renal

Nivolumab (Opdivo®) puede causar nefritis inmunomediada, que se define como aquella que requiere el uso de esteroides y no presenta una etiología alternativa clara.

Nivolumab (Opdivo®) como monoterapia

Se produjo nefritis inmunomediada y disfunción renal en el 1.2% (23/1994) de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) como monoterapia, incluyendo reacciones adversas de Grado 4 (<0.1%), Grado 3 (0.5%) y Grado 2 (0.6%). La nefritis inmunomediada y la disfunción renal condujeron a la discontinuación permanente de nivolumab (Opdivo®) en el 0.3% y a la suspensión de nivolumab (Opdivo®) en el 0.4% de los pacientes.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 100% (23/23) de los pacientes con nefritis y disfunción renal. La nefritis y la disfunción renal se resolvieron en el 78% de los 23 pacientes. De los 7 pacientes en los que se suspendió nivolumab (Opdivo®) por nefritis o disfunción renal, 7 reiniciaron nivolumab (Opdivo®) después de la mejoría de los síntomas; de estos, 1 (14%) tuvo recurrencia de la nefritis o disfunción renal.

Reacciones Adversas Dermatológicas Mediadas por la Respuesta Inmune

Nivolumab (Opdivo®) puede causar erupción o dermatitis inmunomediada, definida como aquella que requiere el uso de esteroides y no presenta una etiología alternativa clara. Se ha producido dermatitis exfoliativa, incluyendo síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica (TEN) y DRESS (erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos) con anticuerpos bloqueadores de PD-1/PD-L1. Los emolientes tópicos y/o los corticosteroides tópicos pueden ser adecuados para tratar erupciones no exfoliativas de leves a moderadas. Suspender o discontinuar permanentemente nivolumab (Opdivo®) dependiendo de la gravedad [véase *Dosis/Posología y Administración*].

Nivolumab (Opdivo®) como Monoterapia

Se produjo erupción inmunomediada en el 9% (171/1994) de los pacientes, incluyendo reacciones adversas de Grado 3 (1.1%) y Grado 2 (2.2%). La erupción inmunomediada condujo a la discontinuación permanente de nivolumab (Opdivo®) en el 0.3% y a la suspensión de OPDIVO en el 0.5% de los pacientes.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 100% (171/171) de los pacientes con erupción inmunomediada. La erupción se resolvió en el 72% de los 171 pacientes. De los 10 pacientes en los que se suspendió nivolumab (Opdivo®) por erupción inmunomediada, 9 reiniciaron nivolumab (Opdivo®) después de la mejoría de los síntomas; de estos, 3 (33%) tuvieron recurrencia de la erupción inmunomediada.

Nivolumab (Opdivo®) con Ipilimumab

Nivolumab (Opdivo®) 1 mg/kg con Ipilimumab 3 mg/kg

Se produjo erupción inmunomediada en el 28% (127/456) de los pacientes con melanoma o HCC que recibieron nivolumab (Opdivo®) 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas, incluyendo reacciones adversas de Grado 3 (4.8%) y Grado 2 (10%). La erupción inmunomediada provocó la discontinuación permanente de nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab en el 0.4% y la suspensión de nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab en el 3.9% de los pacientes.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 100% (127/127) de los pacientes con erupción inmunomediada. La erupción se resolvió en el 84% de los 127 pacientes. De los 18 pacientes en los que se suspendió nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab por erupción inmunomediada, 15 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas; de estos, 8 (53%) tuvieron recurrencia de la erupción inmunomediada.

Nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg

Se produjo erupción inmunomediada en el 16% (108/666) de los pacientes con RCC o CRC que recibieron nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas, incluyendo reacciones adversas de Grado 3 (3.5%) y Grado 2 (4.2%). La erupción inmunomediada condujo a la discontinuación permanente de nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab en el 0.5% de los pacientes y a la suspensión de nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab en el 2.0% de los pacientes con RCC o CRC.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 100% (108/108) de los pacientes con erupción inmunomediada. La erupción se resolvió en el 75% de los 108 pacientes. De los 13 pacientes en los que se suspendió nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab por erupción inmunomediada, 11 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas; de estos, 5 (46%) tuvieron recurrencia de la erupción inmunomediada.

Otras Reacciones Adversas Mediadas por la Respuesta Inmune

Las siguientes reacciones adversas inmunomediadas clínicamente significativas ocurrieron con una incidencia de <1% (a menos que se indique lo contrario) en pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) u nivolumab (Opdivo®) en combinación con ipilimumab, o se notificaron con el uso de otros anticuerpos bloqueadores de PD-1/PD-L1. Se han notificado casos graves o fatales de algunas de estas reacciones adversas.

Cardíacas/Vasculares: Miocarditis, pericarditis, vasculitis.

Sistema nervioso: Meningitis, encefalitis, mielitis y desmielinización, síndrome miasténico/miastenia gravis (incluida la exacerbación), síndrome de Guillain-Barré, paresia nerviosa, neuropatía autoinmune.

Oculares: Pueden ocurrir uveítis, iritis y otras toxicidades inflamatorias oculares. Algunos casos pueden asociarse con desprendimiento de retina. Pueden ocurrir distintos grados de discapacidad visual, incluida ceguera. Si la uveítis ocurre en combinación con otras reacciones adversas inmunomediadas, considerar un síndrome similar al de Vogt-Koyanagi-Harada, ya que esto puede requerir tratamiento con esteroides sistémicos para reducir el riesgo de pérdida permanente de la visión.

Gastrointestinales: Pancreatitis, que incluye aumentos en los niveles séricos de amilasa y lipasa, gastritis, duodenitis.

Musculoesqueléticas y del tejido conectivo: Miositis/polimiositis, rabdomiólisis y secuelas asociadas que incluyen insuficiencia renal, artritis, polimialgia reumática.

Endocrinas: Hipoparatiroidismo.

Otras (hematológicas/inmunes): Anemia hemolítica, anemia aplásica, linfocitosis hemofagocítica, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, linfadenitis necrotizante histiocítica (linfadenitis de Kikuchi), sarcoidosis, púrpura trombocitopénica inmunitaria, rechazo de trasplante de órganos sólidos.

Reacciones Relacionadas con la Infusión

Nivolumab (Opdivo®) puede causar reacciones relacionadas con la infusión severas, que se han reportado en <1.0% de los pacientes en los ensayos clínicos. Discontinuar nivolumab (Opdivo®) en pacientes con reacciones relacionadas con la infusión severas o potencialmente mortales. Interrumpir o demorar la velocidad de infusión en pacientes con reacciones relacionadas con la infusión leves o moderadas [véase Posología/Dosis y Administración].

Se produjeron reacciones relacionadas con la infusión en el 12% (37/300) de los pacientes con mesotelioma pleural maligno que recibieron nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg cada 2 semanas con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas.

Nivolumab (Opdivo®) como Monoterapia

En los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) como infusión intravenosa de 60 minutos se produjeron reacciones relacionadas con la infusión en el 6.4% (127/1994) de los pacientes.

En un estudio que evaluó la farmacocinética y la seguridad de una infusión más rápida, en el que los pacientes recibieron nivolumab (Opdivo®) como infusión intravenosa durante 60 minutos o infusión intravenosa durante 30 minutos, se produjeron reacciones relacionadas con la infusión en 2,2% (8/368) y 2,7% (10/369) de los pacientes, respectivamente. Además, el 0.5% (2/368) y el 1,4% (5/369) de los pacientes, respectivamente, experimentaron reacciones adversas dentro de las 48 horas posteriores a la infusión que condujeron a un retraso de la dosis, a la discontinuación permanente o a la suspensión de nivolumab (Opdivo®).

Nivolumab (Opdivo®) con Ipilimumab

Nivolumab (Opdivo®) 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg

Se produjeron reacciones relacionadas con la infusión en el 2,5% (10/407) de los pacientes con melanoma y en el 8% (4/49) de los pacientes con HCC que recibieron nivolumab (Opdivo®) 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas.

Nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg

Se produjeron reacciones relacionadas con la infusión en el 5,1% (28/547) de los pacientes con RCC y en el 4,2% (5/119) de los pacientes con CRC que recibieron nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas, respectivamente. Se produjeron reacciones relacionadas con la infusión en el 12% (37/300) de los pacientes con mesotelioma pleural maligno que recibieron nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg cada 2 semanas con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas.

Complicaciones del Trasplante Alogénico de Células Madre Hematopoyéticas

Se pueden producir complicaciones fatales y otras complicaciones graves en pacientes que reciben trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (HSCT) antes o después de ser tratados con un anticuerpo bloqueador del receptor PD-1. Las complicaciones relacionadas con el trasplante incluyen enfermedad de injerto versus huésped (GVHD) hiperaguda, GVHD aguda, GVHD crónica, enfermedad venooclusiva hepática (VOD) después del acondicionamiento de intensidad reducida, y síndrome febril que requiere esteroides (sin una causa infecciosa identificada) [véase *Reacciones Adversas*]. 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 de complicaciones relacionadas con el trasplante e intervenir prontamente. Considerar riesgos y beneficios del tratamiento con un anticuerpo bloqueador del receptor PD-1 antes o después del HSCT alogénico.

Toxicidad Embriofetal

Sobre la base de su mecanismo de acción y los datos de estudios en animales, nivolumab (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 nivolumab (Opdivo®) y durante al menos 5 meses después de la última dosis [véase *Uso en Poblaciones Específicas*].

Aumento de la Mortalidad en Pacientes con Mieloma Múltiple cuando se agrega nivolumab (Opdivo®) a un análogo de talidomida y dexametasona

En ensayos clínicos randomizados realizados en pacientes con mieloma múltiple, el agregado de un anticuerpo bloqueador de PD-1, incluido nivolumab (Opdivo®), a un análogo de talidomida más dexametasona, un uso para el cual no está indicado ningún anticuerpo bloqueador de PD-1 o PD-L1, causó un aumento de la mortalidad. El tratamiento

de pacientes con mieloma múltiple con un anticuerpo bloqueador de PD-1 o PD-L1 en combinación con un análogo de talidomida más dexametasona no se recomienda fuera de los ensayos clínicos controlados.

Nuevas Interacciones:

Nivolumab es un anticuerpo monoclonal humano y por tanto no se han realizado estudios de interacciones farmacocinéticas. Dado que los anticuerpos monoclonales no se metabolizan por las enzimas del citocromo P450 (CYP) u otras enzimas metabolizadoras de medicamentos, no se prevé que ni la inhibición ni la inducción de estas enzimas por medicamentos administrados de forma conjunta afecte a la farmacocinética de nivolumab.

Otras formas de interacción

Inmunosupresión sistémica

Se debe evitar la utilización de corticosteroides sistémicos y otros inmunosupresores, antes de comenzar tratamiento con nivolumab, debido a su interferencia potencial con la actividad farmacodinámica. Sin embargo, se pueden usar corticosteroides sistémicos y otros inmunosupresores después de comenzar el tratamiento con nivolumab para tratar las reacciones adversas inmuno-relacionadas. Los resultados preliminares muestran que la inmunosupresión sistémica después del comienzo del tratamiento con nivolumab no parece excluir la respuesta de nivolumab.

Nuevas Reacciones adversas:

Las siguientes reacciones adversas clínicamente significativas se describen en otras secciones del prospecto.

- Reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune graves y fatales [véase *Advertencias y Precauciones*]
- Reacciones relacionadas con la infusión [véase *Advertencias y Precauciones*]
- Complicaciones del HSCT alogénico [véase *Advertencias y Precauciones*]

Experiencia en Estudios Clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variadas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no se pueden comparar directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro fármaco, y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

Los datos de ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES reflejan la exposición a nivolumab (Opdivo®) como monoterapia en 1994 pacientes enrolados en los ensayos CHECKMATE-037, CHECKMATE-017, CHECKMATE-057, CHECKMATE-066, CHECKMATE-025, CHECKMATE-067, CHECKMATE-205 y CHECKMATE-039, o en un ensayo de rama única en NSCLC (n=117); nivolumab (Opdivo®) 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg en pacientes enrolados en el CHECKMATE-067 (n=313), CHECKMATE-040 (n=49), u otro estudio randomizado (n=94); y nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg administrado con ipilimumab 1 mg/kg (n=666) en pacientes enrolados en el CHECKMATE-214 o el CHECKMATE-142; nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg cada 2 semanas con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas en los pacientes enrolados en el estudio CHECKMATE-227 (n=576) o CHECKMATE-743 (n=300);

212

Acta No. 05 de 2025 SEMPB Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

nivolumab (Opdivo®) 360 mg con ipilimumab 1 mg/kg y 2 ciclos de quimioterapia con doblete de platino en el CHECKMATE-9LA (n=361) y nivolumab (Opdivo®) 240 mg con cabozantinib 40 mg en pacientes incluidos en el CHECKMATE-9ER (n=320).

Melanoma Irresecable o Metastásico

Melanoma Metastásico Previamente Tratado

La seguridad de nivolumab (Opdivo®) fue evaluada en el CHECKMATE-037, un estudio randomizado, abierto, en 370 pacientes con melanoma irresecable o metastásico [véase *Estudios Clínicos*]. Pacientes tenían progresión documentada de la enfermedad luego del tratamiento con ipilimumab y, si eran positivos para la mutación BRAF V600, un inhibidor de BRAF. El ensayo excluyó pacientes con enfermedad autoinmune, reacciones adversas previas de Grado 4 relacionadas con ipilimumab (excepto por endocrinopatías) o reacciones adversas de Grado 3 relacionadas con ipilimumab que no se habían resuelto o que estaban inadecuadamente controladas dentro de las 12 semanas de iniciado el evento, pacientes con una afección que requería tratamiento sistémico crónico con corticosteroides (>10 mg diarios de equivalente de prednisona) u otras medicaciones inmunosupresoras, resultado positivo en la prueba de hepatitis B o C, y antecedentes de VIH. Los pacientes recibieron nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg por infusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas (n=268) o quimioterapia a elección del investigador (n=102): dacarbazina 1000 mg/m² por vía intravenosa cada 3 semanas o carboplatino AUC 6 mg/mL/min y paclitaxel 175 mg/m² por vía intravenosa cada 3 semanas. La mediana de la duración de la exposición fue de 5.3 meses (rango: 1 día a 13.8+ meses) en pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®) y de 2 meses (rango: 1 día a 9.6+ meses) en pacientes tratados con quimioterapia. En este estudio en curso, el 24% de los pacientes recibieron nivolumab (Opdivo®) durante >6 meses y el 3% de los pacientes recibieron nivolumab (Opdivo®) durante >1 año.

Las características de la población en el grupo de nivolumab (Opdivo®) y el grupo de quimioterapia eran similares: 66% de hombres, mediana de edad 59,5 años, 98% de raza blanca, estado funcional según el *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) en condición basal 0 (59%) o 1 (41%), 74% con enfermedad en estadio M1c, 73% con melanoma cutáneo, 11% con melanoma de mucosa, 73% recibió dos terapias previas o más para la enfermedad avanzada o metastásica, y 18% tenía metástasis cerebral. Había más pacientes en el grupo de nivolumab (Opdivo®) con nivel elevado de lactato deshidrogenasa (LDH) en condición basal (51% vs. 38%).

Se produjeron reacciones adversas serias en el 41% de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®). Nivolumab (Opdivo®) fue discontinuado por reacciones adversas en el 9% de los pacientes. El 26% de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) interrumpieron la dosis debido a una reacción adversa. Se registraron reacciones adversas de Grado 3 y 4 en el 42% de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®). Las reacciones adversas de Grado 3 y 4 más frecuentes reportadas en 2% a < 5% de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) fueron dolor abdominal, hiponatremia,

aumento de aspartato aminotransferasa y aumento de lipasa. La reacción adversa más común (reportada en $\geq 20\%$ de los pacientes) fue erupción.

Las Tablas 5 y 6 sintetizan las reacciones adversas y anormalidades de laboratorio, respectivamente, ocurridas en el CHECKMATE-037.

Tabla 5: Reacciones adversas que se ocurrieron en $\geq 10\%$ de los pacientes tratados con OPDIVO y con una mayor incidencia que en la rama de quimioterapia (diferencia entre ramas $\geq 5\%$ [todos los grados] o $\geq 2\%$ Grados 3-4 - CHECKMATE-037)

Reacción adversa	OPDIVO (n=268)		Quimioterapia (n=102)	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Piel y el tejido subcutáneo				
Erupción ^a	21	0.4	7	0
Prurito	19	0	3.9	0
Respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Tos	17	0	6	0
Infecciones				
Infección del tracto respiratorio superior ^b	11	0	2.0	0
Generales				
Edema periférico	10	0	5	0

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4.

^a Incluye erupción máculopapular, erupción eritematosa, erupción prurítica, erupción folicular, erupción macular, erupción papular, erupción pustular, erupción vesicular y dermatitis acneiforme.

^b Incluye rinitis, faringitis y nasofaringitis.

Las reacciones adversas clínicamente importantes ocurridas en $< 10\%$ de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) fueron:

Trastornos cardíacos: arritmia ventricular

Trastornos oculares: iridociclitis

Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración: reacciones relacionadas con la infusión

Investigaciones: aumento de amilasa, aumento de lipasa

Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo: dermatitis exfoliativa, eritema multiforme, vitiligo, psoriasis

Tabla 6: Anormalidades de laboratorio de empeoramiento respecto del nivel basal^a que ocurrieron en $\geq 10\%$ de los pacientes tratados con OPDIVO y con una mayor incidencia que en la rama de quimioterapia (diferencia entre ramas $\geq 5\%$ todos los grados o $\geq 2\%$ Grados 3-4 - CHECKMATE-037

Anormalidad de laboratorio	OPDIVO		Quimioterapia	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Aumento de AST	28	2.4	12	1.0
Hiponatremia	25	5	18	1.1
Aumento de fosfatasa alcalina	22	2.4	13	1.1
Aumento de ALT	16	1.6	5	0
Hiperpotasemia	15	2.0	6	0

^a La incidencia de cada análisis se basa en el número de pacientes que tenían disponible una medición de laboratorio basal y al menos una medición durante el estudio: grupo de OPDIVO (rango: 252 a 256 pacientes) y grupo de quimioterapia (rango: 94 a 96 pacientes).

Melanoma Metastásico no Tratado Previamente

CHECKMATE-066

La seguridad de nivolumab (Opdivo®) también fue evaluada en el CHECKMATE-066, un ensayo randomizado, doble ciego, con control activo, en 411 pacientes con melanoma irreseccable o metastásico sin mutación BRAF V600 (*wildtype*), no tratados previamente [véase Estudios Clínicos]. El ensayo excluyó a pacientes con enfermedad autoinmune y a pacientes que requerían tratamiento sistémico crónico con corticosteroides (>10 mg diarios de equivalente de prednisona) u otras medicaciones inmunosupresoras. Los pacientes recibieron nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg por infusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas (n=206) o dacarbazina 1000 mg/m² por vía intravenosa cada 3 semanas (n=205). La mediana de la duración de la exposición fue de 6.5 meses (rango: 1 día a 16.6 meses) en pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®). En este ensayo, el 47% de los pacientes recibieron nivolumab (Opdivo®) durante >6 meses, y el 12% de los pacientes recibieron nivolumab (Opdivo®) durante >1 año.

Las características de la población de ensayo en el grupo de nivolumab (Opdivo®) y en el de Dacarbazina fueron: 59% de pacientes de sexo masculino, mediana de edad de 65 años, 99.5% de raza blanca, 61% con enfermedad en estadio M1c, 74% con melanoma cutáneo, 11% con melanoma de mucosa, 4% con metástasis cerebral, y 37% con nivel elevado de LDH en condición basal. Hubo más pacientes en el grupo de nivolumab (Opdivo®) con un estado funcional ECOG 0 (71% versus 59%).

Se produjeron reacciones adversas serias en el 36% de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®). Las reacciones adversas condujeron a la discontinuación permanente de nivolumab (Opdivo®) en el 7% de los pacientes y a la interrupción de la dosis en el 26% de los pacientes; ningún tipo único de reacción adversa representó la mayoría de las discontinuaciones de nivolumab (Opdivo®). Se produjeron reacciones adversas de Grado 3 y 4 en el 41% de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®).

Las reacciones adversas de Grado 3 y 4 más frecuentes reportadas en $\geq 2\%$ de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) fueron aumento de gammaglutamiltransferasa (3.9%) y diarrea (3.4%). Las reacciones adversas más comunes (reportadas en $\geq 20\%$ de los pacientes y con mayor incidencia que en la rama de dacarbazina) fueron fatiga, dolor musculoesquelético, erupción y prurito.

Las Tablas 7 y 8 sintetizan reacciones adversas y anomalías de laboratorio seleccionadas, respectivamente, ocurridas en el CHECKMATE-066.

Tabla 7: Reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 10\%$ de los pacientes tratados con OPDIVO y con mayor incidencia que en la rama de dacarbazina (diferencia entre ramas $\geq 5\%$ [todos los grados] o $\geq 2\%$ Grados 3-4) - CHECKMATE-066

Reacción adversa	OPDIVO (n=206)		Dacarbazina (n=205)	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Generales				
Fatiga	49	1.9	39	3.4
Edema ^a	12	1.5	4.9	0
Musculoesqueléticos y del tejido conectivo				
Dolor musculoesquelético ^b	32	2.9	25	2.4
Piel y el tejido subcutáneo				
Erupción ^c	28	1.5	12	0
Prurito	23	0.5	12	0
Vitiligo	11	0	0.5	0
Eritema	10	0	2.9	0
Infecciones				
Infección del tracto respiratorio superior ^d	17	0	6	0

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4.

^a Incluye edema periorbital, edema de rostro, edema generalizado, edema gravitacional, edema localizado, edema periférico, edema pulmonar y linfedema.

^b Incluye dolor de espalda, dolor óseo, dolor de pecho musculoesquelético, malestar musculoesquelético, mialgia, dolor de cuello, dolor de extremidades, dolor mandibular y dolor espinal.

^c Incluye erupción máculopapular, erupción eritematosa, erupción prurítica, erupción folicular, erupción macular, erupción papular, erupción pustular, erupción vesicular, dermatitis, dermatitis alérgica, dermatitis exfoliativa, dermatitis acneiforme, erupción medicamentosa y reacción dérmica.

^d Incluye rinitis, rinitis viral, faringitis y nasofaringitis.

Las reacciones adversas clínicamente importantes ocurridas en $< 10\%$ de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) fueron:

Trastornos del Sistema Nervioso: neuropatía periférica

Tabla 8: Anormalidades de laboratorio de empeoramiento respecto del nivel basal^a que ocurrieron en $\geq 10\%$ de los pacientes tratados con OPDIVO y con mayor incidencia que en la rama de dacarbazina (diferencia entre ramas $\geq 5\%$ todos los grados o $\geq 2\%$ Grados 3-4) - CHECKMATE-066

Anormalidad de laboratorio	OPDIVO		Dacarbazina	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Aumento de ALT	25	3.0	19	0.5
Aumento de AST	24	3.6	19	0.5
Aumento de fosfatasa alcalina	21	2.6	14	1.6
Aumento de bilirrubina	13	3.1	6	0

^a La incidencia de cada análisis se basa en el número de pacientes que tenían disponible una medición de laboratorio basal y al menos una medición de laboratorio durante el estudio: grupo de OPDIVO (rango: 194 a 197 pacientes) y grupo de dacarbazina (rango: 186 a 193 pacientes).

CHECKMATE-067

La seguridad de nivolumab (Opdivo®), administrado con ipilimumab o como monoterapia, fue evaluada en el CHECKMATE-067, un ensayo randomizado (1:1:1), a doble ciego, en 937 pacientes con melanoma irreseccable o metastásico no tratados previamente [véase *Estudios Clínicos*]. El ensayo excluyó a pacientes con enfermedad autoinmune, pacientes con una afección médica que requería tratamiento sistémico con corticosteroides (más de 10 mg diarios de equivalente de prednisona) u otras medicaciones inmunosupresoras dentro de los 14 días del inicio de la terapia del estudio, pacientes con un resultado positivo en la prueba de hepatitis B o C, o pacientes con antecedentes de VIH.

Los pacientes fueron randomizados para recibir:

- Nivolumab (Opdivo®) 1 mg/kg durante 60 minutos con ipilimumab 3 mg/kg por infusión intravenosa cada 3 semanas por 4 dosis seguido por nivolumab (Opdivo®) como monoterapia en una dosis de 3 mg/kg por infusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas (rama de nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab; n=313), o
- Nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg por infusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas (rama de nivolumab (Opdivo®); n=313), o
- Ipilimumab 3 mg/kg por infusión intravenosa cada 3 semanas por hasta 4 dosis (rama de ipilimumab; n=311).

La mediana de la duración de la exposición a nivolumab (Opdivo®) fue de 2.8 meses (rango: 1 día a 36.4 meses) para la rama de nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab, y de 6.6 meses (rango: 1 día a 36.0 meses) para la rama de nivolumab (Opdivo®). En la rama de nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab, el 39% estuvo expuesto a nivolumab (Opdivo®) durante ≥ 6 meses y el 30% estuvo expuesto durante >1 año. En la rama de nivolumab (Opdivo®), el 53% estuvo expuesto durante ≥ 6 meses y el 40% durante >1 año.

Las características de la población fueron las siguientes: 65% de sexo masculino, mediana de edad 61 años, 97% de raza blanca, estado funcional ECOG en condición basal 0 (73%) o 1 (27%), 93% con enfermedad en Estadio IV del Comité Conjunto Estadounidense sobre Cáncer (AJCC), 58% con enfermedad en estadio M1c; 36% con nivel elevado de LDH en

condición basal, 4% con antecedentes de metástasis cerebral, y 22% habían recibido terapia adyuvante.

Las reacciones adversas serias (74% y 44%), las reacciones adversas que condujeron a la discontinuación permanente (47% y 18%) o a la demora de la dosis (58% y 36%), y las reacciones adversas de Grado 3 o 4 (72% y 51%) se produjeron todas con mayor frecuencia en pacientes de la rama de nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab que en la rama de nivolumab (Opdivo®).

Las reacciones adversas serias más frecuentes ($\geq 10\%$) en la rama de nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab y en la rama de nivolumab (Opdivo®), respectivamente, fueron diarrea (13% y 2.2%), colitis (10% y 1.9%) y pirexia (10% y 1.0%). Las reacciones adversas más frecuentes que condujeron a la discontinuación de ambos fármacos en la rama de nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab y de nivolumab (Opdivo®) en la rama de nivolumab (Opdivo®), respectivamente, fueron colitis (10% y 0.6%), diarrea (8% y 2.2%), aumento de ALT (4.8% y 1.0%), aumento de AST (4.5% y 0.6%) y neumonitis (1.9% y 0.3%).

Las reacciones adversas más comunes ($\geq 20\%$) en la rama de nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab fueron fatiga, diarrea, erupción cutánea, náuseas, pirexia, prurito, dolor musculoesquelético, vómitos, disminución del apetito, tos, cefalea, disnea, infección del tracto respiratorio superior, artralgia y aumento de transaminasas. Las reacciones adversas más comunes ($\geq 20\%$) en la rama de nivolumab (Opdivo®) fueron fatiga, erupción, dolor musculoesquelético, diarrea, náuseas, tos, prurito, infección del tracto respiratorio superior, disminución del apetito, cefalea, estreñimiento, artralgia y vómitos.

Las Tablas 9 y 10 sintetizan la incidencia de reacciones adversas y anormalidades de laboratorio, respectivamente, que se produjeron en el CHECKMATE-067.

Tabla 9: Reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 10\%$ de los pacientes de la rama de OPDIVO eipilimumab o la rama de OPDIVO y con mayor incidencia que en la rama de ipilimumab (diferencia entre ramas de $\geq 5\%$ todos los grados o $\geq 2\%$ Grados 3-4) - CHECKMATE-067

Reacción adversa	OPDIVO e ipilimumab (n=313)		OPDIVO (n=313)		Ipilimumab (n=311)	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Generales						
Fatiga ^a	62	7	59	1.6	51	4.2
Pirexia	40	1.6	16	0	18	0.6
Gastrointestinales						
Diarrea	54	11	36	5	47	7
Náuseas	44	3.8	30	0.6	31	1.9
Vómitos	31	3.8	20	1.0	17	1.6
Piel y el tejido subcutáneo						
Erupción ^b	53	6	40	1.9	42	3.5
Vitiligo	9	0	10	0.3	5	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo						
Dolor musculoesquelético ^c	32	2.6	42	3.8	36	1.9
Artralgia	21	0.3	21	1.0	16	0.3
Metabolismo y Nutrición						
Disminución del apetito	29	1.9	22	0	24	1.3
Respiratorios, torácicos y mediastínicos						
Tos/tos productiva	27	0.3	28	0.6	22	0
Disnea/disnea de esfuerzo	24	2.9	18	1.3	17	0.6
Infecciones						
Infección del tracto respiratorio superior ^d	23	0	22	0.3	17	0
Endocrinos						
Hipotiroidismo	19	0.6	11	0	5	0
Hipertiroidismo	11	1.3	6	0	1	0
Investigaciones						
Disminución de peso	12	0	7	0	7	0.3
Vasculares						
Hipertensión ^e	7	2.2	11	5	9	2.3

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4.

^a Incluye astenia y fatiga.

^b Incluye erupción pustular, dermatitis, dermatitis acneiforme, dermatitis alérgica, dermatitis atópica, dermatitis bullosa, dermatitis exfoliativa, dermatitis psoriasiforme, erupción medicamentosa, erupción exfoliativa, erupción eritematosa, erupción generalizada, erupción macular, erupción máculopapular, erupción morbiliforme, erupción papular, erupción papuloescamosa y erupción prurítica.

^c Incluye dolor de espalda, dolor óseo, dolor de pecho musculoesquelético, malestar musculoesquelético, mialgia, dolor de cuello, dolor de extremidades y dolor espinal.

^d Incluye infección del tracto respiratorio superior, nasofaringitis, faringitis y rinitis.

^e Incluye hipertensión y aumento de la presión arterial.

Las reacciones adversas clínicamente importantes ocurridas en $< 10\%$ de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab u nivolumab (Opdivo®) como monoterapia fueron:

Trastornos gastrointestinales: estomatitis, perforación intestinal

Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo: vitiligo

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: miopatía, síndrome de Sjogren, espondiloartropatía, miositis (incluye polimiositis)

Trastornos del sistema nervioso: neuritis, parálisis del nervio peroneo

Tabla 10: Anormalidades de laboratorio de empeoramiento respecto del nivel basal^a que ocurrieron en $\geq 20\%$ de los pacientes tratados con OPDIVO con ipilimumab o con OPDIVO como monoterapia y con una mayor incidencia que en la rama de ipilimumab (diferencia entre ramas $\geq 5\%$ todos los grados o $\geq 2\%$ Grados 3-4) - CHECKMATE-067

Anormalidad de laboratorio	OPDIVO más ipilimumab		OPDIVO		Ipilimumab	
	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)
Química						
Aumento de ALT	55	16	25	3.0	29	2.7
Hiperglucemia	53	5.3	46	7	26	0
Aumento de AST	52	13	29	3.7	29	1.7
Hiponatremia	45	10	22	3.3	26	7
Aumento de lipasa	43	22	32	12	24	7
Aumento de fosfatasa alcalina	41	6	27	2.0	23	2.0
Hipocalcemia	31	1.1	15	0.7	20	0.7
Aumento de amilasa	27	10	19	2.7	15	1.6
Aumento de creatinina	26	2.7	19	0.7	17	1.3
Hematología						
Anemia	52	2.7	41	2.6	41	6
Linfopenia	39	5	41	4.9	29	4.0

^a La incidencia de cada análisis se basa en el número de pacientes que tenían disponible una medición de laboratorio basal y al menos una medición durante el estudio: OPDIVO e ipilimumab (rango: 75 a 297); OPDIVO (rango: 81 a 306); ipilimumab (rango: 61 a 301).

Tratamiento adyuvante del melanoma **CHECKMATE-238**

La seguridad de nivolumab (Opdivo®) como monoterapia se evaluó en el CHECKMATE-238, un ensayo randomizado (1:1), a doble ciego, en 905 pacientes con melanoma en Estadio IIIB/C o Estadio IV completamente resecaado, quienes recibieron nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg por infusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas (n=452) o ipilimumab 10 mg/kg por infusión intravenosa cada 3 semanas por 4 dosis y luego cada 12 semanas a partir de la Semana 24 durante hasta a 1 año (n=453) [véase Estudios Clínicos (14.2)]. La mediana de la duración de la exposición fue de 11.5 meses en los pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®) y de 2.7 meses en los pacientes tratados con ipilimumab. En este ensayo en curso, el 74% de los pacientes recibieron nivolumab (Opdivo®) durante >6 meses.

Se produjeron reacciones adversas serias en el 18% de los pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®). La terapia del estudio se discontinuó por reacciones adversas en el 9% de los pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®) y en el 42% de los pacientes tratados con ipilimumab. El 28% de los pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®) debieron omitir al menos una dosis por una reacción adversa. Se produjeron reacciones adversas de Grado 3 ó 4 en el 25% de los pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®).

Las reacciones adversas de Grado 3 y 4 más frecuentes reportadas en $\geq 2\%$ de los pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®) fueron diarrea y aumento de lipasa y amilasa. Las reacciones adversas más comunes (al menos 20%) fueron fatiga, diarrea, erupción, dolor musculoesquelético, prurito, cefalea, náuseas, infección respiratoria alta y dolor

abdominal. Las reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune más comunes fueron erupción (16%), diarrea/colitis (6%), y hepatitis (3%).

Las Tablas 11 y 12 sintetizan las reacciones adversas y anomalías de laboratorio, respectivamente, ocurridas en el CHECKMATE-238.

Tabla 11: Reacciones adversas producidas en $\geq 10\%$ de los pacientes tratados con OPDIVO CHECKMATE-238

Reacción adversa	OPDIVO (n=452)		Ipilimumab 10 mg/kg (n=453)	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Generales				
Fatiga ^a	57	0.9	55	2.4
Gastrointestinales				
Diarrea	37	2.4	55	11
Náuseas	23	0.2	28	0
Dolor abdominal ^b	21	0.2	23	0.9
Estreñimiento	10	0	9	0
Piel y tejido subcutáneo				
Erupción ^c	35	1.1	47	5.3
Prurito	28	0	37	1.1
Musculoesqueléticos y del tejido conectivo				
Dolor musculoesquelético ^d	32	0.4	27	0.4
Artralgia	19	0.4	13	0.4
Sistema nervioso				
Cefalea	23	0.4	31	2.0
Mareos ^e	11	0	8	0
Infecciones e infestaciones				
Infección del tracto respiratorio superior ^f	22	0	15	0.2
Respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Tos/tos productiva	19	0	19	0
Disnea/disnea de esfuerzo	10	0.4	10	0.2
Endocrinos				
Hipotiroidismo ^g	12	0.2	7.5	0.4

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4.

^a Incluye astenia.

^b Incluye malestar abdominal, dolor abdominal inferior, dolor abdominal superior y sensibilidad abdominal.

^c Incluye dermatitis descrita como acneiforme, alérgica, bullosa o exfoliativa, y erupción descrita como generalizada, eritematosa, macular, papular, máculopapular, prurítica, pustular, vesicular o tipo mariposa, y erupción medicamentosa.

^d Incluye dolor de espalda, dolor óseo, dolor de pecho musculoesquelético, malestar musculoesquelético, mialgia, dolor de cuello, dolor espinal y dolor en extremidades.

^e Incluye mareo postural y vértigo.

^f Incluye infección del tracto respiratorio superior, incluida infección viral del tracto respiratorio, infección del tracto respiratorio inferior, rinitis, faringitis y nasofaringitis.

^g Incluye hipotiroidismo secundario e hipotiroidismo autoinmune.

Tabla 12: Anormalidades de laboratorio que empeoraron desde la condición basal^a en $\geq 10\%$ de los pacientes tratados con OPDIVO CHECKMATE-238

Anormalidad de laboratorio	OPDIVO		Ipilimumab 10 mg/kg	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Hematología				
Linfopenia	27	0.4	12	0.9
Anemia	26	0	34	0.5
Leucopenia	14	0	2.7	0.2
Neutropenia	13	0	6	0.5
Química				
Aumento de lipasa	25	7	23	9
Aumento de ALT	25	1.8	40	12
Aumento de AST	24	1.3	33	9
Aumento de amilasa	17	3.3	13	3.1
Hiponatremia	16	1.1	22	3.2
Hiperpotasemia	12	0.2	9	0.5
Aumento de creatinina	12	0	13	0
Hipocalcemia	10	0.7	16	0.5

^a La incidencia de cada análisis se basa en el número de pacientes que tenían disponible una medición de laboratorio basal y al menos una medición durante el estudio: grupo de OPDIVO (rango: 400 a 447 pacientes) y grupo de ipilimumab 10 mg/kg (rango: 392 a 443 pacientes).

CHECKMATE-76K

La seguridad de nivolumab (Opdivo®) como agente único se evaluó en CHECKMATE-76K, un estudio aleatorizado (2:1), doble ciego en 788 pacientes con melanoma en estadio IIB/C completamente resecable que recibieron nivolumab (Opdivo®) 480 mg por infusión intravenosa durante 30 minutos cada 4 semanas (n=524) o placebo por infusión intravenosa durante 30 minutos cada 4 semanas (n=264) hasta por 1 año. La mediana de duración de la exposición fue de 11 meses en los pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®) y de 11 meses en los pacientes tratados con placebo.

Se produjeron reacciones adversas serias en el 18% de los pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®). No se notificaron reacciones adversas serias en $\geq 1\%$ de los pacientes. Se produjo una reacción adversa mortal en 1 (0,2%) paciente (insuficiencia cardíaca y lesión renal aguda). Se suspendió nivolumab (Opdivo®) por reacciones adversas en el 17% de los pacientes y se retrasó por reacciones adversas en el 25% de los pacientes.

Las reacciones adversas más frecuentes (notificadas en más del 20% de los pacientes) fueron fatiga, erupción cutánea, diarrea y prurito. En el $\geq 2\%$ de los pacientes no se presentaron reacciones adversas de grado 3 o 4. En las tablas 13 y 14 se resumen las reacciones adversas y las alteraciones de los resultados de laboratorio, respectivamente, en CHECKMATE-76K.

Tabla 13. Se produjeron reacciones adversas en $\geq 10\%$ de los pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®) - CHECKMATE-76K

Reacción adversa	OPDIVO (n=524)		Placebo (n=264)	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
General				
Fatiga ^a	37	0,4	35	0,4
Tejido cutáneo y subcutáneo				
Erupción cutánea ^b	24	1,3	14	0,4
Prurito	20	0,2	11	0
Gastrointestinal				
Diarrea	23	1,1	15	0
Náuseas	14	0	11	0
Tejido musculoesquelético y conectivo				
Dolor musculoesquelético ^c	18	0	19	0
Artralgia	16	0,4	11	0,4
Sistema nervioso				
Cefalea	12	0,2	13	0,8
Endocrino				
Hipotiroidismo ^d	12	0	0	0

La toxicidad se clasificó según NCI CTCAE v5.

^a Incluye astenia.

^b Incluye dermatitis, dermatitis seborreica, dermatitis alérgica, dermatitis psoriasisiforme, erupción eritematosa, erupción folicular, erupción macular, erupción maculopapular, erupción papular, erupción pruriginosa, erupción pustular, erupción vesicular.

^c Incluye dolor de espalda, dolor óseo, dolor torácico musculoesquelético, malestar musculoesquelético, migraja, dolor de cuello, dolor espinal, dolor sacro y dolor en las extremidades.

^d Incluye hipotiroidismo autoinmunitario.

Tabla 14. Las alteraciones de resultados de laboratorio que empeoraron desde el inicio del estudio^a que se presentaron en el ≥ 10 % de los pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®) - CHECKMATE-76K

Alteración de resultados de laboratorio	OPDIVO (n=524)		Placebo (n=264)	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Hematología				
Anemia	19	0	14	0
Linfopenia	17	1,1	17	1,7
Neutropenia	10	0	10	0,4
Química				
Aumento de AST	25	2,2	16	0,4
Aumento de lipasa	22	2,9	21	2,3
Aumento de ALT	20	2,1	15	0,4
Aumento de amilasa	17	0,4	9	0
Aumento de creatinina	15	0,4	13	0
Hiponatremia	13	0,6	11	0,4
Hiperpotasemia	13	1,0	15	1,1

^a La incidencia de cada prueba se basa en la cantidad de pacientes que tenían al menos una medición de laboratorio disponible al inicio del estudio y durante el estudio: Grupo de OPDIVO (rango: 262 a 513 pacientes) y grupo de placebo (rango: 138 a 261 pacientes).

Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas Metastásico

Tratamiento de Primera Línea del NSCLC Metastásico: En Combinación con Ipilimumab

La seguridad de nivolumab (Opdivo®) en combinación con ipilimumab se evaluó en el CHECKMATE 227, un ensayo aleatorizado, multicéntrico, multicohorte, de diseño abierto, en pacientes con NSCLC metastásico o recurrente no tratado previamente, sin aberraciones tumorales genómicas EGFR o ALK [véase Estudios Clínicos]. El ensayo excluyó a pacientes con metástasis cerebrales no tratadas, meningitis carcinomatosa, enfermedad autoinmune activa o afecciones médicas que requirieran inmunosupresión sistémica. Los pacientes recibieron nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg por infusión intravenosa durante 30 minutos cada 2 semanas e ipilimumab 1 mg/kg por infusión intravenosa durante 30 minutos cada 6 semanas o quimioterapia con doblete de platino cada 3 semanas por 4 ciclos. La mediana de la duración de la terapia en pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab fue de 4.2 meses (rango: de 1 día a 25.5 meses): el 39% de los pacientes recibieron nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab durante más de 6 meses, y el 23% de los pacientes recibieron nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab durante más de 1 año. Las características de la población fueron las siguientes: mediana de edad 64 años (rango: de 26 a 87); el 48% tenían ≥ 65 años de edad, el 76% eran de raza blanca, y el 67% eran de sexo masculino. El estado funcional ECOG en condición basal era 0 (35%) o 1 (65%), el 85% eran exfumadores o fumadores actuales, el 11% tenían metástasis cerebrales, el 28% tenían histología escamosa, y el 72% tenían histología no escamosa.

Se produjeron reacciones adversas serias en el 58% de los pacientes. Nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab fueron discontinuados por reacciones adversas en el 24% de los pacientes, y el 53% tuvieron al menos una dosis suspendida por una reacción adversa.

Las reacciones adversas serias más frecuentes ($\geq 2\%$) fueron neumonía, diarrea/colitis, neumonitis, hepatitis, embolia pulmonar, insuficiencia suprarrenal e hipofisitis. Se produjeron reacciones adversas fatales en el 1.7% de los pacientes; estas incluyeron eventos de neumonitis (4 pacientes), miocarditis, lesión renal aguda, shock, hiperglucemia, falla orgánica multisistémica e insuficiencia renal. Las reacciones adversas más comunes ($\geq 20\%$) fueron fatiga, erupción cutánea, disminución del apetito, dolor musculoesquelético, diarrea/colitis, disnea, tos, hepatitis, náuseas, y prurito.

Las Tablas 15 y 16 sintetizan las reacciones adversas y anormalidades de laboratorio seleccionadas, respectivamente, ocurridas en el estudio CHECKMATE-227.

Tabla 15: Reacciones Adversas en $\geq 10\%$ de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab - CHECKMATE-227

Reacción Adversa	OPDIVO e Ipilimumab (n=576)		Quimioterapia con Doble de Platino (n=570)	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Generales				
Fatiga ^a	44	6	42	4.4
Pirexia	18	0.5	11	0.4
Edema ^b	14	0.2	12	0.5
Piel y tejido subcutáneo				
Erupción cutánea ^c	34	4.7	10	0.4
Prurito ^d	21	0.5	3.3	0
Metabolismo y nutrición				
Disminución del apetito	31	2.3	26	1.4
Musculoesqueléticas y del tejido conectivo				
Dolor musculoesquelético ^e	27	1.9	16	0.7
Artralgia	13	0.9	2.5	0.2
Gastrointestinales				
Diarrea/colitis ^f	26	3.6	16	0.9
Náuseas	21	1.0	42	2.5
Constipación	18	0.3	27	0.5
Vómitos	13	1.0	18	2.3
Dolor abdominal ^g	10	0.2	9	0.7
Respiratorias, torácicas y mediastínicas				
Disnea ^h	26	4.3	16	2.1
Tos ⁱ	23	0.2	13	0
Hepatobiliares				
Hepatitis ^j	21	9	10	1.2
Endocrinas				
Hipotiroidismo ^k	16	0.5	1.2	0
Hipertiroidismo ^l	10	0	0.5	0
Infecciones e infestaciones				
Neumonía ^m	13	7	8	4.0

Reacción Adversa	OPDIVO e Ipilimumab (n=576)		Quimioterapia con Doble de Platino (n=570)	
Sistema nervioso				
Cefalea	11	0.5	6	0

- ^a Incluye fatiga y astenia.
- ^b Incluye edema de párpado, edema de rostro, edema generalizado, edema localizado, edema, edema periférico y edema periorbital.
- ^c Incluye dermatitis autoinmune, dermatitis, dermatitis acneiforme, dermatitis alérgica, dermatitis atópica, dermatitis bullosa, dermatitis por contacto, dermatitis exfoliativa, dermatitis psoriasiforme, dermatitis granulomatosa, erupción cutánea generalizada, erupción medicamentosa, eczema dishidrótico, eczema, erupción cutánea exfoliativa, erupción cutánea nodular, erupción cutánea, erupción cutánea eritematosa, erupción cutánea macular, erupción cutánea máculopapular, erupción cutánea papular, erupción cutánea prurítica, erupción cutánea pustular, erupción cutánea tóxica.
- ^d Incluye prurito y prurito generalizado.
- ^e Incluye dolor de espalda, dolor óseo, dolor de pecho musculoesquelético, malestar musculoesquelético, dolor musculoesquelético, mialgia y dolor de extremidades.
- ^f Incluye colitis, colitis microscópica, colitis ulcerosa, diarrea, enteritis infecciosa, enterocolitis, enterocolitis infecciosa y enterocolitis viral.
- ^g Incluye malestar abdominal, dolor abdominal, dolor abdominal inferior, dolor abdominal superior y sensibilidad abdominal.
- ^h Incluye disnea y disnea de esfuerzo.
- ⁱ Incluye tos y tos productiva.
- ^j Incluye aumento de alanina aminotransferasa, aumento de aspartato aminotransferasa, hepatitis autoinmune, aumento de bilirrubina en sangre, aumento de enzimas hepáticas, insuficiencia hepática, función hepática anormal, hepatitis, hepatitis E, daño hepatocelular, hepatotoxicidad, hiperbilirrubinemia, hepatitis mediada por la respuesta inmune, pruebas anormales de la función hepática, aumento en las pruebas de la función hepática, aumento de transaminasas.
- ^k Incluye tiroiditis autoinmune, aumento de la hormona estimulante de la tiroides en sangre, hipotiroidismo, hipotiroidismo primario, tiroiditis, y disminución de triiodotironina libre.
- ^l Comprende disminución de la hormona estimulante de la tiroides en sangre, hipertiroidismo y aumento de triiodotironina libre.
- ^m Incluye infección del tracto respiratorio inferior, infección bacteriana del tracto respiratorio inferior, infección pulmonar, neumonía, neumonía adenoviral, neumonía por aspiración, neumonía bacteriana, neumonía por *klebsiella*, neumonía por influenza, neumonía viral, neumonía atípica, neumonía organizada.

Otras reacciones adversas clínicamente importantes en el estudio CHECKMATE-227 fueron:

Piel y Tejido Subcutáneo: urticaria, alopecia, eritema multiforme, vitíligo

Gastrointestinales: estomatitis, pancreatitis, gastritis

Musculoesqueléticas y del Tejido Conectivo: artritis, polimialgia reumática, rabdomiólisis

Sistema Nervioso: neuropatía periférica, encefalitis autoinmune

Sangre y Sistema Linfático: eosinofilia

Trastornos Oculares: visión borrosa, uveítis

Cardíacas: fibrilación auricular, miocarditis

Tabla 16: Valores de laboratorio que empeoraron desde el nivel basal^a en $\geq 20\%$ de los pacientes recibieron nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab - CHECKMATE-227

Anormalidad de Laboratorio	OPDIVO e Ipilimumab		Quimioterapia con Doblete de Platino	
	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)
Hematología				
Anemia	46	3.6	78	14
Linfopenia	46	5	60	15
Química				
Hiponatremia	41	12	26	4.9
Aumento de AST	39	5	26	0.4
Aumento de ALT	36	7	27	0.7
Aumento de lipasa	35	14	14	3.4
Aumento de fosfatasa alcalina	34	3.8	20	0.2
Aumento de amilasa	28	9	18	1.9
Hipocalcemia	28	1.7	17	1.3
Hiperpotasemia	27	3.4	22	0.4
Aumento de creatinina	22	0.9	17	0.2

² La incidencia de cada análisis se basa en el número de pacientes que tuvieron disponible una medición de laboratorio basal y al menos una durante el estudio: grupo de OPDIVO e ipilimumab (rango: de 494 a 556 pacientes) y grupo de quimioterapia (rango: de 469 a 542 pacientes).

Tratamiento de Primera Línea del NSCLC Metastásico o Recurrente: En Combinación con Ipilimumab y Quimioterapia con Doblete de Platino

La seguridad de nivolumab (Opdivo®) en combinación con ipilimumab y quimioterapia con doblete de platino fue evaluada en el estudio CHECKMATE-9LA [véase Estudios Clínicos]. Los pacientes recibieron nivolumab (Opdivo®) 360 mg administrado cada 3 semanas en combinación con ipilimumab 1 mg/kg administrado cada 6 semanas y quimioterapia con doblete de platino administrada cada 3 semanas por 2 ciclos; o quimioterapia con doblete de platino administrada cada 3 semanas por 4 ciclos. La mediana de la duración de la terapia en la rama de nivolumab (Opdivo®) en combinación con ipilimumab y quimioterapia con doblete de platino fue de 6 meses (rango: de 1 día a 19 meses): el 50% de los pacientes recibieron nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab durante >6 meses, y el 13% de los pacientes recibieron nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab durante >1 año.

Se produjeron reacciones adversas serias en el 57% de los pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®) en combinación con ipilimumab y quimioterapia con doblete de platino. Las reacciones adversas serias más frecuentes (>2%) fueron neumonía, diarrea, neutropenia febril, anemia, lesión renal aguda, dolor musculoesquelético, disnea, neumonitis, e insuficiencia respiratoria. Se produjeron reacciones adversas mortales en 7 (2%) pacientes, que incluyeron toxicidad hepática, insuficiencia renal aguda, septicemia, neumonitis, diarrea con hipopotasemia, y hemoptisis masiva en el contexto de trombocitopenia.

La terapia del estudio con nivolumab (Opdivo®) en combinación con ipilimumab y quimioterapia con doblete de platino se discontinuó permanentemente por reacciones

227

Acta No. 05 de 2025 SEMPB Primera parte
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

adversas en el 24% de los pacientes, y el 56% tuvo al menos una suspensión del tratamiento por una reacción adversa. Las reacciones adversas más comunes (>20%) fueron fatiga, dolor musculoesquelético, náuseas, diarrea, erupción cutánea, disminución del apetito, constipación y prurito.

Las Tablas 17 y 18 sintetizan las reacciones adversas y anomalías de laboratorio seleccionadas, respectivamente, en el estudio CHECKMATE-9LA.

Tabla 17: Reacciones adversas en $\geq 10\%$ de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab y quimioterapia con doblete de platino - CHECKMATE-9LA

Reacción adversa	OPDIVO e ipilimumab y quimioterapia con doblete de platino (n=358)		Quimioterapia con doblete de platino (n=349)	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Generales				
Fatiga ^d	49	5	40	4.9
Pirexia	14	0.6	10	0.6
Musculoesqueléticas y del tejido conectivo				
Dolor musculoesquelético ^e	39	4.5	27	2.0
Gastrointestinales				
Náuseas	32	1.7	41	0.9
Diarrea ^e	31	6	18	1.7
Constipación	21	0.6	23	0.6
Vómitos	18	2.0	17	1.4
Dolor abdominal ^d	12	0.6	11	0.9
Piel y tejido subcutáneo				
Erupción cutánea ^e	30	4.7	10	0.3
Prurito ^f	21	0.8	2.9	0
Alopecia	11	0.8	10	0.6
Metabolismo y nutrición				
Disminución del apetito	28	2.0	22	1.7
Respiratorias, torácicas y mediastínicas				
Tos ^g	19	0.6	15	0.9
Disnea ^h	18	4.7	14	3.2
Endocrinas				
Hipotiroidismo ⁱ	19	0.3	3.4	0
Sistema nervioso				
Cefalea	11	0.6	7	0

Reacción adversa	OPDIVO e ipilimumab y quimioterapia con doblete de platino (n=358)		Quimioterapia con doblete de platino (n=349)	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Mareos ^j	11	0.6	6	0

La toxicidad se calificó según los criterios NCI CTCAE v4.

- ^a Incluye fatiga y astenia.
- ^b Incluye mialgia, dolor de espalda, dolor en extremidades, dolor musculoesquelético, dolor óseo, dolor de flanco, espasmos musculares, dolor de pecho musculoesquelético, trastorno musculoesquelético, osteitis, rigidez musculoesquelética, dolor de pecho no cardíaco, artralgia, artritis, artropatía, derrame articular, artropatía psoriásica, sinovitis.
- ^c Incluye colitis, colitis ulcerosa, diarrea y enterocolitis.
- ^d Incluye malestar abdominal, dolor abdominal, dolor abdominal inferior, dolor abdominal superior y dolor gastrointestinal.
- ^e Incluye acné, dermatitis, dermatitis acneiforme, dermatitis alérgica, dermatitis atópica, dermatitis bullosa, dermatitis exfoliativa generalizada, eczema, queratoderma blenorragia, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, erupción cutánea, erupción cutánea eritematosa, erupción cutánea generalizada, erupción cutánea macular, erupción cutánea máculopapular, erupción cutánea morbiliforme, erupción cutánea papular, erupción cutánea prurítica, exfoliación dérmica, reacción dérmica, toxicidad dérmica, síndrome de Stevens-Johnson, urticaria.
- ^f Incluye prurito y prurito generalizado.
- ^g Incluye tos, tos productiva y síndrome de tos de vías respiratorias superiores.
- ^h Incluye disnea, disnea en reposo y disnea de esfuerzo.
- ⁱ Incluye tiroiditis autoinmune, aumento de la hormona estimulante de la tiroides en sangre, hipotiroidismo, tiroiditis y disminución de triiodotironina libre.
- ^j Incluye mareos, vértigo y vértigo posicional.

Tabla 18: Valores de laboratorio que empeoraron desde la condición basal^a en $\geq 20\%$ de los pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab y quimioterapia con doblete de platino - CHECKMATE-9LA

Anormalidad de laboratorio	OPDIVO e ipilimumab y quimioterapia con doblete de platino		Quimioterapia con doblete de platino	
	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)
Hematología				
Anemia	70	9	74	16
Linfopenia	41	6	40	11
Neutropenia	40	15	42	15
Leucopenia	36	10	40	9
Trombocitopenia	23	4.3	24	5
Química				
Hiperglucemia	45	7	42	2.6
Hiponatremia	37	10	27	7
Aumento de ALT	34	4.3	24	1.2
Aumento de lipasa	31	12	10	2.2
Aumento de fosfatasa alcalina	31	1.2	26	0.3
Aumento de amilasa	30	7	19	1.3
Aumento de AST	30	3.5	22	0.3
Hipomagnesemia	29	1.2	33	0.6
Hipocalcemia	26	1.4	22	1.8
Aumento de creatinina	26	1.2	23	0.6
Hiperpotasemia	22	1.7	21	2.1

^a La incidencia de cada análisis se basa en el número de pacientes que tuvieron disponible una medición de laboratorio basal y al menos una durante el estudio: grupo de OPDIVO e ipilimumab y quimioterapia con doblete de platino (rango: de 197 a 347 pacientes) y grupo de quimioterapia con doblete de platino (rango: de 191 a 335 pacientes).

Tratamiento de Segunda Línea del NSCLC Metastásico

La seguridad de nivolumab (Opdivo®) fue evaluada en el CHECKMATE-017, un ensayo multicéntrico, abierto, randomizado, realizado en pacientes con NSCLC escamoso metastásico y progresión de la enfermedad durante o después de un régimen de quimioterapia dual basado en platino previo y en el CHECKMATE-057, un ensayo randomizado, de diseño abierto, multicéntrico, realizado en pacientes con NSCLC no escamoso metastásico y progresión durante o después de un régimen de quimioterapia dual previo basado en platino [véase Estudios Clínicos]. Estos ensayos excluyeron a pacientes con enfermedad autoinmune activa, con afecciones médicas que requerían inmunosupresión sistémica o con enfermedad pulmonar intersticial sintomática. Los pacientes recibieron nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg durante 60 minutos por infusión intravenosa cada 2 semanas o docetaxel 75 mg/m² por vía intravenosa cada 3 semanas. La mediana de la duración de la terapia en pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®) en el CHECKMATE-017 fue de 3.3 meses (rango: 1 día a 21.7+ meses) y en el CHECKMATE 057 fue de 2.6 meses (rango: 0 a 24.0+meses). En el CHECKMATE-017, el 36% de los pacientes recibieron nivolumab (Opdivo®) durante al menos 6 meses y el 18% de los pacientes recibieron nivolumab (Opdivo®) durante al menos 1 año, y en el CHECKMATE-057, el 30% de los pacientes recibieron nivolumab (Opdivo®) durante >6 meses, y el 20% de los pacientes recibieron nivolumab (Opdivo®) durante >1 año.

En ambos ensayos, la mediana de la edad de los pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®) fue de 61 años (rango: 37 a 85); el 38% tenían ≥65 años de edad, el 61% eran de sexo masculino, y el 91% eran de raza blanca. El 10% de los pacientes tenían metástasis cerebral, y su estado funcional ECOG era de 0 (26%) o 1 (74%).

En el CHECKMATE-057, en la rama de nivolumab (Opdivo®), siete muertes se debieron a infección, incluido un caso de neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, cuatro muertes se debieron a embolia pulmonar, y una muerte se debió a encefalitis límbica. Se produjeron reacciones adversas serias en el 46% de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®). Nivolumab (Opdivo®) fue discontinuado en el 11% de los pacientes y fue demorado en el 28% de los pacientes a raíz de una reacción adversa. Las reacciones adversas serias más frecuentes informadas en ≥2% de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) fueron neumonía, embolia pulmonar, disnea, pirexia, derrame pleural, neumonitis e insuficiencia respiratoria. En ambos ensayos, las reacciones adversas más comunes (≥20%) fueron fatiga, dolor musculoesquelético, tos, disnea y disminución del apetito.

Las Tablas 19 y 20 sintetizan reacciones adversas y anormalidades de laboratorio seleccionadas, respectivamente, en el CHECKMATE-057.

Tabla 19: Reacciones adversas que ocurrieron en ≥10% de los pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®) y con mayor incidencia que con docetaxel (diferencia entre ramas de >5% todos los grados o ≥2% Grados 3-4) - CHECKMATE-017 y CHECKMATE-057

Reacción adversa	OPDIVO (n=418)		Docetaxel (n=397)	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Tos	31	0.7	24	0
Metabolismo y nutrición				
Disminución del apetito	28	1.4	23	1.5
Piel y tejido subcutáneo				
Prurito	10	0.2	2.0	0

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4.

Otras reacciones adversas clínicamente importantes observadas en pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®) y que se produjeron con una incidencia similar en pacientes tratados con docetaxel y que no se enumeran en otra parte de la sección 6 incluyen: fatiga/astenia (48% todos los grados, 5% de Grado 3-4), dolor musculoesquelético (33% todos los grados), derrame pleural (4.5% todos los grados), embolia pulmonar (3.3% todos los grados).

Tabla 20: Anormalidades de laboratorio de empeoramiento respecto del nivel basal^a que ocurrieron en $\geq 10\%$ de los pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®) para todos los grados de NCI CTCAE y con una mayor incidencia que con docetaxel (diferencia entre ramas $\geq 5\%$ todos los grados o $\geq 2\%$ Grados 3-4) - CHECKMATE-017 y CHECKMATE-057

Anormalidad de laboratorio	OPDIVO		Docetaxel	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Química				
Hiponatremia	35	7	34	4.9
Aumento de AST	27	1.9	13	0.8
Aumento de fosfatasa alcalina	26	0.7	18	0.8
Aumento de ALT	22	1.7	17	0.5
Aumento de creatinina	18	0	13	0.5
Aumento de TSH ^b	14	N/A	6	N/A

^a La incidencia de cada análisis se basa en el número de pacientes que tenían disponible una medición de laboratorio basal y al menos una medición durante el estudio: grupo de OPDIVO (rango: 405 a 417 pacientes) y grupo de docetaxel (rango: 372 a 390 pacientes), excepto por TSH: grupo de OPDIVO n=314 y grupo de docetaxel n=297.

^b No calificado según NCI CTCAE v4.

Mesotelioma Pleural Maligno

La seguridad de nivolumab (Opdivo®) en combinación con ipilimumab fue evaluada en el CHECKMATE-743, un ensayo aleatorizado, de etiqueta abierta, en pacientes con mesotelioma pleural maligno irreseccable no tratado previamente [véase Estudios Clínicos]. Los pacientes recibieron nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg durante 30 minutos por infusión intravenosa cada 2 semanas e ipilimumab 1 mg/kg durante 30 minutos por infusión intravenosa cada 6 semanas por un máximo de 2 años; o quimioterapia con doblete de platino por un máximo de 6 ciclos. La mediana de la duración de la terapia en los

pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab fue de 5.6 meses (rango: 0 a 26.2 meses); el 48% de los pacientes recibieron nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab durante >6 meses, y el 24% de los pacientes recibieron nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab durante >1 año.

Se produjeron reacciones adversas serias en el 54% de los pacientes que fueron tratados con nivolumab (Opdivo®) en combinación con ipilimumab. Las reacciones adversas serias más frecuentes ($\geq 2\%$) fueron neumonía, pirexia, diarrea, neumonitis, derrame pleural, disnea, lesión renal aguda, reacciones relacionadas con la infusión, dolor musculoesquelético y embolia pulmonar. Se produjeron reacciones adversas letales en 4 (1.3%) pacientes, que incluyeron neumonitis, insuficiencia cardíaca aguda, sepsis y encefalitis.

Tanto nivolumab (Opdivo®) como ipilimumab se discontinuaron permanentemente debido a reacciones adversas en el 23% de los pacientes, y el 52% tuvo al menos una dosis suspendida debido a una reacción adversa.

Las reacciones adversas más comunes ($\geq 20\%$) fueron fatiga, dolor musculoesquelético, erupción dérmica, diarrea, disnea, náuseas, disminución del apetito, tos y prurito.

Las Tablas 21 y 22 resumen las reacciones adversas y anormalidades de laboratorio, respectivamente, en el CHECKMATE-743.

Tabla 21: Reacciones Adversas en $\geq 10\%$ de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab - CHECKMATE-743

Reacción Adversa	OPDIVO e Ipilimumab (n=300)		Quimioterapia (n=284)	
	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)
Generales				
Fatiga ^a	43	4.3	45	6
Pirexia ^b	18	1.3	4.6	0.7
Edema ^c	17	0	8	0
Musculoesqueléticas y del Tejido Conectivo				
Dolor musculoesquelético ^d	38	3.3	17	1.1
Artralgia	13	1.0	1.1	0
Piel y Tejido Subcutáneo				
Erupción dérmica ^e	34	2.7	11	0.4
Prurito ^f	21	1.0	1.4	0
Gastrointestinales				
Diarrea ^g	32	6	12	1.1
Náuseas	24	0.7	43	2.5
Constipación	19	0.3	30	0.7
Dolor abdominal ^h	15	1	10	0.7
Vómitos	14	0	18	2.1
Respiratorias, Torácicas y Mediastínicas				
Disnea ⁱ	27	2.3	16	3.2
Tos ^j	23	0.7	9	0
Metabolismo y Nutrición				
Disminución del apetito	24	1.0	25	1.4
Endocrinas				
Hipotiroidismo ^k	15	0	1.4	0
Infecciones e Infestaciones				
Infección del tracto respiratorio superior ^l	12	0.3	7	0
Neumonía ^m	10	4.0	4.2	2.1

^a Incluye fatiga y astenia.

^b Incluye pirexia y fiebre asociada con el tumor.

^c Incluye edema, edema generalizado, edema periférico e inflamación periférica.

^d Incluye dolor musculoesquelético, dolor de espalda, dolor óseo, dolor en el flanco, contracciones musculares involuntarias, espasmos musculares, temblores musculares, dolor torácico musculoesquelético, rigidez musculoesquelética, mialgia, dolor de cuello, dolor torácico no cardíaco, dolor en las extremidades, polimialgia reumática y dolor espinal.

^e Incluye erupción dérmica, acné, dermatitis acneiforme, dermatitis alérgica, dermatitis atópica, dermatitis autoinmune, dermatitis ampollosa, dermatitis por contacto, dermatitis, erupción por fármacos, eccema dishidrótrico, eccema, erupción eritematosa, erupción exfoliativa, dermatitis exfoliativa generalizada, erupción generalizada, dermatitis granulomatosa, queratoderma blenorragica, erupción macular, erupción máculopapular, erupción morbiliforme, erupción nodular, erupción papular, dermatitis psoriasiforme, erupción pruriginosa, erupción pustulosa, exfoliación cutánea, reacción cutánea, toxicidad cutánea, síndrome de Stevens-Johnson, erupción cutánea tóxica y urticaria.

^f Incluye prurito, prurito alérgico y prurito generalizado.

^g Incluye diarrea, colitis, enteritis, enteritis infecciosa, enterocolitis, enterocolitis infecciosa, colitis microscópica, colitis ulcerosa y enterocolitis viral.

^h Incluye dolor abdominal, malestar abdominal, sensibilidad abdominal, dolor gastrointestinal, dolor abdominal inferior y dolor abdominal superior.

ⁱ Incluye disnea, disnea en reposo y disnea de esfuerzo.

^j Incluye tos, tos productiva y síndrome de tos de las vías respiratorias superiores.

^k Incluye hipotiroidismo, tiroiditis autoinmune, disminución de triiodotironina libre, aumento de la hormona estimulante de la tiroides en sangre, hipotiroidismo primario, tiroiditis, e hipotiroidismo autoinmune.

^l Incluye infección del tracto respiratorio superior, nasofaringitis, faringitis y rinitis.

^m Incluye neumonía, infección del tracto respiratorio inferior, infección pulmonar, neumonía por aspiración y neumonía por *Pneumocystis jirovecii*.

Tabla 22: Valores de laboratorio que empeoraron desde la condición basal^a en $\geq 20\%$ de los pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab - CHECKMATE-743

Anormalidad de Laboratorio	OPDIVO e Ipilimumab		Quimioterapia	
	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)
Química				
Hiperglucemia	53	3.7	34	1.1
Aumento de AST	38	7	17	0
Aumento de ALT	37	7	15	0.4
Aumento de lipasa	34	13	9	0.8
Hiponatremia	32	8	21	2.9
Aumento de fosfatasa alcalina	31	3.1	12	0
Hiperpotasemia	30	4.1	16	0.7
Hipocalcemia	28	0	16	0
Aumento de amilasa	26	5	13	0.9
Aumento de creatinina	20	0.3	20	0.4
Hematología				
Linfopenia	43	8	57	14
Anemia	43	2.4	75	15

^a La incidencia de cada prueba se basa en el número de pacientes que tuvieron disponible una medición de laboratorio basal y al menos una durante el estudio: grupo de OPDIVO e ipilimumab (rango: 109 a 297 pacientes) v grupo de quimioterapia (rango: 90 a 276 pacientes).

Carcinoma de Células Renales Avanzado

Primera Línea en Carcinoma de Células Renales CHECKMATE-214

La seguridad de nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab se evaluó en el CHECKMATE-214, un estudio randomizado, abierto, en 1082 pacientes con RCC avanzado no tratado previamente, que recibieron nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg durante 60 minutos con ipilimumab 1 mg/kg por vía intravenosa cada 3 semanas por 4 dosis, seguido de nivolumab (Opdivo®) como monoterapia en una dosis de 3 mg/kg por infusión intravenosa cada 2 semanas (n=547) o sunitinib 50 mg administrado por vía oral diariamente durante las primeras 4 semanas de un ciclo de 6 semanas (n=535) [véase Estudios Clínicos]. La mediana de la duración del tratamiento fue de 7.9 meses (rango: 1 día a 21.4+ meses) en pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab, y de 7.8 meses (rango: 1 día a 20.2+ meses) en pacientes tratados con sunitinib. En este estudio, el 57% de los pacientes de la rama de nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab estuvieron expuestos al tratamiento durante >6 meses, y el 38% de los pacientes estuvieron expuestos al tratamiento durante >1 año.

Se produjeron reacciones adversas serias en el 59% de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab. La terapia del estudio fue discontinuada por reacciones adversas en el 31% de los pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab. El 54% de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab tuvieron una interrupción de la dosis por una reacción adversa.

Las reacciones adversas serias más frecuentes reportadas en $\geq 2\%$ de los pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®) más ipilimumab fueron diarrea, pirexia, neumonía, neumonitis, hipofisitis, lesión renal aguda, disnea, insuficiencia suprarrenal y colitis; en pacientes tratados con sunitinib, fueron neumonía, derrame pleural y disnea.

Las reacciones adversas más comunes (reportadas en $\geq 20\%$ de los pacientes) fueron fatiga, erupción cutánea, diarrea, dolor musculoesquelético, prurito, náuseas, tos, pirexia, artralgia y disminución del apetito. Las anormalidades de laboratorio más comunes que empeoraron en comparación con la condición basal en $\geq 30\%$ de los pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab incluyen aumento de lipasa, anemia, aumento de creatinina, aumento de ALT, aumento de AST, hiponatremia, aumento de amilasa y linfopenia.

Las Tablas 23 y 24 sintetizan las reacciones adversas y anormalidades de laboratorio, respectivamente, que se produjeron en $>15\%$ de los pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab en el CHECKMATE-214.

Tabla 23: Reacciones Adversas en $>15\%$ de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) más ipilimumab - CHECKMATE-214

Reacción Adversa	OPDIVO más Ipilimumab (n=547)		Sunitinib (n=535)	
	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)
Reacción Adversa	99	65	99	76
Generales				
Fatiga ^a	58	8	69	13
Pirexia	25	0.7	17	0.6
Edema ^b	16	0.5	17	0.6
Piel y Tejido Subcutáneo				
Erupción ^c	39	3.7	25	1.1
Prurito/prurito generalizado	33	0.5	11	0
Gastrointestinales				
Diarrea	38	4.6	58	6
Náuseas	30	2.0	43	1.5
Vómitos	20	0.9	28	2.1
Dolor abdominal	19	1.6	24	1.9
Estreñimiento	17	0.4	18	0
Musculoesqueléticos y Tejido Conectivo				
Dolor musculoesquelético ^d	37	4.0	40	2.6
Artralgia	23	1.3	16	0
Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos				
Tos/tos productiva	28	0.2	25	0.4
Disnea/disnea de esfuerzo	20	2.4	21	2.1
Metabolismo y Nutrición				
Disminución del apetito	21	1.8	29	0.9
Sistema Nervioso				
Cefalea	19	0.9	23	0.9
Endocrinos				
Hipotiroidismo	18	0.4	27	0.2

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4.

^a Incluye astenia.

^b Incluye edema periférico e inflamación periférica.

^c Incluye dermatitis descrita como acneiforme, bullosa y exfoliativa, erupción medicamentosa, erupción descrita como exfoliativa, eritematosa, folicular, generalizada, macular, máculopapular, papular, prurítica y pustular, y erupción fija por medicamento.

^d Incluye dolor de espalda, dolor óseo, dolor de pecho musculoesquelético, malestar musculoesquelético, mialgia, dolor de cuello, dolor de extremidades y dolor espinal.

Tabla 24: Valores de laboratorio de Grado 1-4 que empeoraron desde el valor basal^a en >15% de los pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®) más ipilimumab - CHECKMATE-214

Anormalidad de Laboratorio	Cohorte de OPDIVO más Ipilimumab		Sunitinib	
	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)
Química				
Aumento de lipasa	48	20	51	20
Aumento de creatinina	42	2.1	46	1.7
Aumento de ALT	41	7	44	2.7
Aumento de AST	40	4.8	60	2.1
Aumento de amilasa	39	12	33	7
Hiponatremia	39	10	36	7
Aumento de fosfatasa alcalina	29	2.0	32	1.0
Hiperpotasemia	29	2.4	28	2.9
Hipocalcemia	21	0.4	35	0.6
Hipomagnesemia	16	0.4	26	1.6
Hematology				
Anemia	43	3.0	64	9
Lymphopenia	36	5	63	14

^a La incidencia de cada análisis se basa en el número de pacientes que tenían disponible una medición de laboratorio basal y al menos una medición de laboratorio durante el estudio: grupo de OPDIVO más ipilimumab (rango: 490 a 538 pacientes) y grupo de sunitinib (rango: 485 a 523 pacientes).

Además, entre los pacientes con TSH \leq ULN en condición basal, una menor proporción de pacientes experimentó una elevación de TSH emergente del tratamiento >ULN en el grupo de nivolumab (Opdivo®) más ipilimumab en comparación con el grupo de sunitinib (31% y 61%, respectivamente).

CHECKMATE-9ER

La seguridad de nivolumab (Opdivo®) con cabozantinib fue evaluada en el CHECKMATE-9ER, un estudio aleatorizado, de etiqueta abierta, en pacientes con RCC avanzado sin tratamiento previo. Los pacientes recibieron nivolumab (Opdivo®) 240 mg durante 30 minutos cada 2 semanas con cabozantinib 40 mg por vía oral una vez al día (n=320) o sunitinib 50 mg al día, administrado por vía oral durante 4 semanas de tratamiento seguidas por 2 semanas sin tratamiento (n=320) [véase Estudios Clínicos]. Cabozantinib podía interrumpirse o reducirse a 20 mg por día o 20 mg día por medio. La mediana de la duración del tratamiento fue de 14 meses (rango: 0.2 a 27 meses) en pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®) y cabozantinib. En este ensayo, el 82% de los pacientes en el brazo de nivolumab (Opdivo®) y cabozantinib estuvieron expuestos al tratamiento durante más de 6 meses, y el 60% de los pacientes estuvieron expuestos al tratamiento durante más de un año.

Se presentaron reacciones adversas serias en el 48% de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) y cabozantinib. Las reacciones adversas serias más frecuentes (\geq 2%) fueron diarrea, neumonía, neumonitis, embolia pulmonar, infección del tracto urinario e hiponatremia. Se presentaron perforaciones intestinales mortales en 3 (0.9%) pacientes.

Se produjeron reacciones adversas que condujeron a la discontinuación de nivolumab (Opdivo®) o cabozantinib en el 20% de los pacientes: 7% con nivolumab (Opdivo®) solamente, 8% con cabozantinib solamente y 6% con ambos fármacos debido a la misma reacción adversa al mismo tiempo. Se produjeron reacciones adversas que condujeron a la interrupción o reducción de dosis de nivolumab (Opdivo®) o cabozantinib en el 83% de los pacientes: 3% con nivolumab (Opdivo®) solamente, 46% con cabozantinib solamente y 21% con ambos fármacos debido a la misma reacción adversa al mismo tiempo, y 6% con ambos fármacos secuencialmente.

Las reacciones adversas más comunes reportadas en $\geq 20\%$ de los pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®) y cabozantinib fueron diarrea, fatiga, hepatotoxicidad, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, estomatitis, erupción cutánea, hipertensión, hipotiroidismo, dolor musculoesquelético, disminución del apetito, náuseas, disgeusia, dolor abdominal, tos e infección del tracto respiratorio superior.

Las Tablas 25 y 26 resumen las reacciones adversas y anormalidades de laboratorio en el estudio CHECKMATE-9ER.

Tabla 25: Reacciones adversas en $>15\%$ de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) y cabozantinib - CHECKMATE-9ER

Reacción adversa	OPDIVO y cabozantinib (n=320)		Sunitinib (n=320)	
	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)
Gastrointestinales				
Diarrea	64	7	47	4.4
Náusea	27	0.6	31	0.3
Dolor abdominal ^l	22	1.9	15	0.3
Vómito	17	1.9	21	0.3
Dispepsia ^h	15	0	22	0.3
Generales				
Fatiga ^a	51	8	50	8
Hepatobiliares				
Hepatotoxicidad ^d	44	11	26	5
Piel y tejido subcutáneo				
Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar	40	8	41	8
Estomatitis ^c	37	3.4	46	4.4
Erupción cutánea ^f	36	3.1	14	0
Prurito	19	0.3	4.4	0
Vasculares				
Hipertensión ^g	36	13	39	14
Endocrinas				
Hipotiroidismo ^b	34	0.3	30	0.3
Musculoesqueléticas y del tejido conectivo				
Dolor musculoesquelético ⁱ	33	3.8	29	3.1
Artralgia	18	0.3	9	0.3
Metabolismo y nutrición				
Disminución del apetito	28	1.9	20	1.3
Sistema nervioso				
Disgeusia	24	0	22	0
Cefalea	16	0	12	0.6
Respiratorias, torácicas y mediastínicas				
Tos ^j	20	0.3	17	0
Difonía	17	0.3	3.4	0
Infecciones e infestaciones				
Infección del tracto respiratorio superior ^k	20	0.3	8	0.3

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4.

^a Incluye malestar abdominal, dolor abdominal inferior y dolor abdominal superior.

^b Incluye enfermedad de reflujo gastroesofágico.

^c Incluye astenia.

^d Incluye hepatotoxicidad, aumento de ALT, aumento de AST, aumento de fosfatasa alcalina en sangre, aumento de gamma-glutamil transferasa, hepatitis autoinmune, aumento de bilirrubina en sangre, lesión hepática inducida por el fármaco, aumento de enzimas hepáticas, hepatitis, hiperbilirrubinemia, aumento en las pruebas de la función hepática, anomalías en las pruebas de la función hepática, aumento de transaminasas e insuficiencia hepática.

^e Incluye inflamación de la mucosa, aftas y ulceraciones orales.

^f Incluye dermatitis, dermatitis acneiforme, dermatitis bullosa, erupción exfoliativa, erupción eritematosa, erupción folicular, erupción macular, erupción máculopapular, erupción papular y erupción prurítica.

^g Incluye aumento de la presión arterial y aumento de la presión arterial sistólica.

^h Incluye hipotiroidismo primario.

ⁱ Incluye dolor de espalda, dolor óseo, dolor musculoesquelético en el pecho, malestar musculoesquelético, mialgia, dolor de cuello, dolor de extremidades y dolor espinal.

^j Incluye tos productiva.

^k Incluye nasofaringitis, faringitis y rinitis.

Tabla 26: Valores de laboratorio que empeoraron desde la condición basal a en >20% de los pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®) y cabozantinib - CHECKMATE-9ER

Anormalidad de laboratorio	OPDIVO y cabozantinib		Sunitinib	
	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)
Química				
Aumento de ALT	79	9.8	39	3.5
Aumento de AST	77	7.9	57	2.6
Hipofosfatemia	69	28	48	10
Hipocalcemia	54	1.9	24	0.6
Hipomagnesemia	47	1.3	25	0.3
Hiperglucemia	44	3.5	44	1.7
Hiponatremia	43	11	36	12
Aumento de lipasa	41	14	38	13
Aumento de amilasa	41	10	28	6
Aumento de fosfatasa alcalina	41	2.8	37	1.6
Aumento de creatinina	39	1.3	42	0.6
Hiperpotasemia	35	4.7	27	1
Hipoglucemia	26	0.8	14	0.4
Hematología				
Linfopenia	42	6.6	45	10
Trombocitopenia	41	0.3	70	9.7
Anemia	37	2.5	61	4.8
Leucopenia	37	0.3	66	5.1
Neutropenia	35	3.2	67	12

^a La incidencia de cada prueba se basa en el número de pacientes que tuvieron disponible una medición basal de laboratorios y al menos una medición adicional disponible durante el estudio: grupo de OPDIVO y cabozantinib (rango: 170 a 317 pacientes) y grupo de sunitinib (rango: 173 a 311 pacientes).

Carcinoma de Células Renales Tratado Previamente **CHECKMATE-025**

La seguridad de nivolumab (Opdivo®) fue evaluada en el CHECKMATE-025, un ensayo randomizado, de diseño abierto, en 803 pacientes con RCC avanzado que habían experimentado progresión de la enfermedad durante o después de al menos un régimen de tratamiento anti-angiogénico recibieron nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg durante 60 minutos por infusión intravenosa cada 2 semanas (n=406) o everolimus 10 mg/kg diariamente (n=397) [véase Estudios Clínicos]. La mediana de la duración del tratamiento fue de 5.5 meses (rango: 1 día a 29.6+ meses) en pacientes tratados con OPDIVO y de 3.7 meses (rango: 6 días a 25.7+ meses) en pacientes tratados con everolimus.

La tasa de mortalidad durante el tratamiento o dentro de los 30 días posteriores a la última dosis fue del 4.7% en la rama de nivolumab (Opdivo®). Se produjeron reacciones adversas serias en el 47% de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®). La terapia del estudio fue discontinuada por reacciones adversas en el 16% de los pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®). El 44% de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) tuvieron una interrupción de la dosis por una reacción adversa.

Las reacciones adversas más frecuentes en al menos el 2% de los pacientes fueron lesión renal aguda, derrame pleural, neumonía, diarrea e hipercalcemia. Las reacciones adversas más comunes (≥20%) fueron fatiga, tos, náuseas, erupción, disnea, diarrea, estreñimiento, disminución del apetito, dolor de espalda y artralgia. Las anomalías de laboratorio más comunes que empeoraron en comparación con la condición basal en ≥30% de los pacientes incluyen aumento de creatinina, linfopenia, anemia, aumento de AST, aumento

de fosfatasa alcalina, hiponatremia, aumento de triglicéridos e hiperpotasemia. Además, entre los pacientes con TSH <ULN en condición basal, una mayor proporción de pacientes experimentó una elevación emergente del tratamiento de TSH >ULN en el grupo nivolumab (Opdivo®) en comparación con el grupo de everolimus (26% y 14%, respectivamente).

Las Tablas 27 y 28 sintetizan las reacciones adversas y anomalías de laboratorio, respectivamente, en el CHECKMATE-025.

Tabla 27: Reacciones adversas de Grado 1-4 en >15% de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) - CHECKMATE-025

Reacción adversa	OPDIVO (n=406)		Everolimus (n=397)	
	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)
Reacción adversa	98	56	96	62
Generales				
Fatiga ^a	56	6	57	7
Pirexia	17	0.7	20	0.8
Respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Tos/tos productiva	34	0	38	0.5
Disnea/disnea de esfuerzo	27	3.0	31	2.0
Infección respiratoria superior ^b	18	0	11	0
Gastrointestinales				
Náuseas	28	0.5	29	1
Diarrea ^c	25	2.2	32	1.8
Estreñimiento	23	0.5	18	0.5
Vómitos	16	0.5	16	0.5
Piel y tejido subcutáneo				
Erupción ^d	28	1.5	36	1.0
Prurito/prurito generalizado	19	0	14	0
Metabolismo y nutrición				
Disminución del apetito	23	1.2	30	1.5
Musculoesqueléticos y del tejido conectivo				
Artralgia	20	1.0	14	0.5
Dolor de espalda	21	3.4	16	2.8

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4.

^a Incluye astenia, disminución de la actividad, fatiga y malestar.

^b Incluye nasofaringitis, faringitis, rinitis e infección de vías respiratorias superiores de origen viral (URI).

^c Incluye colitis, enterocolitis y gastroenteritis.

^d Incluye dermatitis, dermatitis acneiforme, erupción eritematosa, erupción generalizada, erupción macular, erupción máculopapular, erupción papular, erupción prurítica, eritema multiforme y eritema.

Otras reacciones adversas clínicamente importantes en el CHECKMATE-025 fueron las siguientes:

Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración: edema periférico/edema

Trastornos gastrointestinales: dolor/malestar abdominal

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: dolor de extremidades, dolor musculoesquelético

Trastornos del sistema nerviosos: cefalea/migraña, neuropatía periférica

Investigaciones: descenso de peso

Trastornos dérmicos: Palmo-plantar eritrodisestesia

Tabla 28: Valores de laboratorio de Grado 1-4 de empeoramiento respecto del nivel basal^a en >15% de los pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®) - CHECKMATE-025

Anormalidad de laboratorio	OPDIVO		Everolimus	
	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)
Hematología				
Linfopenia	42	6	53	11
Anemia	39	8	69	16
Química				
Aumento de creatinina	42	2.0	45	1.6
Aumento de AST	33	2.8	39	1.6
Aumento de fosfatasa alcalina	32	2.3	32	0.8
Hiponatremia	32	7	26	6
Hiperpotasemia	30	4.0	20	2.1
Hipocalcemia	23	0.9	26	1.3
Aumento de ALT	22	3.2	31	0.8
Hipercalemia	19	3.2	6	0.3
Lípidos				
Aumento de triglicéridos	32	1.5	67	11
Aumento de colesterol	21	0.3	55	1.4

^a La incidencia de cada análisis se basa en el número de pacientes que tenían disponible una medición de laboratorio basal y al menos una medición de laboratorio durante el estudio: grupo de OPDIVO (rango: 259 a 401 pacientes) y grupo de everolimus (rango: 257 a 376 pacientes).

Linfoma de Hodgkin Clásico

La seguridad de nivolumab (Opdivo®) fue evaluada en 266 pacientes adultos con cHL (243 pacientes en el CHECKMATE-205 y 23 pacientes en el CHECKMATE-039) [véase Estudios Clínicos]. Los pacientes recibieron OPDIVO 3 mg/kg como infusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas hasta la progresión de la enfermedad, el máximo beneficio clínico o una toxicidad inaceptable.

La mediana de la edad fue de 34 años (rango: 18 a 72), el 98% de los pacientes habían recibido HSCT autólogo, ninguno había recibido HSCT alogénico, y el 74% había recibido brentuximab vedotina. La mediana del número de regímenes sistémicos previos fue 4 (rango: 2 a 15). Los pacientes recibieron una mediana de 23 dosis (ciclos) de nivolumab (Opdivo®) (rango: 1 a 48), con una mediana de la duración de la terapia de 11 meses (rango: 0 a 23 meses).

Once pacientes murieron por causas no relacionadas a la progresión de la enfermedad: 3 por reacciones adversas dentro de los 30 días posteriores a la última dosis de nivolumab, 2 por infección de 8 a 9 meses después de completar nivolumab, y 6 por complicaciones del HSCT alogénico. Se produjeron reacciones adversas serias en el 26% de los pacientes. Se produjeron retrasos de la dosis por reacciones adversas en el 34% de los pacientes. OPDIVO se suspendió debido a reacciones adversas en el 7% de los pacientes.

Las reacciones adversas serias más frecuentes informadas en ≥1% de los pacientes fueron neumonía, reacciones relacionadas con la infusión, pirexia, colitis o diarrea, derrame pleural, neumonitis y erupción cutánea. Las reacciones adversas más comunes (≥20%)

entre todos los pacientes fueron infección del tracto respiratorio superior, fatiga, tos, diarrea, pirexia, dolor musculoesquelético, erupción cutánea, náuseas y prurito.

Las Tablas 29 y 30 sintetizan las reacciones adversas y anomalías de laboratorio, respectivamente, en el CHECKMATE-205 y el CHECKMATE-039.

Tabla 29: Reacciones Adversas que ocurrieron en $\geq 10\%$ de los pacientes con cHL - CHECKMATE-205 y CHECKMATE-039

Reacción Adversa ^a	OPDIVO (n=266)	
	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)
Infecciones		
Infección del tracto respiratorio superior ^b	44	0.8
Neumonía bronconeumonía ^c	13	3.8
Congestión nasal	11	0
Generales		
Fatiga ^d	39	1.9
Pirexia	29	<1
Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos		
Tos/tos productiva	36	0
Disea/disea de esfuerzo	15	1.5
Gastrointestinales		
Diarrea ^e	33	1.5
Náuseas	20	0
Vómitos	19	<1
Dolor abdominal ^f	16	<1
Estreñimiento	14	0.4
Musculoesqueléticos y Tejido Conectivo		
Dolor musculoesquelético ^g	26	1.1
Artralgia	16	<1
Piel y Tejido Subcutáneo		
Erupción ^h	24	1.5
Prurito	20	0
Sistema Nervioso		
Cefalea	17	<1
Neuropatía periférica ⁱ	12	<1
Lesiones, Intoxicación y Complicaciones de los Procedimientos		
Reacción relacionada con la infusión	14	<1
Endocrinos		
Hipotiroidismo/tiroiditis	12	0

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4.

^a Incluye eventos que ocurrieron hasta 30 días después de la última dosis de nivolumab, independientemente de la causalidad. Luego de una reacción adversa mediada por la respuesta inmune, se incluyeron las reacciones que le siguieron a la reinstauración de nivolumab si se produjeron hasta 30 días después de completado el régimen inicial de nivolumab.

^b Incluye nasofaringitis, faringitis, rinitis y sinusitis.

^c Incluye neumonía bacteriana, neumonía micoplásmica y neumonía por *Pneumocystis jirovecii*.

^d Incluye astenia.

^e Incluye colitis.

^f Incluye malestar abdominal y dolor abdominal superior.

^g Incluye dolor de espalda, dolor óseo, dolor de pecho musculoesquelético, malestar musculoesquelético, mialgia, dolor de cuello y dolor de extremidades.

^h Incluye dermatitis, dermatitis acneiforme, dermatitis exfoliativa, y erupción descrita como macular, papular, máculopapular, prurítica, exfoliativa o acneiforme.

ⁱ Incluye hiperestesia, hipoestesia, parestesia, disestesia, neuropatía motriz periférica, neuropatía sensorial periférica y polineuropatía. Estos números son específicos para eventos emergentes del tratamiento.

Información adicional sobre reacciones adversas clínicamente importantes:

Neumonitis mediada por la respuesta inmune: En los ensayos CHECKMATE-205 y CHECKMATE-039, se produjo neumonitis, incluida enfermedad pulmonar intersticial, en el

242

Acta No. 05 de 2025 SEMPB Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

6.0% (16/266) de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®). Se produjo neumonitis mediada por la respuesta inmune en el 4.9% (13/266) de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) (un caso de Grado 3 y doce casos de Grado 2). La mediana del tiempo hasta su presentación fue de 4.5 meses (rango: 5 días a 12 meses). Los trece pacientes recibieron corticosteroides sistémicos, y se observó la resolución en doce de ellos. Cuatro pacientes discontinuaron permanentemente nivolumab (Opdivo®) debido a neumonitis. Ocho pacientes continuaron nivolumab (Opdivo®) (tres después de un retraso de la dosis), de los cuales dos presentaron recurrencia de la neumonitis.

Neuropatía periférica: Se reportó neuropatía periférica emergente del tratamiento en el 12% (31/266) de todos los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®). Veintiocho pacientes (11%) tuvieron neuropatía periférica de nuevo inicio, y 3 pacientes tuvieron empeoramiento de la neuropatía desde la condición basal. La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 50 días (rango: 1 a 309 días).

Complicaciones del HSCT Alogénico tras nivolumab (Opdivo®):

De los 17 pacientes con cHL de los ensayos CHECKMATE-205 y CHECKMATE-039 que se sometieron a un HSCT alogénico después del tratamiento con nivolumab (Opdivo®), 6 pacientes (35%) murieron por complicaciones relacionadas con el trasplante. Se produjeron cinco muertes en el contexto de GVHD severa (Grado 3 a 4) o refractaria. Se produjo GVHD hiperaguda en 2 pacientes (12%), y se reportó GVHD de Grado 3 o superior en 5 pacientes (29%). Se produjo VOD hepática en 1 paciente, que recibió HSCT alogénico acondicionado de intensidad reducida y falleció por GVHD y falla multiorgánica.

La Tabla 30 sintetiza las anormalidades de laboratorio en pacientes con cHL. Las anormalidades de laboratorio emergentes del tratamiento más frecuentes ($\geq 20\%$) incluyeron citopenias, anormalidades de la función hepática y aumento de lipasa. Otros hallazgos comunes ($\geq 10\%$) incluyeron aumento de creatinina, anormalidades electrolíticas y aumento de amilasa.

Tabla 30: Anormalidades de laboratorio que empeoraron desde la condición basal a en $\geq 10\%$ de los pacientes CHECKMATE-205 y CHECKMATE-039

Anormalidad de Laboratorio	OPDIVO ^a (n=266)	
	Todos los Grados (%) ^b	Grados 3-4 (%) ^b
Hematología		
Leucopenia	38	4.5
Neutropenia	37	5
Trombocitopenia	37	3.0
Linfopenia	32	11
Anemia	26	2.6
Química^c		
Aumento de AST	33	2.6
Aumento de ALT	31	3.4
Aumento de lipasa	22	9
Aumento de fosfatasa alcalina	20	1.5
Hiponatremia	20	1.1
Hipopotasemia	16	1.9
Aumento de creatinina	16	<1
Hipocalcemia	15	<1
Hiperpotasemia	15	1.5
Hipomagnesemia	14	<1
Aumento de amilasa	13	1.5
Aumento de bilirrubina	11	1.5

^a La incidencia de cada prueba se basa en el número de pacientes que tuvieron una medición de laboratorio basal y al menos una medición de laboratorio durante el estudio: rango: 203 a 266 pacientes.

^b Incluye eventos que ocurrieron hasta 30 días después de la última dosis de nivolumab. Luego de una reacción adversa mediada por la respuesta inmune, se incluyeron las reacciones que le siguieron a la reinstauración de nivolumab si se produjeron dentro de los 30 días de completado el régimen inicial de nivolumab.

^c Además, en la población de seguridad, se reportó hiperglucemia en ayunas (todas de Grado 1-2) en 27 de 69 (39%) pacientes evaluables e hipoglucemia en ayunas (todas de Grado 1-2) en 11 de 69 (16%).

Carcinoma de Células Escamosas de Cabeza y Cuello

La seguridad de nivolumab (Opdivo®) fue evaluada en el CHECKMATE-141, un ensayo randomizado, con control activo, abierto, multicéntrico, en pacientes con SCCHN recurrente o metastásico y progresión durante o dentro de los 6 meses después de haber recibido una terapia previa basada en platino [véase Estudios Clínicos].

El ensayo excluyó a pacientes con enfermedad autoinmune activa, afecciones médicas que requirieran inmunosupresión sistémica, o carcinoma recurrente o metastásico de nasofaringe, carcinoma de células escamosas de histología primaria desconocida, de glándulas salivales o de histologías no escamosas (por ejemplo, melanoma de mucosa). Los pacientes recibieron nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg por infusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas (n=236) o un agente a elección del investigador de cetuximab (dosis inicial intravenosa de 400 mg/m², seguida por 250 mg/m² semanalmente), o metotrexato (40 a 60 mg/m² por vía intravenosa semanalmente), o docetaxel (30 a 40 mg/m² por vía intravenosa semanalmente). La mediana de la duración de la exposición a nivolumab fue de 1.9 meses (rango: 1 día a 16.1+ meses) en pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®). En este ensayo, el 18% de los pacientes recibieron nivolumab (Opdivo®) durante >6 meses y el 2.5% de los pacientes recibieron nivolumab (Opdivo®) durante >1 año.

La mediana de la edad de todos los pacientes randomizados fue de 60 años (rango: 28 a 83); el 28% de los pacientes del grupo de nivolumab (Opdivo®) tenían ≥65 años de edad, y

el 37% del grupo comparador tenían ≥ 65 años de edad; el 83% eran de sexo masculino, y el 83% blancos, el 12% asiáticos y el 4% negros. El estado funcional ECOG en condición basal fue 0 (20%) o 1 (78%); el 45% de los pacientes recibieron una sola línea de terapia sistémica previa, mientras que el 55% restante de los pacientes recibieron dos o más líneas de terapia previas, y el 90% recibió radioterapia previa.

Se produjeron reacciones adversas serias en el 49% de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®). Nivolumab (Opdivo®) fue discontinuado en el 14% de los pacientes y fue demorado en el 24% de los pacientes por una reacción adversa. Las reacciones adversas y anormalidades de laboratorio ocurridas en pacientes con SCCHN generalmente fueron similares a las ocurridas en pacientes con melanoma y NSCLC.

Las reacciones adversas serias más frecuentes reportadas en $\geq 2\%$ de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) fueron neumonía, disnea, insuficiencia respiratoria, infección de las vías respiratorias y septicemia. Las reacciones adversas más comunes ocurridas en $>10\%$ de los pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®) y con mayor incidencia que con el agente a elección del investigador fueron tos y disnea.

Las anormalidades de laboratorio más comunes ocurridas en $\geq 10\%$ de los pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®) y con mayor incidencia que con el agente a elección del investigador fueron aumento de fosfatasa alcalina, aumento de amilasa, hipercalcemia, hiperpotasemia y aumento de TSH.

Carcinoma Urotelial

Tratamiento adyuvante del carcinoma urotelial

La seguridad de nivolumab (Opdivo®) se evaluó en el CHECKMATE-274, un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, de nivolumab (Opdivo®) adyuvante versus placebo en pacientes adultos que se sometieron a resección radical del UC originado en la vejiga o el tracto urinario superior (pelvis renal o uréter) y presentaron alto riesgo de recurrencia [véase Estudios Clínicos]. Los pacientes recibieron nivolumab (Opdivo®) 240 mg por infusión intravenosa durante 30 minutos cada 2 semanas (n=351) o placebo (n=348) hasta la recurrencia o toxicidad inaceptable durante un máximo de 1 año. La mediana de duración del tratamiento con nivolumab (Opdivo®) fue de 8.8 meses (rango: 0 a 12.5).

Se produjeron reacciones adversas serias en el 30% de los pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®). La reacción adversa sería más frecuente notificada en $\geq 2\%$ de los pacientes fue la infección del tracto urinario. Se produjeron reacciones adversas mortales en el 1% de los pacientes, que incluyeron eventos de neumonitis (0.6%). Nivolumab (Opdivo®) se discontinuó por reacciones adversas en el 18% de los pacientes. Nivolumab (Opdivo®) se retrasó por reacciones adversas en el 33% de los pacientes.

Las reacciones adversas más frecuentes (notificadas en $\geq 20\%$ de los pacientes) fueron erupción cutánea, fatiga, diarrea, prurito, dolor musculoesquelético e infección del tracto urinario.

Las Tablas 31 y 32 resumen las reacciones adversas y anormalidades de laboratorio, respectivamente, en el ensayo CHECKMATE-274.

Tabla 31: Reacciones adversas reportadas en $\geq 10\%$ de los pacientes - CHECKMATE-274

Reacción adversa	OPDIVO (n=351)		Placebo (n=348)	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Piel y tejido subcutáneo				
Erupción dérmica ^a	36	1.7	19	0.3
Prurito	30	0	16	0
Generales				
Fatiga / astenia	36	1.1	32	0.3
Pirexia	10	0.3	10	0.3
Gastrointestinales				
Diarrea ^b	30	2.8	27	1.7
Náusea	16	0.6	13	0
Dolor abdominal ^c	15	0.9	15	0.6
Constipación	13	0.3	15	0.3
Musculoesqueléticas y del tejido conectivo				
Dolor musculoesquelético ^d	28	0.6	24	0.9
Artralgia	11	0.3	13	0
Infecciones				
Infección del tracto urinario ^e	22	6	23	9
Infección del tracto respiratorio superior ^f	16	0.3	16	0.6
Endocrinas				
Hipertiroidismo	11	0	1.1	0
Hipotiroidismo	11	0	2.3	0
Trastornos renales y urinarios				
Falla renal ^g	17	1.7	16	0.9
Respiratorias, torácicas y mediastínicas				
Tos ^h	14	0	11	0
Disnea ⁱ	11	0.3	6	0.3
Metabolismo y nutrición				
Disminución del apetito	13	0.9	7	0.3
Trastornos del sistema nervioso				
Mareos ^j	11	0.3	9	0
Hepatobiliares				
Hepatitis ^k	11	4	8	0.6

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4.

a Incluye acné, ampollas, dermatitis, dermatitis acneiforme, dermatitis alérgica, dermatitis contacto, eccema, eccema asteatótico, eccema numular, eritema, eritema multiforme, liquen escleroso, queratosis liquenoide, penfigoide, reacción de fotosensibilidad, trastorno de pigmentación, psoriasis, erupción cutánea, erupción eritematosa, erupción macular, erupción máculopapular, erupción papular, erupción pruriginosa, rosácea, exfoliación cutánea, lesión cutánea, reacción cutánea, erupción cutánea tóxica y urticaria.

b Incluye colitis, colitis microscópica, diarrea, duodenitis, enteritis y enterocolitis inmunomediada.

c Incluye dolor abdominal, malestar abdominal, sensibilidad abdominal, y dolor abdominal superior e inferior.

d Incluye dolor musculoesquelético, dolor de espalda, dolor óseo, dolor torácico musculoesquelético, malestar musculoesquelético, mialgia, dolor de cuello, dolor en las extremidades y dolor de columna.

e Incluye cistitis, infección del tracto urinario por *escherichia*, pielonefritis, pielonefritis aguda, pielonefritis crónica, uretritis, infección del tracto urinario, infección bacteriana del tracto urinario, infección estafilocócica del tracto urinario y urosepsis.

f Incluye infección del tracto respiratorio superior, nasofaringitis, faringitis y rinitis.

g Incluye lesión renal aguda, nefritis autoinmune, aumento de creatinina en sangre, disminución de la tasa de filtración glomerular, nefritis inmunomediada, nefritis, insuficiencia renal y deterioro renal.

h Incluye tos, tos productiva y síndrome de tos de las vías respiratorias superiores.

i Incluye disnea y disnea de esfuerzo.

j Incluye mareos, mareos posturales y vértigo.

k Incluye aumento de aspartato aminotransferasa, aumento de alanina aminotransferasa, aumento de bilirrubina en sangre, colangitis, daño hepático inducido por fármacos, insuficiencia hepática, función hepática anormal

Tabla 32: Anormalidades de laboratorio que empeoraron desde la condición basal^a en ≥10% de los pacientes - CHECKMATE-274

Anormalidad de laboratorio	OPDIVO (n=351)		Placebo (n=348)	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Química				
Aumento de creatinina	36	1.7	36	2.6
Aumento de amilasa	34	8	23	3.2
Aumento de lipasa	33	12	31	10
Hiperpotasemia	32	5	30	6
Aumento de fosfatasa alcalina	24	2.3	15	0.6
Aumento de AST	24	3.5	16	0.9
Aumento de ALT	23	2.9	15	0.6
Hiponatremia	22	4.1	17	1.8
Hipocalcemia	17	1.2	11	0.9
Hipomagnesemia	16	0	9	0
Hipercalcemia	12	0.3	8	0.3
Hematología				
Linfopenia	33	2.9	27	1.5
Anemia	30	1.4	28	0.9
Neutropenia	11	0.6	10	0.3

a La incidencia de cada análisis se basa en el número de pacientes que tuvieron disponible una medición de laboratorio en condición basal y al menos una durante el estudio: grupo de OPDIVO (rango: 322 a 348 pacientes) y grupo de placebo (rango: 312 a 341 pacientes).

Cáncer Colorrectal Metastásico MSI-H o dMMR

La seguridad de nivolumab (Opdivo®) administrado como monoterapia o en combinación con ipilimumab se evaluó en el CHECKMATE-142, un ensayo multicéntrico, no randomizado, de múltiples cohortes paralelas, abierto [véase Estudios Clínicos]. En el CHECKMATE-142, 74 pacientes con mCRC recibieron nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg por infusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad intolerable, y 119 pacientes con mCRC recibieron nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg e ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas por 4 dosis, luego nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg cada 2 semanas hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable.

En la cohorte de nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab, se produjeron reacciones adversas serias en el 47% de los pacientes. El tratamiento fue discontinuado en el 13% de los pacientes, y demorado en el 45% de los pacientes por una reacción adversa. Las

247

Acta No. 05 de 2025 SEMPB Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

reacciones adversas serias más frecuentes reportadas en $\geq 2\%$ de los pacientes fueron colitis/diarrea, eventos hepáticos, dolor abdominal, lesión renal aguda, pirexia y deshidratación. Las reacciones adversas más frecuentes (reportadas en $\geq 20\%$ de los pacientes) fueron fatiga, diarrea, pirexia, dolor musculoesquelético, dolor abdominal, prurito, náuseas, erupción, disminución del apetito y vómitos.

Las Tablas 33 y 34 sintetizan las reacciones adversas y anormalidades de laboratorio, respectivamente, en el CHECKMATE-142. En función del diseño del CHECKMATE-142, los datos a continuación no se pueden utilizar para identificar diferencias estadísticamente significativas entre las dos cohortes resumidas a continuación para cualquier reacción adversa.

Tabla 33: Reacciones Adversas que ocurrieron en $\geq 10\%$ de los pacientes - CHECKMATE-142

Reacción Adversa	OPDIVO (n=74)		OPDIVO más Ipilimumab (n=119)	
	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)
Generales				
Fatiga ^a	54	5	49	6
Pirexia	24	0	36	0
Edema ^b	12	0	7	0
Gastrointestinales				
Diarrea	43	2.7	45	3.4
Dolor abdominal ^c	34	2.7	30	5
Náuseas	34	1.4	26	0.8
Vómitos	28	4.1	20	1.7
Constipación	20	0	15	0
Musculoesqueléticos y Tejido Conectivo				
Dolor musculoesquelético ^d	28	1.4	36	3.4
Artralgia	19	0	14	0.8
Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos				
Tos	26	0	19	0.8
Disnea	8	1	13	1.7
Piel y Tejido Subcutáneo				
Erupción ^e	23	1.4	25	4.2
Prurito	19	0	28	1.7
Piel seca	7	0	11	0
Infecciones				
Infección del tracto respiratorio superior ^f	20	0	9	0
Endocrinos				
Hiperglucemia	19	2.7	6	1
Hipotiroidismo	5	0	14	0.8
Hipertiroidismo	4	0	12	0
Sistema Nervioso				
Cefalea	16	0	17	1.7
Mareos	14	0	11	0
Metabolismo y Nutrición				
Disminución del apetito	14	1.4	20	1.7
Trastornos psiquiátricos				
Insomnio	9	0	13	0.8
Investigaciones				
Descenso de peso	8	0	10	0

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4.

^a Incluye astenia.

^b Incluye edema periférico e inflamación periférica.

^c Incluye dolor abdominal superior, dolor abdominal inferior y malestar abdominal.

^d Incluye dolor de espalda, dolor en extremidades, mialgia, dolor de cuello y dolor óseo.

^e Incluye dermatitis, dermatitis acneiforme, y erupción descrita como máculopapular, eritematosa y generalizada.

^f Incluye nasofaringitis y rinitis.

Reacciones adversas clínicamente importantes reportadas en <10% de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab fueron encefalitis (0.8%), miositis necrotizante (0.8%) y uveítis (0.8%).

Tabla 34: Anormalidades de laboratorio que empeoraron desde la condición basal^a en ≥10% de los pacientes - CHECKMATE-142

Anormalidad de Laboratorio	OPDIVO (n=74)		OPDIVO más Ipilimumab (n=119)	
	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)
Hematología				
Anemia	50	7	42	9
Linfopenia	36	7	25	6
Neutropenia	20	4.3	18	0
Trombocitopenia	16	1.4	26	0.9
Química				
Aumento de fosfatasa alcalina	37	2.8	28	5
Aumento de lipasa	33	19	39	12
Aumento de ALT	32	2.8	33	12
Aumento de AST	31	1.4	40	12
Hiponatremia	27	4.3	26	5
Hipocalcemia	19	0	16	0
Hipomagnesemia	17	0	18	0
Aumento de amilasa	16	4.8	36	3.4
Aumento de bilirrubina	14	4.2	21	5
Hipopotasemia	14	0	15	1.8
Aumento de creatinina	12	0	25	3.6
Hiperpotasemia	11	0	23	0.9

* La incidencia de cada análisis se basa en el número de pacientes que tuvieron disponible una medición de laboratorio basal y al menos una durante el estudio. El número de pacientes evaluables oscila entre 62 y 71 para la cohorte de OPDIVO, y entre 87 y 114 para la cohorte de OPDIVO más ipilimumab.

Carcinoma Hepatocelular

La seguridad de nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg cada 2 semanas como monoterapia se evaluó en un subgrupo de 154 pacientes con HCC y cirrosis Child-Pugh Clase A que progresaron con sorafenib o eran intolerantes a dicho fármaco. Estos pacientes se enrolaron en las Cohortes 1 y 2 del CHECKMATE-040, un ensayo multicéntrico, de cohortes múltiples y etiqueta abierta [véase *Estudios Clínicos*]. Los pacientes debían tener un nivel de AST y ALT ≤ 5 x ULN y un nivel de bilirrubina total < 3 mg/dL. La mediana de la duración de exposición a nivolumab (Opdivo®) fue de 5 meses (rango: de 0 a 22+ meses). Se produjeron reacciones adversas serias en el 49% de los pacientes. Las reacciones adversas serias más frecuentes reportadas en al menos el 2% de los pacientes fueron pirexia, ascitis, dolor de espalda, deterioro general de la salud física, dolor abdominal, neumonía y anemia.

El perfil de toxicidad observado en estos pacientes con HCC avanzado fue generalmente similar al observado en pacientes con otros tipos de cáncer, a excepción de una mayor incidencia de elevaciones en las transaminasas y los niveles de bilirrubina. El tratamiento con nivolumab (Opdivo®) dio como resultado elevación de AST emergente del tratamiento de Grado 3 ó 4 en 27 pacientes (18%), ALT de Grado 3 ó 4 en 16 pacientes (11%), y bilirrubina de Grado 3 ó 4 en 11 pacientes (7%). Se produjo hepatitis mediada por la respuesta inmune que requirió corticosteroides sistémicos en 8 pacientes (5%).

La seguridad de nivolumab (Opdivo®) 1 mg/kg en combinación con ipilimumab 3 mg/kg se evaluó en un subgrupo que comprendía a 49 pacientes con HCC y cirrosis Child-Pugh Clase A enrolados en la Cohorte 4 del ensayo CHECKMATE-040 que progresaron con sorafenib o eran intolerantes a dicho fármaco. Nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab se

administraron cada 3 semanas por 4 dosis, seguidos de nivolumab (Opdivo®) 240 mg como monoterapia cada 2 semanas hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable. Durante el período de combinación de nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab, 33 de 49 (67%) pacientes recibieron las 4 dosis planificadas de nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab. Durante todo el período de tratamiento, la mediana de la duración de exposición a nivolumab (Opdivo®) fue de 5.1 meses (rango: de 0 a 35+ meses) y a ipilimumab fue de 2.1 meses (rango: de 0 a 4.5 meses). El 47% de los pacientes estuvieron expuestos al tratamiento durante >6 meses, y el 35% de los pacientes estuvieron expuestos al tratamiento durante >1 año. Se produjeron reacciones adversas serias en el 59% de los pacientes. El tratamiento fue discontinuado en el 29% de los pacientes y demorado en el 65% de los pacientes por una reacción adversa.

Las reacciones adversas serias más frecuentes (reportadas en $\geq 4\%$ de los pacientes) fueron pirexia, diarrea, anemia, aumento de AST, insuficiencia adrenal, ascitis, hemorragia de várices esofágicas, hiponatremia, aumento de bilirrubina en sangre y neumonitis.

Las Tablas 35 y 36 resumen las reacciones adversas y anormalidades de laboratorio, respectivamente, en el CHECKMATE-040. En función del diseño del estudio, los datos a continuación no se pueden utilizar para identificar diferencias estadísticamente significativas entre las cohortes resumidas a continuación para cualquier reacción adversa.

Tabla 35: Reacciones Adversas ocurridas en $\geq 10\%$ de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) en combinación con ipilimumab en la Cohorte 4 u nivolumab (Opdivo®) en las Cohortes 1 y 2 del CHECKMATE-040

Reacción Adversa	OPDIVO e Ipilimumab (n=49)		OPDIVO (n=154)	
	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)
Trastornos de la Piel y el Tejido Subcutáneo				
Erupción cutánea	53	8	26	0.6
Prurito	53	4	27	0.6
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo				
Dolor musculoesquelético	41	2	36	1.9
Artralgia	10	0	8	0.6
Trastornos Gastrointestinales				
Diarrea	39	4	27	1.3
Dolor abdominal	22	6	34	3.9
Náuseas	20	0	16	0
Ascitis	14	6	9	2.6
Constipación	14	0	16	0
Boca seca	12	0	9	0
Dispepsia	12	2	8	0
Vómitos	12	2	14	0
Estomatitis	10	0	7	0
Distensión abdominal	8	0	11	0
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos				
Tos	37	0	23	0
Disnea	14	0	13	1.9
Neumonitis	10	2	1.3	0.6
Trastornos del Metabolismo y la Nutrición				
Disminución del apetito	35	2	22	1.3
Trastornos Generales				
Fatiga	27	2	38	3.2
Pirexia	27	0	18	0.6
Malestar	18	2	6.5	0
Edema	16	2	12	0
Enfermedad tipo influenza	14	0	9	0
Escalofríos	10	0	3.9	0
Trastornos del Sistema Nervioso				
Cefalea	22	0	11	0.6
Mareos	20	0	9	0
Trastornos Endocrinos				
Hipotiroidismo	20	0	4.5	0
Insuficiencia adrenal	18	4	0.6	0
Investigaciones				
Disminución de peso	20	0	7	0
Trastornos Psiquiátricos				
Insomnio	18	0	10	0
Trastornos de la Sangre y el Sistema Linfático				
Anemia	10	4	19	2.6
Infecciones				
Influenza	10	2	1.9	0
Trastornos Vasculares				
Hipotensión	10	0	0.6	0

Las reacciones adversas clínicamente importantes reportadas en <10% de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab fueron hiperglucemia (8%), colitis (4%) y aumento de creatina fosfocinasa en sangre (2%).

Tabla 36: Anormalidades de laboratorio que empeoraron desde la condición basal^a en ≥10% de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) en combinación con ipilimumab en la Cohorte 4 u nivolumab (Opdivo®) en las Cohortes 1 y 2 del CHECKMATE-040

Anormalidad de Laboratorio	OPDIVO e Ipilimumab (n=47)		OPDIVO*	
	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)
Hematología				
Linfopenia	53	13	59	15
Anemia	43	4.3	49	4.6
Neutropenia	43	9	19	1.3
Leucopenia	40	2.1	26	3.3
Trombocitopenia	34	4.3	36	7
Química				
Aumento de AST	66	40	58	18
Aumento de ALT	66	21	48	11
Aumento de bilirrubina	55	11	36	7
Aumento de lipasa	51	26	37	14
Hiponatremia	49	32	40	11
Hipocalcemia	47	0	28	0
Aumento de fosfatasa alcalina	40	4.3	44	7
Aumento de amilasa	38	15	31	6
Hipopotasemia	26	2.1	12	0.7
Hiperpotasemia	23	4.3	20	2.6
Aumento de creatinina	21	0	17	1.3
Hipomagnesemia	11	0	13	0

* El denominador usado para calcular la tasa varió de 140 a 152 en función del número de pacientes con un valor basal y al menos un valor luego del tratamiento.

En pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab, se produjo rebrote virológico en 4 de 28 (14%) pacientes y en 2 de 4 (50%) pacientes con infección activa por VHB o VHC en condición basal, respectivamente. En pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) como monoterapia, se produjo rebrote virológico en 5 de 47 (11%) pacientes y en 1 de 32 (3%) pacientes con infección activa por VHB o VHC en condición basal, respectivamente. El rebrote virológico del VHB se definió como un aumento de al menos 1 log en el ADN del VHB para aquellos pacientes con ADN del VHB detectable en condición basal. El rebrote virológico del VHC se definió como un aumento de 1 log en el ARN del VHC respecto de la condición basal.

Cáncer Esofágico

Tratamiento Adyuvante del Cáncer Esofágico o de la Unión Gastroesofágica Resecado

La seguridad de nivolumab (Opdivo®) fue evaluada en el CHECKMATE-577, un ensayo aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego, multicéntrico, en 792 pacientes tratados con cáncer esofágico o de la unión gastroesofágica completamente resecado (márgenes negativos) que tenían enfermedad patológica residual luego de la quimiorradioterapia (CRT) [véase Estudios Clínicos]. El ensayo excluyó a pacientes que no recibieron CRT concurrente antes de la cirugía, que tenían enfermedad resecable en estadio IV, enfermedad autoinmune o cualquier afección que requiriera tratamiento sistémico con corticosteroides (>10 mg diarios de prednisona o equivalente) u otros medicamentos inmunosupresores. Los pacientes recibieron nivolumab (Opdivo®) 240 mg o placebo por infusión intravenosa durante 30 minutos cada 2 semanas por 16 semanas, seguido de 480 mg o placebo por infusión intravenosa durante 30 minutos cada 4 semanas comenzando en la Semana 17. Los pacientes fueron tratados hasta la recurrencia de la enfermedad, una toxicidad inaceptable o durante un plazo total de 1 año. La mediana de la duración de la exposición fue de 10.1 meses (rango: <0.1 a 14 meses) en los pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®) y de 9 meses (rango: <0.1 a 15 meses) en los pacientes tratados con

placebo. Entre los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®), el 61% estuvieron expuestos durante >6 meses, y el 54% estuvieron expuestos durante >9 meses.

Se produjeron reacciones adversas serias en el 33% de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®). Una reacción adversa seria reportada en $\geq 2\%$ de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) fue la neumonitis. Se produjo una reacción adversa mortal de infarto de miocardio en un paciente que recibió nivolumab (Opdivo®).

Nivolumab (Opdivo®) fue discontinuado en el 12% de los pacientes y fue demorado en el 28% de los pacientes por una reacción adversa.

Las Tablas 37 y 38 sintetizan las reacciones adversas y anormalidades de laboratorio, respectivamente, en el CHECKMATE-577.

Tabla 37: Reacciones Adversas ocurridas en $\geq 10\%$ de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) - CHECKMATE-577

Reacción Adversa	OPDIVO (n=532)		Placebo (n=260)	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Reacciones Adversas	96	34	93	32
Gastrointestinales				
Diarrea	29	0.9	29	0.8
Náuseas	23	0.8	21	0
Dolor abdominal ^a	17	0.8	20	1.5
Vómitos	15	0.6	16	1.2
Disfagia	13	0.8	17	3.5
Dispepsia ^b	12	0.2	16	0.4
Constipación	11	0	12	0
Generales				
Fatiga ^c	34	1.3	29	1.5
Respiratorias, Torácicas y Mediastínicas				
Tos ^d	20	0.2	21	0.4
Disnea ^e	12	0.8	12	0.4
Dérmicas y del Tejido Subcutáneo				
Erupción cutánea ^f	21	0.9	10	0.4
Prurito	13	0.4	6	0
Investigaciones				
Disminución de peso	13	0.4	9	0
Musculoesqueléticas y del Tejido Conectivo				
Dolor musculoesquelético ^g	21	0.6	20	0.8
Artralgia	10	0.2	8	0
Metabolismo y Nutrición				
Disminución del apetito	15	0.9	10	0.8
Endocrinas				
Hipotiroidismo	11	0	1.5	0

^a Incluye dolor abdominal superior, dolor abdominal inferior y malestar abdominal.

^b Incluye reflujo gastroesofágico.

^c Incluye astenia.

^d Incluye tos productiva.

^e Incluye disnea de esfuerzo.

^f Incluye erupción pustular, dermatitis, dermatitis acneliforme, dermatitis alérgica, dermatitis ampollosa, erupción exfoliativa, erupción eritematosa, erupción macular, erupción máculopapular, erupción papular, erupción prurítica.

^g Incluye dolor de espalda, dolor óseo, dolor de pecho musculoesquelético, malestar musculoesquelético, mialgia, mialgia intercostal, dolor de cuello, dolor de extremidades, dolor espinal.

Tabla 38: Anormalidades de laboratorio que empeoraron desde la condición basal^a ocurridas en $\geq 10\%$ de los pacientes - CHECKMATE-577

254

Acta No. 05 de 2025 SEMPB Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Anormalidad de Laboratorio	OPDIVO (n=532)		Placebo (n=260)	
	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)
Química				
Aumento de AST	27	2.1	22	0.8
Aumento de fosfatasa alcalina	25	0.8	18	0.8
Aumento de albúmina	21	0.2	18	0
Aumento de ALT	20	1.9	16	1.2
Aumento de amilasa	20	3.9	13	1.3
Hiponatremia	19	1.7	12	1.2
Hiperpotasemia	17	0.8	15	1.6
Hipopotasemia	12	1	11	1.2
Aumento de transaminasas ^a	11	1.5	6	1.2
Hematología				
Linfopenia	44	17	35	12
Anemia	27	0.8	21	0.4
Neutropenia	24	1.5	23	0.4

^a La incidencia de cada análisis se basa en el número de pacientes que tuvieron disponible una medición de laboratorio basal y al menos una durante el estudio: grupo de OPDIVO (rango: 163 a 526 pacientes) y grupo de placebo (rango: 86 a 256 pacientes).

^b Incluye aumento de alanina aminotransferasa y aumento de aspartato aminotransferasa.

Carcinoma de Células Escamosas de Esófago

La seguridad de nivolumab (Opdivo®) en combinación con quimioterapia o en combinación con ipilimumab se evaluó en el CHECKMATE-648, un ensayo aleatorizado, con control activo, multicéntrico, abierto, en pacientes con CCEE irsecable avanzado, recurrente o metastásico, sin tratamiento previo. Los pacientes recibieron uno de los siguientes tratamientos:

- Nivolumab (Opdivo®) 240 mg los días 1 y 15, 5-FU (fluorouracilo) 800 mg/m²/día por vía intravenosa los días 1 a 5 (durante 5 días) y cisplatino 80 mg/m² por vía intravenosa el día 1 (de un ciclo de 4 semanas).
- Nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg cada 2 semanas en combinación con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas.
- 5-FU (fluorouracilo) 800 mg/m²/día por vía intravenosa los días 1 a 5 (durante 5 días) y cisplatino 80 mg/m² por vía intravenosa el día 1 (de un ciclo de 4 semanas).

Entre los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) con quimioterapia, la mediana de duración de tratamiento fue de 5.7 meses (rango: 0.1 a 30.6 meses). Entre los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab, la mediana de duración de tratamiento fue de 2.8 meses (rango: 0 a 24 meses).

Se produjeron reacciones adversas serias en el 62% de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) en combinación con quimioterapia, y en el 69% de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) en combinación con ipilimumab. Las reacciones adversas serias más frecuentes notificadas en ≥2% de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) con quimioterapia fueron neumonía (11%), disfagia (7%), estenosis esofágica (2.9%), insuficiencia renal aguda (2.9%) y pirexia (2.3%). Las reacciones adversas serias más frecuentes notificadas en ≥2% de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab fueron neumonía (10%), pirexia (4.3%), neumonitis (4%), neumonía por aspiración (3.7%), disfagia (3.7%), función hepática anormal (2.5%) y deshidratación (2.5%).

Se produjeron reacciones adversas mortales en 5 (1.6%) pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) en combinación con quimioterapia; estas incluyeron neumonitis, neumatosis intestinal, neumonía e insuficiencia renal aguda, y en 5 (1.6%) pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) en combinación con ipilimumab; estas incluyeron neumonitis, enfermedad pulmonar intersticial, embolia pulmonar y síndrome de distrés respiratorio agudo.

Nivolumab (Opdivo®) y/o la quimioterapia se discontinuaron en el 39% de los pacientes y se retrasaron en el 71% de los pacientes debido a una reacción adversa. Nivolumab (Opdivo®) y/o ipilimumab se discontinuaron en el 23% de los pacientes y se retrasaron en el 46% de los pacientes debido a una reacción adversa.

Las reacciones adversas más comunes informadas en $\geq 20\%$ de los pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®) en combinación con quimioterapia fueron náuseas, disminución del apetito, fatiga, constipación, estomatitis, diarrea y vómitos. Las reacciones adversas más comunes informadas en $\geq 20\%$ de los pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®) en combinación con ipilimumab fueron sarpullido, fatiga, pirexia, náuseas, diarrea y constipación.

Las Tablas 39 y 40 resumen las reacciones adversas y las anomalías de laboratorio, respectivamente, en el CHECKMATE-648.

Tabla 39: Reacciones adversas ocurridas en $\geq 10\%$ de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) - CHECKMATE-648

Reacción adversa	OPDIVO con cisplatino y 5-FU (n=310)		OPDIVO e ipilimumab (n=322)		Cisplatino y 5-FU (n=304)	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Gastrointestinales						
Náuseas	65	4.2	22	0.6	56	2.6
Constipación	44	1.0	20	0.3	43	1.0
Estomatitis ^a	44	9	11	0.6	35	3.0
Diarrea	29	2.9	22	1.9	20	2.0
Vómitos	23	2.3	15	1.6	19	3.0
Disfagia	14	7	12	5	12	4.9
Dolor abdominal ^b	13	1.9	10	0.9	11	0.7
Metabolismo y nutrición						
Disminución del apetito	51	7	17	4.0	50	6
Generales						
Fatiga ^c	47	3.5	28	2.5	41	4.9
Pirexia ^d	19	0.3	23	0.9	12	0.3
Edema ^e	16	0	7	0	13	0
Sistema nervioso						
Neuropatía periférica ^f	18	1.3	2.8	0	13	1.0
Psiquiátricas						
Insomnio	16	0	8	0	10	0.3
Piel y tejido subcutáneo						
Erupción ^g	16	0.6	31	3.1	7	0
Prurito	11	0	17	0.9	3.6	0
Alopecia	10	0			11	0
Respiratorias, torácicas y mediastínicas						
Tos ^h	16	0.3	13	0.3	13	0.3
Infecciones e infestaciones						
Neumonía ⁱ	13	5	14	8	10	2.6
Endocrinas						
Hipotiroidismo	7	0	14	0	0.3	0
Investigaciones						
Disminución de peso	12	0.6	12	1.9	11	1.0
Musculoesqueléticas y del tejido conjuntivo						
Dolor musculoesquelético ^j	11	0.3	14	0.6	8	0.3

La toxicidad se calificó según los criterios CTCAE del NCI v4.

a Incluye úlcera aftosa, ulceración de la boca e inflamación de mucosas.

b Incluye malestar abdominal, dolor abdominal inferior y dolor abdominal superior.

c Incluye astenia y malestar general.

d Incluye fiebre asociada con el tumor.

e Incluye inflamación, edema generalizado, edema periférico e inflamación periférica.

f Incluye hiperestesia, hipoestesia, neuropatía motora periférica, neuropatía sensitivomotora periférica y neuropatía sensitiva periférica.

g Incluye dermatitis, dermatitis acneiforme, dermatitis alérgica, dermatitis ampollosa, erupción medicamentosa, erupción exfoliativa, erupción eritematosa, erupción folicular, erupción macular, erupción máculopapular, erupción papular y erupción prurítica.

h Incluye tos productiva.

i Incluye neumonía organizada, neumonía bacteriana y neumonía por *Pseudomonas*.

j Incluye dolor de espalda, dolor óseo, dolor de pecho musculoesquelético, migraña, dolor de cuello, dolor de extremidades y dolor espinal.

Tabla 40: Valores de laboratorio que empeoraron desde la condición basal^a ocurridas en $\geq 10\%$ de los pacientes - CHECKMATE-648

Anormalidad de laboratorio	OPDIVO con cisplatino y 5-FU (n=310)		OPDIVO e ipilimumab (n=322)		Cisplatino y 5-FU (n=304)	
	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)
Hematología						
Anemia	81	21	52	7	66	14
Linfopenia	67	23	50	13	44	8
Neutropenia	61	18	13	1.3	48	13
Leucopenia	53	11			39	5
Trombocitopenia	43	3.3	12	1.0	29	2.8
Química						
Hiponatremia	52	15	45	11	40	8
Hipocalcemia	43	3.0	32	0	23	0.7
Aumento de creatinina	41	2.3	15	0.7	31	0.7
Hipomagnesemia	35	1.7	15	0	25	1.8
Hiperglucemia	34	0	43	4.3	36	0.8
Hiperpotasemia	33	2.3	23	1.6	24	0.7
Hipopotasemia	29	9	19	5	17	6
Aumento de fosfatasa alcalina	26	1.3	31	3.3	15	0
Aumento de AST	23	3.3	39	6	11	1.4
Aumento de ALT	23	2.3	33	6	8	0.7
Hipoglucemia	18	0.4	15	1.2	7	0
Hipercalcemia	11	2.6	15	2.0	8	0

^a La incidencia de cada análisis se basa en el número de pacientes que tuvieron disponible una medición de laboratorio basal y al menos una durante el estudio: grupo de OPDIVO con cisplatino y 5-FU (rango: 60 a 305 pacientes), grupo de OPDIVO e ipilimumab (rango: 59 a 307 pacientes) o grupo de cisplatino y 5-FU (rango: 56 a 283 pacientes).

Cáncer Gástrico, Cáncer de la Unión Gastroesofágica y Adenocarcinoma Esofágico

La seguridad de nivolumab (Opdivo®) en combinación con quimioterapia se evaluó en el CHECKMATE-649, un ensayo aleatorizado, multicéntrico, de etiqueta abierta, en pacientes con cáncer gástrico, cáncer de la unión gastroesofágica y adenocarcinoma esofágico avanzado o metastásico no tratado previamente [véase Estudios Clínicos]. El ensayo excluyó a los pacientes que eran positivos para el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) o que tenían metástasis en el SNC no tratadas. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir nivolumab (Opdivo®) en combinación con quimioterapia o quimioterapia solamente. Los pacientes recibieron uno de los siguientes tratamientos:

- Nivolumab (Opdivo®) 240 mg en combinación con mFOLFOX6 (fluorouracilo, leucovorina y oxaliplatino) cada 2 semanas o mFOLFOX6 cada 2 semanas.
- Nivolumab (Opdivo®) 360 mg en combinación con CapeOX (capecitabina y oxaliplatino) cada 3 semanas o CapeOX cada 3 semanas.

Los pacientes fueron tratados con nivolumab (Opdivo®) en combinación con quimioterapia o quimioterapia solamente hasta la progresión de la enfermedad, una toxicidad inaceptable o un máximo de 2 años. La mediana de la duración de la exposición fue de 6.8 meses (rango: 0 a 33.5 meses) en los pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®) y quimioterapia. Entre los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) y quimioterapia, el 54% estuvo expuesto durante > 6 meses y el 28% estuvo expuesto durante > 1 año.

Se produjeron reacciones adversas mortales en 16 (2.0%) pacientes que fueron tratados con nivolumab (Opdivo®) en combinación con quimioterapia; estas incluyeron neumonitis (4 pacientes), neutropenia febril (2 pacientes), accidente cerebrovascular (2 pacientes), toxicidad gastrointestinal, mucositis intestinal, choque séptico, neumonía, infección, hemorragia gastrointestinal, trombosis de vasos mesentéricos y coagulación intravascular diseminada. Se produjeron reacciones adversas serias en el 52% de los pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®) en combinación con quimioterapia. Se discontinuó nivolumab (Opdivo®) y/o la quimioterapia en el 44% de los pacientes, y se suspendió al menos una dosis en el 76% de los pacientes debido a una reacción adversa.

Las reacciones adversas serias más frecuentes notificadas en $\geq 2\%$ de los pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®) en combinación con quimioterapia fueron vómitos (3.7%), neumonía (3.6%), anemia (3.6%), pirexia (2.8%), diarrea (2.7%), neutropenia febril (2.6%) y neumonitis (2.4%). Las reacciones adversas más comunes notificadas en $\geq 20\%$ de los pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®) en combinación con quimioterapia fueron neuropatía periférica, náuseas, fatiga, diarrea, vómitos, disminución del apetito, dolor abdominal, constipación y dolor musculoesquelético.

Las Tablas 41 y 42 resumen las reacciones adversas y las anomalías de laboratorio, respectivamente, en el CHECKMATE-649.

Tabla 41: Reacciones adversas en $\geq 10\%$ de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) y quimioterapia - CHECKMATE-649

Reacción adversa	OPDIVO y mFOLFOX6 o CapeOX (n=782)		mFOLFOX6 o CapeOX (n=767)	
	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)
Reacción adversa	99	69	98	59
Sistema nervioso				
Neuropatía periférica ^a	53	7	46	4.8
Cefalea	11	0.8	6	0.3
Gastrointestinales				
Náuseas	48	3.2	44	3.7
Diarrea	39	5	34	3.7
Vómitos	31	4.2	29	4.2
Dolor abdominal ^b	27	2.8	24	2.6
Constipación	25	0.6	21	0.4
Estomatitis ^c	17	1.8	13	0.8
Generales				
Fatiga ^d	44	7	40	5
Pirexia ^e	19	1.0	11	0.4
Edema ^f	12	0.5	8	0.1
Metabolismo y nutrición				
Disminución del apetito	29	3.6	26	2.5
Hipoalbuminemia ^g	14	0.3	9	0.3
Investigaciones				
Disminución del peso	17	1.3	15	0.7
Aumento de lipasa	14	7	8	3.7
Aumento de amilasa	12	3.1	5	0.4
Musculoesqueléticas y del tejido conectivo				
Dolor musculoesquelético ^h	20	1.3	14	2.0
Piel y tejido subcutáneo				
Erupción cutánea ⁱ	18	1.7	4.4	0.1
Síndrome de eritrodismestesia palmo-plantar	13	1.5	12	0.8
Respiratorias, torácicas y mediastínicas				
Tos ^j	13	0.1	9	0
Infecciones e infestaciones				
Infección de las vías respiratorias superiores ^k	10	0.1	7	0.1

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4.

^a Incluye disestesia, hipoestesia, neuropatía motora periférica, neuropatía sensoriomotora periférica y neuropatía sensorial periférica.

^b Incluye malestar abdominal, dolor abdominal inferior y dolor abdominal superior.

^c Incluye úlcera aftosa, ulceración de boca e inflamación mucosal.

^d Incluye astenia.

^e Incluye fiebre asociada a tumor.

^f Incluye inflamación, edema generalizado, edema periférico e inflamación periférica.

^g Incluye disminución de albúmina en sangre.

^h Incluye dolor de espalda, dolor óseo, dolor de pecho musculoesquelético, malestar musculoesquelético, mialgia, dolor de cuello, dolor de extremidades y dolor espinal.

ⁱ Incluye dermatitis, dermatitis acneiforme, dermatitis alérgica, dermatitis ampollosa, erupción medicamentosa, erupción exfoliativa, erupción nodular, erupción eritematosa, erupción macular, erupción máculopapular, erupción papular, erupción prurítica y erupción vesicular.

^j Incluye tos productiva.

^k Incluye nasofaringitis, faringitis y rinitis.

Tabla 42: Valores de laboratorio que empeoraron desde la condición basal a ocurridas en $\geq 10\%$ de los pacientes - CHECKMATE-649

Anormalidad de laboratorio	OPDIVO y mFOLFOX6 o CapeOX (n=782)		mFOLFOX6 o CapeOX (n=767)	
	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)
Hematología				
Neutropenia	73	29	62	23
Leucopenia	69	12	59	9
Trombocitopenia	68	7	63	4.4
Anemia	59	14	60	10
Linfopenia	59	12	49	9
Química				
Aumento de AST	52	4.6	47	1.9
Hipocalcemia	42	1.6	37	1.0
Hiper glucemia	41	3.9	38	2.7
Aumento de ALT	37	3.4	30	1.9
Hiponatremia	34	6	24	5
Hipopotasemia	27	7	24	4.8
Hiperbilirrubinemia	24	2.8	21	2.0
Aumento de creatinina	15	1.0	9	0.5
Hiperpotasemia	14	1.4	11	0.7
Hipoglucemia	12	0.7	9	0.2
Hipermatremia	11	0.5	7.1	0

^a La incidencia de cada análisis se basa en el número de pacientes que tuvieron disponible una medición de laboratorio basal y al menos una medición de laboratorio durante el estudio: grupo de OPDIVO y mFOLFOX6 o CapeOX (rango: 407 a 767 pacientes) o grupo de mFOLFOX6 o CapeOX (rango: 405 a 735 pacientes).

Immunogenicidad

Al igual que con todas las proteínas terapéuticas, existe la posibilidad de inmunogenicidad. La detección de la formación de anticuerpos es altamente dependiente de la sensibilidad y especificidad del ensayo. Además, la incidencia observada de positividad de anticuerpos (incluidos anticuerpos neutralizantes) en un ensayo puede ser influenciada por varios factores, que incluyen la metodología del ensayo, la manipulación de muestras, el cronograma de muestreo, las medicaciones concomitantes y la enfermedad subyacente. Por estos motivos, la comparación de la incidencia de anticuerpos contra nivolumab (Opdivo®) con la incidencia de anticuerpos contra otros productos puede ser engañosa.

De los 2085 pacientes que fueron tratados con nivolumab (Opdivo®) como monoterapia en una dosis de 3 mg/kg cada 2 semanas y que fueron evaluables en cuanto a la presencia de anticuerpos anti-nivolumab, el 11% dio positivo para anticuerpos anti-nivolumab emergentes del tratamiento mediante un ensayo de electroquimioluminiscencia (ECL), y el 0.7% tuvo anticuerpos neutralizantes contra nivolumab. No hubo evidencia de una alteración en el perfil de farmacocinética ni un aumento de la incidencia de reacciones relacionadas con la infusión con desarrollo de anticuerpos anti-nivolumab.

De los pacientes con melanoma, carcinoma de células renales avanzado, cáncer colorrectal metastásico, cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico o recurrente, y mesotelioma pleural maligno que fueron tratados con nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab y que fueron evaluables en cuanto a la presencia de anticuerpos anti-nivolumab, la incidencia de anticuerpos antinivolumab fue del 26% (132/516) con nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg seguido por ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas, 36.7% (180/491) y 25.7% (69/269) con nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg cada 2 semanas e ipilimumab 1 mg cada 6 semanas en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas y mesotelioma pleural maligno, respectivamente, y del 38% (149/394) con nivolumab

(Opdivo®) 1 mg/kg seguido por ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas. La incidencia de anticuerpos neutralizantes contra nivolumab fue del 0.8% (4/516) con nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg seguido por ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas, 1.4% (7/491) y 0.7% (2/269) con nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg cada 2 semanas e ipilimumab 1 mg cada 6 semanas en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas y mesotelioma pleural maligno, respectivamente, y del 4.6% (18/394) con nivolumab (Opdivo®) 1 mg/kg seguido por ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas.

De los pacientes con carcinoma hepatocelular que fueron tratados con nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab cada 3 semanas por 4 dosis, seguido por nivolumab (Opdivo®) cada 2 semanas, y que fueron evaluables en cuanto a la presencia de anticuerpos antinivolumab, la incidencia de anticuerpos antinivolumab fue del 45% (20/44) con nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg seguido por ipilimumab 1 mg/kg y del 56% (27/48) con nivolumab (Opdivo®) 1 mg/kg seguido por ipilimumab 3 mg/kg; la correspondiente incidencia de anticuerpos neutralizantes contra nivolumab fue del 14% (6/44) y 23% (11/48), respectivamente.

De los pacientes con NSCLC que fueron tratados con nivolumab (Opdivo®) 360 mg cada 3 semanas en combinación con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas y quimioterapia con doblete de platino, y fueron evaluables en cuanto a la presencia de anticuerpos antinivolumab, la incidencia de anticuerpo antinivolumab fue del 34% (104/308); la incidencia de anticuerpos neutralizantes contra nivolumab fue del 2.6% (8/308).

No hubo evidencia de una mayor incidencia de reacciones relacionadas con la infusión con el desarrollo de anticuerpos anti-nivolumab.

Experiencia Posterior a la Comercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación de nivolumab (Opdivo®). Debido a que estas reacciones se informan voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de forma confiable su frecuencia ni establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Oculares: Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (VKH)

Complicaciones del tratamiento con nivolumab (Opdivo®) luego del HSCT alogénico: GVHD aguda y crónica severa, refractaria al tratamiento

Trastornos de la sangre y el sistema linfático: linfocitosis hemofagocítica (HLH) (incluidos casos mortales), anemia hemolítica autoinmune (incluidos casos mortales).

Uso en poblaciones específicas:

Embarazo

Resumen del Riesgo

Sobre la base de los datos recogidos en estudios con animales y su mecanismo de acción [véase *Farmacología Clínica*], nivolumab (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 [véase Datos]. 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 nivolumab (Opdivo®) probablemente sean mayores durante el segundo y el tercer trimestre del embarazo. No se dispone de datos sobre el uso de nivolumab (Opdivo®) en mujeres embarazadas para poder evaluar el riesgo asociado con el fármaco. Advertir a las mujeres en edad fértil sobre el riesgo potencial para el feto.

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 (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

No hay datos sobre la presencia de nivolumab en la leche materna humana, los efectos en el lactante o los efectos en la producción de leche. Debido al potencial de reacciones adversas serias en el lactante, aconsejar a las mujeres que no amamenten a sus hijos durante el tratamiento ni durante 5 meses después de la última dosis de nivolumab (Opdivo®).

Hombres y Mujeres en Edad Fértil

Pruebas de Embarazo

Verificar que las mujeres en edad fértil no estén embarazadas al momento de iniciar nivolumab (Opdivo®) [véase *Uso en Poblaciones Específicas*].

Anticoncepción

Nivolumab (Opdivo®) puede causar daño fetal cuando es administrado a una mujer embarazada [véase *Uso en Poblaciones Específicas*]. Indicar a las mujeres en edad fértil que deben usar un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento con nivolumab (Opdivo®) y durante al menos 5 meses luego de la última dosis.

Uso Pediátrico

No se ha establecido la seguridad y la efectividad de nivolumab (Opdivo®) en pacientes pediátricos de menos de 18 años de edad.

Uso Geriátrico

De los 1359 pacientes randomizados para recibir nivolumab (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 CHECKMATE-275 (carcinoma urotelial), el 55% de los pacientes tenía 65 años de edad o más, y el 14% 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.

En el ATTRACTION-3 (carcinoma esofágico de células escamosas), el 53% de los pacientes tenían 65 años o más, y el 10% tenían 75 años o más. No se reportaron diferencias generales en la seguridad o la eficacia entre pacientes geriátricos y pacientes más jóvenes.

En el CHECKMATE-577 (tratamiento adyuvante del cáncer esofágico o de la unión gastroesofágica), el 36% de los pacientes tenían 65 años o más, y el 5% tenían 75 años o más. No se informaron diferencias generales en la seguridad o la eficacia entre los pacientes ancianos (65 años o más) y los pacientes más jóvenes.

Los ensayos CHECKMATE-037, CHECKMATE-205, CHECKMATE-039 y CHECKMATE-141, CHECKMATE-142, y CHECKMATE-040 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 nivolumab (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.

De los 550 pacientes randomizados a nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg administrado junto con ipilimumab 1 mg/kg en el estudio CHECKMATE-214 (carcinoma de células renales), el 38% tenía 65 años o más y el 8% tenía 75 años o más. No se informaron diferencias generales en la seguridad entre pacientes ancianos y pacientes más jóvenes. En pacientes ancianos con riesgo intermedio o alto, no se informaron diferencias generales en la efectividad.

De los 49 pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) 1 mg/kg en combinación con ipilimumab 3 mg/kg en el CHECKMATE-040 (carcinoma hepatocelular), el 29% tenían entre 65 y 74 años de edad, y el 8% tenían 75 años o más. Los estudios clínicos de nivolumab (Opdivo®) en combinación con ipilimumab no incluyeron suficiente cantidad de pacientes con carcinoma hepatocelular de 65 años o más para determinar si responden de manera diferente de los pacientes más jóvenes.

De los 576 pacientes aleatorizados a nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg cada 2 semanas con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas en el estudio CHECKMATE-227 (NSCLC), el 48% tenían 65 años o más, y el 10% tenían 75 años o más. No se informó una diferencia general en la seguridad entre los pacientes de edad más avanzada y los más jóvenes; sin embargo, hubo una mayor tasa de discontinuación debido a reacciones adversas en pacientes de 75 años o más (29%) en relación con todos los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab (18%). De los 396 pacientes en la población de eficacia primaria (PD-L1 $\geq 1\%$) aleatorizados a nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg cada 2 semanas con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas en el estudio CHECKMATE-227, el cociente de riesgo para la sobrevida global fue de 0.70 (IC del 95%: 0.55, 0.89) en los 199 pacientes de menos de 65 años en comparación con 0.91 (IC del 95%: 0.72, 1.15) en los 197 pacientes de 65 años o más [véase *Estudios Clínicos*].

De los 361 pacientes aleatorizados a nivolumab (Opdivo®) 360 mg cada 3 semanas en combinación con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas y quimioterapia con doblete de platino cada 3 semanas (durante 2 ciclos) en el CHECKMATE-9LA (NSCLC), el 51% tenían 65 años o más, y el 10% tenían 75 años o más. No se informaron diferencias generales en la seguridad entre pacientes mayores y pacientes más jóvenes; sin embargo, hubo una mayor tasa de discontinuación debido a reacciones adversas en pacientes de 75 años o más (43%) en relación con todos los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab y quimioterapia (24%). Para los pacientes de 75 años o más que recibieron quimioterapia solamente, la tasa de discontinuación debido a reacciones adversas fue del 16% en relación con todos los pacientes que tuvieron una tasa de discontinuación del 13%. Según un análisis actualizado para la sobrevida global, de los 361 pacientes aleatorizados a nivolumab (Opdivo®) en combinación con ipilimumab y quimioterapia con doblete de platino en el CHECKMATE-9LA, el cociente de riesgo (HR) para la sobrevida global fue de 0.61 (IC del 95%: 0.47, 0.80) en 176 pacientes menores de 65 años en comparación con 0.73 (IC del 95%: 0.56, 0.95) en los 185 pacientes de 65 años o más.

De los 303 pacientes aleatorizados a nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg cada 2 semanas en combinación con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas en el CHECKMATE-743 (mesotelioma pleural maligno), el 77% tenía 65 años o más y el 26% tenía 75 años o más. No se informó ninguna diferencia general en la seguridad entre los pacientes mayores y los pacientes más jóvenes; sin embargo, hubo tasas más altas de reacciones adversas serias y discontinuación debido a reacciones adversas en pacientes de 75 años o más (68% y 35%, respectivamente) en comparación con todos los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab (54% y 28%, respectivamente). Para los pacientes de 75 años o más que recibieron quimioterapia, la tasa de reacciones adversas serias fue del 34%, y la tasa de discontinuación debido a reacciones adversas fue del 26% en relación con el 28% y el 19%, respectivamente, para todos los pacientes. El cociente de riesgo (HR) para la sobrevida global fue de 0.76 (IC del 95%: 0.52, 1.11) en los 71 pacientes menores de 65 años en comparación con 0.74 (IC del 95%: 0.59, 0.93) en los 232 pacientes de 65 años o más aleatorizados a nivolumab (Opdivo®) en combinación con ipilimumab.

De los 320 pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) en combinación con cabozantinib en el CHECKMATE 9ER (carcinoma de células renales), el 41% tenía 65 años o más de edad, y el 9% tenía 75 años o más de edad. No se informaron diferencias generales en la seguridad entre pacientes de edad avanzada y pacientes más jóvenes.

De los 1581 pacientes aleatorizados a nivolumab (Opdivo®) 240 mg cada 2 semanas o 360 mg cada 3 semanas administrado en combinación con quimioterapia que contiene fluoropirimidina y platino en el CHECKMATE-649 (GC, GEJC o EAC), el 39% tenía 65 años o más, y el 10% tenía 75 años o más. No se informó ninguna diferencia general en la seguridad entre los pacientes de edad avanzada y los pacientes más jóvenes.

De los 303 pacientes aleatorizados a nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg cada 2 semanas en combinación con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas en el CHECKMATE-743 (mesotelioma pleural maligno), el 77% tenía 65 años o más y el 26% tenía 75 años o más. No se informó ninguna diferencia general en la seguridad entre los pacientes mayores y los pacientes más jóvenes; sin embargo, hubo tasas más altas de reacciones adversas serias y discontinuación debido a reacciones adversas en pacientes de 75 años o más (68% y 35%, respectivamente) en comparación con todos los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab (54% y 28%, respectivamente). Para los pacientes de 75 años o más que recibieron quimioterapia, la tasa de reacciones adversas serias fue del 34%, y la tasa de discontinuación debido a reacciones adversas fue del 26% en relación con el 28% y el 19%, respectivamente, para todos los pacientes. El cociente de riesgo (HR) para la sobrevida global fue de 0.76 (IC del 95%: 0.52, 1.11) en los 71 pacientes menores de 65 años en comparación con 0.74 (IC del 95%: 0.59, 0.93) en los 232 pacientes de 65 años o más aleatorizados a nivolumab (Opdivo®) en combinación con ipilimumab.

Sobredosis:

No se notificaron casos de sobredosis en los ensayos clínicos. En caso de sobredosis, los pacientes se deben vigilar estrechamente para signos y síntomas de reacciones adversas y se debe instaurar tratamiento sintomático adecuado de forma inmediata.

Norma Farmacológica: 6.0.0.0.N10

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

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 13 del producto Opdivo se considera que:

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

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

3.6.2. OPDIVO® 40mg/4mL.

Expediente : 20108161
Radicado : 20211197265 / 20241020432
Fecha : 30/01/2024
Interesado : BRISTOL MYERS SQUIBB DE COLOMBIA S.A.

Composición: Cada frasco ampolla/vial de 10 mL contiene 40 mg de nivolumab

Forma farmacéutica: Solución para infusión

Indicaciones:

Melanoma irresecable o metastásico

OPDIVO® 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

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.

Cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas (NSCLC)

267

Acta No. 05 de 2025 SEMPB Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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.

Carcinoma de células renales avanzado (RCC)

- OPDIVO, como monoterapia, 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.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2023012625 emitido mediante Acta No. No. 19 de 2021 SEMNNIMB, numeral 3.4.2.6., con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitario para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto Versión Septiembre de 2019 allegado mediante radicado 20211197265
- IPP Versión Septiembre de 2019 allegado mediante radicado 20211197265

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicados 20211197265 / 20241020432 se solicita la evaluación de respuesta al Auto No. 2023012625 emitido mediante Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB, numeral 3.4.2.6, para el principio activo nivolumab en presentación solución para infusión 40 mg/ 4 mL (Opdivo®) Así mismo, solicita aprobación de inserto e ipp Versión septiembre de 2019 allegado mediante Radicado 20211197265.

La Sala le recuerda al interesado que la información farmacológica actualizada para nivolumab es la siguiente:

Composición:

Cada frasco ampolla/vial de 4 mL contiene 40 mg de Nivolumab

Forma farmacéutica:

268

Acta No. 05 de 2025 SEMPB Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Solución Inyectable para Infusión Intravenosa

Nuevas Indicaciones:

Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas (NSCLC):

- Nivolumab (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 Nivolumab (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.
- Nivolumab (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.

Melanoma:

- Nivolumab (Opdivo®) como monoterapia o en combinación con ipilimumab, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con melanoma avanzado (irreseccable o metastásico).
- Nivolumab (Opdivo®) como monoterapia 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.
- Nivolumab (Opdivo®) como monoterapia está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con melanoma estadio IIB o IIC que han sido sometidos a resección completa.
**No se ha demostrado que la administración de nivolumab (Opdivo®) como terapia adyuvante a pacientes adultos con melanoma estadio IIB o IIC que han sido sometidos a resección completa aumente la sobrevida global o mejore la calidad de vida.*

Carcinoma de células renales (RCC):

- Nivolumab (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.
- Nivolumab (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.

- Nivolumab (Opdivo®) en combinación con cabozantinib, está indicado para el tratamiento en primera línea de pacientes con carcinoma de células renales avanzado (RCC, por sus siglas en inglés).

Cáncer de Cabeza y Cuello (HNSCC):

- Nivolumab (Opdivo®) está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (HNSCC, por sus siglas en inglés) recurrente o metastásico que han sufrido progresión de la enfermedad durante o luego de una terapia basada en platino.

Carcinoma de células escamosas de esófago (CCEE):

- Nivolumab (Opdivo®) en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidina y platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con carcinoma de células escamosas de esófago irresecable avanzado, recurrente o metastásico con expresión de PD-L1 en células tumorales mayor o igual a 1%.

Cáncer de esófago o de la unión gastroesofágica:

- Nivolumab (Opdivo®) en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidina y platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de la unión gastroesofágica o esofágico, avanzado o metastásico en pacientes adultos cuyos tumores son HER2 negativo y expresan PD-L1 con un CPS mayor o igual a 5 (CPS, siglas en inglés de Puntuación Combinada Positiva).
- Nivolumab (Opdivo®) como 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.

Adenocarcinoma gástrico:

- Nivolumab (Opdivo®) en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidina y platino, está indicado para el tratamiento de primera línea del adenocarcinoma gástrico avanzado o metastásico en pacientes adultos cuyos tumores son HER2 negativo y expresan PD-L1 con un CPS mayor o igual a 5 (CPS, siglas en inglés de Puntuación Combinada Positiva).

Mesotelioma pleural maligno

- Nivolumab (Opdivo®) en combinación con ipilimumab, está indicado como tratamiento en primera línea de pacientes adultos con mesotelioma pleural maligno irresecable tipo histológico no epitelioide con expresión de PD-L1 en células tumorales mayor o igual a 1%.

270

Acta No. 05 de 2025 SEMPB Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Carcinoma urotelial

- Nivolumab (Opdivo®) en monoterapia para el tratamiento adyuvante de adultos con carcinoma urotelial músculo invasivo (MIUC, por sus siglas en inglés) con expresión de PD-L1 en células tumorales mayor o igual a 1%, con alto riesgo de recurrencia después de someterse a resección radical del MIUC.

Nueva Dosificación / grupo etario:

Dosis Recomendada

Las dosis recomendadas de nivolumab (Opdivo®) como monoterapia se presentan en la Tabla 1.

Tabla 1: Dosis Recomendadas de nivolumab (Opdivo®) como Monoterapia

Indicación	Dosis recomendada de nivolumab (Opdivo®)	Duración de la terapia
Melanoma irreseccable o metastásico	240 mg cada 2 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos) o 480 mg cada 4 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos)	Hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable
Cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico		
Carcinoma de células renales avanzado		
Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello		
Tratamiento adyuvante del melanoma	Pacientes adultos con un peso de 40 kg o más: 240 mg cada 2 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos) o 480 mg cada 4 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos)	Hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable para una duración máxima del tratamiento de 12 meses
	Pacientes adultos con un peso de menos de 40 kg: 3 mg/kg cada 2 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos) o 6 mg/kg cada 4 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos)	
Tratamiento adyuvante del cáncer de esófago o de la unión gastroesofágica	240 mg cada 2 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos) durante las primeras 16 semanas, seguido de 480 mg cada 4 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos)	Hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable o hasta un máximo de 2 años en pacientes sin progresión de la enfermedad

Indicación	Dosis recomendada de nivolumab (Opdivo®)	Duración de la terapia
Tratamiento adyuvante del Carcinoma urotelial	240 mg cada 2 semanas o 480 mg cada 4 semanas. Si los pacientes necesiten cambiar de la pauta posológica de 240 mg cada 2 semanas a 480 mg cada 4 semanas, la primera dosis de 480 mg podría administrarse dos semanas después de la última dosis de 240 mg. Al contrario, si los pacientes necesiten cambiar de la pauta posológica con 480 mg cada 4 semanas a 240 mg cada 2 semanas, la primera dosis de 240 mg debería administrarse cuatro semanas después de la última dosis de 480 mg.	La duración máxima del tratamiento es de 12 meses, o hasta que haya recurrencia de la enfermedad o toxicidad inaceptable

Las dosis recomendadas de nivolumab (Opdivo®) en combinación con ipilimumab u otros agentes terapéuticos se presentan en la Tabla 2. Consulte la respectiva Información de Prescripción para cada agente terapéutico administrado en combinación con nivolumab (Opdivo®) para obtener la información de dosificación recomendada, según corresponda.

Tabla 2: Dosis recomendadas de nivolumab (Opdivo®) en combinación con otros agentes terapéuticos

Indicación	Dosis recomendada de nivolumab (Opdivo®)	Duración de la terapia
Melanoma irresecable o metastásico	1 mg/kg cada 3 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos) con ipilimumab 3 mg/kg por vía intravenosa durante 90 minutos el mismo día	En combinación con ipilimumab por un máximo de 4 dosis o hasta toxicidad inaceptable, lo que ocurra antes
	240 mg cada 2 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos) o 480 mg cada 4 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos)	Luego de completar 4 dosis de terapia combinada, administrar como monoterapia hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable
Cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico o recurrente	360 mg cada 3 semanas (infusión intravenosa durante 30 minutos) con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas (infusión intravenosa durante 30 minutos)	En combinación con ipilimumab hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable o durante un máximo de 2 años en pacientes sin progresión de la enfermedad
	y quimioterapia con doblete de platino según histología cada 3 semanas	Y 2 ciclos de quimioterapia con doblete de platino según histología

Indicación	Dosis recomendada de nivolumab (Opdivo®)	Duración de la terapia
Carcinoma de células renales avanzado	3 mg/kg cada 3 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos) con ipilimumab 1 mg/kg por vía intravenosa durante 30 minutos el mismo día	En combinación con ipilimumab por 4 dosis
	240 mg cada 2 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos) o 480 mg cada 4 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos) en combinación con cabozantinib 40 mg por vía oral una vez por día alejado de las comidas	Nivolumab se administra hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o hasta un máximo de 2 años en pacientes sin progresión de la enfermedad. Cabozantinib se administra hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.
	240 mg cada 2 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos) o 480 mg cada 4 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos)	Luego de completar 4 dosis de terapia combinada, administrar como monoterapia hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable
Adenocarcinoma gástrico, de la unión gastroesofágica o esofágico	360 mg cada 3 semanas (infusión intravenosa durante 30 minutos) en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidina y platino administrados cada 3 semanas o 240 mg cada 2 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos) en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidina y platino administrados cada 2 semanas	Hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable o hasta un máximo de 2 años en pacientes sin progresión de la enfermedad
Carcinoma de células escamosas de esófago	240 mg cada 2 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos) o 480 mg cada 4 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos) en combinación con un régimen de quimioterapia que contiene fluoropirimidina y platino	Hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable o hasta un máximo de 2 años en pacientes sin progresión de la enfermedad
Mesotelioma pleural maligno	360 mg cada 3 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos) con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas	En combinación con ipilimumab hasta la progresión de la enfermedad, la aparición de una toxicidad inaceptable o hasta 2 años en pacientes sin progresión de la enfermedad

Indicación	Dosis recomendada de nivolumab (Opdivo®) (infusión intravenosa de 30 minutos)	Duración de la terapia

Modificaciones de la Dosis

No se recomienda ninguna reducción de dosis de nivolumab (Opdivo®). En general, se debe suspender nivolumab (Opdivo®) en caso de reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune que sean graves (Grado 3). Discontinuar permanentemente nivolumab (Opdivo®) por reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune que pongan en peligro la vida (Grado 4), reacciones mediadas por la respuesta inmune graves recurrentes (Grado 3) que requieran tratamiento inmunosupresivo sistémico, o incapacidad para reducir la dosis de corticosteroides a 10 mg o menos de prednisona o equivalente por día dentro de las 12 semanas de iniciados los esteroides.

Las modificaciones de dosis de nivolumab (Opdivo®) o de nivolumab (Opdivo®) en combinación por reacciones adversas que requieran un manejo diferente del indicado en estas guías generales se sintetizan en la Tabla 3 y la Tabla 4.

Cuando nivolumab (Opdivo®) se administra en combinación con ipilimumab, suspender o discontinuar permanentemente tanto ipilimumab como nivolumab (Opdivo®) por una reacción adversa que cumpla con estos lineamientos de modificación de dosis.

Tabla 3: Modificaciones de dosis recomendadas por reacciones adversas

Reacción adversa	Gravedad	Modificación de dosis
Reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune [véase Advertencias y Precauciones (5.1)]		
Neumonitis	Grado 2	Suspender ^a
	Grado 3 o 4	Discontinuar permanentemente
Colitis En caso de colitis en pacientes tratados con terapia combinada con ipilimumab, véase la Tabla 4.	Grado 2 o 3	Suspender ^a
	Grado 4	Discontinuar permanentemente
Hepatitis sin compromiso tumoral del hígado En caso de elevación de enzimas hepáticas en pacientes tratados con terapia combinada con ipilimumab, véase la Tabla 4.	Aumentos de AST/ALT a >3 y ≤8 veces el ULN o aumentos de bilirrubina total a >1.5 y hasta ≤3 veces el ULN	Suspender ^a
	Aumentos de AST o ALT a >8 veces el ULN o aumentos de bilirrubina total a >3 veces el ULN	Discontinuar permanentemente
Hepatitis con compromiso tumoral del hígado ^b En caso de elevación de enzimas hepáticas en pacientes tratados con terapia combinada con ipilimumab, véase la Tabla 4.	El nivel basal de AST/ALT es >1 y ≤3 veces el ULN y aumenta a >5 y ≤10 veces el ULN o el nivel basal de AST/ALT es >3 y ≤5 veces el ULN y aumenta a >8 y hasta ≤10 veces el ULN.	Suspender ^a

Tabla 3: Modificaciones de dosis recomendadas por reacciones adversas

Reacción adversa	Gravedad	Modificación de dosis
	AST/ALT aumenta a >10 veces el ULN o la bilirrubina total aumenta a >3 veces el ULN	Discontinuar permanentemente
Endocrinopatías ^c	Grado 3 o 4	Suspender hasta lograr una condición clínicamente estable o discontinuar permanentemente dependiendo de la gravedad
Nefritis con disfunción renal	Aumento de creatinina en sangre de Grado 2 o 3	Suspender ^a
	Aumento de creatinina en sangre de Grado 4	Discontinuar permanentemente
Afecciones dermatológicas exfoliativas	Sospecha de SJS, TEN o DRESS	Suspender
	Confirmación de SJS, TEN o DRESS	Discontinuar permanentemente
Miocarditis	Grado 2, 3 o 4	Discontinuar permanentemente
Toxicidades neurológicas	Grado 2	Suspender ^a
	Grado 3 o 4	Discontinuar permanentemente
Otras reacciones adversas		
Reacciones relacionadas con la infusión <i>[véase Advertencias y Precauciones (5.2)]</i>	Grado 1 o 2	Interrumpir o disminuir la velocidad de infusión
	Grado 3 o 4	Discontinuar permanentemente

^a Reiniciar en pacientes con resolución total o parcial (Grado 0 a 1) tras la disminución gradual de los corticosteroides. Discontinuar permanentemente si no se observa resolución total o parcial dentro de las 12 semanas de la última dosis, o si no se puede reducir la dosis de prednisona a 10 mg por día (o equivalente) o menos dentro de las 12 semanas de iniciados los esteroides.

^b Si los valores de AST y ALT son menores o iguales al ULN en condición basal, suspender o discontinuar permanentemente nivolumab (Opdivo®) en función de las recomendaciones para hepatitis sin compromiso hepático.

^c Dependiendo de la gravedad clínica, considerar la suspensión por endocrinopatía de Grado 2 hasta que mejoren los síntomas con terapia de reemplazo hormonal. Reiniciar una vez que los síntomas agudos se hayan resuelto.

ALT = alanina aminotransferasa, AST = aspartato aminotransferasa, DRESS = Erupción Medicamentosa con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos, SJS = Síndrome de Stevens Johnson, TEN = necrólisis epidérmica tóxica, ULN = límite superior del rango normal.

Tabla 4: Modificaciones de dosis recomendadas por reacciones adversas en pacientes tratados con terapia combinada

Tratamiento	Reacción adversa	Gravedad	Modificación de dosis	
OPDIVO en combinación con ipilimumab	Colitis	Grado 2	Suspender ^a	
		Grado 3 o 4	Discontinuar permanentemente	
	Hepatitis sin compromiso tumoral del hígado o hepatitis con compromiso tumoral del hígado/no HCC	AST/ALT aumenta a >3 y ≤ 5 veces el ULN o bilirrubina total aumenta a ≥ 1.5 y ≤ 3 veces el ULN		Suspender ^a
		AST o ALT >5 veces el ULN o Bilirrubina total >3 veces el ULN		Discontinuar permanentemente
	Hepatitis con compromiso tumoral del hígado ^b /HCC	El nivel basal de AST/ALT >1 y ≤ 3 veces el ULN y aumenta a >5 y ≤ 10 veces el ULN o el nivel basal de AST/ALT es >3 y ≤ 5 veces el ULN y aumenta a >8 y ≤ 10 veces el ULN		Suspender ^a
		AST/ALT aumenta a >10 veces el ULN o bilirrubina total aumenta a >3 veces el ULN		Discontinuar permanentemente

^a Reiniciar en pacientes con resolución total o parcial (Grado 0 a 1) tras la disminución gradual de los corticosteroides. Discontinuar permanentemente si no se observa resolución total o parcial dentro de las 12 semanas de la última dosis, o si no se puede reducir la dosis de prednisona a 10 mg por día (o equivalente) o menos dentro de las 12 semanas de iniciados los esteroides.

^b Si los valores de AST y ALT son menores o iguales al ULN en condición basal, suspender o discontinuar permanentemente OPDIVO en combinación con ipilimumab en función de las recomendaciones para hepatitis sin compromiso hepático.

Preparación y Administración

Inspeccionar visualmente en busca de partículas y decoloración. Nivolumab (Opdivo®) es una solución de transparente a opalescente, entre incolora y de color amarillo pálido. Descartar si se presenta turbia, decolorada, o contiene material particulado extraño distinto de algunas partículas proteináceas translúcidas a blancas. No agitar.

Preparación

- **Retirar el volumen requerido de nivolumab (Opdivo®) y transferirlo a una bolsa para infusión intravenosa.**

- **Diluir nivolumab (Opdivo®) con cloruro de sodio al 0.9% para uso inyectable USP, o con dextrosa al 5% para uso inyectable USP, para preparar una infusión con una concentración final de 1 mg/mL a 10 mg/mL. El volumen total de infusión no debe exceder los 160 ml.**
 - Para pacientes con peso corporal ≥ 40 kg, no exceder un volumen total de infusión de 160 mL.
 - Para pacientes con peso corporal < 40 kg, no exceder un volumen total de infusión de 4 mL/kg de peso corporal.
- **Mezclar la solución diluida invirtiendo el envase suavemente. No agitar.**
- **Descartar los viales parcialmente usados o los viales vacíos de nivolumab (Opdivo®).**
- **El producto no contiene conservantes.**
- **Luego de su preparación, conservar la solución diluida en alguna de las siguientes condiciones:**
 - a temperatura entre 20°C y 25°C durante no más de 4 horas desde el momento de la preparación. Esto incluye el almacenamiento a temperatura entre 20°C y 25°C de la infusión en el recipiente IV y el tiempo para la administración de la infusión, o
 - en condiciones de refrigeración a 2°C - 8°C durante no más de 24 horas desde el momento en que se prepara la infusión. Descartar la solución diluida que no haya sido usada dentro de las 24 horas desde su preparación.
- **No congelar.**

Administración

- **Administrar la infusión durante 30 minutos a través de una vía intravenosa que contenga un filtro en línea estéril, no pirogénico, de baja unión a proteínas (tamaño de poro de 0.2 micrómetros a 1.2 micrómetros).**
- **Administrar nivolumab (Opdivo®) en combinación con otros agentes terapéuticos de la siguiente manera:**
 - Con ipilimumab: administrar nivolumab (Opdivo®) primero, seguido de ipilimumab el mismo día.
 - Con quimioterapia con doblete de platino: administrar nivolumab (Opdivo®) primero, seguido de quimioterapia con doblete de platino el mismo día.
 - Con ipilimumab y quimioterapia con doblete de platino: administrar nivolumab (Opdivo®) primero, seguido de ipilimumab y luego quimioterapia con doblete de platino el mismo día.
- **Usar bolsas de infusión y filtros separados para cada infusión.**
- **Enjuagar la vía intravenosa al final de la infusión.**
- **No coadministrar otros fármacos a través de la misma vía intravenosa.**

Contraindicaciones:

278

Acta No. 05 de 2025 SEMPB Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Nivolumab (Opdivo®) está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad previamente demostrada a nivolumab o a cualquier componente del producto.

Nuevas Precauciones y Advertencias:

Reacciones Adversas Mediadas por la Respuesta Inmune Graves y Fatales

Nivolumab (Opdivo®) es un anticuerpo monoclonal que pertenece a una clase de fármacos que se unen al receptor de muerte programada 1 (PD-1) o al ligando de PD 1 (PD-L1), bloqueando la vía de PD-1/PD-L1, eliminando de este modo la inhibición de la respuesta inmune, potencialmente rompiendo la tolerancia periférica e induciendo reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune. Las reacciones adversas inmunomediadas importantes que se enumeran en Advertencias y Precauciones pueden no incluir todas las posibles reacciones inmunomediadas graves y fatales.

Las reacciones adversas inmunomediadas, que pueden ser graves o fatales pueden ocurrir en cualquier sistema de órganos o tejidos. Las reacciones adversas inmunomediadas pueden ocurrir en cualquier momento después de comenzar el tratamiento con un anticuerpo bloqueador de PD-1/PD-L1. Aunque las reacciones adversas inmunomediadas por lo general se manifiestan durante el tratamiento con anticuerpos bloqueadores de PD-1/PD-L1, también pueden manifestarse después de la discontinuación de los anticuerpos bloqueadores de PD-1/PD-L1.

La identificación y el tratamiento tempranos de las reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune son esenciales para garantizar el uso seguro de los anticuerpos bloqueadores de PD-1/PD-L1. Vigilar de cerca a los pacientes para detectar síntomas y signos que puedan ser manifestaciones clínicas de reacciones adversas inmunomediadas subyacentes. Evaluar las enzimas hepáticas, la creatinina y la función tiroidea en condición basal y periódicamente durante el tratamiento. En caso de sospecha de reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune, realizar los análisis correspondientes para descartar etiologías alternativas, incluidas infecciones. Instituir tratamiento médico de inmediato, incluida la consulta especializada, según corresponda.

Suspender o discontinuar permanentemente nivolumab (Opdivo®) según la gravedad [véase *Posología/Dosis y Administración*]. En general, si nivolumab (Opdivo®) requiere la interrupción o discontinuación, administrar tratamiento con corticosteroides sistémicos (1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente) hasta que mejore a Grado 1 o menos. Cuando mejore a Grado 1 o menos, iniciar la reducción gradual de los corticosteroides y continuar disminuyendo durante al menos 1 mes. Considerar la administración de otros inmunosupresores sistémicos en pacientes cuyas reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune no son controladas con la terapia con corticosteroides.

Las guías de manejo de la toxicidad para reacciones adversas que no necesariamente requieren esteroides sistémicos (por ejemplo, endocrinopatías y reacciones dermatológicas) se analizan a continuación.

Neumonitis Mediada por la Respuesta Inmune

Nivolumab (Opdivo®) puede causar neumonitis mediada por la respuesta inmune, que se define como aquella que requiere el uso de esteroides y no presenta una etiología alternativa clara. En pacientes tratados con otros anticuerpos de bloqueo de PD-1/PD-L1, la incidencia de neumonitis es mayor en pacientes que han recibido radiación torácica previa.

Nivolumab (Opdivo®) como monoterapia

Se produjo neumonitis inmunomediada en el 3.1% (61/1994) de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) como monoterapia, incluyendo reacciones adversas de Grado 4 (<0.1%), Grado 3 (0.9%) y Grado 2 (2.1%). La neumonitis condujo a la discontinuación permanente de nivolumab (Opdivo®) en el 1.1% y a la suspensión de nivolumab (Opdivo®) en el 0.8% de los pacientes.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 100% (61/61) de los pacientes con neumonitis. La neumonitis se resolvió en el 84% de los 61 pacientes. De los 15 pacientes en los que se suspendió nivolumab (Opdivo®) por neumonitis, 14 reiniciaron nivolumab (Opdivo®) después de la mejoría de los síntomas; de estos, 4 (29%) tuvieron recurrencia de la neumonitis.

Nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab

Nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg

En pacientes con NSCLC, se produjo neumonitis inmunomediada en el 9% (50/576) de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg cada 2 semanas con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas, incluyendo neumonitis inmunomediada de Grado 4 (0.5%), Grado 3 (3.5%) y Grado 2 (4.0%). Cuatro pacientes (0.7%) fallecieron por neumonitis. La neumonitis inmunomediada condujo a la discontinuación permanente de nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab en el 5% de los pacientes y a la suspensión de nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab en el 3.6% de los pacientes.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 100% de los pacientes con neumonitis. La neumonitis se resolvió en el 72% de los pacientes. Aproximadamente el 13% (2/16) de los pacientes tuvieron recurrencia de la neumonitis después de reiniciar nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab.

La incidencia y la gravedad de la neumonitis mediada por la respuesta inmune en pacientes con NSCLC tratados con nivolumab (Opdivo®) 360 mg cada 3 semanas en combinación con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas y 2 ciclos de quimioterapia con doblete de platino fueron comparables con el tratamiento con nivolumab (Opdivo®) en combinación con ipilimumab solamente.

La incidencia y la gravedad de la neumonitis mediada por la respuesta inmune en pacientes con mesotelioma pleural maligno tratados con nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg cada 2 semanas con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas fueron similares a las registradas en el NSCLC.

Colitis Mediada por la Respuesta Inmune

Nivolumab (Opdivo®) puede causar colitis inmunomediada, definida como aquella que requiere el uso de corticosteroides y no presenta una etiología alternativa clara. Un síntoma común incluido en la definición de colitis fue la diarrea. Se ha notificado infección o reactivación por citomegalovirus (CMV) en pacientes con colitis inmunomediada resistente a los corticosteroides. En caso de colitis resistente a los corticosteroides, considerar la posibilidad de repetir los estudios infecciosos para descartar etiologías alternativas.

Nivolumab (Opdivo®) como Monoterapia

Se produjo colitis inmunomediada en el 2.9% (58/1994) de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) como monoterapia, incluyendo reacciones adversas de Grado 3 (1.7%) y Grado 2 (1%). La colitis condujo a la discontinuación permanente de nivolumab (Opdivo®) en el 0.7% y a la suspensión de nivolumab (Opdivo®) en el 0.9% de los pacientes.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 100% (58/58) de los pacientes con colitis. Cuatro pacientes requirieron la adición de infliximab a dosis altas de corticosteroides. La colitis se resolvió en el 86% de los 58 pacientes. De los 18 pacientes en los que se suspendió nivolumab (Opdivo®) por colitis, 16 reiniciaron OPDIVO después de la mejoría de los síntomas; de estos, 12 (75%) tuvieron recurrencia de la colitis.

Nivolumab (Opdivo®) con Ipilimumab

Nivolumab (Opdivo®) 1 mg/kg con Ipilimumab 3 mg/kg

Se produjo colitis inmunomediada en el 25% (115/456) de los pacientes con melanoma o HCC que recibieron nivolumab (Opdivo®) 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas, incluyendo reacciones adversas de Grado 4 (0.4%), Grado 3 (14 %) y Grado 2 (8%). La colitis condujo a la discontinuación permanente de nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab en el 14% y a la suspensión de nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab en el 4.4% de los pacientes.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 100% (115/115) de los pacientes con colitis. Aproximadamente el 23% de los pacientes requirieron la adición de infliximab a las dosis altas de corticosteroides. La colitis se resolvió en el 93% de los 115 pacientes. De los 20 pacientes en los que se suspendió nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab por colitis, 16 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas; de estos, 9 (56%) tuvieron recurrencia de la colitis.

Nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg con Ipilimumab 1 mg/kg

Se produjo colitis inmunomediada en el 9% (60/666) de los pacientes con RCC o CRC que recibieron nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas, incluyendo reacciones adversas de Grado 3 (4.4%) y Grado 2 (3.7%). La colitis condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO con ipilimumab en el 3.2% y a la suspensión de nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab en el 2.7% de los pacientes con RCC o CRC.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 100% (60/60) de los pacientes con colitis. Aproximadamente el 23% de los pacientes con colitis inmunomediada requirieron la adición de infliximab a las dosis altas de corticosteroides. La colitis se resolvió en el 95% de los 60 pacientes. De los 18 pacientes en los que se suspendió nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab por colitis, 16 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas; de estos, 10 (63%) tuvieron recurrencia de la colitis.

Hepatitis y Hepatotoxicidad Mediada por la Respuesta Inmune

Nivolumab (Opdivo®) puede causar hepatitis inmunomediada, definida como aquella que requiere el uso de corticosteroides y no presenta una etiología alternativa clara.

Nivolumab (Opdivo®) como Monoterapia

Se produjo hepatitis inmunomediada en el 1.8% (35/1994) de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) como monoterapia, incluyendo reacciones adversas de Grado 4 (0.2%), Grado 3 (1.3%) y Grado 2 (0.4%). La hepatitis condujo a la discontinuación permanente de nivolumab (Opdivo®) en el 0.7% y a la suspensión de nivolumab (Opdivo®) en el 0.6% de los pacientes.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 100% (35/35) de los pacientes con hepatitis. Dos pacientes requirieron la adición de ácido micofenólico a las dosis altas de corticosteroides. La hepatitis se resolvió en el 91% de los 35 pacientes. De los 12 pacientes en los que se suspendió nivolumab (Opdivo®) por hepatitis, 11 reiniciaron nivolumab (Opdivo®) después de la mejoría de los síntomas; de estos, 9 (82%) tuvieron recurrencia de la hepatitis.

Nivolumab (Opdivo®) con Ipilimumab

Nivolumab (Opdivo®) 1 mg/kg con Ipilimumab 3 mg/kg

Se produjo hepatitis inmunomediada en el 15% (70/456) de los pacientes con melanoma o HCC que recibieron nivolumab (Opdivo®) 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas, incluyendo reacciones adversas de Grado 4 (2.4%), Grado 3 (11%) y Grado 2 (1.8%). La hepatitis inmunomediada condujo a la discontinuación permanente de nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab en el 8% o a la suspensión de nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab en el 3.5% de los pacientes.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 100% (70/70) de los pacientes con hepatitis. Aproximadamente el 9% de los pacientes con hepatitis inmunomediada requirieron la adición de ácido micofenólico a las dosis altas de corticosteroides. La hepatitis se resolvió en el 91% de los 70 pacientes. De los 16 pacientes en los que se suspendió nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab por hepatitis, 14 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas; de estos, 8 (57%) tuvieron recurrencia de la hepatitis.

Nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg

Se produjo hepatitis inmunomediada en el 7% (48/666) de los pacientes con RCC o CRC que recibieron nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas,

incluyendo reacciones adversas de Grado 4 (1.2%), Grado 3 (4.9%) y Grado 2 (0.4%). La hepatitis inmunomediada condujo a la discontinuación permanente de nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab en el 3.6% y a la suspensión de nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab en el 2.6% de los pacientes con RCC o CRC.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 100% (48/48) de los pacientes con hepatitis. Aproximadamente el 19% de los pacientes con hepatitis inmunomediada requirieron la adición de ácido micofenólico a las dosis altas de corticosteroides. La hepatitis se resolvió en el 88% de los 48 pacientes. De los 17 pacientes en los que se suspendió nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab por hepatitis, 14 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas; de estos, 10 (71%) tuvieron recurrencia de la hepatitis.

Nivolumab (Opdivo®) con Cabozantinib

Nivolumab (Opdivo®) en combinación con cabozantinib puede causar toxicidad hepática con frecuencias más altas de elevaciones de ALT y AST Grado 3 y 4 en comparación con nivolumab (Opdivo®) solo.

Monitorear las enzimas hepáticas antes de iniciar el tratamiento y periódicamente durante éste. Se debe considerar un monitoreo más frecuente de las enzimas hepáticas que cuando se administran los medicamentos como agentes únicos. Cuando se presenta la elevación de las enzimas hepáticas, interrumpir nivolumab (Opdivo®) y cabozantinib, y considerar la administración de corticosteroides [véase *Posología y Administración*].

Con la combinación de nivolumab (Opdivo®) y cabozantinib, se observó un aumento de ALT o AST de Grados 3 y 4 en el 11% de los pacientes [véase *Reacciones Adversas (6.1)*]. Se reportó incremento de ALT o AST > 3 veces el ULN (Grado ≥ 2) en 83 pacientes, de los cuales 23 (28%) recibieron corticosteroides sistémicos; la elevación de los niveles de ALT o AST se redujo a Grados 0-1 en 74 pacientes (89%). Entre los 44 pacientes con un aumento de ALT o AST de Grado ≥ 2 que volvieron a recibir nivolumab (Opdivo®) (n = 11) o cabozantinib (n = 9) administrados como agente único o ambos fármacos (n = 24), se observó recurrencia del aumento de ALT o AST Grado ≥ 2 en 2 pacientes que recibieron OPDIVO, 2 pacientes que recibieron cabozantinib, y 7 pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) y cabozantinib.

Endocrinopatías Mediadas por la Respuesta Inmune

Insuficiencia Suprarrenal

Nivolumab (Opdivo®) puede causar insuficiencia suprarrenal primaria o secundaria. En caso de insuficiencia suprarrenal de Grado 2 o superior, iniciar tratamiento sintomático, incluida terapia de reemplazo hormonal según esté clínicamente indicado. Suspender nivolumab (Opdivo®) según la gravedad [véase *Dosis/Posología y Administración*].

Nivolumab (Opdivo®) como Monoterapia

Se produjo insuficiencia suprarrenal en el 1% (20/1994) de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) como monoterapia, incluyendo reacciones adversas de Grado 3

(0.4%) y Grado 2 (0.6%). La insuficiencia suprarrenal condujo a la discontinuación permanente de nivolumab (Opdivo®) en el 0.1% y a la suspensión de nivolumab (Opdivo®) en el 0.4% de los pacientes.

Aproximadamente el 85% de los pacientes con insuficiencia suprarrenal recibieron terapia de reemplazo hormonal. Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 90% (18/20) de los pacientes con insuficiencia suprarrenal. La insuficiencia suprarrenal se resolvió en el 35% de los 20 pacientes. De los 8 pacientes en los que se suspendió nivolumab (Opdivo®) por insuficiencia suprarrenal, 4 reiniciaron nivolumab (Opdivo®) después de la mejoría de los síntomas, y todos requirieron terapia de reemplazo hormonal para su insuficiencia suprarrenal en curso.

Nivolumab (Opdivo®) con Ipilimumab

Nivolumab (Opdivo®) 1 mg/kg con Ipilimumab 3 mg/kg

Se produjo insuficiencia suprarrenal en el 8% (35/456) de los pacientes con melanoma o HCC que recibieron nivolumab (Opdivo®) 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas, incluyendo reacciones adversas de Grado 4 (0.2%), Grado 3 (2.4%) y Grado 2 (4.2%). La insuficiencia suprarrenal condujo a la discontinuación permanente de nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab en el 0.4% y a la suspensión de nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab en el 2.0% de los pacientes.

Aproximadamente el 71% (25/35) de los pacientes con insuficiencia suprarrenal recibieron terapia de reemplazo hormonal, incluyendo corticosteroides sistémicos. La insuficiencia suprarrenal se resolvió en el 37% de los 35 pacientes. De los 9 pacientes en los que se suspendió nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab por insuficiencia suprarrenal, 7 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas, y todos requirieron terapia de reemplazo hormonal para su insuficiencia suprarrenal en curso.

Nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg

Se produjo insuficiencia suprarrenal en el 7% (48/666) de los pacientes con RCC o CRC que recibieron OPDIVO 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas, incluyendo reacciones adversas de Grado 4 (0.3%), Grado 3 (2.5%) y Grado 2 (4.1%). La insuficiencia suprarrenal condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO con ipilimumab en el 1.2% y a la suspensión de nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab en el 2.1% de los pacientes con RCC o CRC.

Aproximadamente el 94% (45/48) de los pacientes con insuficiencia suprarrenal recibieron terapia de reemplazo hormonal, incluyendo corticosteroides sistémicos. La insuficiencia suprarrenal se resolvió en el 29% de los 48 pacientes. De los 14 pacientes en los que se suspendió nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab por insuficiencia suprarrenal, 11 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas; todos ellos recibieron terapia de reemplazo hormonal, y 2 (18%) tuvieron recurrencia de la insuficiencia suprarrenal.

Nivolumab (Opdivo®) con Cabozantinib

Se produjo insuficiencia suprarrenal en el 4.7% (15/320) de los pacientes con RCC que recibieron nivolumab (Opdivo®) con cabozantinib, incluidas reacciones adversas Grado 3 (2.2%) y Grado 2 (1.9%). La insuficiencia suprarrenal condujo a la discontinuación permanente de nivolumab (Opdivo®) y cabozantinib en el 0.9% y a la suspensión de nivolumab (Opdivo®) y cabozantinib en el 2.8% de los pacientes con RCC.

Aproximadamente el 80% (12/15) de los pacientes con insuficiencia suprarrenal recibieron terapia de reemplazo hormonal, incluidos corticosteroides sistémicos. La insuficiencia suprarrenal se resolvió en el 27% (n = 4) de los 15 pacientes. De los 9 pacientes en los que se suspendió nivolumab (Opdivo®) con cabozantinib por insuficiencia suprarrenal, 6 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas; de estos, todos (n = 6) recibieron terapia de reemplazo hormonal y 2 tuvieron recurrencia de la insuficiencia suprarrenal.

Hipofisitis

Nivolumab (Opdivo®) puede causar hipofisitis inmunomediada. La hipofisitis puede presentarse con síntomas agudos asociados con un efecto de masa, como dolor de cabeza, fotofobia o defectos del campo visual. La hipofisitis puede causar hipopituitarismo. Iniciar terapia de reemplazo hormonal según esté clínicamente indicado. Suspender o discontinuar permanentemente nivolumab (Opdivo®) dependiendo de la gravedad [véase *Dosis/Posología y Administración*].

Nivolumab (Opdivo®) como Monoterapia

Se produjo hipofisitis en el 0.6% (12/1994) de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) como monoterapia, incluyendo reacciones adversas de Grado 3 (0.2%) y Grado 2 (0.3%). La hipofisitis condujo a la discontinuación permanente de nivolumab (Opdivo®) en <0.1% y a la suspensión de nivolumab (Opdivo®) en el 0.2% de los pacientes.

Aproximadamente el 67% (8/12) de los pacientes con hipofisitis recibieron terapia de reemplazo hormonal, incluyendo corticosteroides sistémicos. La hipofisitis se resolvió en el 42% de los 12 pacientes. De los 3 pacientes en los que se suspendió nivolumab (Opdivo®) por hipofisitis, 2 reiniciaron nivolumab (Opdivo®) después de la mejoría de los síntomas; de estos, ninguno tuvo recurrencia de la hipofisitis.

Nivolumab (Opdivo®) con Ipilimumab

Nivolumab (Opdivo®) 1 mg/kg con Ipilimumab 3 mg/kg

Se produjo hipofisitis en el 9% (42/456) de los pacientes con melanoma o HCC que recibieron nivolumab (Opdivo®) 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas, incluyendo reacciones adversas de Grado 3 (2.4%) y Grado 2 (6%). La hipofisitis condujo a la discontinuación permanente de nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab en el 0.9% y a la suspensión de nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab en el 4.2% de los pacientes.

Aproximadamente el 86% de los pacientes con hipofisitis recibieron terapia de reemplazo hormonal. Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 88% (37/42) de los pacientes con hipofisitis. La hipofisitis se resolvió en el 38% de los 42 pacientes. De los 19 pacientes en los que se suspendió nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab por hipofisitis, 9 reiniciaron

el tratamiento después de la mejoría de los síntomas; de estos, 1 (11%) tuvo recurrencia de la hipofisitis.

Nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg con Ipilimumab 1 mg/kg

Se produjo hipofisitis en el 4.4% (29/666) de los pacientes con RCC o CRC que recibieron nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas, incluyendo reacciones adversas de Grado 4 (0.3%), Grado 3 (2.4%) y Grado 2 (0.9%). La hipofisitis condujo a la discontinuación permanente de nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab en el 1.2% y a la suspensión de nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab en el 2.1% de los pacientes con RCC o CRC.

Aproximadamente el 72% (21/29) de los pacientes con hipofisitis recibieron terapia de reemplazo hormonal, incluyendo corticosteroides sistémicos. La hipofisitis se resolvió en el 59% de los 29 pacientes. De los 14 pacientes en los que se suspendió nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab por hipofisitis, 11 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas; de estos, 2 (18%) tuvieron recurrencia de la hipofisitis.

Trastornos de la Tiroides

Nivolumab (Opdivo®) puede provocar trastornos tiroideos inmunomediados. Puede presentarse tiroiditis con o sin endocrinopatía. Puede producirse hipotiroidismo luego del hipertiroidismo. Iniciar terapia de reemplazo hormonal o tratamiento médico según esté clínicamente indicado. Suspender o discontinuar permanentemente nivolumab (Opdivo®) dependiendo de la gravedad [véase *Dosis/Posología y Administración*].

Tiroiditis

Nivolumab (Opdivo®) como Monoterapia

Se produjo tiroiditis en el 0.6% (12/1994) de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) como monoterapia, incluyendo reacciones adversas de Grado 2 (0.2%). La tiroiditis no provocó la discontinuación permanente de nivolumab (Opdivo®) en ningún paciente, y provocó la suspensión de nivolumab (Opdivo®) en el 0.2% de los pacientes.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 17% (2/12) de los pacientes con tiroiditis. La tiroiditis se resolvió en el 58% de los 12 pacientes. De los 3 pacientes en los que se suspendió nivolumab (Opdivo®) por tiroiditis, 1 reinició nivolumab (Opdivo®) después de la mejoría de los síntomas, sin recurrencia de la tiroiditis.

Hipertiroidismo

Nivolumab (Opdivo®) como Monoterapia

Se produjo hipertiroidismo en el 2.7% (54/1994) de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) como monoterapia, incluyendo reacciones adversas de Grado 3 (<0.1%) y Grado 2 (1.2%). El hipertiroidismo no provocó la discontinuación permanente de nivolumab (Opdivo®) en ningún paciente, y provocó la suspensión de nivolumab (Opdivo®) en el 0.4% de los pacientes.

Aproximadamente el 19% de los pacientes con hipertiroidismo recibió metimazol, el 7% recibió carbimazol y el 4% recibió propiltiouracilo. Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 9% (5/54) de los pacientes. El hipertiroidismo se resolvió en el 76% de los 54 pacientes. De los 7 pacientes en los que se suspendió nivolumab (Opdivo®) por hipertiroidismo, 4 reiniciaron nivolumab (Opdivo®) después de la mejoría de los síntomas; de estos, ninguno tuvo recurrencia del hipertiroidismo.

Nivolumab (Opdivo®) con Ipilimumab

Nivolumab (Opdivo®) 1 mg/kg con Ipilimumab 3 mg/kg

Se produjo hipertiroidismo en el 9% (42/456) de los pacientes con melanoma o HCC que recibieron nivolumab (Opdivo®) 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas, incluyendo reacciones adversas de Grado 3 (0.9%) y Grado 2 (4.2%). El hipertiroidismo no provocó la discontinuación permanente de OPDIVO con ipilimumab en ningún paciente, y provocó la suspensión de nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab en el 2.4% de los pacientes.

Aproximadamente el 26% de los pacientes con hipertiroidismo recibió metimazol y el 21% recibió carbimazol. Se requirieron corticosteroides sistémicos en 17% (7/42) de los pacientes. El hipertiroidismo se resolvió en el 91% de los 42 pacientes. De los 11 pacientes en los que se suspendió nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab por hipertiroidismo, 8 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas; de estos, 1 (13%) tuvo recurrencia del hipertiroidismo.

Nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg con Ipilimumab 1 mg/kg

Se produjo hipertiroidismo en el 12% (80/666) de los pacientes con RCC o CRC que recibieron nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas, incluyendo reacciones adversas de Grado 3 (0.6%) y Grado 2 (4.5%). El hipertiroidismo no provocó la discontinuación permanente de nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab en ningún paciente, y provocó la suspensión de nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab en el 2.3% de los pacientes con RCC o CRC.

De los 80 pacientes con RCC o CRC que desarrollaron hipertiroidismo, aproximadamente el 16% recibió metimazol y el 3% recibió carbimazol. Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 20% (16/80) de los pacientes con hipertiroidismo. El hipertiroidismo se resolvió en el 85% de los 80 pacientes. De los 15 pacientes en los que se suspendió nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab por hipertiroidismo, 11 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas; de estos, 3 (27%) tuvieron recurrencia del hipertiroidismo.

Hipotiroidismo

Nivolumab (Opdivo®) como Monoterapia

Se produjo hipotiroidismo en el 8% (163/1994) de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) como monoterapia, incluyendo reacciones adversas de Grado 3 (0.2%) y Grado 2 (4.8%). El hipotiroidismo no provocó la discontinuación permanente de nivolumab

(Opdivo®) en ningún paciente, y provocó la suspensión de nivolumab (Opdivo®) en el 0.5% de los pacientes.

Aproximadamente el 79% de los pacientes con hipotiroidismo recibieron levotiroxina. Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 3.1% (5/163) de los pacientes con hipotiroidismo. El hipotiroidismo se resolvió en el 35% de los 163 pacientes. De los 9 pacientes en los que se suspendió nivolumab (Opdivo®) por hipotiroidismo, 3 reiniciaron nivolumab (Opdivo®) después de la mejoría de los síntomas; de estos, 1 (33%) tuvo recurrencia del hipotiroidismo.

Nivolumab (Opdivo®) con Ipilimumab

Nivolumab (Opdivo®) 1 mg/kg con Ipilimumab 3 mg/kg

Se produjo hipotiroidismo en el 20% (91/456) de los pacientes con melanoma o HCC que recibieron nivolumab (Opdivo®) 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas, incluyendo reacciones adversas de Grado 3 (0.4%) y Grado 2 (11%). El hipotiroidismo condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO con ipilimumab en el 0.9% y a la suspensión de nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab en el 0.9% de los pacientes.

Aproximadamente el 89% de los pacientes con hipotiroidismo recibieron levotiroxina. Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 2.2% (2/91) de los pacientes con hipotiroidismo. El hipotiroidismo se resolvió en el 41% de los 91 pacientes. De los 4 pacientes en los que se suspendió nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab por hipotiroidismo, 2 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas; de estos, ninguno tuvo recurrencia del hipotiroidismo.

Nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg con Ipilimumab 1 mg/kg

Se produjo hipotiroidismo en el 18% (122/666) de los pacientes con RCC o CRC que recibieron nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg e ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas, incluyendo reacciones adversas de Grado 3 (0.6%) y Grado 2 (11%). El hipotiroidismo condujo a la discontinuación permanente de nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab en el 0.2% y a la suspensión de nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab en el 1.4% de los pacientes con RCC o CRC.

De los 122 pacientes con RCC o CRC que desarrollaron hipotiroidismo, aproximadamente el 82% recibió levotiroxina. Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 7% (9/122) de los pacientes con hipotiroidismo. El hipotiroidismo se resolvió en el 27% de los 122 pacientes. De los 9 pacientes en los que se suspendió nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab por hipotiroidismo, 5 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas; de estos, 1 (20%) tuvo recurrencia del hipotiroidismo.

Diabetes Mellitus Tipo 1, que Puede Presentarse con Cetoacidosis Diabética

Controlar a los pacientes para detectar hiperglucemia u otros signos y síntomas de diabetes. Iniciar tratamiento con insulina según esté clínicamente indicado. Suspender nivolumab (Opdivo®) dependiendo de la gravedad [véase *Posología/Dosis y Administración*].

Nivolumab (Opdivo®) como Monoterapia

Se produjo diabetes en el 0.9% (17/1994) de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) como monoterapia, incluyendo reacciones adversas de Grado 3 (0.4%) y Grado 2 (0.3%), y dos casos de cetoacidosis diabética. La diabetes no provocó la discontinuación permanente de nivolumab (Opdivo®) en ningún paciente, y provocó la suspensión de nivolumab (Opdivo®) en el 0.1% de los pacientes.

Ningún paciente (0/17) con diabetes requirió corticosteroides sistémicos. La diabetes se resolvió en el 29% de los 17 pacientes. De los 2 pacientes en los que se suspendió nivolumab (Opdivo®) por diabetes, ambos reiniciaron nivolumab (Opdivo®) después de la mejoría de los síntomas; de estos, ninguno tuvo recurrencia de la diabetes.

Nefritis Mediada por la Respuesta Inmune con Disfunción Renal

Nivolumab (Opdivo®) puede causar nefritis inmunomediada, que se define como aquella que requiere el uso de esteroides y no presenta una etiología alternativa clara.

Nivolumab (Opdivo®) como monoterapia

Se produjo nefritis inmunomediada y disfunción renal en el 1.2% (23/1994) de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) como monoterapia, incluyendo reacciones adversas de Grado 4 (<0.1%), Grado 3 (0.5%) y Grado 2 (0.6%). La nefritis inmunomediada y la disfunción renal condujeron a la discontinuación permanente de nivolumab (Opdivo®) en el 0.3% y a la suspensión de nivolumab (Opdivo®) en el 0.4% de los pacientes.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 100% (23/23) de los pacientes con nefritis y disfunción renal. La nefritis y la disfunción renal se resolvieron en el 78% de los 23 pacientes. De los 7 pacientes en los que se suspendió nivolumab (Opdivo®) por nefritis o disfunción renal, 7 reiniciaron nivolumab (Opdivo®) después de la mejoría de los síntomas; de estos, 1 (14%) tuvo recurrencia de la nefritis o disfunción renal.

Reacciones Adversas Dermatológicas Mediadas por la Respuesta Inmune

Nivolumab (Opdivo®) puede causar erupción o dermatitis inmunomediada, definida como aquella que requiere el uso de esteroides y no presenta una etiología alternativa clara. Se ha producido dermatitis exfoliativa, incluyendo síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica (TEN) y DRESS (erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos) con anticuerpos bloqueadores de PD-1/PD-L1. Los emolientes tópicos y/o los corticosteroides tópicos pueden ser adecuados para tratar erupciones no exfoliativas de leves a moderadas. Suspender o discontinuar permanentemente nivolumab (Opdivo®) dependiendo de la gravedad [véase *Dosis/Posología y Administración*].

Nivolumab (Opdivo®) como Monoterapia

Se produjo erupción inmunomediada en el 9% (171/1994) de los pacientes, incluyendo reacciones adversas de Grado 3 (1.1%) y Grado 2 (2.2%). La erupción inmunomediada condujo a la discontinuación permanente de nivolumab (Opdivo®) en el 0.3% y a la suspensión de OPDIVO en el 0.5% de los pacientes.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 100% (171/171) de los pacientes con erupción inmunomediada. La erupción se resolvió en el 72% de los 171 pacientes. De los 10 pacientes en los que se suspendió nivolumab (Opdivo®) por erupción inmunomediada, 9 reiniciaron nivolumab (Opdivo®) después de la mejoría de los síntomas; de estos, 3 (33%) tuvieron recurrencia de la erupción inmunomediada.

Nivolumab (Opdivo®) con Ipilimumab

Nivolumab (Opdivo®) 1 mg/kg con Ipilimumab 3 mg/kg

Se produjo erupción inmunomediada en el 28% (127/456) de los pacientes con melanoma o HCC que recibieron nivolumab (Opdivo®) 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas, incluyendo reacciones adversas de Grado 3 (4.8%) y Grado 2 (10%). La erupción inmunomediada provocó la discontinuación permanente de nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab en el 0.4% y la suspensión de nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab en el 3.9% de los pacientes.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 100% (127/127) de los pacientes con erupción inmunomediada. La erupción se resolvió en el 84% de los 127 pacientes. De los 18 pacientes en los que se suspendió nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab por erupción inmunomediada, 15 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas; de estos, 8 (53%) tuvieron recurrencia de la erupción inmunomediada.

Nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg

Se produjo erupción inmunomediada en el 16% (108/666) de los pacientes con RCC o CRC que recibieron nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas, incluyendo reacciones adversas de Grado 3 (3.5%) y Grado 2 (4.2%). La erupción inmunomediada condujo a la discontinuación permanente de nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab en el 0.5% de los pacientes y a la suspensión de nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab en el 2.0% de los pacientes con RCC o CRC.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 100% (108/108) de los pacientes con erupción inmunomediada. La erupción se resolvió en el 75% de los 108 pacientes. De los 13 pacientes en los que se suspendió nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab por erupción inmunomediada, 11 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas; de estos, 5 (46%) tuvieron recurrencia de la erupción inmunomediada.

Otras Reacciones Adversas Mediadas por la Respuesta Inmune

Las siguientes reacciones adversas inmunomediadas clínicamente significativas ocurrieron con una incidencia de <1% (a menos que se indique lo contrario) en pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) u nivolumab (Opdivo®) en combinación con ipilimumab, o se notificaron con el uso de otros anticuerpos bloqueadores de PD-1/PD-L1. Se han notificado casos graves o fatales de algunas de estas reacciones adversas.

Cardíacas/Vasculares: Miocarditis, pericarditis, vasculitis.

Sistema nervioso: Meningitis, encefalitis, mielitis y desmielinización, síndrome miasténico/miastenia gravis (incluida la exacerbación), síndrome de Guillain-Barré, paresia nerviosa, neuropatía autoinmune.

Oculares: Pueden ocurrir uveítis, iritis y otras toxicidades inflamatorias oculares. Algunos casos pueden asociarse con desprendimiento de retina. Pueden ocurrir distintos grados de discapacidad visual, incluida ceguera. Si la uveítis ocurre en combinación con otras reacciones adversas inmunomediadas, considerar un síndrome similar al de Vogt-Koyanagi-Harada, ya que esto puede requerir tratamiento con esteroides sistémicos para reducir el riesgo de pérdida permanente de la visión.

Gastrointestinales: Pancreatitis, que incluye aumentos en los niveles séricos de amilasa y lipasa, gastritis, duodenitis.

Musculoesqueléticas y del tejido conectivo: Miositis/polimiositis, rabdomiólisis y secuelas asociadas que incluyen insuficiencia renal, artritis, polimialgia reumática.

Endocrinas: Hipoparatiroidismo.

Otras (hematológicas/inmunes): Anemia hemolítica, anemia aplásica, linfocitosis hemofagocítica, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, linfadenitis necrotizante histiocítica (linfadenitis de Kikuchi), sarcoidosis, púrpura trombocitopénica inmunitaria, rechazo de trasplante de órganos sólidos.

Reacciones Relacionadas con la Infusión

Nivolumab (Opdivo®) puede causar reacciones relacionadas con la infusión severas, que se han reportado en <1.0% de los pacientes en los ensayos clínicos. Discontinuar nivolumab (Opdivo®) en pacientes con reacciones relacionadas con la infusión severas o potencialmente mortales. Interrumpir o demorar la velocidad de infusión en pacientes con reacciones relacionadas con la infusión leves o moderadas [véase Posología/Dosis y Administración].

Se produjeron reacciones relacionadas con la infusión en el 12% (37/300) de los pacientes con mesotelioma pleural maligno que recibieron nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg cada 2 semanas con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas.

Nivolumab (Opdivo®) como Monoterapia

En los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) como infusión intravenosa de 60 minutos se produjeron reacciones relacionadas con la infusión en el 6.4% (127/1994) de los pacientes.

En un estudio que evaluó la farmacocinética y la seguridad de una infusión más rápida, en el que los pacientes recibieron nivolumab (Opdivo®) como infusión intravenosa durante 60 minutos o infusión intravenosa durante 30 minutos, se produjeron reacciones relacionadas con la infusión en 2,2% (8/368) y 2,7% (10/369) de los pacientes, respectivamente. Además, el 0.5% (2/368) y el 1,4% (5/369) de los pacientes, respectivamente, experimentaron reacciones adversas dentro de las 48 horas posteriores a la infusión que condujeron a un retraso de la dosis, a la discontinuación permanente o a la suspensión de nivolumab (Opdivo®).

Nivolumab (Opdivo®) con Ipilimumab

Nivolumab (Opdivo®) 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg

Se produjeron reacciones relacionadas con la infusión en el 2,5% (10/407) de los pacientes con melanoma y en el 8% (4/49) de los pacientes con HCC que recibieron nivolumab (Opdivo®) 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas.

Nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg

Se produjeron reacciones relacionadas con la infusión en el 5,1% (28/547) de los pacientes con RCC y en el 4,2% (5/119) de los pacientes con CRC que recibieron nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas, respectivamente. Se produjeron reacciones relacionadas con la infusión en el 12% (37/300) de los pacientes con mesotelioma pleural maligno que recibieron nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg cada 2 semanas con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas.

Complicaciones del Trasplante Alogénico de Células Madre Hematopoyéticas

Se pueden producir complicaciones fatales y otras complicaciones graves en pacientes que reciben trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (HSCT) antes o después de ser tratados con un anticuerpo bloqueador del receptor PD-1. Las complicaciones relacionadas con el trasplante incluyen enfermedad de injerto versus huésped (GVHD) hiperaguda, GVHD aguda, GVHD crónica, enfermedad venooclusiva hepática (VOD) después del acondicionamiento de intensidad reducida, y síndrome febril que requiere esteroides (sin una causa infecciosa identificada) [véase *Reacciones Adversas*]. 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 de complicaciones relacionadas con el trasplante e intervenir prontamente. Considerar riesgos y beneficios del tratamiento con un anticuerpo bloqueador del receptor PD-1 antes o después del HSCT alogénico.

Toxicidad Embrifetal

Sobre la base de su mecanismo de acción y los datos de estudios en animales, nivolumab (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 nivolumab (Opdivo®) y durante al menos 5 meses después de la última dosis [véase *Uso en Poblaciones Específicas*].

Aumento de la Mortalidad en Pacientes con Mieloma Múltiple cuando se agrega nivolumab (Opdivo®) a un análogo de talidomida y dexametasona

En ensayos clínicos randomizados realizados en pacientes con mieloma múltiple, el agregado de un anticuerpo bloqueador de PD-1, incluido nivolumab (Opdivo®), a un análogo de talidomida más dexametasona, un uso para el cual no está indicado ningún anticuerpo bloqueador de PD-1 o PD-L1, causó un aumento de la mortalidad. El tratamiento

de pacientes con mieloma múltiple con un anticuerpo bloqueador de PD-1 o PD-L1 en combinación con un análogo de talidomida más dexametasona no se recomienda fuera de los ensayos clínicos controlados.

Nuevas Interacciones:

Nivolumab es un anticuerpo monoclonal humano y por tanto no se han realizado estudios de interacciones farmacocinéticas. Dado que los anticuerpos monoclonales no se metabolizan por las enzimas del citocromo P450 (CYP) u otras enzimas metabolizadoras de medicamentos, no se prevé que ni la inhibición ni la inducción de estas enzimas por medicamentos administrados de forma conjunta afecte a la farmacocinética de nivolumab.

Otras formas de interacción

Inmunosupresión sistémica

Se debe evitar la utilización de corticosteroides sistémicos y otros inmunosupresores, antes de comenzar tratamiento con nivolumab, debido a su interferencia potencial con la actividad farmacodinámica. Sin embargo, se pueden usar corticosteroides sistémicos y otros inmunosupresores después de comenzar el tratamiento con nivolumab para tratar las reacciones adversas inmuno-relacionadas. Los resultados preliminares muestran que la inmunosupresión sistémica después del comienzo del tratamiento con nivolumab no parece excluir la respuesta de nivolumab.

Nuevas Reacciones adversas:

Las siguientes reacciones adversas clínicamente significativas se describen en otras secciones del prospecto.

- Reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune graves y fatales [véase *Advertencias y Precauciones*]
- Reacciones relacionadas con la infusión [véase *Advertencias y Precauciones*]
- Complicaciones del HSCT alogénico [véase *Advertencias y Precauciones*]

Experiencia en Estudios Clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variadas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no se pueden comparar directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro fármaco, y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

Los datos de ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES reflejan la exposición a nivolumab (Opdivo®) como monoterapia en 1994 pacientes enrolados en los ensayos CHECKMATE-037, CHECKMATE-017, CHECKMATE-057, CHECKMATE-066, CHECKMATE-025, CHECKMATE-067, CHECKMATE-205 y CHECKMATE-039, o en un ensayo de rama única en NSCLC (n=117); nivolumab (Opdivo®) 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg en pacientes enrolados en el CHECKMATE-067 (n=313), CHECKMATE-040 (n=49), u otro estudio randomizado (n=94); y nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg administrado con ipilimumab 1 mg/kg (n=666) en pacientes enrolados en el CHECKMATE-214 o el CHECKMATE-142; nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg cada 2 semanas con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas en los pacientes enrolados en el estudio CHECKMATE-227 (n=576) o CHECKMATE-743 (n=300);

293

Acta No. 05 de 2025 SEMPB Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

nivolumab (Opdivo®) 360 mg con ipilimumab 1 mg/kg y 2 ciclos de quimioterapia con doblete de platino en el CHECKMATE-9LA (n=361) y nivolumab (Opdivo®) 240 mg con cabozantinib 40 mg en pacientes incluidos en el CHECKMATE-9ER (n=320).

Melanoma Irresecable o Metastásico

Melanoma Metastásico Previamente Tratado

La seguridad de nivolumab (Opdivo®) fue evaluada en el CHECKMATE-037, un estudio randomizado, abierto, en 370 pacientes con melanoma irresecable o metastásico [véase *Estudios Clínicos*]. Pacientes tenían progresión documentada de la enfermedad luego del tratamiento con ipilimumab y, si eran positivos para la mutación BRAF V600, un inhibidor de BRAF. El ensayo excluyó pacientes con enfermedad autoinmune, reacciones adversas previas de Grado 4 relacionadas con ipilimumab (excepto por endocrinopatías) o reacciones adversas de Grado 3 relacionadas con ipilimumab que no se habían resuelto o que estaban inadecuadamente controladas dentro de las 12 semanas de iniciado el evento, pacientes con una afección que requería tratamiento sistémico crónico con corticosteroides (>10 mg diarios de equivalente de prednisona) u otras medicaciones inmunosupresoras, resultado positivo en la prueba de hepatitis B o C, y antecedentes de VIH. Los pacientes recibieron nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg por infusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas (n=268) o quimioterapia a elección del investigador (n=102): dacarbazina 1000 mg/m² por vía intravenosa cada 3 semanas o carboplatino AUC 6 mg/mL/min y paclitaxel 175 mg/m² por vía intravenosa cada 3 semanas. La mediana de la duración de la exposición fue de 5.3 meses (rango: 1 día a 13.8+ meses) en pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®) y de 2 meses (rango: 1 día a 9.6+ meses) en pacientes tratados con quimioterapia. En este estudio en curso, el 24% de los pacientes recibieron nivolumab (Opdivo®) durante >6 meses y el 3% de los pacientes recibieron nivolumab (Opdivo®) durante >1 año.

Las características de la población en el grupo de nivolumab (Opdivo®) y el grupo de quimioterapia eran similares: 66% de hombres, mediana de edad 59,5 años, 98% de raza blanca, estado funcional según el *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) en condición basal 0 (59%) o 1 (41%), 74% con enfermedad en estadio M1c, 73% con melanoma cutáneo, 11% con melanoma de mucosa, 73% recibió dos terapias previas o más para la enfermedad avanzada o metastásica, y 18% tenía metástasis cerebral. Había más pacientes en el grupo de nivolumab (Opdivo®) con nivel elevado de lactato deshidrogenasa (LDH) en condición basal (51% vs. 38%).

Se produjeron reacciones adversas serias en el 41% de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®). Nivolumab (Opdivo®) fue discontinuado por reacciones adversas en el 9% de los pacientes. El 26% de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) interrumpieron la dosis debido a una reacción adversa. Se registraron reacciones adversas de Grado 3 y 4 en el 42% de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®). Las reacciones adversas de Grado 3 y 4 más frecuentes reportadas en 2% a < 5% de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) fueron dolor abdominal, hiponatremia,

aumento de aspartato aminotransferasa y aumento de lipasa. La reacción adversa más común (reportada en $\geq 20\%$ de los pacientes) fue erupción.

Las Tablas 5 y 6 sintetizan las reacciones adversas y anormalidades de laboratorio, respectivamente, ocurridas en el CHECKMATE-037.

Tabla 5: Reacciones adversas que se ocurrieron en $\geq 10\%$ de los pacientes tratados con OPDIVO y con una mayor incidencia que en la rama de quimioterapia (diferencia entre ramas $\geq 5\%$ [todos los grados] o $\geq 2\%$ Grados 3-4 - CHECKMATE-037)

Reacción adversa	OPDIVO (n=268)		Quimioterapia (n=102)	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Piel y el tejido subcutáneo				
Erupción ^a	21	0.4	7	0
Prurito	19	0	3.9	0
Respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Tos	17	0	6	0
Infecciones				
Infección del tracto respiratorio superior ^b	11	0	2.0	0
Generales				
Edema periférico	10	0	5	0

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4.

^a Incluye erupción máculopapular, erupción eritematosa, erupción prurítica, erupción folicular, erupción macular, erupción papular, erupción pustular, erupción vesicular y dermatitis acneiforme.

^b Incluye rinitis, faringitis y nasofaringitis.

Las reacciones adversas clínicamente importantes ocurridas en $< 10\%$ de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) fueron:

Trastornos cardíacos: arritmia ventricular

Trastornos oculares: iridociclitis

Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración: reacciones relacionadas con la infusión

Investigaciones: aumento de amilasa, aumento de lipasa

Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo: dermatitis exfoliativa, eritema multiforme, vitíligo, psoriasis

Tabla 6: Anormalidades de laboratorio de empeoramiento respecto del nivel basal^a que ocurrieron en $\geq 10\%$ de los pacientes tratados con OPDIVO y con una mayor incidencia que en la rama de quimioterapia (diferencia entre ramas $\geq 5\%$ todos los grados o $\geq 2\%$ Grados 3-4 - CHECKMATE-037

Anormalidad de laboratorio	OPDIVO		Quimioterapia	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Aumento de AST	28	2.4	12	1.0
Hiponatremia	25	5	18	1.1
Aumento de fosfatasa alcalina	22	2.4	13	1.1
Aumento de ALT	16	1.6	5	0
Hiperpotasemia	15	2.0	6	0

^a La incidencia de cada análisis se basa en el número de pacientes que tenían disponible una medición de laboratorio basal y al menos una medición durante el estudio: grupo de OPDIVO (rango: 252 a 256 pacientes) y grupo de quimioterapia (rango: 94 a 96 pacientes).

Melanoma Metastásico no Tratado Previamente

CHECKMATE-066

La seguridad de nivolumab (Opdivo®) también fue evaluada en el CHECKMATE-066, un ensayo randomizado, doble ciego, con control activo, en 411 pacientes con melanoma irreseccable o metastásico sin mutación BRAF V600 (*wildtype*), no tratados previamente [véase Estudios Clínicos]. El ensayo excluyó a pacientes con enfermedad autoinmune y a pacientes que requerían tratamiento sistémico crónico con corticosteroides (>10 mg diarios de equivalente de prednisona) u otras medicaciones inmunosupresoras. Los pacientes recibieron nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg por infusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas (n=206) o dacarbazina 1000 mg/m² por vía intravenosa cada 3 semanas (n=205). La mediana de la duración de la exposición fue de 6.5 meses (rango: 1 día a 16.6 meses) en pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®). En este ensayo, el 47% de los pacientes recibieron nivolumab (Opdivo®) durante >6 meses, y el 12% de los pacientes recibieron nivolumab (Opdivo®) durante >1 año.

Las características de la población de ensayo en el grupo de nivolumab (Opdivo®) y en el de Dacarbazina fueron: 59% de pacientes de sexo masculino, mediana de edad de 65 años, 99.5% de raza blanca, 61% con enfermedad en estadio M1c, 74% con melanoma cutáneo, 11% con melanoma de mucosa, 4% con metástasis cerebral, y 37% con nivel elevado de LDH en condición basal. Hubo más pacientes en el grupo de nivolumab (Opdivo®) con un estado funcional ECOG 0 (71% versus 59%).

Se produjeron reacciones adversas serias en el 36% de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®). Las reacciones adversas condujeron a la discontinuación permanente de nivolumab (Opdivo®) en el 7% de los pacientes y a la interrupción de la dosis en el 26% de los pacientes; ningún tipo único de reacción adversa representó la mayoría de las discontinuaciones de nivolumab (Opdivo®). Se produjeron reacciones adversas de Grado 3 y 4 en el 41% de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®).

Las reacciones adversas de Grado 3 y 4 más frecuentes reportadas en $\geq 2\%$ de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) fueron aumento de gammaglutamiltransferasa (3.9%) y diarrea (3.4%). Las reacciones adversas más comunes (reportadas en $\geq 20\%$ de los pacientes y con mayor incidencia que en la rama de dacarbazina) fueron fatiga, dolor musculoesquelético, erupción y prurito.

Las Tablas 7 y 8 sintetizan reacciones adversas y anomalías de laboratorio seleccionadas, respectivamente, ocurridas en el CHECKMATE-066.

Tabla 7: Reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 10\%$ de los pacientes tratados con OPDIVO y con mayor incidencia que en la rama de dacarbazina (diferencia entre ramas $\geq 5\%$ [todos los grados] o $\geq 2\%$ Grados 3-4) - CHECKMATE-066

Reacción adversa	OPDIVO (n=206)		Dacarbazina (n=205)	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Generales				
Fatiga	49	1.9	39	3.4
Edema ^a	12	1.5	4.9	0
Musculoesqueléticos y del tejido conectivo				
Dolor musculoesquelético ^b	32	2.9	25	2.4
Piel y el tejido subcutáneo				
Erupción ^c	28	1.5	12	0
Prurito	23	0.5	12	0
Vitiligo	11	0	0.5	0
Eritema	10	0	2.9	0
Infecciones				
Infección del tracto respiratorio superior ^d	17	0	6	0

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4.

^a Incluye edema periorbital, edema de rostro, edema generalizado, edema gravitacional, edema localizado, edema periférico, edema pulmonar y linfedema.

^b Incluye dolor de espalda, dolor óseo, dolor de pecho musculoesquelético, malestar musculoesquelético, mialgia, dolor de cuello, dolor de extremidades, dolor mandibular y dolor espinal.

^c Incluye erupción máculopapular, erupción eritematosa, erupción prurítica, erupción folicular, erupción macular, erupción papular, erupción pustular, erupción vesicular, dermatitis, dermatitis alérgica, dermatitis exfoliativa, dermatitis acneiforme, erupción medicamentosa y reacción dérmica.

^d Incluye rinitis, rinitis viral, faringitis y nasofaringitis.

Las reacciones adversas clínicamente importantes ocurridas en $< 10\%$ de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) fueron:

Trastornos del Sistema Nervioso: neuropatía periférica

Tabla 8: Anormalidades de laboratorio de empeoramiento respecto del nivel basal^a que ocurrieron en $\geq 10\%$ de los pacientes tratados con OPDIVO y con mayor incidencia que en la rama de dacarbazina (diferencia entre ramas $\geq 5\%$ todos los grados o $\geq 2\%$ Grados 3-4) - CHECKMATE-066

Anormalidad de laboratorio	OPDIVO		Dacarbazina	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Aumento de ALT	25	3.0	19	0.5
Aumento de AST	24	3.6	19	0.5
Aumento de fosfatasa alcalina	21	2.6	14	1.6
Aumento de bilirrubina	13	3.1	6	0

^a La incidencia de cada análisis se basa en el número de pacientes que tenían disponible una medición de laboratorio basal y al menos una medición de laboratorio durante el estudio: grupo de OPDIVO (rango: 194 a 197 pacientes) y grupo de dacarbazina (rango: 186 a 193 pacientes).

CHECKMATE-067

La seguridad de nivolumab (Opdivo®), administrado con ipilimumab o como monoterapia, fue evaluada en el CHECKMATE-067, un ensayo randomizado (1:1:1), a doble ciego, en 937 pacientes con melanoma irreseccable o metastásico no tratados previamente [véase *Estudios Clínicos*]. El ensayo excluyó a pacientes con enfermedad autoinmune, pacientes con una afección médica que requería tratamiento sistémico con corticosteroides (más de 10 mg diarios de equivalente de prednisona) u otras medicaciones inmunosupresoras dentro de los 14 días del inicio de la terapia del estudio, pacientes con un resultado positivo en la prueba de hepatitis B o C, o pacientes con antecedentes de VIH.

Los pacientes fueron randomizados para recibir:

- Nivolumab (Opdivo®) 1 mg/kg durante 60 minutos con ipilimumab 3 mg/kg por infusión intravenosa cada 3 semanas por 4 dosis seguido por nivolumab (Opdivo®) como monoterapia en una dosis de 3 mg/kg por infusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas (rama de nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab; n=313), o
- Nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg por infusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas (rama de nivolumab (Opdivo®); n=313), o
- Ipilimumab 3 mg/kg por infusión intravenosa cada 3 semanas por hasta 4 dosis (rama de ipilimumab; n=311).

La mediana de la duración de la exposición a nivolumab (Opdivo®) fue de 2.8 meses (rango: 1 día a 36.4 meses) para la rama de nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab, y de 6.6 meses (rango: 1 día a 36.0 meses) para la rama de nivolumab (Opdivo®). En la rama de nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab, el 39% estuvo expuesto a nivolumab (Opdivo®) durante ≥ 6 meses y el 30% estuvo expuesto durante >1 año. En la rama de nivolumab (Opdivo®), el 53% estuvo expuesto durante ≥ 6 meses y el 40% durante >1 año.

Las características de la población fueron las siguientes: 65% de sexo masculino, mediana de edad 61 años, 97% de raza blanca, estado funcional ECOG en condición basal 0 (73%) o 1 (27%), 93% con enfermedad en Estadio IV del Comité Conjunto Estadounidense sobre Cáncer (AJCC), 58% con enfermedad en estadio M1c; 36% con nivel elevado de LDH en

condición basal, 4% con antecedentes de metástasis cerebral, y 22% habían recibido terapia adyuvante.

Las reacciones adversas serias (74% y 44%), las reacciones adversas que condujeron a la discontinuación permanente (47% y 18%) o a la demora de la dosis (58% y 36%), y las reacciones adversas de Grado 3 o 4 (72% y 51%) se produjeron todas con mayor frecuencia en pacientes de la rama de nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab que en la rama de nivolumab (Opdivo®).

Las reacciones adversas serias más frecuentes ($\geq 10\%$) en la rama de nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab y en la rama de nivolumab (Opdivo®), respectivamente, fueron diarrea (13% y 2.2%), colitis (10% y 1.9%) y pirexia (10% y 1.0%). Las reacciones adversas más frecuentes que condujeron a la discontinuación de ambos fármacos en la rama de nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab y de nivolumab (Opdivo®) en la rama de nivolumab (Opdivo®), respectivamente, fueron colitis (10% y 0.6%), diarrea (8% y 2.2%), aumento de ALT (4.8% y 1.0%), aumento de AST (4.5% y 0.6%) y neumonitis (1.9% y 0.3%).

Las reacciones adversas más comunes ($\geq 20\%$) en la rama de nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab fueron fatiga, diarrea, erupción cutánea, náuseas, pirexia, prurito, dolor musculoesquelético, vómitos, disminución del apetito, tos, cefalea, disnea, infección del tracto respiratorio superior, artralgia y aumento de transaminasas. Las reacciones adversas más comunes ($\geq 20\%$) en la rama de nivolumab (Opdivo®) fueron fatiga, erupción, dolor musculoesquelético, diarrea, náuseas, tos, prurito, infección del tracto respiratorio superior, disminución del apetito, cefalea, estreñimiento, artralgia y vómitos.

Las Tablas 9 y 10 sintetizan la incidencia de reacciones adversas y anormalidades de laboratorio, respectivamente, que se produjeron en el CHECKMATE-067.

Tabla 9: Reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 10\%$ de los pacientes de la rama de OPDIVO eipilimumab o la rama de OPDIVO y con mayor incidencia que en la rama de ipilimumab (diferencia entre ramas de $\geq 5\%$ todos los grados o $\geq 2\%$ Grados 3-4) - CHECKMATE-067

Reacción adversa	OPDIVO e ipilimumab (n=313)		OPDIVO (n=313)		Ipilimumab (n=311)	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Generales						
Fatiga ^a	62	7	59	1.6	51	4.2
Pirexia	40	1.6	16	0	18	0.6
Gastrointestinales						
Diarrea	54	11	36	5	47	7
Náuseas	44	3.8	30	0.6	31	1.9
Vómitos	31	3.8	20	1.0	17	1.6
Piel y el tejido subcutáneo						
Erupción ^b	53	6	40	1.9	42	3.5
Vitiligo	9	0	10	0.3	5	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo						
Dolor musculoesquelético ^c	32	2.6	42	3.8	36	1.9
Artralgia	21	0.3	21	1.0	16	0.3
Metabolismo y Nutrición						
Disminución del apetito	29	1.9	22	0	24	1.3
Respiratorios, torácicos y mediastínicos						
Tos/tos productiva	27	0.3	28	0.6	22	0
Disnea/disnea de esfuerzo	24	2.9	18	1.3	17	0.6
Infecciones						
Infección del tracto respiratorio superior ^d	23	0	22	0.3	17	0
Endocrinos						
Hipotiroidismo	19	0.6	11	0	5	0
Hipertiroidismo	11	1.3	6	0	1	0
Investigaciones						
Disminución de peso	12	0	7	0	7	0.3
Vasculares						
Hipertensión ^e	7	2.2	11	5	9	2.3

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4.

^a Incluye astenia y fatiga.

^b Incluye erupción pustular, dermatitis, dermatitis acneiforme, dermatitis alérgica, dermatitis atópica, dermatitis bullosa, dermatitis exfoliativa, dermatitis psoriasiforme, erupción medicamentosa, erupción exfoliativa, erupción eritematosa, erupción generalizada, erupción macular, erupción máculopapular, erupción morbiliforme, erupción papular, erupción papuloescamosa y erupción prurítica.

^c Incluye dolor de espalda, dolor óseo, dolor de pecho musculoesquelético, malestar musculoesquelético, mialgia, dolor de cuello, dolor de extremidades y dolor espinal.

^d Incluye infección del tracto respiratorio superior, nasofaringitis, faringitis y rinitis.

^e Incluye hipertensión y aumento de la presión arterial.

Las reacciones adversas clínicamente importantes ocurridas en $< 10\%$ de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab u nivolumab (Opdivo®) como monoterapia fueron:

Trastornos gastrointestinales: estomatitis, perforación intestinal

Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo: vitiligo

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: miopatía, síndrome de Sjogren, espondiloartropatía, miositis (incluye polimiositis)

Trastornos del sistema nervioso: neuritis, parálisis del nervio peroneo

Tabla 10: Anormalidades de laboratorio de empeoramiento respecto del nivel basal^a que ocurrieron en $\geq 20\%$ de los pacientes tratados con OPDIVO con ipilimumab o con OPDIVO como monoterapia y con una mayor incidencia que en la rama de ipilimumab (diferencia entre ramas $\geq 5\%$ todos los grados o $\geq 2\%$ Grados 3-4) - CHECKMATE-067

Anormalidad de laboratorio	OPDIVO más ipilimumab		OPDIVO		Ipilimumab	
	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)
Química						
Aumento de ALT	55	16	25	3.0	29	2.7
Hiper glucemia	53	5.3	46	7	26	0
Aumento de AST	52	13	29	3.7	29	1.7
Hiponatremia	45	10	22	3.3	26	7
Aumento de lipasa	43	22	32	12	24	7
Aumento de fosfatasa alcalina	41	6	27	2.0	23	2.0
Hipocalcemia	31	1.1	15	0.7	20	0.7
Aumento de amilasa	27	10	19	2.7	15	1.6
Aumento de creatinina	26	2.7	19	0.7	17	1.3
Hematología						
Anemia	52	2.7	41	2.6	41	6
Linfopenia	39	5	41	4.9	29	4.0

^a La incidencia de cada análisis se basa en el número de pacientes que tenían disponible una medición de laboratorio basal y al menos una medición durante el estudio: OPDIVO e ipilimumab (rango: 75 a 297); OPDIVO (rango: 81 a 306); ipilimumab (rango: 61 a 301).

Tratamiento adyuvante del melanoma **CHECKMATE-238**

La seguridad de nivolumab (Opdivo®) como monoterapia se evaluó en el CHECKMATE-238, un ensayo randomizado (1:1), a doble ciego, en 905 pacientes con melanoma en Estadio IIIB/C o Estadio IV completamente resecaado, quienes recibieron nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg por infusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas (n=452) o ipilimumab 10 mg/kg por infusión intravenosa cada 3 semanas por 4 dosis y luego cada 12 semanas a partir de la Semana 24 durante hasta a 1 año (n=453) [véase Estudios Clínicos (14.2)]. La mediana de la duración de la exposición fue de 11.5 meses en los pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®) y de 2.7 meses en los pacientes tratados con ipilimumab. En este ensayo en curso, el 74% de los pacientes recibieron nivolumab (Opdivo®) durante >6 meses.

Se produjeron reacciones adversas serias en el 18% de los pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®). La terapia del estudio se discontinuó por reacciones adversas en el 9% de los pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®) y en el 42% de los pacientes tratados con ipilimumab. El 28% de los pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®) debieron omitir al menos una dosis por una reacción adversa. Se produjeron reacciones adversas de Grado 3 ó 4 en el 25% de los pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®).

Las reacciones adversas de Grado 3 y 4 más frecuentes reportadas en $\geq 2\%$ de los pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®) fueron diarrea y aumento de lipasa y amilasa. Las reacciones adversas más comunes (al menos 20%) fueron fatiga, diarrea, erupción, dolor musculoesquelético, prurito, cefalea, náuseas, infección respiratoria alta y dolor

abdominal. Las reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune más comunes fueron erupción (16%), diarrea/colitis (6%), y hepatitis (3%).

Las Tablas 11 y 12 sintetizan las reacciones adversas y anomalías de laboratorio, respectivamente, ocurridas en el CHECKMATE-238.

Tabla 11: Reacciones adversas producidas en $\geq 10\%$ de los pacientes tratados con OPDIVO CHECKMATE-238

Reacción adversa	OPDIVO (n=452)		Ipilimumab 10 mg/kg (n=453)	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Generales				
Fatiga ^a	57	0.9	55	2.4
Gastrointestinales				
Diarrea	37	2.4	55	11
Náuseas	23	0.2	28	0
Dolor abdominal ^b	21	0.2	23	0.9
Estreñimiento	10	0	9	0
Piel y tejido subcutáneo				
Erupción ^c	35	1.1	47	5.3
Prurito	28	0	37	1.1
Musculoesqueléticos y del tejido conectivo				
Dolor musculoesquelético ^d	32	0.4	27	0.4
Artralgia	19	0.4	13	0.4
Sistema nervioso				
Cefalea	23	0.4	31	2.0
Mareos ^e	11	0	8	0
Infecciones e infestaciones				
Infección del tracto respiratorio superior ^f	22	0	15	0.2
Respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Tos/tos productiva	19	0	19	0
Disnea/disnea de esfuerzo	10	0.4	10	0.2
Endocrinos				
Hipotiroidismo ^g	12	0.2	7.5	0.4

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4.

^a Incluye astenia.

^b Incluye malestar abdominal, dolor abdominal inferior, dolor abdominal superior y sensibilidad abdominal.

^c Incluye dermatitis descrita como acneiforme, alérgica, bullosa o exfoliativa, y erupción descrita como generalizada, eritematosa, macular, papular, máculopapular, prurítica, pustular, vesicular o tipo mariposa, y erupción medicamentosa.

^d Incluye dolor de espalda, dolor óseo, dolor de pecho musculoesquelético, malestar musculoesquelético, mialgia, dolor de cuello, dolor espinal y dolor en extremidades.

^e Incluye mareo postural y vértigo.

^f Incluye infección del tracto respiratorio superior, incluida infección viral del tracto respiratorio, infección del tracto respiratorio inferior, rinitis, faringitis y nasofaringitis.

^g Incluye hipotiroidismo secundario e hipotiroidismo autoinmune.

Tabla 12: Anormalidades de laboratorio que empeoraron desde la condición basal^a en $\geq 10\%$ de los pacientes tratados con OPDIVO CHECKMATE-238

Anormalidad de laboratorio	OPDIVO		Ipilimumab 10 mg/kg	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Hematología				
Linfopenia	27	0.4	12	0.9
Anemia	26	0	34	0.5
Leucopenia	14	0	2.7	0.2
Neutropenia	13	0	6	0.5
Química				
Aumento de lipasa	25	7	23	9
Aumento de ALT	25	1.8	40	12
Aumento de AST	24	1.3	33	9
Aumento de amilasa	17	3.3	13	3.1
Hiponatremia	16	1.1	22	3.2
Hiperpotasemia	12	0.2	9	0.5
Aumento de creatinina	12	0	13	0
Hipocalcemia	10	0.7	16	0.5

^a La incidencia de cada análisis se basa en el número de pacientes que tenían disponible una medición de laboratorio basal y al menos una medición durante el estudio: grupo de OPDIVO (rango: 400 a 447 pacientes) y grupo de ipilimumab 10 mg/kg (rango: 392 a 443 pacientes).

CHECKMATE-76K

La seguridad de nivolumab (Opdivo®) como agente único se evaluó en CHECKMATE-76K, un estudio aleatorizado (2:1), doble ciego en 788 pacientes con melanoma en estadio IIB/C completamente resecable que recibieron nivolumab (Opdivo®) 480 mg por infusión intravenosa durante 30 minutos cada 4 semanas (n=524) o placebo por infusión intravenosa durante 30 minutos cada 4 semanas (n=264) hasta por 1 año. La mediana de duración de la exposición fue de 11 meses en los pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®) y de 11 meses en los pacientes tratados con placebo.

Se produjeron reacciones adversas serias en el 18% de los pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®). No se notificaron reacciones adversas serias en $\geq 1\%$ de los pacientes. Se produjo una reacción adversa mortal en 1 (0,2%) paciente (insuficiencia cardíaca y lesión renal aguda). Se suspendió nivolumab (Opdivo®) por reacciones adversas en el 17% de los pacientes y se retrasó por reacciones adversas en el 25% de los pacientes.

Las reacciones adversas más frecuentes (notificadas en más del 20% de los pacientes) fueron fatiga, erupción cutánea, diarrea y prurito. En el $\geq 2\%$ de los pacientes no se presentaron reacciones adversas de grado 3 o 4. En las tablas 13 y 14 se resumen las reacciones adversas y las alteraciones de los resultados de laboratorio, respectivamente, en CHECKMATE-76K.

Tabla 13. Se produjeron reacciones adversas en $\geq 10\%$ de los pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®) - CHECKMATE-76K

Reacción adversa	OPDIVO (n=524)		Placebo (n=264)	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
General				
Fatiga ^a	37	0,4	35	0,4
Tejido cutáneo y subcutáneo				
Erupción cutánea ^b	24	1,3	14	0,4
Prurito	20	0,2	11	0
Gastrointestinal				
Diarrea	23	1,1	15	0
Náuseas	14	0	11	0
Tejido musculoesquelético y conectivo				
Dolor musculoesquelético ^c	18	0	19	0
Artralgia	16	0,4	11	0,4
Sistema nervioso				
Cefalea	12	0,2	13	0,8
Endocrino				
Hipotiroidismo ^d	12	0	0	0

La toxicidad se clasificó según NCI CTCAE v5.

^a Incluye astenia.

^b Incluye dermatitis, dermatitis seborreica, dermatitis alérgica, dermatitis psoriasisiforme, erupción eritematosa, erupción folicular, erupción macular, erupción maculopapular, erupción papular, erupción pruriginosa, erupción pustular, erupción vesicular.

^c Incluye dolor de espalda, dolor óseo, dolor torácico musculoesquelético, malestar musculoesquelético, mialgia, dolor de cuello, dolor espinal, dolor sacro y dolor en las extremidades.

^d Incluye hipotiroidismo autoinmunitario.

Tabla 14. Las alteraciones de resultados de laboratorio que empeoraron desde el inicio del estudio^a que se presentaron en el ≥ 10 % de los pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®) - CHECKMATE-76K

Alteración de resultados de laboratorio	OPDIVO (n=524)		Placebo (n=264)	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Hematología				
Anemia	19	0	14	0
Linfopenia	17	1,1	17	1,7
Neutropenia	10	0	10	0,4
Química				
Aumento de AST	25	2,2	16	0,4
Aumento de lipasa	22	2,9	21	2,3
Aumento de ALT	20	2,1	15	0,4
Aumento de amilasa	17	0,4	9	0
Aumento de creatinina	15	0,4	13	0
Hiponatremia	13	0,6	11	0,4
Hiperpotasiemia	13	1,0	15	1,1

^a La incidencia de cada prueba se basa en la cantidad de pacientes que tenían al menos una medición de laboratorio disponible al inicio del estudio y durante el estudio: Grupo de OPDIVO (rango: 262 a 513 pacientes) y grupo de placebo (rango: 138 a 261 pacientes).

Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas Metastásico

Tratamiento de Primera Línea del NSCLC Metastásico: En Combinación con Ipilimumab

La seguridad de nivolumab (Opdivo®) en combinación con ipilimumab se evaluó en el CHECKMATE 227, un ensayo aleatorizado, multicéntrico, multicohorte, de diseño abierto, en pacientes con NSCLC metastásico o recurrente no tratado previamente, sin aberraciones tumorales genómicas EGFR o ALK [véase Estudios Clínicos]. El ensayo excluyó a pacientes con metástasis cerebrales no tratadas, meningitis carcinomatosa, enfermedad autoinmune activa o afecciones médicas que requirieran inmunosupresión sistémica. Los pacientes recibieron nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg por infusión intravenosa durante 30 minutos cada 2 semanas e ipilimumab 1 mg/kg por infusión intravenosa durante 30 minutos cada 6 semanas o quimioterapia con doblete de platino cada 3 semanas por 4 ciclos. La mediana de la duración de la terapia en pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab fue de 4.2 meses (rango: de 1 día a 25.5 meses): el 39% de los pacientes recibieron nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab durante más de 6 meses, y el 23% de los pacientes recibieron nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab durante más de 1 año. Las características de la población fueron las siguientes: mediana de edad 64 años (rango: de 26 a 87); el 48% tenían ≥65 años de edad, el 76% eran de raza blanca, y el 67% eran de sexo masculino. El estado funcional ECOG en condición basal era 0 (35%) o 1 (65%), el 85% eran exfumadores o fumadores actuales, el 11% tenían metástasis cerebrales, el 28% tenían histología escamosa, y el 72% tenían histología no escamosa.

Se produjeron reacciones adversas serias en el 58% de los pacientes. Nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab fueron discontinuados por reacciones adversas en el 24% de los pacientes, y el 53% tuvieron al menos una dosis suspendida por una reacción adversa.

Las reacciones adversas serias más frecuentes (≥2%) fueron neumonía, diarrea/colitis, neumonitis, hepatitis, embolia pulmonar, insuficiencia suprarrenal e hipofisitis. Se produjeron reacciones adversas fatales en el 1.7% de los pacientes; estas incluyeron eventos de neumonitis (4 pacientes), miocarditis, lesión renal aguda, shock, hiperglucemia, falla orgánica multisistémica e insuficiencia renal. Las reacciones adversas más comunes (≥20%) fueron fatiga, erupción cutánea, disminución del apetito, dolor musculoesquelético, diarrea/colitis, disnea, tos, hepatitis, náuseas, y prurito.

Las Tablas 15 y 16 sintetizan las reacciones adversas y anormalidades de laboratorio seleccionadas, respectivamente, ocurridas en el estudio CHECKMATE-227.

Tabla 15: Reacciones Adversas en ≥10% de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab - CHECKMATE-227

Reacción Adversa	OPDIVO e Ipilimumab (n=576)		Quimioterapia con Doblete de Platino (n=570)	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Generales				
Fatiga ^a	44	6	42	4.4
Pirexia	18	0.5	11	0.4
Edema ^b	14	0.2	12	0.5
Piel y tejido subcutáneo				
Erupción cutánea ^c	34	4.7	10	0.4
Prurito ^d	21	0.5	3.3	0
Metabolismo y nutrición				
Disminución del apetito	31	2.3	26	1.4
Musculoesqueléticas y del tejido conectivo				
Dolor musculoesquelético ^e	27	1.9	16	0.7
Artralgia	13	0.9	2.5	0.2
Gastrointestinales				
Diarrea/colitis ^f	26	3.6	16	0.9
Náuseas	21	1.0	42	2.5
Constipación	18	0.3	27	0.5
Vómitos	13	1.0	18	2.3
Dolor abdominal ^g	10	0.2	9	0.7
Respiratorias, torácicas y mediastínicas				
Disnea ^h	26	4.3	16	2.1
Tos ⁱ	23	0.2	13	0
Hepatobiliares				
Hepatitis ^j	21	9	10	1.2
Endocrinas				
Hipotiroidismo ^k	16	0.5	1.2	0
Hipertiroidismo ^l	10	0	0.5	0
Infecciones e infestaciones				
Neumonía ^m	13	7	8	4.0

Reacción Adversa	OPDIVO e Ipilimumab (n=576)		Quimioterapia con Doblete de Platino (n=570)	
Sistema nervioso				
Cefalea	11	0.5	6	0

- ^a Incluye fatiga y astenia.
- ^b Incluye edema de párpado, edema de rostro, edema generalizado, edema localizado, edema, edema periférico y edema periorbital.
- ^c Incluye dermatitis autoinmune, dermatitis, dermatitis acneiforme, dermatitis alérgica, dermatitis atópica, dermatitis bullosa, dermatitis por contacto, dermatitis exfoliativa, dermatitis psoriasiforme, dermatitis granulomatosa, erupción cutánea generalizada, erupción medicamentosa, eczema dishidrótico, eczema, erupción cutánea exfoliativa, erupción cutánea nodular, erupción cutánea, erupción cutánea eritematosa, erupción cutánea macular, erupción cutánea máculopapular, erupción cutánea papular, erupción cutánea prurítica, erupción cutánea pustular, erupción cutánea tóxica.
- ^d Incluye prurito y prurito generalizado.
- ^e Incluye dolor de espalda, dolor óseo, dolor de pecho musculoesquelético, malestar musculoesquelético, dolor musculoesquelético, mialgia y dolor de extremidades.
- ^f Incluye colitis, colitis microscópica, colitis ulcerosa, diarrea, enteritis infecciosa, enterocolitis, enterocolitis infecciosa y enterocolitis viral.
- ^g Incluye malestar abdominal, dolor abdominal, dolor abdominal inferior, dolor abdominal superior y sensibilidad abdominal.
- ^h Incluye disnea y disnea de esfuerzo.
- ⁱ Incluye tos y tos productiva.
- ^j Incluye aumento de alanina aminotransferasa, aumento de aspartato aminotransferasa, hepatitis autoinmune, aumento de bilirrubina en sangre, aumento de enzimas hepáticas, insuficiencia hepática, función hepática anormal, hepatitis, hepatitis E, daño hepatocelular, hepatotoxicidad, hiperbilirrubinemia, hepatitis mediada por la respuesta inmune, pruebas anormales de la función hepática, aumento en las pruebas de la función hepática, aumento de transaminasas.
- ^k Incluye tiroiditis autoinmune, aumento de la hormona estimulante de la tiroides en sangre, hipotiroidismo, hipotiroidismo primario, tiroiditis, y disminución de triiodotironina libre.
- ^l Comprende disminución de la hormona estimulante de la tiroides en sangre, hipertiroidismo y aumento de triiodotironina libre.
- ^m Incluye infección del tracto respiratorio inferior, infección bacteriana del tracto respiratorio inferior, infección pulmonar, neumonía, neumonía adenoviral, neumonía por aspiración, neumonía bacteriana, neumonía por *klebsiella*, neumonía por influenza, neumonía viral, neumonía atípica, neumonía organizada.

Otras reacciones adversas clínicamente importantes en el estudio CHECKMATE-227 fueron:

Piel y Tejido Subcutáneo: urticaria, alopecia, eritema multiforme, vitíligo

Gastrointestinales: estomatitis, pancreatitis, gastritis

Musculoesqueléticas y del Tejido Conectivo: artritis, polimialgia reumática, rabdomiólisis

Sistema Nervioso: neuropatía periférica, encefalitis autoinmune

Sangre y Sistema Linfático: eosinofilia

Trastornos Oculares: visión borrosa, uveítis

Cardíacas: fibrilación auricular, miocarditis

Tabla 16: Valores de laboratorio que empeoraron desde el nivel basal^a en $\geq 20\%$ de los pacientes recibieron nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab - CHECKMATE-227

Anormalidad de Laboratorio	OPDIVO e Ipilimumab		Quimioterapia con Doblete de Platino	
	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)
Hematología				
Anemia	46	3.6	78	14
Linfopenia	46	5	60	15
Química				
Hiponatremia	41	12	26	4.9
Aumento de AST	39	5	26	0.4
Aumento de ALT	36	7	27	0.7
Aumento de lipasa	35	14	14	3.4
Aumento de fosfatasa alcalina	34	3.8	20	0.2
Aumento de amilasa	28	9	18	1.9
Hipocalcemia	28	1.7	17	1.3
Hiperpotasemia	27	3.4	22	0.4
Aumento de creatinina	22	0.9	17	0.2

² La incidencia de cada análisis se basa en el número de pacientes que tuvieron disponible una medición de laboratorio basal y al menos una durante el estudio: grupo de OPDIVO e ipilimumab (rango: de 494 a 556 pacientes) y grupo de quimioterapia (rango: de 469 a 542 pacientes).

Tratamiento de Primera Línea del NSCLC Metastásico o Recurrente: En Combinación con Ipilimumab y Quimioterapia con Doblete de Platino

La seguridad de nivolumab (Opdivo®) en combinación con ipilimumab y quimioterapia con doblete de platino fue evaluada en el estudio CHECKMATE-9LA [véase Estudios Clínicos]. Los pacientes recibieron nivolumab (Opdivo®) 360 mg administrado cada 3 semanas en combinación con ipilimumab 1 mg/kg administrado cada 6 semanas y quimioterapia con doblete de platino administrada cada 3 semanas por 2 ciclos; o quimioterapia con doblete de platino administrada cada 3 semanas por 4 ciclos. La mediana de la duración de la terapia en la rama de nivolumab (Opdivo®) en combinación con ipilimumab y quimioterapia con doblete de platino fue de 6 meses (rango: de 1 día a 19 meses): el 50% de los pacientes recibieron nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab durante >6 meses, y el 13% de los pacientes recibieron nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab durante >1 año.

Se produjeron reacciones adversas serias en el 57% de los pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®) en combinación con ipilimumab y quimioterapia con doblete de platino. Las reacciones adversas serias más frecuentes (>2%) fueron neumonía, diarrea, neutropenia febril, anemia, lesión renal aguda, dolor musculoesquelético, disnea, neumonitis, e insuficiencia respiratoria. Se produjeron reacciones adversas mortales en 7 (2%) pacientes, que incluyeron toxicidad hepática, insuficiencia renal aguda, septicemia, neumonitis, diarrea con hipopotasemia, y hemoptisis masiva en el contexto de trombocitopenia.

La terapia del estudio con nivolumab (Opdivo®) en combinación con ipilimumab y quimioterapia con doblete de platino se discontinuó permanentemente por reacciones

308

Acta No. 05 de 2025 SEMPB Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

adversas en el 24% de los pacientes, y el 56% tuvo al menos una suspensión del tratamiento por una reacción adversa. Las reacciones adversas más comunes (>20%) fueron fatiga, dolor musculoesquelético, náuseas, diarrea, erupción cutánea, disminución del apetito, constipación y prurito.

Las Tablas 17 y 18 sintetizan las reacciones adversas y anomalías de laboratorio seleccionadas, respectivamente, en el estudio CHECKMATE-9LA.

Tabla 17: Reacciones adversas en $\geq 10\%$ de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab y quimioterapia con doblete de platino - CHECKMATE-9LA

Reacción adversa	OPDIVO e ipilimumab y quimioterapia con doblete de platino (n=358)		Quimioterapia con doblete de platino (n=349)	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Generales				
Fatiga ^d	49	5	40	4.9
Pirexia	14	0.6	10	0.6
Musculoesqueléticas y del tejido conectivo				
Dolor musculoesquelético ^e	39	4.5	27	2.0
Gastrointestinales				
Náuseas	32	1.7	41	0.9
Diarrea ^e	31	6	18	1.7
Constipación	21	0.6	23	0.6
Vómitos	18	2.0	17	1.4
Dolor abdominal ^d	12	0.6	11	0.9
Piel y tejido subcutáneo				
Erupción cutánea ^e	30	4.7	10	0.3
Prurito ^f	21	0.8	2.9	0
Alopecia	11	0.8	10	0.6
Metabolismo y nutrición				
Disminución del apetito	28	2.0	22	1.7
Respiratorias, torácicas y mediastínicas				
Tos ^g	19	0.6	15	0.9
Disnea ^h	18	4.7	14	3.2
Endocrinas				
Hipotiroidismo ⁱ	19	0.3	3.4	0
Sistema nervioso				
Cefalea	11	0.6	7	0

Reacción adversa	OPDIVO e ipilimumab y quimioterapia con doblete de platino (n=358)		Quimioterapia con doblete de platino (n=349)	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Mareos ^j	11	0.6	6	0

La toxicidad se calificó según los criterios NCI CTCAE v4.

- ^a Incluye fatiga y astenia.
- ^b Incluye mialgia, dolor de espalda, dolor en extremidades, dolor musculoesquelético, dolor óseo, dolor de flanco, espasmos musculares, dolor de pecho musculoesquelético, trastorno musculoesquelético, osteitis, rigidez musculoesquelética, dolor de pecho no cardíaco, artralgia, artritis, artropatía, derrame articular, artropatía psoriásica, sinovitis.
- ^c Incluye colitis, colitis ulcerosa, diarrea y enterocolitis.
- ^d Incluye malestar abdominal, dolor abdominal, dolor abdominal inferior, dolor abdominal superior y dolor gastrointestinal.
- ^e Incluye acné, dermatitis, dermatitis acneiforme, dermatitis alérgica, dermatitis atópica, dermatitis bullosa, dermatitis exfoliativa generalizada, eczema, queratoderma blenorragia, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, erupción cutánea, erupción cutánea eritematosa, erupción cutánea generalizada, erupción cutánea macular, erupción cutánea máculopapular, erupción cutánea morbiliforme, erupción cutánea papular, erupción cutánea prurítica, exfoliación dérmica, reacción dérmica, toxicidad dérmica, síndrome de Stevens-Johnson, urticaria.
- ^f Incluye prurito y prurito generalizado.
- ^g Incluye tos, tos productiva y síndrome de tos de vías respiratorias superiores.
- ^h Incluye disnea, disnea en reposo y disnea de esfuerzo.
- ⁱ Incluye tiroiditis autoinmune, aumento de la hormona estimulante de la tiroides en sangre, hipotiroidismo, tiroiditis y disminución de triiodotironina libre.
- ^j Incluye mareos, vértigo y vértigo posicional.

Tabla 18: Valores de laboratorio que empeoraron desde la condición basal^a en ≥20% de los pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab y quimioterapia con doblete de platino - CHECKMATE-9LA

Anormalidad de laboratorio	OPDIVO e ipilimumab y quimioterapia con doblete de platino		Quimioterapia con doblete de platino	
	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)
Hematología				
Anemia	70	9	74	16
Linfopenia	41	6	40	11
Neutropenia	40	15	42	15
Leucopenia	36	10	40	9
Trombocitopenia	23	4.3	24	5
Química				
Hiper glucemia	45	7	42	2.6
Hiponatremia	37	10	27	7
Aumento de ALT	34	4.3	24	1.2
Aumento de lipasa	31	12	10	2.2
Aumento de fosfatasa alcalina	31	1.2	26	0.3
Aumento de amilasa	30	7	19	1.3
Aumento de AST	30	3.5	22	0.3
Hipomagnesemia	29	1.2	33	0.6
Hipocalcemia	26	1.4	22	1.8
Aumento de creatinina	26	1.2	23	0.6
Hiperpotasemia	22	1.7	21	2.1

^a La incidencia de cada análisis se basa en el número de pacientes que tuvieron disponible una medición de laboratorio basal y al menos una durante el estudio: grupo de OPDIVO e ipilimumab y quimioterapia con doblete de platino (rango: de 197 a 347 pacientes) y grupo de quimioterapia con doblete de platino (rango: de 191 a 335 pacientes).

Tratamiento de Segunda Línea del NSCLC Metastásico

310

Acta No. 05 de 2025 SEMPB Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

La seguridad de nivolumab (Opdivo®) fue evaluada en el CHECKMATE-017, un ensayo multicéntrico, abierto, randomizado, realizado en pacientes con NSCLC escamoso metastásico y progresión de la enfermedad durante o después de un régimen de quimioterapia dual basado en platino previo y en el CHECKMATE-057, un ensayo randomizado, de diseño abierto, multicéntrico, realizado en pacientes con NSCLC no escamoso metastásico y progresión durante o después de un régimen de quimioterapia dual previo basado en platino [véase Estudios Clínicos]. Estos ensayos excluyeron a pacientes con enfermedad autoinmune activa, con afecciones médicas que requerían inmunosupresión sistémica o con enfermedad pulmonar intersticial sintomática. Los pacientes recibieron nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg durante 60 minutos por infusión intravenosa cada 2 semanas o docetaxel 75 mg/m² por vía intravenosa cada 3 semanas. La mediana de la duración de la terapia en pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®) en el CHECKMATE-017 fue de 3.3 meses (rango: 1 día a 21.7+ meses) y en el CHECKMATE 057 fue de 2.6 meses (rango: 0 a 24.0+meses). En el CHECKMATE-017, el 36% de los pacientes recibieron nivolumab (Opdivo®) durante al menos 6 meses y el 18% de los pacientes recibieron nivolumab (Opdivo®) durante al menos 1 año, y en el CHECKMATE-057, el 30% de los pacientes recibieron nivolumab (Opdivo®) durante >6 meses, y el 20% de los pacientes recibieron nivolumab (Opdivo®) durante >1 año.

En ambos ensayos, la mediana de la edad de los pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®) fue de 61 años (rango: 37 a 85); el 38% tenían ≥65 años de edad, el 61% eran de sexo masculino, y el 91% eran de raza blanca. El 10% de los pacientes tenían metástasis cerebral, y su estado funcional ECOG era de 0 (26%) o 1 (74%).

En el CHECKMATE-057, en la rama de nivolumab (Opdivo®), siete muertes se debieron a infección, incluido un caso de neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, cuatro muertes se debieron a embolia pulmonar, y una muerte se debió a encefalitis límbica. Se produjeron reacciones adversas serias en el 46% de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®). Nivolumab (Opdivo®) fue discontinuado en el 11% de los pacientes y fue demorado en el 28% de los pacientes a raíz de una reacción adversa. Las reacciones adversas serias más frecuentes informadas en ≥2% de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) fueron neumonía, embolia pulmonar, disnea, pirexia, derrame pleural, neumonitis e insuficiencia respiratoria. En ambos ensayos, las reacciones adversas más comunes (≥20%) fueron fatiga, dolor musculoesquelético, tos, disnea y disminución del apetito.

Las Tablas 19 y 20 sintetizan reacciones adversas y anormalidades de laboratorio seleccionadas, respectivamente, en el CHECKMATE-057.

Tabla 19: Reacciones adversas que ocurrieron en ≥10% de los pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®) y con mayor incidencia que con docetaxel (diferencia entre ramas de >5% todos los grados o ≥2% Grados 3-4) - CHECKMATE-017 y CHECKMATE-057

Reacción adversa	OPDIVO (n=418)		Docetaxel (n=397)	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Tos	31	0.7	24	0
Metabolismo y nutrición				
Disminución del apetito	28	1.4	23	1.5
Piel y tejido subcutáneo				
Prurito	10	0.2	2.0	0

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4.

Otras reacciones adversas clínicamente importantes observadas en pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®) y que se produjeron con una incidencia similar en pacientes tratados con docetaxel y que no se enumeran en otra parte de la sección 6 incluyen: fatiga/astenia (48% todos los grados, 5% de Grado 3-4), dolor musculoesquelético (33% todos los grados), derrame pleural (4.5% todos los grados), embolia pulmonar (3.3% todos los grados).

Tabla 20: Anormalidades de laboratorio de empeoramiento respecto del nivel basal^a que ocurrieron en $\geq 10\%$ de los pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®) para todos los grados de NCI CTCAE y con una mayor incidencia que con docetaxel (diferencia entre ramas $\geq 5\%$ todos los grados o $\geq 2\%$ Grados 3-4) - CHECKMATE-017 y CHECKMATE-057

Anormalidad de laboratorio	OPDIVO		Docetaxel	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Química				
Hiponatremia	35	7	34	4.9
Aumento de AST	27	1.9	13	0.8
Aumento de fosfatasa alcalina	26	0.7	18	0.8
Aumento de ALT	22	1.7	17	0.5
Aumento de creatinina	18	0	13	0.5
Aumento de TSH ^b	14	N/A	6	N/A

^a La incidencia de cada análisis se basa en el número de pacientes que tenían disponible una medición de laboratorio basal y al menos una medición durante el estudio: grupo de OPDIVO (rango: 405 a 417 pacientes) y grupo de docetaxel (rango: 372 a 390 pacientes), excepto por TSH: grupo de OPDIVO n=314 y grupo de docetaxel n=297.

^b No calificado según NCI CTCAE v4.

Mesotelioma Pleural Maligno

La seguridad de nivolumab (Opdivo®) en combinación con ipilimumab fue evaluada en el CHECKMATE-743, un ensayo aleatorizado, de etiqueta abierta, en pacientes con mesotelioma pleural maligno irreseccable no tratado previamente [véase Estudios Clínicos]. Los pacientes recibieron nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg durante 30 minutos por infusión intravenosa cada 2 semanas e ipilimumab 1 mg/kg durante 30 minutos por infusión intravenosa cada 6 semanas por un máximo de 2 años; o quimioterapia con doblete de platino por un máximo de 6 ciclos. La mediana de la duración de la terapia en los

pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab fue de 5.6 meses (rango: 0 a 26.2 meses); el 48% de los pacientes recibieron nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab durante >6 meses, y el 24% de los pacientes recibieron nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab durante >1 año.

Se produjeron reacciones adversas serias en el 54% de los pacientes que fueron tratados con nivolumab (Opdivo®) en combinación con ipilimumab. Las reacciones adversas serias más frecuentes ($\geq 2\%$) fueron neumonía, pirexia, diarrea, neumonitis, derrame pleural, disnea, lesión renal aguda, reacciones relacionadas con la infusión, dolor musculoesquelético y embolia pulmonar. Se produjeron reacciones adversas letales en 4 (1.3%) pacientes, que incluyeron neumonitis, insuficiencia cardíaca aguda, sepsis y encefalitis.

Tanto nivolumab (Opdivo®) como ipilimumab se discontinuaron permanentemente debido a reacciones adversas en el 23% de los pacientes, y el 52% tuvo al menos una dosis suspendida debido a una reacción adversa.

Las reacciones adversas más comunes ($\geq 20\%$) fueron fatiga, dolor musculoesquelético, erupción dérmica, diarrea, disnea, náuseas, disminución del apetito, tos y prurito.

Las Tablas 21 y 22 resumen las reacciones adversas y anormalidades de laboratorio, respectivamente, en el CHECKMATE-743.

Tabla 21: Reacciones Adversas en $\geq 10\%$ de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab - CHECKMATE-743

Reacción Adversa	OPDIVO e Ipilimumab (n=300)		Quimioterapia (n=284)	
	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)
Generales				
Fatiga ^a	43	4.3	45	6
Pirexia ^b	18	1.3	4.6	0.7
Edema ^c	17	0	8	0
Musculoesqueléticas y del Tejido Conectivo				
Dolor musculoesquelético ^d	38	3.3	17	1.1
Artralgia	13	1.0	1.1	0
Piel y Tejido Subcutáneo				
Erupción dérmica ^e	34	2.7	11	0.4
Prurito ^f	21	1.0	1.4	0
Gastrointestinales				
Diarrea ^g	32	6	12	1.1
Náuseas	24	0.7	43	2.5
Constipación	19	0.3	30	0.7
Dolor abdominal ^h	15	1	10	0.7
Vómitos	14	0	18	2.1
Respiratorias, Torácicas y Mediastínicas				
Disnea ⁱ	27	2.3	16	3.2
Tos ^j	23	0.7	9	0
Metabolismo y Nutrición				
Disminución del apetito	24	1.0	25	1.4
Endocrinas				
Hipotiroidismo ^k	15	0	1.4	0
Infecciones e Infestaciones				
Infección del tracto respiratorio superior ^l	12	0.3	7	0
Neumonía ^m	10	4.0	4.2	2.1

^a Incluye fatiga y astenia.

^b Incluye pirexia y fiebre asociada con el tumor.

^c Incluye edema, edema generalizado, edema periférico e inflamación periférica.

^d Incluye dolor musculoesquelético, dolor de espalda, dolor óseo, dolor en el flanco, contracciones musculares involuntarias, espasmos musculares, temblores musculares, dolor torácico musculoesquelético, rigidez musculoesquelética, mialgia, dolor de cuello, dolor torácico no cardíaco, dolor en las extremidades, polimialgia reumática y dolor espinal.

^e Incluye erupción dérmica, acné, dermatitis acneiforme, dermatitis alérgica, dermatitis atópica, dermatitis autoinmune, dermatitis ampollosa, dermatitis por contacto, dermatitis, erupción por fármacos, eccema dishidrótrico, eccema, erupción eritematosa, erupción exfoliativa, dermatitis exfoliativa generalizada, erupción generalizada, dermatitis granulomatosa, queratoderma blenorragica, erupción macular, erupción máculopapular, erupción morbiliforme, erupción nodular, erupción papular, dermatitis psoriasiforme, erupción pruriginosa, erupción pustulosa, exfoliación cutánea, reacción cutánea, toxicidad cutánea, síndrome de Stevens-Johnson, erupción cutánea tóxica y urticaria.

^f Incluye prurito, prurito alérgico y prurito generalizado.

^g Incluye diarrea, colitis, enteritis, enteritis infecciosa, enterocolitis, enterocolitis infecciosa, colitis microscópica, colitis ulcerosa y enterocolitis viral.

^h Incluye dolor abdominal, malestar abdominal, sensibilidad abdominal, dolor gastrointestinal, dolor abdominal inferior y dolor abdominal superior.

ⁱ Incluye disnea, disnea en reposo y disnea de esfuerzo.

^j Incluye tos, tos productiva y síndrome de tos de las vías respiratorias superiores.

^k Incluye hipotiroidismo, tiroiditis autoinmune, disminución de triiodotironina libre, aumento de la hormona estimulante de la tiroides en sangre, hipotiroidismo primario, tiroiditis, e hipotiroidismo autoinmune.

^l Incluye infección del tracto respiratorio superior, nasofaringitis, faringitis y rinitis.

^m Incluye neumonía, infección del tracto respiratorio inferior, infección pulmonar, neumonía por aspiración y neumonía por *Pneumocystis jirovecii*.

Tabla 22: Valores de laboratorio que empeoraron desde la condición basal^a en ≥20% de los pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab - CHECKMATE-743

Anormalidad de Laboratorio	OPDIVO e Ipilimumab		Quimioterapia	
	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)
Química				
Hiperglucemia	53	3.7	34	1.1
Aumento de AST	38	7	17	0
Aumento de ALT	37	7	15	0.4
Aumento de lipasa	34	13	9	0.8
Hiponatremia	32	8	21	2.9
Aumento de fosfatasa alcalina	31	3.1	12	0
Hiperpotasemia	30	4.1	16	0.7
Hipocalcemia	28	0	16	0
Aumento de amilasa	26	5	13	0.9
Aumento de creatinina	20	0.3	20	0.4
Hematología				
Linfopenia	43	8	57	14
Anemia	43	2.4	75	15

^a La incidencia de cada prueba se basa en el número de pacientes que tuvieron disponible una medición de laboratorio basal y al menos una durante el estudio: grupo de OPDIVO e ipilimumab (rango: 109 a 297 pacientes) v grupo de quimioterapia (rango: 90 a 276 pacientes).

Carcinoma de Células Renales Avanzado

Primera Línea en Carcinoma de Células Renales CHECKMATE-214

La seguridad de nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab se evaluó en el CHECKMATE-214, un estudio randomizado, abierto, en 1082 pacientes con RCC avanzado no tratado previamente, que recibieron nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg durante 60 minutos con ipilimumab 1 mg/kg por vía intravenosa cada 3 semanas por 4 dosis, seguido de nivolumab (Opdivo®) como monoterapia en una dosis de 3 mg/kg por infusión intravenosa cada 2 semanas (n=547) o sunitinib 50 mg administrado por vía oral diariamente durante las primeras 4 semanas de un ciclo de 6 semanas (n=535) [véase Estudios Clínicos]. La mediana de la duración del tratamiento fue de 7.9 meses (rango: 1 día a 21.4+ meses) en pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab, y de 7.8 meses (rango: 1 día a 20.2+ meses) en pacientes tratados con sunitinib. En este estudio, el 57% de los pacientes de la rama de nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab estuvieron expuestos al tratamiento durante >6 meses, y el 38% de los pacientes estuvieron expuestos al tratamiento durante >1 año.

Se produjeron reacciones adversas serias en el 59% de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab. La terapia del estudio fue discontinuada por reacciones adversas en el 31% de los pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab. El 54% de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab tuvieron una interrupción de la dosis por una reacción adversa.

Las reacciones adversas serias más frecuentes reportadas en $\geq 2\%$ de los pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®) más ipilimumab fueron diarrea, pirexia, neumonía, neumonitis, hipofisitis, lesión renal aguda, disnea, insuficiencia suprarrenal y colitis; en pacientes tratados con sunitinib, fueron neumonía, derrame pleural y disnea.

Las reacciones adversas más comunes (reportadas en $\geq 20\%$ de los pacientes) fueron fatiga, erupción cutánea, diarrea, dolor musculoesquelético, prurito, náuseas, tos, pirexia, artralgia y disminución del apetito. Las anormalidades de laboratorio más comunes que empeoraron en comparación con la condición basal en $\geq 30\%$ de los pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab incluyen aumento de lipasa, anemia, aumento de creatinina, aumento de ALT, aumento de AST, hiponatremia, aumento de amilasa y linfopenia.

Las Tablas 23 y 24 sintetizan las reacciones adversas y anormalidades de laboratorio, respectivamente, que se produjeron en $>15\%$ de los pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab en el CHECKMATE-214.

Tabla 23: Reacciones Adversas en $>15\%$ de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) más ipilimumab - CHECKMATE-214

Reacción Adversa	OPDIVO más Ipilimumab (n=547)		Sunitinib (n=535)	
	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)
Reacción Adversa	99	65	99	76
Generales				
Fatiga ^a	58	8	69	13
Pirexia	25	0.7	17	0.6
Edema ^b	16	0.5	17	0.6
Piel y Tejido Subcutáneo				
Erupción ^c	39	3.7	25	1.1
Prurito/prurito generalizado	33	0.5	11	0
Gastrointestinales				
Diarrea	38	4.6	58	6
Náuseas	30	2.0	43	1.5
Vómitos	20	0.9	28	2.1
Dolor abdominal	19	1.6	24	1.9
Estreñimiento	17	0.4	18	0
Musculoesqueléticos y Tejido Conectivo				
Dolor musculoesquelético ^d	37	4.0	40	2.6
Artralgia	23	1.3	16	0
Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos				
Tos/tos productiva	28	0.2	25	0.4
Disnea/disnea de esfuerzo	20	2.4	21	2.1
Metabolismo y Nutrición				
Disminución del apetito	21	1.8	29	0.9
Sistema Nervioso				
Cefalea	19	0.9	23	0.9
Endocrinos				
Hipotiroidismo	18	0.4	27	0.2

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4.

^a Incluye astenia.

^b Incluye edema periférico e inflamación periférica.

^c Incluye dermatitis descrita como acneiforme, bullosa y exfoliativa, erupción medicamentosa, erupción descrita como exfoliativa, eritematosa, folicular, generalizada, macular, máculopapular, papular, prurítica y pustular, y erupción fija por medicamento.

^d Incluye dolor de espalda, dolor óseo, dolor de pecho musculoesquelético, malestar musculoesquelético, mialgia, dolor de cuello, dolor de extremidades y dolor espinal.

Tabla 24: Valores de laboratorio de Grado 1-4 que empeoraron desde el valor basal^a en >15% de los pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®) más ipilimumab - CHECKMATE-214

Anormalidad de Laboratorio	Cohorte de OPDIVO más Ipilimumab		Sunitinib	
	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)
Química				
Aumento de lipasa	48	20	51	20
Aumento de creatinina	42	2.1	46	1.7
Aumento de ALT	41	7	44	2.7
Aumento de AST	40	4.8	60	2.1
Aumento de amilasa	39	12	33	7
Hiponatremia	39	10	36	7
Aumento de fosfatasa alcalina	29	2.0	32	1.0
Hiperpotasemia	29	2.4	28	2.9
Hipocalcemia	21	0.4	35	0.6
Hipomagnesemia	16	0.4	26	1.6
Hematology				
Anemia	43	3.0	64	9
Lymphopenia	36	5	63	14

^a La incidencia de cada análisis se basa en el número de pacientes que tenían disponible una medición de laboratorio basal y al menos una medición de laboratorio durante el estudio: grupo de OPDIVO más ipilimumab (rango: 490 a 538 pacientes) y grupo de sunitinib (rango: 485 a 523 pacientes).

Además, entre los pacientes con TSH \leq ULN en condición basal, una menor proporción de pacientes experimentó una elevación de TSH emergente del tratamiento >ULN en el grupo de nivolumab (Opdivo®) más ipilimumab en comparación con el grupo de sunitinib (31% y 61%, respectivamente).

CHECKMATE-9ER

La seguridad de nivolumab (Opdivo®) con cabozantinib fue evaluada en el CHECKMATE-9ER, un estudio aleatorizado, de etiqueta abierta, en pacientes con RCC avanzado sin tratamiento previo. Los pacientes recibieron nivolumab (Opdivo®) 240 mg durante 30 minutos cada 2 semanas con cabozantinib 40 mg por vía oral una vez al día (n=320) o sunitinib 50 mg al día, administrado por vía oral durante 4 semanas de tratamiento seguidas por 2 semanas sin tratamiento (n=320) [véase Estudios Clínicos]. Cabozantinib podía interrumpirse o reducirse a 20 mg por día o 20 mg día por medio. La mediana de la duración del tratamiento fue de 14 meses (rango: 0.2 a 27 meses) en pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®) y cabozantinib. En este ensayo, el 82% de los pacientes en el brazo de nivolumab (Opdivo®) y cabozantinib estuvieron expuestos al tratamiento durante más de 6 meses, y el 60% de los pacientes estuvieron expuestos al tratamiento durante más de un año.

Se presentaron reacciones adversas serias en el 48% de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) y cabozantinib. Las reacciones adversas serias más frecuentes (\geq 2%) fueron diarrea, neumonía, neumonitis, embolia pulmonar, infección del tracto urinario e hiponatremia. Se presentaron perforaciones intestinales mortales en 3 (0.9%) pacientes.

Se produjeron reacciones adversas que condujeron a la discontinuación de nivolumab (Opdivo®) o cabozantinib en el 20% de los pacientes: 7% con nivolumab (Opdivo®) solamente, 8% con cabozantinib solamente y 6% con ambos fármacos debido a la misma reacción adversa al mismo tiempo. Se produjeron reacciones adversas que condujeron a la interrupción o reducción de dosis de nivolumab (Opdivo®) o cabozantinib en el 83% de los pacientes: 3% con nivolumab (Opdivo®) solamente, 46% con cabozantinib solamente y 21% con ambos fármacos debido a la misma reacción adversa al mismo tiempo, y 6% con ambos fármacos secuencialmente.

Las reacciones adversas más comunes reportadas en $\geq 20\%$ de los pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®) y cabozantinib fueron diarrea, fatiga, hepatotoxicidad, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, estomatitis, erupción cutánea, hipertensión, hipotiroidismo, dolor musculoesquelético, disminución del apetito, náuseas, disgeusia, dolor abdominal, tos e infección del tracto respiratorio superior.

Las Tablas 25 y 26 resumen las reacciones adversas y anormalidades de laboratorio en el estudio CHECKMATE-9ER.

Tabla 25: Reacciones adversas en $>15\%$ de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) y cabozantinib - CHECKMATE-9ER

Reacción adversa	OPDIVO y cabozantinib (n=320)		Sunitinib (n=320)	
	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)
Gastrointestinales				
Diarrea	64	7	47	4.4
Náusea	27	0.6	31	0.3
Dolor abdominal ^d	22	1.9	15	0.3
Vómito	17	1.9	21	0.3
Dispepsia ^b	15	0	22	0.3
Generales				
Fatiga ^a	51	8	50	8
Hepatobiliares				
Hepatotoxicidad ^d	44	11	26	5
Piel y tejido subcutáneo				
Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar	40	8	41	8
Estomatitis ^c	37	3.4	46	4.4
Erupción cutánea ^f	36	3.1	14	0
Prurito	19	0.3	4.4	0
Vasculares				
Hipertensión ^g	36	13	39	14
Endocrinas				
Hipotiroidismo ^h	34	0.3	30	0.3
Musculoesqueléticas y del tejido conectivo				
Dolor musculoesquelético ⁱ	33	3.8	29	3.1
Artralgia	18	0.3	9	0.3
Metabolismo y nutrición				
Disminución del apetito	28	1.9	20	1.3
Sistema nervioso				
Disgeusia	24	0	22	0
Cefalea	16	0	12	0.6
Respiratorias, torácicas y mediastínicas				
Tos ^j	20	0.3	17	0
Disfonia	17	0.3	3.4	0
Infecciones e infestaciones				
Infección del tracto respiratorio superior ^k	20	0.3	8	0.3

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4.

^a Incluye malestar abdominal, dolor abdominal inferior y dolor abdominal superior.

^b Incluye enfermedad de reflujo gastroesofágico.

^c Incluye astenia.

^d Incluye hepatotoxicidad, aumento de ALT, aumento de AST, aumento de fosfatasa alcalina en sangre, aumento de gamma-glutamyl transferasa, hepatitis autoinmune, aumento de bilirrubina en sangre, lesión hepática inducida por el fármaco, aumento de enzimas hepáticas, hepatitis, hiperbilirrubinemia, aumento en las pruebas de la función hepática, anomalías en las pruebas de la función hepática, aumento de transaminasas e insuficiencia hepática.

^e Incluye inflamación de la mucosa, aftas y ulceraciones orales.

^f Incluye dermatitis, dermatitis acneiforme, dermatitis bullosa, erupción exfoliativa, erupción eritematosa, erupción folicular, erupción macular, erupción máculopapular, erupción papular y erupción prurítica.

^g Incluye aumento de la presión arterial y aumento de la presión arterial sistólica.

^h Incluye hipotiroidismo primario.

ⁱ Incluye dolor de espalda, dolor óseo, dolor musculoesquelético en el pecho, malestar musculoesquelético, mialgia, dolor de cuello, dolor de extremidades y dolor espinal.

^j Incluye tos productiva.

^k Incluye nasofaringitis, faringitis y rinitis.

Tabla 26: Valores de laboratorio que empeoraron desde la condición basal a en >20% de los pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®) y cabozantinib - CHECKMATE-9ER

Anormalidad de laboratorio	OPDIVO y cabozantinib		Sunitinib	
	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)
Química				
Aumento de ALT	79	9.8	39	3.5
Aumento de AST	77	7.9	57	2.6
Hipofosfatemia	69	28	48	10
Hipocalcemia	54	1.9	24	0.6
Hipomagnesemia	47	1.3	25	0.3
Hiperglucemia	44	3.5	44	1.7
Hiponatremia	43	11	36	12
Aumento de lipasa	41	14	38	13
Aumento de amilasa	41	10	28	6
Aumento de fosfatasa alcalina	41	2.8	37	1.6
Aumento de creatinina	39	1.3	42	0.6
Hiperpotasemia	35	4.7	27	1
Hipoglucemia	26	0.8	14	0.4
Hematología				
Linfopenia	42	6.6	45	10
Trombocitopenia	41	0.3	70	9.7
Anemia	37	2.5	61	4.8
Leucopenia	37	0.3	66	5.1
Neutropenia	35	3.2	67	12

^a La incidencia de cada prueba se basa en el número de pacientes que tuvieron disponible una medición basal de laboratorios y al menos una medición adicional disponible durante el estudio: grupo de OPDIVO y cabozantinib (rango: 170 a 317 pacientes) y grupo de sunitinib (rango: 173 a 311 pacientes).

Carcinoma de Células Renales Tratado Previamente **CHECKMATE-025**

La seguridad de nivolumab (Opdivo®) fue evaluada en el CHECKMATE-025, un ensayo randomizado, de diseño abierto, en 803 pacientes con RCC avanzado que habían experimentado progresión de la enfermedad durante o después de al menos un régimen de tratamiento anti-angiogénico recibieron nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg durante 60 minutos por infusión intravenosa cada 2 semanas (n=406) o everolimus 10 mg/kg diariamente (n=397) [véase Estudios Clínicos]. La mediana de la duración del tratamiento fue de 5.5 meses (rango: 1 día a 29.6+ meses) en pacientes tratados con OPDIVO y de 3.7 meses (rango: 6 días a 25.7+ meses) en pacientes tratados con everolimus.

La tasa de mortalidad durante el tratamiento o dentro de los 30 días posteriores a la última dosis fue del 4.7% en la rama de nivolumab (Opdivo®). Se produjeron reacciones adversas serias en el 47% de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®). La terapia del estudio fue discontinuada por reacciones adversas en el 16% de los pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®). El 44% de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) tuvieron una interrupción de la dosis por una reacción adversa.

Las reacciones adversas más frecuentes en al menos el 2% de los pacientes fueron lesión renal aguda, derrame pleural, neumonía, diarrea e hipercalcemia. Las reacciones adversas más comunes ($\geq 20\%$) fueron fatiga, tos, náuseas, erupción, disnea, diarrea, estreñimiento, disminución del apetito, dolor de espalda y artralgia. Las anomalías de laboratorio más comunes que empeoraron en comparación con la condición basal en $\geq 30\%$ de los pacientes incluyen aumento de creatinina, linfopenia, anemia, aumento de AST, aumento

320

Acta No. 05 de 2025 SEMPB Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

de fosfatasa alcalina, hiponatremia, aumento de triglicéridos e hiperpotasemia. Además, entre los pacientes con TSH <ULN en condición basal, una mayor proporción de pacientes experimentó una elevación emergente del tratamiento de TSH >ULN en el grupo nivolumab (Opdivo®) en comparación con el grupo de everolimus (26% y 14%, respectivamente).

Las Tablas 27 y 28 sintetizan las reacciones adversas y anomalías de laboratorio, respectivamente, en el CHECKMATE-025.

Tabla 27: Reacciones adversas de Grado 1-4 en >15% de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) - CHECKMATE-025

Reacción adversa	OPDIVO (n=406)		Everolimus (n=397)	
	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)
Reacción adversa	98	56	96	62
Generales				
Fatiga ^a	56	6	57	7
Pirexia	17	0.7	20	0.8
Respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Tos/tos productiva	34	0	38	0.5
Disnea/disnea de esfuerzo	27	3.0	31	2.0
Infección respiratoria superior ^b	18	0	11	0
Gastrointestinales				
Náuseas	28	0.5	29	1
Diarrea ^c	25	2.2	32	1.8
Estreñimiento	23	0.5	18	0.5
Vómitos	16	0.5	16	0.5
Piel y tejido subcutáneo				
Erupción ^d	28	1.5	36	1.0
Prurito/prurito generalizado	19	0	14	0
Metabolismo y nutrición				
Disminución del apetito	23	1.2	30	1.5
Musculoesqueléticos y del tejido conectivo				
Artralgia	20	1.0	14	0.5
Dolor de espalda	21	3.4	16	2.8

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4.

^a Incluye astenia, disminución de la actividad, fatiga y malestar.

^b Incluye nasofaringitis, faringitis, rinitis e infección de vías respiratorias superiores de origen viral (URI).

^c Incluye colitis, enterocolitis y gastroenteritis.

^d Incluye dermatitis, dermatitis acneiforme, erupción eritematosa, erupción generalizada, erupción macular, erupción máculopapular, erupción papular, erupción prurítica, eritema multiforme y eritema.

Otras reacciones adversas clínicamente importantes en el CHECKMATE-025 fueron las siguientes:

Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración: edema periférico/edema

Trastornos gastrointestinales: dolor/malestar abdominal

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: dolor de extremidades, dolor musculoesquelético

Trastornos del sistema nerviosos: cefalea/migraña, neuropatía periférica

Investigaciones: descenso de peso

Trastornos dérmicos: Palmo-plantar eritrodisestesia

Tabla 28: Valores de laboratorio de Grado 1-4 de empeoramiento respecto del nivel basal^a en >15% de los pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®) - CHECKMATE-025

Anormalidad de laboratorio	OPDIVO		Everolimus	
	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)
Hematología				
Linfopenia	42	6	53	11
Anemia	39	8	69	16
Química				
Aumento de creatinina	42	2.0	45	1.6
Aumento de AST	33	2.8	39	1.6
Aumento de fosfatasa alcalina	32	2.3	32	0.8
Hiponatremia	32	7	26	6
Hiperpotasemia	30	4.0	20	2.1
Hipocalcemia	23	0.9	26	1.3
Aumento de ALT	22	3.2	31	0.8
Hipercalcemia	19	3.2	6	0.3
Lípidos				
Aumento de triglicéridos	32	1.5	67	11
Aumento de colesterol	21	0.3	55	1.4

^a La incidencia de cada análisis se basa en el número de pacientes que tenían disponible una medición de laboratorio basal y al menos una medición de laboratorio durante el estudio: grupo de OPDIVO (rango: 259 a 401 pacientes) y grupo de everolimus (rango: 257 a 376 pacientes).

Linfoma de Hodgkin Clásico

La seguridad de nivolumab (Opdivo®) fue evaluada en 266 pacientes adultos con cHL (243 pacientes en el CHECKMATE-205 y 23 pacientes en el CHECKMATE-039) [véase *Estudios Clínicos*]. Los pacientes recibieron OPDIVO 3 mg/kg como infusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas hasta la progresión de la enfermedad, el máximo beneficio clínico o una toxicidad inaceptable.

La mediana de la edad fue de 34 años (rango: 18 a 72), el 98% de los pacientes habían recibido HSCT autólogo, ninguno había recibido HSCT alogénico, y el 74% había recibido brentuximab vedotina. La mediana del número de regímenes sistémicos previos fue 4 (rango: 2 a 15). Los pacientes recibieron una mediana de 23 dosis (ciclos) de nivolumab (Opdivo®) (rango: 1 a 48), con una mediana de la duración de la terapia de 11 meses (rango: 0 a 23 meses).

Once pacientes murieron por causas no relacionadas a la progresión de la enfermedad: 3 por reacciones adversas dentro de los 30 días posteriores a la última dosis de nivolumab, 2 por infección de 8 a 9 meses después de completar nivolumab, y 6 por complicaciones del HSCT alogénico. Se produjeron reacciones adversas serias en el 26% de los pacientes. Se produjeron retrasos de la dosis por reacciones adversas en el 34% de los pacientes. OPDIVO se suspendió debido a reacciones adversas en el 7% de los pacientes.

Las reacciones adversas serias más frecuentes informadas en ≥1% de los pacientes fueron neumonía, reacciones relacionadas con la infusión, pirexia, colitis o diarrea, derrame pleural, neumonitis y erupción cutánea. Las reacciones adversas más comunes (≥20%)

entre todos los pacientes fueron infección del tracto respiratorio superior, fatiga, tos, diarrea, pirexia, dolor musculoesquelético, erupción cutánea, náuseas y prurito.

Las Tablas 29 y 30 sintetizan las reacciones adversas y anomalías de laboratorio, respectivamente, en el CHECKMATE-205 y el CHECKMATE-039.

Tabla 29: Reacciones Adversas que ocurrieron en $\geq 10\%$ de los pacientes con cHL - CHECKMATE-205 y CHECKMATE-039

Reacción Adversa ^a	OPDIVO (n=266)	
	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)
Infecciones		
Infección del tracto respiratorio superior ^b	44	0.8
Neumonía bronconeumonía ^c	13	3.8
Congestión nasal	11	0
Generales		
Fatiga ^d	39	1.9
Pirexia	29	<1
Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos		
Tos/tos productiva	36	0
Diseña/diseña de esfuerzo	15	1.5
Gastrointestinales		
Diarrea ^e	33	1.5
Náuseas	20	0
Vómitos	19	<1
Dolor abdominal ^f	16	<1
Estreñimiento	14	0.4
Musculoesqueléticos y Tejido Conectivo		
Dolor musculoesquelético ^g	26	1.1
Artralgia	16	<1
Piel y Tejido Subcutáneo		
Erupción ^h	24	1.5
Prurito	20	0
Sistema Nervioso		
Cefalea	17	<1
Neuropatía periférica ⁱ	12	<1
Lesiones, Intoxicación y Complicaciones de los Procedimientos		
Reacción relacionada con la infusión	14	<1
Endocrinos		
Hipotiroidismo/tiroiditis	12	0

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4.

^a Incluye eventos que ocurrieron hasta 30 días después de la última dosis de nivolumab, independientemente de la causalidad. Luego de una reacción adversa mediada por la respuesta inmune, se incluyeron las reacciones que le siguieron a la reinstauración de nivolumab si se produjeron hasta 30 días después de completado el régimen inicial de nivolumab.

^b Incluye nasofaringitis, faringitis, rinitis y sinusitis.

^c Incluye neumonía bacteriana, neumonía micoplásmica y neumonía por *Pneumocystis jirovecii*.

^d Incluye astenia.

^e Incluye colitis.

^f Incluye malestar abdominal y dolor abdominal superior.

^g Incluye dolor de espalda, dolor óseo, dolor de pecho musculoesquelético, malestar musculoesquelético, mialgia, dolor de cuello y dolor de extremidades.

^h Incluye dermatitis, dermatitis acneiforme, dermatitis exfoliativa, y erupción descrita como macular, papular, máculopapular, prurítica, exfoliativa o acneiforme.

ⁱ Incluye hiperestesia, hipoestesia, parestesia, disestesia, neuropatía motriz periférica, neuropatía sensorial periférica y polineuropatía. Estos números son específicos para eventos emergentes del tratamiento.

Información adicional sobre reacciones adversas clínicamente importantes:

Neumonitis mediada por la respuesta inmune: En los ensayos CHECKMATE-205 y CHECKMATE-039, se produjo neumonitis, incluida enfermedad pulmonar intersticial, en el

323

Acta No. 05 de 2025 SEMPB Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

6.0% (16/266) de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®). Se produjo neumonitis mediada por la respuesta inmune en el 4.9% (13/266) de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) (un caso de Grado 3 y doce casos de Grado 2). La mediana del tiempo hasta su presentación fue de 4.5 meses (rango: 5 días a 12 meses). Los trece pacientes recibieron corticosteroides sistémicos, y se observó la resolución en doce de ellos. Cuatro pacientes discontinuaron permanentemente nivolumab (Opdivo®) debido a neumonitis. Ocho pacientes continuaron nivolumab (Opdivo®) (tres después de un retraso de la dosis), de los cuales dos presentaron recurrencia de la neumonitis.

Neuropatía periférica: Se reportó neuropatía periférica emergente del tratamiento en el 12% (31/266) de todos los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®). Veintiocho pacientes (11%) tuvieron neuropatía periférica de nuevo inicio, y 3 pacientes tuvieron empeoramiento de la neuropatía desde la condición basal. La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 50 días (rango: 1 a 309 días).

Complicaciones del HSCT Alogénico tras nivolumab (Opdivo®):

De los 17 pacientes con cHL de los ensayos CHECKMATE-205 y CHECKMATE-039 que se sometieron a un HSCT alogénico después del tratamiento con nivolumab (Opdivo®), 6 pacientes (35%) murieron por complicaciones relacionadas con el trasplante. Se produjeron cinco muertes en el contexto de GVHD severa (Grado 3 a 4) o refractaria. Se produjo GVHD hiperaguda en 2 pacientes (12%), y se reportó GVHD de Grado 3 o superior en 5 pacientes (29%). Se produjo VOD hepática en 1 paciente, que recibió HSCT alogénico acondicionado de intensidad reducida y falleció por GVHD y falla multiorgánica.

La Tabla 30 sintetiza las anormalidades de laboratorio en pacientes con cHL. Las anormalidades de laboratorio emergentes del tratamiento más frecuentes ($\geq 20\%$) incluyeron citopenias, anormalidades de la función hepática y aumento de lipasa. Otros hallazgos comunes ($\geq 10\%$) incluyeron aumento de creatinina, anormalidades electrolíticas y aumento de amilasa.

Tabla 30: Anormalidades de laboratorio que empeoraron desde la condición basal a en $\geq 10\%$ de los pacientes CHECKMATE-205 y CHECKMATE-039

Anormalidad de Laboratorio	OPDIVO ^a (n=266)	
	Todos los Grados (%) ^b	Grados 3-4 (%) ^b
Hematología		
Leucopenia	38	4.5
Neutropenia	37	5
Trombocitopenia	37	3.0
Linfopenia	32	11
Anemia	26	2.6
Química^c		
Aumento de AST	33	2.6
Aumento de ALT	31	3.4
Aumento de lipasa	22	9
Aumento de fosfatasa alcalina	20	1.5
Hiponatremia	20	1.1
Hipopotasemia	16	1.9
Aumento de creatinina	16	<1
Hipocalcemia	15	<1
Hiperpotasemia	15	1.5
Hipomagnesemia	14	<1
Aumento de amilasa	13	1.5
Aumento de bilirrubina	11	1.5

^a La incidencia de cada prueba se basa en el número de pacientes que tuvieron una medición de laboratorio basal y al menos una medición de laboratorio durante el estudio: rango: 203 a 266 pacientes.

^b Incluye eventos que ocurrieron hasta 30 días después de la última dosis de nivolumab. Luego de una reacción adversa mediada por la respuesta inmune, se incluyeron las reacciones que le siguieron a la reinstauración de nivolumab si se produjeron dentro de los 30 días de completado el régimen inicial de nivolumab.

^c Además, en la población de seguridad, se reportó hiperglucemia en ayunas (todas de Grado 1-2) en 27 de 69 (39%) pacientes evaluables e hipoglucemia en ayunas (todas de Grado 1-2) en 11 de 69 (16%).

Carcinoma de Células Escamosas de Cabeza y Cuello

La seguridad de nivolumab (Opdivo®) fue evaluada en el CHECKMATE-141, un ensayo randomizado, con control activo, abierto, multicéntrico, en pacientes con SCCHN recurrente o metastásico y progresión durante o dentro de los 6 meses después de haber recibido una terapia previa basada en platino [véase Estudios Clínicos].

El ensayo excluyó a pacientes con enfermedad autoinmune activa, afecciones médicas que requirieran inmunosupresión sistémica, o carcinoma recurrente o metastásico de nasofaringe, carcinoma de células escamosas de histología primaria desconocida, de glándulas salivales o de histologías no escamosas (por ejemplo, melanoma de mucosa). Los pacientes recibieron nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg por infusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas (n=236) o un agente a elección del investigador de cetuximab (dosis inicial intravenosa de 400 mg/m², seguida por 250 mg/m² semanalmente), o metotrexato (40 a 60 mg/m² por vía intravenosa semanalmente), o docetaxel (30 a 40 mg/m² por vía intravenosa semanalmente). La mediana de la duración de la exposición a nivolumab fue de 1.9 meses (rango: 1 día a 16.1+ meses) en pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®). En este ensayo, el 18% de los pacientes recibieron nivolumab (Opdivo®) durante >6 meses y el 2.5% de los pacientes recibieron nivolumab (Opdivo®) durante >1 año.

La mediana de la edad de todos los pacientes randomizados fue de 60 años (rango: 28 a 83); el 28% de los pacientes del grupo de nivolumab (Opdivo®) tenían ≥65 años de edad, y

el 37% del grupo comparador tenían ≥ 65 años de edad; el 83% eran de sexo masculino, y el 83% blancos, el 12% asiáticos y el 4% negros. El estado funcional ECOG en condición basal fue 0 (20%) o 1 (78%); el 45% de los pacientes recibieron una sola línea de terapia sistémica previa, mientras que el 55% restante de los pacientes recibieron dos o más líneas de terapia previas, y el 90% recibió radioterapia previa.

Se produjeron reacciones adversas serias en el 49% de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®). Nivolumab (Opdivo®) fue discontinuado en el 14% de los pacientes y fue demorado en el 24% de los pacientes por una reacción adversa. Las reacciones adversas y anormalidades de laboratorio ocurridas en pacientes con SCCHN generalmente fueron similares a las ocurridas en pacientes con melanoma y NSCLC.

Las reacciones adversas serias más frecuentes reportadas en $\geq 2\%$ de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) fueron neumonía, disnea, insuficiencia respiratoria, infección de las vías respiratorias y septicemia. Las reacciones adversas más comunes ocurridas en $>10\%$ de los pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®) y con mayor incidencia que con el agente a elección del investigador fueron tos y disnea.

Las anormalidades de laboratorio más comunes ocurridas en $\geq 10\%$ de los pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®) y con mayor incidencia que con el agente a elección del investigador fueron aumento de fosfatasa alcalina, aumento de amilasa, hipercalcemia, hiperpotasemia y aumento de TSH.

Carcinoma Urotelial

Tratamiento adyuvante del carcinoma urotelial

La seguridad de nivolumab (Opdivo®) se evaluó en el CHECKMATE-274, un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, de nivolumab (Opdivo®) adyuvante versus placebo en pacientes adultos que se sometieron a resección radical del UC originado en la vejiga o el tracto urinario superior (pelvis renal o uréter) y presentaron alto riesgo de recurrencia [véase Estudios Clínicos]. Los pacientes recibieron nivolumab (Opdivo®) 240 mg por infusión intravenosa durante 30 minutos cada 2 semanas (n=351) o placebo (n=348) hasta la recurrencia o toxicidad inaceptable durante un máximo de 1 año. La mediana de duración del tratamiento con nivolumab (Opdivo®) fue de 8.8 meses (rango: 0 a 12.5).

Se produjeron reacciones adversas serias en el 30% de los pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®). La reacción adversa sería más frecuente notificada en $\geq 2\%$ de los pacientes fue la infección del tracto urinario. Se produjeron reacciones adversas mortales en el 1% de los pacientes, que incluyeron eventos de neumonitis (0.6%). Nivolumab (Opdivo®) se discontinuó por reacciones adversas en el 18% de los pacientes. Nivolumab (Opdivo®) se retrasó por reacciones adversas en el 33% de los pacientes.

Las reacciones adversas más frecuentes (notificadas en $\geq 20\%$ de los pacientes) fueron erupción cutánea, fatiga, diarrea, prurito, dolor musculoesquelético e infección del tracto urinario.

Las Tablas 31 y 32 resumen las reacciones adversas y anormalidades de laboratorio, respectivamente, en el ensayo CHECKMATE-274.

Tabla 31: Reacciones adversas reportadas en $\geq 10\%$ de los pacientes - CHECKMATE-274

Reacción adversa	OPDIVO (n=351)		Placebo (n=348)	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Piel y tejido subcutáneo				
Erupción dérmica ^a	36	1.7	19	0.3
Prurito	30	0	16	0
Generales				
Fatiga / astenia	36	1.1	32	0.3
Pirexia	10	0.3	10	0.3
Gastrointestinales				
Diarrea ^b	30	2.8	27	1.7
Náusea	16	0.6	13	0
Dolor abdominal ^c	15	0.9	15	0.6
Constipación	13	0.3	15	0.3
Musculoesqueléticas y del tejido conectivo				
Dolor musculoesquelético ^d	28	0.6	24	0.9
Artralgia	11	0.3	13	0
Infecciones				
Infección del tracto urinario ^e	22	6	23	9
Infección del tracto respiratorio superior ^f	16	0.3	16	0.6
Endocrinas				
Hipertiroidismo	11	0	1.1	0
Hipotiroidismo	11	0	2.3	0
Trastornos renales y urinarios				
Falla renal ^g	17	1.7	16	0.9
Respiratorias, torácicas y mediastínicas				
Tos ^h	14	0	11	0
Disnea ⁱ	11	0.3	6	0.3
Metabolismo y nutrición				
Disminución del apetito	13	0.9	7	0.3
Trastornos del sistema nervioso				
Mareos ^j	11	0.3	9	0
Hepatobiliares				
Hepatitis ^k	11	4	8	0.6

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4.

a Incluye acné, ampollas, dermatitis, dermatitis acneiforme, dermatitis alérgica, dermatitis contacto, eccema, eccema asteatótico, eccema numular, eritema, eritema multiforme, liquen escleroso, queratosis liquenoide, penfigoide, reacción de fotosensibilidad, trastorno de pigmentación, psoriasis, erupción cutánea, erupción eritematosa, erupción macular, erupción máculopapular, erupción papular, erupción pruriginosa, rosácea, exfoliación cutánea, lesión cutánea, reacción cutánea, erupción cutánea tóxica y urticaria.

b Incluye colitis, colitis microscópica, diarrea, duodenitis, enteritis y enterocolitis inmunomediada.

c Incluye dolor abdominal, malestar abdominal, sensibilidad abdominal, y dolor abdominal superior e inferior.

d Incluye dolor musculoesquelético, dolor de espalda, dolor óseo, dolor torácico musculoesquelético, malestar musculoesquelético, mialgia, dolor de cuello, dolor en las extremidades y dolor de columna.

e Incluye cistitis, infección del tracto urinario por *escherichia*, pielonefritis, pielonefritis aguda, pielonefritis crónica, uretritis, infección del tracto urinario, infección bacteriana del tracto urinario, infección estafilocócica del tracto urinario y urosepsis.

f Incluye infección del tracto respiratorio superior, nasofaringitis, faringitis y rinitis.

g Incluye lesión renal aguda, nefritis autoinmune, aumento de creatinina en sangre, disminución de la tasa de filtración glomerular, nefritis inmunomediada, nefritis, insuficiencia renal y deterioro renal.

h Incluye tos, tos productiva y síndrome de tos de las vías respiratorias superiores.

i Incluye disnea y disnea de esfuerzo.

j Incluye mareos, mareos posturales y vértigo.

k Incluye aumento de aspartato aminotransferasa, aumento de alanina aminotransferasa, aumento de bilirrubina en sangre, colangitis, daño hepático inducido por fármacos, insuficiencia hepática, función hepática anormal

Tabla 32: Anormalidades de laboratorio que empeoraron desde la condición basal^a en ≥10% de los pacientes - CHECKMATE-274

Anormalidad de laboratorio	OPDIVO (n=351)		Placebo (n=348)	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Química				
Aumento de creatinina	36	1.7	36	2.6
Aumento de amilasa	34	8	23	3.2
Aumento de lipasa	33	12	31	10
Hiperpotasemia	32	5	30	6
Aumento de fosfatasa alcalina	24	2.3	15	0.6
Aumento de AST	24	3.5	16	0.9
Aumento de ALT	23	2.9	15	0.6
Hiponatremia	22	4.1	17	1.8
Hipocalcemia	17	1.2	11	0.9
Hipomagnesemia	16	0	9	0
Hipercalcemia	12	0.3	8	0.3
Hematología				
Linfopenia	33	2.9	27	1.5
Anemia	30	1.4	28	0.9
Neutropenia	11	0.6	10	0.3

^a La incidencia de cada análisis se basa en el número de pacientes que tuvieron disponible una medición de laboratorio en condición basal y al menos una durante el estudio: grupo de OPDIVO (rango: 322 a 348 pacientes) y grupo de placebo (rango: 312 a 341 pacientes).

Cáncer Colorrectal Metastásico MSI-H o dMMR

La seguridad de nivolumab (Opdivo®) administrado como monoterapia o en combinación con ipilimumab se evaluó en el CHECKMATE-142, un ensayo multicéntrico, no randomizado, de múltiples cohortes paralelas, abierto [véase Estudios Clínicos]. En el CHECKMATE-142, 74 pacientes con mCRC recibieron nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg por infusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad intolerable, y 119 pacientes con mCRC recibieron nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg e ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas por 4 dosis, luego nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg cada 2 semanas hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable.

En la cohorte de nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab, se produjeron reacciones adversas serias en el 47% de los pacientes. El tratamiento fue discontinuado en el 13% de los pacientes, y demorado en el 45% de los pacientes por una reacción adversa. Las

328

Acta No. 05 de 2025 SEMPB Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

reacciones adversas serias más frecuentes reportadas en $\geq 2\%$ de los pacientes fueron colitis/diarrea, eventos hepáticos, dolor abdominal, lesión renal aguda, pirexia y deshidratación. Las reacciones adversas más frecuentes (reportadas en $\geq 20\%$ de los pacientes) fueron fatiga, diarrea, pirexia, dolor musculoesquelético, dolor abdominal, prurito, náuseas, erupción, disminución del apetito y vómitos.

Las Tablas 33 y 34 sintetizan las reacciones adversas y anormalidades de laboratorio, respectivamente, en el CHECKMATE-142. En función del diseño del CHECKMATE-142, los datos a continuación no se pueden utilizar para identificar diferencias estadísticamente significativas entre las dos cohortes resumidas a continuación para cualquier reacción adversa.

Tabla 33: Reacciones Adversas que ocurrieron en $\geq 10\%$ de los pacientes - CHECKMATE-142

Reacción Adversa	OPDIVO (n=74)		OPDIVO más Ipilimumab (n=119)	
	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)
Generales				
Fatiga ^a	54	5	49	6
Pirexia	24	0	36	0
Edema ^b	12	0	7	0
Gastrointestinales				
Diarrea	43	2.7	45	3.4
Dolor abdominal ^c	34	2.7	30	5
Náuseas	34	1.4	26	0.8
Vómitos	28	4.1	20	1.7
Constipación	20	0	15	0
Musculoesqueléticos y Tejido Conectivo				
Dolor musculoesquelético ^d	28	1.4	36	3.4
Artralgia	19	0	14	0.8
Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos				
Tos	26	0	19	0.8
Disnea	8	1	13	1.7
Piel y Tejido Subcutáneo				
Erupción ^e	23	1.4	25	4.2
Prurito	19	0	28	1.7
Piel seca	7	0	11	0
Infecciones				
Infección del tracto respiratorio superior ^f	20	0	9	0
Endocrinos				
Hiperglucemia	19	2.7	6	1
Hipotiroidismo	5	0	14	0.8
Hipertiroidismo	4	0	12	0
Sistema Nervioso				
Cefalea	16	0	17	1.7
Mareos	14	0	11	0
Metabolismo y Nutrición				
Disminución del apetito	14	1.4	20	1.7
Trastornos psiquiátricos				
Insomnio	9	0	13	0.8
Investigaciones				
Descenso de peso	8	0	10	0

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4.

^a Incluye astenia.

^b Incluye edema periférico e inflamación periférica.

^c Incluye dolor abdominal superior, dolor abdominal inferior y malestar abdominal.

^d Incluye dolor de espalda, dolor en extremidades, mialgia, dolor de cuello y dolor óseo.

^e Incluye dermatitis, dermatitis acneiforme, y erupción descrita como máculopapular, eritematosa y generalizada.

^f Incluye nasofaringitis y rinitis.

Reacciones adversas clínicamente importantes reportadas en <10% de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab fueron encefalitis (0.8%), miositis necrotizante (0.8%) y uveítis (0.8%).

Tabla 34: Anormalidades de laboratorio que empeoraron desde la condición basal^a en ≥10% de los pacientes - CHECKMATE-142

Anormalidad de Laboratorio	OPDIVO (n=74)		OPDIVO más Ipilimumab (n=119)	
	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)
Hematología				
Anemia	50	7	42	9
Linfopenia	36	7	25	6
Neutropenia	20	4.3	18	0
Trombocitopenia	16	1.4	26	0.9
Química				
Aumento de fosfatasa alcalina	37	2.8	28	5
Aumento de lipasa	33	19	39	12
Aumento de ALT	32	2.8	33	12
Aumento de AST	31	1.4	40	12
Hiponatremia	27	4.3	26	5
Hipocalcemia	19	0	16	0
Hipomagnesemia	17	0	18	0
Aumento de amilasa	16	4.8	36	3.4
Aumento de bilirrubina	14	4.2	21	5
Hipopotasemia	14	0	15	1.8
Aumento de creatinina	12	0	25	3.6
Hiperpotasemia	11	0	23	0.9

* La incidencia de cada análisis se basa en el número de pacientes que tuvieron disponible una medición de laboratorio basal y al menos una durante el estudio. El número de pacientes evaluables oscila entre 62 y 71 para la cohorte de OPDIVO, y entre 87 y 114 para la cohorte de OPDIVO más ipilimumab.

Carcinoma Hepatocelular

La seguridad de nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg cada 2 semanas como monoterapia se evaluó en un subgrupo de 154 pacientes con HCC y cirrosis Child-Pugh Clase A que progresaron con sorafenib o eran intolerantes a dicho fármaco. Estos pacientes se enrolaron en las Cohortes 1 y 2 del CHECKMATE-040, un ensayo multicéntrico, de cohortes múltiples y etiqueta abierta [véase *Estudios Clínicos*]. Los pacientes debían tener un nivel de AST y ALT ≤ 5 x ULN y un nivel de bilirrubina total < 3 mg/dL. La mediana de la duración de exposición a nivolumab (Opdivo®) fue de 5 meses (rango: de 0 a 22+ meses). Se produjeron reacciones adversas serias en el 49% de los pacientes. Las reacciones adversas serias más frecuentes reportadas en al menos el 2% de los pacientes fueron pirexia, ascitis, dolor de espalda, deterioro general de la salud física, dolor abdominal, neumonía y anemia.

El perfil de toxicidad observado en estos pacientes con HCC avanzado fue generalmente similar al observado en pacientes con otros tipos de cáncer, a excepción de una mayor incidencia de elevaciones en las transaminasas y los niveles de bilirrubina. El tratamiento con nivolumab (Opdivo®) dio como resultado elevación de AST emergente del tratamiento de Grado 3 ó 4 en 27 pacientes (18%), ALT de Grado 3 ó 4 en 16 pacientes (11%), y bilirrubina de Grado 3 ó 4 en 11 pacientes (7%). Se produjo hepatitis mediada por la respuesta inmune que requirió corticosteroides sistémicos en 8 pacientes (5%).

La seguridad de nivolumab (Opdivo®) 1 mg/kg en combinación con ipilimumab 3 mg/kg se evaluó en un subgrupo que comprendía a 49 pacientes con HCC y cirrosis Child-Pugh Clase A enrolados en la Cohorte 4 del ensayo CHECKMATE-040 que progresaron con sorafenib o eran intolerantes a dicho fármaco. Nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab se

administraron cada 3 semanas por 4 dosis, seguidos de nivolumab (Opdivo®) 240 mg como monoterapia cada 2 semanas hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable. Durante el período de combinación de nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab, 33 de 49 (67%) pacientes recibieron las 4 dosis planificadas de nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab. Durante todo el período de tratamiento, la mediana de la duración de exposición a nivolumab (Opdivo®) fue de 5.1 meses (rango: de 0 a 35+ meses) y a ipilimumab fue de 2.1 meses (rango: de 0 a 4.5 meses). El 47% de los pacientes estuvieron expuestos al tratamiento durante >6 meses, y el 35% de los pacientes estuvieron expuestos al tratamiento durante >1 año. Se produjeron reacciones adversas serias en el 59% de los pacientes. El tratamiento fue discontinuado en el 29% de los pacientes y demorado en el 65% de los pacientes por una reacción adversa.

Las reacciones adversas serias más frecuentes (reportadas en $\geq 4\%$ de los pacientes) fueron pirexia, diarrea, anemia, aumento de AST, insuficiencia adrenal, ascitis, hemorragia de várices esofágicas, hiponatremia, aumento de bilirrubina en sangre y neumonitis.

Las Tablas 35 y 36 resumen las reacciones adversas y anormalidades de laboratorio, respectivamente, en el CHECKMATE-040. En función del diseño del estudio, los datos a continuación no se pueden utilizar para identificar diferencias estadísticamente significativas entre las cohortes resumidas a continuación para cualquier reacción adversa.

Tabla 35: Reacciones Adversas ocurridas en $\geq 10\%$ de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) en combinación con ipilimumab en la Cohorte 4 u nivolumab (Opdivo®) en las Cohortes 1 y 2 del CHECKMATE-040

Reacción Adversa	OPDIVO e Ipilimumab (n=49)		OPDIVO (n=154)	
	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)
Trastornos de la Piel y el Tejido Subcutáneo				
Erupción cutánea	53	8	26	0.6
Prurito	53	4	27	0.6
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo				
Dolor musculoesquelético	41	2	36	1.9
Artralgia	10	0	8	0.6
Trastornos Gastrointestinales				
Diarrea	39	4	27	1.3
Dolor abdominal	22	6	34	3.9
Náuseas	20	0	16	0
Ascitis	14	6	9	2.6
Constipación	14	0	16	0
Boca seca	12	0	9	0
Dispepsia	12	2	8	0
Vómitos	12	2	14	0
Estomatitis	10	0	7	0
Distensión abdominal	8	0	11	0
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos				
Tos	37	0	23	0
Disnea	14	0	13	1.9
Neumonitis	10	2	1.3	0.6
Trastornos del Metabolismo y la Nutrición				
Disminución del apetito	35	2	22	1.3
Trastornos Generales				
Fatiga	27	2	38	3.2
Pirexia	27	0	18	0.6
Malestar	18	2	6.5	0
Edema	16	2	12	0
Enfermedad tipo influenza	14	0	9	0
Escalofríos	10	0	3.9	0
Trastornos del Sistema Nervioso				
Cefalea	22	0	11	0.6
Mareos	20	0	9	0
Trastornos Endocrinos				
Hipotiroidismo	20	0	4.5	0
Insuficiencia adrenal	18	4	0.6	0
Investigaciones				
Disminución de peso	20	0	7	0
Trastornos Psiquiátricos				
Insomnio	18	0	10	0
Trastornos de la Sangre y el Sistema Linfático				
Anemia	10	4	19	2.6
Infecciones				
Influenza	10	2	1.9	0
Trastornos Vasculares				
Hipotensión	10	0	0.6	0

Las reacciones adversas clínicamente importantes reportadas en <10% de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab fueron hiperglucemia (8%), colitis (4%) y aumento de creatina fosfocinasa en sangre (2%).

Tabla 36: Anormalidades de laboratorio que empeoraron desde la condición basal^a en ≥10% de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) en combinación con ipilimumab en la Cohorte 4 u nivolumab (Opdivo®) en las Cohortes 1 y 2 del CHECKMATE-040

Anormalidad de Laboratorio	OPDIVO e Ipilimumab (n=47)		OPDIVO*	
	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)
Hematología				
Linfopenia	53	13	59	15
Anemia	43	4.3	49	4.6
Neutropenia	43	9	19	1.3
Leucopenia	40	2.1	26	3.3
Trombocitopenia	34	4.3	36	7
Química				
Aumento de AST	66	40	58	18
Aumento de ALT	66	21	48	11
Aumento de bilirrubina	55	11	36	7
Aumento de lipasa	51	26	37	14
Hiponatremia	49	32	40	11
Hipocalcemia	47	0	28	0
Aumento de fosfatasa alcalina	40	4.3	44	7
Aumento de amilasa	38	15	31	6
Hipopotasemia	26	2.1	12	0.7
Hiperpotasemia	23	4.3	20	2.6
Aumento de creatinina	21	0	17	1.3
Hipomagnesemia	11	0	13	0

* El denominador usado para calcular la tasa varió de 140 a 152 en función del número de pacientes con un valor basal y al menos un valor luego del tratamiento.

En pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab, se produjo rebrote virológico en 4 de 28 (14%) pacientes y en 2 de 4 (50%) pacientes con infección activa por VHB o VHC en condición basal, respectivamente. En pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) como monoterapia, se produjo rebrote virológico en 5 de 47 (11%) pacientes y en 1 de 32 (3%) pacientes con infección activa por VHB o VHC en condición basal, respectivamente. El rebrote virológico del VHB se definió como un aumento de al menos 1 log en el ADN del VHB para aquellos pacientes con ADN del VHB detectable en condición basal. El rebrote virológico del VHC se definió como un aumento de 1 log en el ARN del VHC respecto de la condición basal.

Cáncer Esofágico

Tratamiento Adyuvante del Cáncer Esofágico o de la Unión Gastroesofágica Resecado

La seguridad de nivolumab (Opdivo®) fue evaluada en el CHECKMATE-577, un ensayo aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego, multicéntrico, en 792 pacientes tratados con cáncer esofágico o de la unión gastroesofágica completamente resecado (márgenes negativos) que tenían enfermedad patológica residual luego de la quimiorradioterapia (CRT) [véase Estudios Clínicos]. El ensayo excluyó a pacientes que no recibieron CRT concurrente antes de la cirugía, que tenían enfermedad resecable en estadio IV, enfermedad autoinmune o cualquier afección que requiriera tratamiento sistémico con corticosteroides (>10 mg diarios de prednisona o equivalente) u otros medicamentos inmunosupresores. Los pacientes recibieron nivolumab (Opdivo®) 240 mg o placebo por infusión intravenosa durante 30 minutos cada 2 semanas por 16 semanas, seguido de 480 mg o placebo por infusión intravenosa durante 30 minutos cada 4 semanas comenzando en la Semana 17. Los pacientes fueron tratados hasta la recurrencia de la enfermedad, una toxicidad inaceptable o durante un plazo total de 1 año. La mediana de la duración de la exposición fue de 10.1 meses (rango: <0.1 a 14 meses) en los pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®) y de 9 meses (rango: <0.1 a 15 meses) en los pacientes tratados con

placebo. Entre los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®), el 61% estuvieron expuestos durante >6 meses, y el 54% estuvieron expuestos durante >9 meses.

Se produjeron reacciones adversas serias en el 33% de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®). Una reacción adversa seria reportada en ≥2% de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) fue la neumonitis. Se produjo una reacción adversa mortal de infarto de miocardio en un paciente que recibió nivolumab (Opdivo®).

Nivolumab (Opdivo®) fue discontinuado en el 12% de los pacientes y fue demorado en el 28% de los pacientes por una reacción adversa.

Las Tablas 37 y 38 sintetizan las reacciones adversas y anormalidades de laboratorio, respectivamente, en el CHECKMATE-577.

Tabla 37: Reacciones Adversas ocurridas en ≥10% de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) - CHECKMATE-577

Reacción Adversa	OPDIVO (n=532)		Placebo (n=260)	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Reacciones Adversas	96	34	93	32
Gastrointestinales				
Diarrea	29	0.9	29	0.8
Náuseas	23	0.8	21	0
Dolor abdominal ^a	17	0.8	20	1.5
Vómitos	15	0.6	16	1.2
Disfagia	13	0.8	17	3.5
Dispepsia ^b	12	0.2	16	0.4
Constipación	11	0	12	0
Generales				
Fatiga ^c	34	1.3	29	1.5
Respiratorias, Torácicas y Mediastínicas				
Tos ^d	20	0.2	21	0.4
Disnea ^e	12	0.8	12	0.4
Dérmicas y del Tejido Subcutáneo				
Erupción cutánea ^f	21	0.9	10	0.4
Prurito	13	0.4	6	0
Investigaciones				
Disminución de peso	13	0.4	9	0
Musculoesqueléticas y del Tejido Conectivo				
Dolor musculoesquelético ^g	21	0.6	20	0.8
Artralgia	10	0.2	8	0
Metabolismo y Nutrición				
Disminución del apetito	15	0.9	10	0.8
Endocrinas				
Hipotiroidismo	11	0	1.5	0

^a Incluye dolor abdominal superior, dolor abdominal inferior y malestar abdominal.

^b Incluye reflujo gastroesofágico.

^c Incluye astenia.

^d Incluye tos productiva.

^e Incluye disnea de esfuerzo.

^f Incluye erupción pustular, dermatitis, dermatitis acneiforme, dermatitis alérgica, dermatitis ampollosa, erupción exfoliativa, erupción eritematosa, erupción macular, erupción máculopapular, erupción papular, erupción prurítica.

^g Incluye dolor de espalda, dolor óseo, dolor de pecho musculoesquelético, malestar musculoesquelético, mialgia, mialgia intercostal, dolor de cuello, dolor de extremidades, dolor espinal.

Tabla 38: Anormalidades de laboratorio que empeoraron desde la condición basal^a ocurridas en ≥10% de los pacientes - CHECKMATE-577

Anormalidad de Laboratorio	OPDIVO (n=532)		Placebo (n=260)	
	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)
Química				
Aumento de AST	27	2.1	22	0.8
Aumento de fosfatasa alcalina	25	0.8	18	0.8
Aumento de albúmina	21	0.2	18	0
Aumento de ALT	20	1.9	16	1.2
Aumento de amilasa	20	3.9	13	1.3
Hiponatremia	19	1.7	12	1.2
Hiperpotasemia	17	0.8	15	1.6
Hipopotasemia	12	1	11	1.2
Aumento de transaminasas ^a	11	1.5	6	1.2
Hematología				
Linfopenia	44	17	35	12
Anemia	27	0.8	21	0.4
Neutropenia	24	1.5	23	0.4

^a La incidencia de cada análisis se basa en el número de pacientes que tuvieron disponible una medición de laboratorio basal y al menos una durante el estudio: grupo de OPDIVO (rango: 163 a 526 pacientes) y grupo de placebo (rango: 86 a 256 pacientes).

^b Incluye aumento de alanina aminotransferasa y aumento de aspartato aminotransferasa.

Carcinoma de Células Escamosas de Esófago

La seguridad de nivolumab (Opdivo®) en combinación con quimioterapia o en combinación con ipilimumab se evaluó en el CHECKMATE-648, un ensayo aleatorizado, con control activo, multicéntrico, abierto, en pacientes con CCEE irsecable avanzado, recurrente o metastásico, sin tratamiento previo. Los pacientes recibieron uno de los siguientes tratamientos:

- Nivolumab (Opdivo®) 240 mg los días 1 y 15, 5-FU (fluorouracilo) 800 mg/m²/día por vía intravenosa los días 1 a 5 (durante 5 días) y cisplatino 80 mg/m² por vía intravenosa el día 1 (de un ciclo de 4 semanas).
- Nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg cada 2 semanas en combinación con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas.
- 5-FU (fluorouracilo) 800 mg/m²/día por vía intravenosa los días 1 a 5 (durante 5 días) y cisplatino 80 mg/m² por vía intravenosa el día 1 (de un ciclo de 4 semanas).

Entre los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) con quimioterapia, la mediana de duración de tratamiento fue de 5.7 meses (rango: 0.1 a 30.6 meses). Entre los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab, la mediana de duración de tratamiento fue de 2.8 meses (rango: 0 a 24 meses).

Se produjeron reacciones adversas serias en el 62% de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) en combinación con quimioterapia, y en el 69% de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) en combinación con ipilimumab. Las reacciones adversas serias más frecuentes notificadas en ≥2% de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) con quimioterapia fueron neumonía (11%), disfagia (7%), estenosis esofágica (2.9%), insuficiencia renal aguda (2.9%) y pirexia (2.3%). Las reacciones adversas serias más frecuentes notificadas en ≥2% de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab fueron neumonía (10%), pirexia (4.3%), neumonitis (4%), neumonía por aspiración (3.7%), disfagia (3.7%), función hepática anormal (2.5%) y deshidratación (2.5%).

Se produjeron reacciones adversas mortales en 5 (1.6%) pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) en combinación con quimioterapia; estas incluyeron neumonitis, neumatosis intestinal, neumonía e insuficiencia renal aguda, y en 5 (1.6%) pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) en combinación con ipilimumab; estas incluyeron neumonitis, enfermedad pulmonar intersticial, embolia pulmonar y síndrome de distrés respiratorio agudo.

Nivolumab (Opdivo®) y/o la quimioterapia se discontinuaron en el 39% de los pacientes y se retrasaron en el 71% de los pacientes debido a una reacción adversa. Nivolumab (Opdivo®) y/o ipilimumab se discontinuaron en el 23% de los pacientes y se retrasaron en el 46% de los pacientes debido a una reacción adversa.

Las reacciones adversas más comunes informadas en $\geq 20\%$ de los pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®) en combinación con quimioterapia fueron náuseas, disminución del apetito, fatiga, constipación, estomatitis, diarrea y vómitos. Las reacciones adversas más comunes informadas en $\geq 20\%$ de los pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®) en combinación con ipilimumab fueron sarpullido, fatiga, pirexia, náuseas, diarrea y constipación.

Las Tablas 39 y 40 resumen las reacciones adversas y las anomalías de laboratorio, respectivamente, en el CHECKMATE-648.

Tabla 39: Reacciones adversas ocurridas en $\geq 10\%$ de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) - CHECKMATE-648

Reacción adversa	OPDIVO con cisplatino y 5-FU (n=310)		OPDIVO e ipilimumab (n=322)		Cisplatino y 5-FU (n=304)	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Gastrointestinales						
Náuseas	65	4.2	22	0.6	56	2.6
Constipación	44	1.0	20	0.3	43	1.0
Estomatitis ^a	44	9	11	0.6	35	3.0
Diarrea	29	2.9	22	1.9	20	2.0
Vómitos	23	2.3	15	1.6	19	3.0
Disfagia	14	7	12	5	12	4.9
Dolor abdominal ^b	13	1.9	10	0.9	11	0.7
Metabolismo y nutrición						
Disminución del apetito	51	7	17	4.0	50	6
Generales						
Fatiga ^c	47	3.5	28	2.5	41	4.9
Pirexia ^d	19	0.3	23	0.9	12	0.3
Edema ^e	16	0	7	0	13	0
Sistema nervioso						
Neuropatía periférica ^f	18	1.3	2.8	0	13	1.0
Psiquiátricas						
Insomnio	16	0	8	0	10	0.3
Piel y tejido subcutáneo						
Erupción ^g	16	0.6	31	3.1	7	0
Prurito	11	0	17	0.9	3.6	0
Alopecia	10	0			11	0
Respiratorias, torácicas y mediastínicas						
Tos ^h	16	0.3	13	0.3	13	0.3
Infecciones e infestaciones						
Neumonía ⁱ	13	5	14	8	10	2.6
Endocrinas						
Hipotiroidismo	7	0	14	0	0.3	0
Investigaciones						
Disminución de peso	12	0.6	12	1.9	11	1.0
Musculoesqueléticas y del tejido conjuntivo						
Dolor musculoesquelético ^j	11	0.3	14	0.6	8	0.3

La toxicidad se calificó según los criterios CTCAE del NCI v4.

a Incluye úlcera aftosa, ulceración de la boca e inflamación de mucosas.

b Incluye malestar abdominal, dolor abdominal inferior y dolor abdominal superior.

c Incluye astenia y malestar general.

d Incluye fiebre asociada con el tumor.

e Incluye inflamación, edema generalizado, edema periférico e inflamación periférica.

f Incluye hiperestesia, hipoestesia, neuropatía motora periférica, neuropatía sensitivomotora periférica y neuropatía sensitiva periférica.

g Incluye dermatitis, dermatitis acneiforme, dermatitis alérgica, dermatitis ampollosa, erupción medicamentosa, erupción exfoliativa, erupción eritematosa, erupción folicular, erupción macular, erupción máculopapular, erupción papular y erupción prurítica.

h Incluye tos productiva.

i Incluye neumonía organizada, neumonía bacteriana y neumonía por *Pseudomonas*.

j Incluye dolor de espalda, dolor óseo, dolor de pecho musculoesquelético, migraja, dolor de cuello, dolor de extremidades y dolor espinal.

Tabla 40: Valores de laboratorio que empeoraron desde la condición basal^a ocurridas en $\geq 10\%$ de los pacientes - CHECKMATE-648

Anormalidad de laboratorio	OPDIVO con cisplatino y 5-FU (n=310)		OPDIVO e ipilimumab (n=322)		Cisplatino y 5-FU (n=304)	
	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)
Hematología						
Anemia	81	21	52	7	66	14
Linfopenia	67	23	50	13	44	8
Neutropenia	61	18	13	1.3	48	13
Leucopenia	53	11			39	5
Trombocitopenia	43	3.3	12	1.0	29	2.8
Química						
Hiponatremia	52	15	45	11	40	8
Hipocalcemia	43	3.0	32	0	23	0.7
Aumento de creatinina	41	2.3	15	0.7	31	0.7
Hipomagnesemia	35	1.7	15	0	25	1.8
Hiperglucemia	34	0	43	4.3	36	0.8
Hiperpotasemia	33	2.3	23	1.6	24	0.7
Hipopotasemia	29	9	19	5	17	6
Aumento de fosfatasa alcalina	26	1.3	31	3.3	15	0
Aumento de AST	23	3.3	39	6	11	1.4
Aumento de ALT	23	2.3	33	6	8	0.7
Hipoglucemia	18	0.4	15	1.2	7	0
Hipercalcemia	11	2.6	15	2.0	8	0

^a La incidencia de cada análisis se basa en el número de pacientes que tuvieron disponible una medición de laboratorio basal y al menos una durante el estudio: grupo de OPDIVO con cisplatino y 5-FU (rango: 60 a 305 pacientes), grupo de OPDIVO e ipilimumab (rango: 59 a 307 pacientes) o grupo de cisplatino y 5-FU (rango: 56 a 283 pacientes).

Cáncer Gástrico, Cáncer de la Unión Gastroesofágica y Adenocarcinoma Esofágico

La seguridad de nivolumab (Opdivo®) en combinación con quimioterapia se evaluó en el CHECKMATE-649, un ensayo aleatorizado, multicéntrico, de etiqueta abierta, en pacientes con cáncer gástrico, cáncer de la unión gastroesofágica y adenocarcinoma esofágico avanzado o metastásico no tratado previamente [véase Estudios Clínicos]. El ensayo excluyó a los pacientes que eran positivos para el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) o que tenían metástasis en el SNC no tratadas. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir nivolumab (Opdivo®) en combinación con quimioterapia o quimioterapia solamente. Los pacientes recibieron uno de los siguientes tratamientos:

- Nivolumab (Opdivo®) 240 mg en combinación con mFOLFOX6 (fluorouracilo, leucovorina y oxaliplatino) cada 2 semanas o mFOLFOX6 cada 2 semanas.
- Nivolumab (Opdivo®) 360 mg en combinación con CapeOX (capecitabina y oxaliplatino) cada 3 semanas o CapeOX cada 3 semanas.

Los pacientes fueron tratados con nivolumab (Opdivo®) en combinación con quimioterapia o quimioterapia solamente hasta la progresión de la enfermedad, una toxicidad inaceptable o un máximo de 2 años. La mediana de la duración de la exposición fue de 6.8 meses (rango: 0 a 33.5 meses) en los pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®) y quimioterapia. Entre los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) y quimioterapia, el 54% estuvo expuesto durante > 6 meses y el 28% estuvo expuesto durante > 1 año.

Se produjeron reacciones adversas mortales en 16 (2.0%) pacientes que fueron tratados con nivolumab (Opdivo®) en combinación con quimioterapia; estas incluyeron neumonitis (4 pacientes), neutropenia febril (2 pacientes), accidente cerebrovascular (2 pacientes), toxicidad gastrointestinal, mucositis intestinal, choque séptico, neumonía, infección, hemorragia gastrointestinal, trombosis de vasos mesentéricos y coagulación intravascular diseminada. Se produjeron reacciones adversas serias en el 52% de los pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®) en combinación con quimioterapia. Se discontinuó nivolumab (Opdivo®) y/o la quimioterapia en el 44% de los pacientes, y se suspendió al menos una dosis en el 76% de los pacientes debido a una reacción adversa.

Las reacciones adversas serias más frecuentes notificadas en $\geq 2\%$ de los pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®) en combinación con quimioterapia fueron vómitos (3.7%), neumonía (3.6%), anemia (3.6%), pirexia (2.8%), diarrea (2.7%), neutropenia febril (2.6%) y neumonitis (2.4%). Las reacciones adversas más comunes notificadas en $\geq 20\%$ de los pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®) en combinación con quimioterapia fueron neuropatía periférica, náuseas, fatiga, diarrea, vómitos, disminución del apetito, dolor abdominal, constipación y dolor musculoesquelético.

Las Tablas 41 y 42 resumen las reacciones adversas y las anomalías de laboratorio, respectivamente, en el CHECKMATE-649.

Tabla 41: Reacciones adversas en $\geq 10\%$ de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) y quimioterapia - CHECKMATE-649

Reacción adversa	OPDIVO y mFOLFOX6 o CapeOX (n=782)		mFOLFOX6 o CapeOX (n=767)	
	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)
Reacción adversa	99	69	98	59
Sistema nervioso				
Neuropatía periférica ^a	53	7	46	4.8
Cefalea	11	0.8	6	0.3
Gastrointestinales				
Náuseas	48	3.2	44	3.7
Diarrea	39	5	34	3.7
Vómitos	31	4.2	29	4.2
Dolor abdominal ^b	27	2.8	24	2.6
Constipación	25	0.6	21	0.4
Estomatitis ^c	17	1.8	13	0.8
Generales				
Fatiga ^d	44	7	40	5
Pirexia ^e	19	1.0	11	0.4
Edema ^f	12	0.5	8	0.1
Metabolismo y nutrición				
Disminución del apetito	29	3.6	26	2.5
Hipoalbuminemia ^g	14	0.3	9	0.3
Investigaciones				
Disminución del peso	17	1.3	15	0.7
Aumento de lipasa	14	7	8	3.7
Aumento de amilasa	12	3.1	5	0.4
Musculoesqueléticas y del tejido conectivo				
Dolor musculoesquelético ^h	20	1.3	14	2.0
Piel y tejido subcutáneo				
Erupción cutánea ⁱ	18	1.7	4.4	0.1
Síndrome de eritrodismestesia palmo-plantar	13	1.5	12	0.8
Respiratorias, torácicas y mediastínicas				
Tos ^j	13	0.1	9	0
Infecciones e infestaciones				
Infección de las vías respiratorias superiores ^k	10	0.1	7	0.1

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4.

^a Incluye disestesia, hipoestesia, neuropatía motora periférica, neuropatía sensoriomotora periférica y neuropatía sensorial periférica.

^b Incluye malestar abdominal, dolor abdominal inferior y dolor abdominal superior.

^c Incluye úlcera aftosa, ulceración de boca e inflamación mucosal.

^d Incluye astenia.

^e Incluye fiebre asociada a tumor.

^f Incluye inflamación, edema generalizado, edema periférico e inflamación periférica.

^g Incluye disminución de albúmina en sangre.

^h Incluye dolor de espalda, dolor óseo, dolor de pecho musculoesquelético, malestar musculoesquelético, mialgia, dolor de cuello, dolor de extremidades y dolor espinal.

ⁱ Incluye dermatitis, dermatitis acneiforme, dermatitis alérgica, dermatitis ampollosa, erupción medicamentosa, erupción exfoliativa, erupción nodular, erupción eritematosa, erupción macular, erupción máculopapular, erupción papular, erupción prurítica y erupción vesicular.

^j Incluye tos productiva.

^k Incluye nasofaringitis, faringitis y rinitis.

Tabla 42: Valores de laboratorio que empeoraron desde la condición basal a ocurridas en $\geq 10\%$ de los pacientes - CHECKMATE-649

Anormalidad de laboratorio	OPDIVO y mFOLFOX6 o CapeOX (n=782)		mFOLFOX6 o CapeOX (n=767)	
	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)
Hematología				
Neutropenia	73	29	62	23
Leucopenia	69	12	59	9
Trombocitopenia	68	7	63	4.4
Anemia	59	14	60	10
Linfopenia	59	12	49	9
Química				
Aumento de AST	52	4.6	47	1.9
Hipocalcemia	42	1.6	37	1.0
Hiper glucemia	41	3.9	38	2.7
Aumento de ALT	37	3.4	30	1.9
Hiponatremia	34	6	24	5
Hipopotasemia	27	7	24	4.8
Hiperbilirrubinemia	24	2.8	21	2.0
Aumento de creatinina	15	1.0	9	0.5
Hiperpotasemia	14	1.4	11	0.7
Hipoglucemia	12	0.7	9	0.2
Hipermatremia	11	0.5	7.1	0

^a La incidencia de cada análisis se basa en el número de pacientes que tuvieron disponible una medición de laboratorio basal y al menos una medición de laboratorio durante el estudio: grupo de OPDIVO y mFOLFOX6 o CapeOX (rango: 407 a 767 pacientes) o grupo de mFOLFOX6 o CapeOX (rango: 405 a 735 pacientes).

Immunogenicidad

Al igual que con todas las proteínas terapéuticas, existe la posibilidad de inmunogenicidad. La detección de la formación de anticuerpos es altamente dependiente de la sensibilidad y especificidad del ensayo. Además, la incidencia observada de positividad de anticuerpos (incluidos anticuerpos neutralizantes) en un ensayo puede ser influenciada por varios factores, que incluyen la metodología del ensayo, la manipulación de muestras, el cronograma de muestreo, las medicaciones concomitantes y la enfermedad subyacente. Por estos motivos, la comparación de la incidencia de anticuerpos contra nivolumab (Opdivo®) con la incidencia de anticuerpos contra otros productos puede ser engañosa.

De los 2085 pacientes que fueron tratados con nivolumab (Opdivo®) como monoterapia en una dosis de 3 mg/kg cada 2 semanas y que fueron evaluables en cuanto a la presencia de anticuerpos anti-nivolumab, el 11% dio positivo para anticuerpos anti-nivolumab emergentes del tratamiento mediante un ensayo de electroquimioluminiscencia (ECL), y el 0.7% tuvo anticuerpos neutralizantes contra nivolumab. No hubo evidencia de una alteración en el perfil de farmacocinética ni un aumento de la incidencia de reacciones relacionadas con la infusión con desarrollo de anticuerpos anti-nivolumab.

De los pacientes con melanoma, carcinoma de células renales avanzado, cáncer colorrectal metastásico, cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico o recurrente, y mesotelioma pleural maligno que fueron tratados con nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab y que fueron evaluables en cuanto a la presencia de anticuerpos anti-nivolumab, la incidencia de anticuerpos antinivolumab fue del 26% (132/516) con nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg seguido por ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas, 36.7% (180/491) y 25.7% (69/269) con nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg cada 2 semanas e ipilimumab 1 mg cada 6 semanas en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas y mesotelioma pleural maligno, respectivamente, y del 38% (149/394) con nivolumab

(Opdivo®) 1 mg/kg seguido por ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas. La incidencia de anticuerpos neutralizantes contra nivolumab fue del 0.8% (4/516) con nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg seguido por ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas, 1.4% (7/491) y 0.7% (2/269) con nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg cada 2 semanas e ipilimumab 1 mg cada 6 semanas en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas y mesotelioma pleural maligno, respectivamente, y del 4.6% (18/394) con nivolumab (Opdivo®) 1 mg/kg seguido por ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas.

De los pacientes con carcinoma hepatocelular que fueron tratados con nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab cada 3 semanas por 4 dosis, seguido por nivolumab (Opdivo®) cada 2 semanas, y que fueron evaluables en cuanto a la presencia de anticuerpos antinivolumab, la incidencia de anticuerpos antinivolumab fue del 45% (20/44) con nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg seguido por ipilimumab 1 mg/kg y del 56% (27/48) con nivolumab (Opdivo®) 1 mg/kg seguido por ipilimumab 3 mg/kg; la correspondiente incidencia de anticuerpos neutralizantes contra nivolumab fue del 14% (6/44) y 23% (11/48), respectivamente.

De los pacientes con NSCLC que fueron tratados con nivolumab (Opdivo®) 360 mg cada 3 semanas en combinación con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas y quimioterapia con doblete de platino, y fueron evaluables en cuanto a la presencia de anticuerpos antinivolumab, la incidencia de anticuerpo antinivolumab fue del 34% (104/308); la incidencia de anticuerpos neutralizantes contra nivolumab fue del 2.6% (8/308).

No hubo evidencia de una mayor incidencia de reacciones relacionadas con la infusión con el desarrollo de anticuerpos anti-nivolumab.

Experiencia Posterior a la Comercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación de nivolumab (Opdivo®). Debido a que estas reacciones se informan voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de forma confiable su frecuencia ni establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Oculares: Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (VKH)

Complicaciones del tratamiento con nivolumab (Opdivo®) luego del HSCT alogénico: GVHD aguda y crónica severa, refractaria al tratamiento

Trastornos de la sangre y el sistema linfático: linfocitosis hemofagocítica (HLH) (incluidos casos mortales), anemia hemolítica autoinmune (incluidos casos mortales).

Uso en poblaciones específicas:

Embarazo

Resumen del Riesgo

Sobre la base de los datos recogidos en estudios con animales y su mecanismo de acción [véase *Farmacología Clínica*], nivolumab (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 [véase Datos]. 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 nivolumab (Opdivo®) probablemente sean mayores durante el segundo y el tercer trimestre del embarazo. No se dispone de datos sobre el uso de nivolumab (Opdivo®) en mujeres embarazadas para poder evaluar el riesgo asociado con el fármaco. Advertir a las mujeres en edad fértil sobre el riesgo potencial para el feto.

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 (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

No hay datos sobre la presencia de nivolumab en la leche materna humana, los efectos en el lactante o los efectos en la producción de leche. Debido al potencial de reacciones adversas serias en el lactante, aconsejar a las mujeres que no amamenten a sus hijos durante el tratamiento ni durante 5 meses después de la última dosis de nivolumab (Opdivo®).

Hombres y Mujeres en Edad Fértil

Pruebas de Embarazo

Verificar que las mujeres en edad fértil no estén embarazadas al momento de iniciar nivolumab (Opdivo®) [véase *Uso en Poblaciones Específicas*].

Anticoncepción

Nivolumab (Opdivo®) puede causar daño fetal cuando es administrado a una mujer embarazada [véase *Uso en Poblaciones Específicas*]. Indicar a las mujeres en edad fértil que deben usar un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento con nivolumab (Opdivo®) y durante al menos 5 meses luego de la última dosis.

Uso Pediátrico

No se ha establecido la seguridad y la efectividad de nivolumab (Opdivo®) en pacientes pediátricos de menos de 18 años de edad.

Uso Geriátrico

De los 1359 pacientes randomizados para recibir nivolumab (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 CHECKMATE-275 (carcinoma urotelial), el 55% de los pacientes tenía 65 años de edad o más, y el 14% 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.

En el ATTRACTION-3 (carcinoma esofágico de células escamosas), el 53% de los pacientes tenían 65 años o más, y el 10% tenían 75 años o más. No se reportaron diferencias generales en la seguridad o la eficacia entre pacientes geriátricos y pacientes más jóvenes.

En el CHECKMATE-577 (tratamiento adyuvante del cáncer esofágico o de la unión gastroesofágica), el 36% de los pacientes tenían 65 años o más, y el 5% tenían 75 años o más. No se informaron diferencias generales en la seguridad o la eficacia entre los pacientes ancianos (65 años o más) y los pacientes más jóvenes.

Los ensayos CHECKMATE-037, CHECKMATE-205, CHECKMATE-039 y CHECKMATE- 141, CHECKMATE-142, y CHECKMATE-040 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 nivolumab (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.

De los 550 pacientes randomizados a nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg administrado junto con ipilimumab 1 mg/kg en el estudio CHECKMATE-214 (carcinoma de células renales), el 38% tenía 65 años o más y el 8% tenía 75 años o más. No se informaron diferencias generales en la seguridad entre pacientes ancianos y pacientes más jóvenes. En pacientes ancianos con riesgo intermedio o alto, no se informaron diferencias generales en la efectividad.

De los 49 pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) 1 mg/kg en combinación con ipilimumab 3 mg/kg en el CHECKMATE-040 (carcinoma hepatocelular), el 29% tenían entre 65 y 74 años de edad, y el 8% tenían 75 años o más. Los estudios clínicos de nivolumab (Opdivo®) en combinación con ipilimumab no incluyeron suficiente cantidad de pacientes con carcinoma hepatocelular de 65 años o más para determinar si responden de manera diferente de los pacientes más jóvenes.

De los 576 pacientes aleatorizados a nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg cada 2 semanas con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas en el estudio CHECKMATE-227 (NSCLC), el 48% tenían 65 años o más, y el 10% tenían 75 años o más. No se informó una diferencia general en la seguridad entre los pacientes de edad más avanzada y los más jóvenes; sin embargo, hubo una mayor tasa de discontinuación debido a reacciones adversas en pacientes de 75 años o más (29%) en relación con todos los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab (18%). De los 396 pacientes en la población de eficacia primaria (PD-L1 $\geq 1\%$) aleatorizados a nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg cada 2 semanas con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas en el estudio CHECKMATE-227, el cociente de riesgo para la sobrevida global fue de 0.70 (IC del 95%: 0.55, 0.89) en los 199 pacientes de menos de 65 años en comparación con 0.91 (IC del 95%: 0.72, 1.15) en los 197 pacientes de 65 años o más [véase *Estudios Clínicos*].

De los 361 pacientes aleatorizados a nivolumab (Opdivo®) 360 mg cada 3 semanas en combinación con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas y quimioterapia con doblete de platino cada 3 semanas (durante 2 ciclos) en el CHECKMATE-9LA (NSCLC), el 51% tenían 65 años o más, y el 10% tenían 75 años o más. No se informaron diferencias generales en la seguridad entre pacientes mayores y pacientes más jóvenes; sin embargo, hubo una mayor tasa de discontinuación debido a reacciones adversas en pacientes de 75 años o más (43%) en relación con todos los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab y quimioterapia (24%). Para los pacientes de 75 años o más que recibieron quimioterapia solamente, la tasa de discontinuación debido a reacciones adversas fue del 16% en relación con todos los pacientes que tuvieron una tasa de discontinuación del 13%. Según un análisis actualizado para la sobrevida global, de los 361 pacientes aleatorizados a nivolumab (Opdivo®) en combinación con ipilimumab y quimioterapia con doblete de platino en el CHECKMATE-9LA, el cociente de riesgo (HR) para la sobrevida global fue de 0.61 (IC del 95%: 0.47, 0.80) en 176 pacientes menores de 65 años en comparación con 0.73 (IC del 95%: 0.56, 0.95) en los 185 pacientes de 65 años o más.

De los 303 pacientes aleatorizados a nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg cada 2 semanas en combinación con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas en el CHECKMATE-743 (mesotelioma pleural maligno), el 77% tenía 65 años o más y el 26% tenía 75 años o más. No se informó ninguna diferencia general en la seguridad entre los pacientes mayores y los pacientes más jóvenes; sin embargo, hubo tasas más altas de reacciones adversas serias y discontinuación debido a reacciones adversas en pacientes de 75 años o más (68% y 35%, respectivamente) en comparación con todos los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab (54% y 28%, respectivamente). Para los pacientes de 75 años o más que recibieron quimioterapia, la tasa de reacciones adversas serias fue del 34%, y la tasa de discontinuación debido a reacciones adversas fue del 26% en relación con el 28% y el 19%, respectivamente, para todos los pacientes. El cociente de riesgo (HR) para la sobrevida global fue de 0.76 (IC del 95%: 0.52, 1.11) en los 71 pacientes menores de 65 años en comparación con 0.74 (IC del 95%: 0.59, 0.93) en los 232 pacientes de 65 años o más aleatorizados a nivolumab (Opdivo®) en combinación con ipilimumab.

De los 320 pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) en combinación con cabozantinib en el CHECKMATE 9ER (carcinoma de células renales), el 41% tenía 65 años o más de edad, y el 9% tenía 75 años o más de edad. No se informaron diferencias generales en la seguridad entre pacientes de edad avanzada y pacientes más jóvenes.

De los 1581 pacientes aleatorizados a nivolumab (Opdivo®) 240 mg cada 2 semanas o 360 mg cada 3 semanas administrado en combinación con quimioterapia que contiene fluoropirimidina y platino en el CHECKMATE-649 (GC, GEJC o EAC), el 39% tenía 65 años o más, y el 10% tenía 75 años o más. No se informó ninguna diferencia general en la seguridad entre los pacientes de edad avanzada y los pacientes más jóvenes.

De los 303 pacientes aleatorizados a nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg cada 2 semanas en combinación con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas en el CHECKMATE-743 (mesotelioma pleural maligno), el 77% tenía 65 años o más y el 26% tenía 75 años o más. No se informó ninguna diferencia general en la seguridad entre los pacientes mayores y los pacientes más jóvenes; sin embargo, hubo tasas más altas de reacciones adversas serias y discontinuación debido a reacciones adversas en pacientes de 75 años o más (68% y 35%, respectivamente) en comparación con todos los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab (54% y 28%, respectivamente). Para los pacientes de 75 años o más que recibieron quimioterapia, la tasa de reacciones adversas serias fue del 34%, y la tasa de discontinuación debido a reacciones adversas fue del 26% en relación con el 28% y el 19%, respectivamente, para todos los pacientes. El cociente de riesgo (HR) para la sobrevida global fue de 0.76 (IC del 95%: 0.52, 1.11) en los 71 pacientes menores de 65 años en comparación con 0.74 (IC del 95%: 0.59, 0.93) en los 232 pacientes de 65 años o más aleatorizados a nivolumab (Opdivo®) en combinación con ipilimumab.

Sobredosis:

No se notificaron casos de sobredosis en los ensayos clínicos. En caso de sobredosis, los pacientes se deben vigilar estrechamente para signos y síntomas de reacciones adversas y se debe instaurar tratamiento sintomático adecuado de forma inmediata.

Norma Farmacológica: 6.0.0.0.N10

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

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 13 del producto Opdivo se considera que:

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

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

3.6.3 CIMZIA®

Expediente : 20014965
Radicado : 20211193295 / 20241028546
Fecha : 08/02/2024
Interesado : Laboratorios Biopas S.A.

Composición: Cada jeringa precargada contiene 200 mg de certolizumab pegol en un mL.

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Artritis reumatoide

Cimzia está indicado para el tratamiento coadyuvante de adultos con artritis reumatoide moderada a severamente activa.

Espondilo-artritis axial

Cimzia está indicado para el tratamiento coadyuvante de pacientes adultos con espondilo-artritis axial activa, incluyendo aquellos pacientes con espondilitis anquilosante y pacientes con espondilo-artritis axial no-radiográfica

Artritis Psoriásica

Cimzia está indicado en combinación con metotrexate para el tratamiento de pacientes adultos con artritis psoriásica activa cuando el tratamiento con FAMES (fármacos activos modificadores de enfermedad) ha sido inadecuado. Puede administrarse en monoterapia cuando no resulte apropiado el tratamiento con metotrexato.

Enfermedad de Crohn

Cimzia está indicado para reducir los signos y síntomas de la enfermedad de Crohn y mantener la respuesta clínica en pacientes adultos con enfermedad activa de moderada a severa y que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional.

Psoriasis en placas

Cimzia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con psoriasis en placas de moderada a severa y que son candidatos para la terapia sistémica o fototerapia.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2023012615 emitido mediante Acta No. 11 de 2022 SEMNNIMB, numeral 3.6.3., con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitario para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto Versión Julio 2021 allegado mediante radicado 20211193295
- IPP Versión Julio 2021 allegado mediante radicado 20211193295

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado presenta respuesta al Auto No. 2023012615 emitido mediante Acta No. 11 de 2022 SEMNNIMB, numeral 3.6.3., con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de modificaciones por cambios normativos para el producto de la referencia.

La Sala recomienda aprobar la evaluación farmacológica de producto de la referencia con la siguiente información:

Composición: Cada jeringa precargada contiene 200 mg de certolizumab pegol en un mL.

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Artritis reumatoide

Cimzia está indicado para el tratamiento coadyuvante de adultos con artritis reumatoide moderada a severamente activa.

Espondilo-artritis axial

Cimzia está indicado para el tratamiento coadyuvante de pacientes adultos con espondiloartritis axial activa, incluyendo aquellos pacientes con espondilitis anquilosante y pacientes con espondiloartritis axial no-radiográfica

Artritis Psoriásica

Cimzia está indicado en combinación con metotrexate para el tratamiento de pacientes adultos con artritis psoriásica activa cuando el tratamiento con FAMES (fármacos activos modificadores de enfermedad) ha sido inadecuado. Puede administrarse en monoterapia cuando no resulte apropiado el tratamiento con metotrexato.

Enfermedad de Crohn

Cimzia está indicado para reducir los signos y síntomas de la enfermedad de Crohn y mantener la respuesta clínica en pacientes adultos con enfermedad activa de moderada a severa y que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional.

Psoriasis en placas

Cimzia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con psoriasis en placas de moderada a severa y que son candidatos para la terapia sistémica o fototerapia.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes.

Tuberculosis activa u otras infecciones severas tales como sepsis, abscesos e infecciones por oportunistas.

Insuficiencia cardiaca moderada a severa (clases III/IV según la clasificación de la NHYA).

Precauciones y advertencias:

Infecciones Serias

Con el uso de bloqueadores del TNF se han reportado infecciones oportunistas debidas a patógenos bacterianos, micobacterianos, fúngicos invasivos, virales, parásitos u otros patógenos oportunistas, los cuales incluyen aspergilosis, blastomycosis, candidiasis, coccidioidomycosis, histoplasmosis, legionelosis, listeriosis, neumocistosis y tuberculosis. Con frecuencia, los pacientes han presentado la enfermedad diseminada en lugar de enfermedad localizada.

Los pacientes tratados con bloqueadores de TNF están en mayor riesgo de desarrollar infecciones graves que pueden afectar múltiples órganos produciendo así una hospitalización o incluso la muerte.

No inicie el tratamiento con Cimzia en los pacientes con infecciones activas, incluyendo infecciones crónicas o localizadas. Se debe monitorear al paciente observando si existen signos y síntomas de infección durante o después del tratamiento con Cimzia. Los pacientes que desarrollan una nueva infección durante o después del tratamiento con Cimzia, deben ser monitoreados estrechamente. Suspender la administración de Cimzia si

350

Acta No. 05 de 2025 SEMPB Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

un paciente desarrolla una infección grave. Tenga precaución cuando considere el uso de Cimzia en pacientes con antecedentes de infecciones recurrentes o de infecciones oportunistas, terapia concomitante de inmunosupresores o condiciones subyacentes que puedan predisponerlos a infecciones, o en pacientes que hayan vivido y/o viajado a regiones donde son endémicas la tuberculosis y las micosis (histoplasmosis entre otras). Los beneficios y riesgos del tratamiento con Cimzia deben considerarse cuidadosamente antes de iniciar la terapia con Cimzia. Pacientes mayores de 65 años de edad y los pacientes que toman inmunosupresores concomitantes pueden estar en mayor riesgo de infección.

La terapia empírica antifúngica debe ser considerada en pacientes con riesgo de infecciones fúngicas invasivas que desarrollan una enfermedad sistémica grave.

Los pacientes con artritis reumatoide podrían no manifestar los síntomas típicos relacionados con la infección. Por lo tanto, la detección temprana de cualquier infección, incluyendo el reconocimiento de presentaciones atípicas de infecciones serias, es crítica para minimizar los retrasos en el diagnóstico e inicio del tratamiento.

Tuberculosis

Como se ha observado con otros antagonistas del TNF, se han reportado casos de reactivación o nuevas infecciones de tuberculosis (incluyendo las formas pulmonar, extrapulmonar y diseminada), en pacientes que recibieron Cimzia, incluyendo muertes.

Antes de iniciar la terapia con Cimzia, y periódicamente durante el tratamiento todos los pacientes deben ser evaluados para la tuberculosis activa y prueba de la infección latente. Si se diagnostica tuberculosis activa, no debe iniciarse la terapia con Cimzia.

Si se diagnostica una infección latente, iniciar el tratamiento apropiado de acuerdo con las recomendaciones locales.

Inicie el tratamiento de infecciones latentes de tuberculosis antes de iniciar la terapia con Cimzia. Cuando se realice la prueba cutánea de la tuberculina para la evaluación de infección de tuberculosis latente, debe considerarse positiva una induración de 5 mm o mayor, aún si hubo una vacuna BCG (Bacilo de Calmette y Guerin) previa.

Considerar la posibilidad de una tuberculosis latente no detectada, especialmente en pacientes que han inmigrado o han viajado a países con una alta prevalencia de tuberculosis o tuvieron contacto cercano con personas con tuberculosis activa. A todos los pacientes tratados con Cimzia se les debe realizar una historia clínica minuciosa antes de iniciar la terapia.

Antes de iniciar el tratamiento con Cimzia considerar la profilaxis antituberculosis en pacientes con antecedentes de tuberculosis latente o activa, en quienes no puede confirmarse que hayan recibido un curso de tratamiento adecuado. También debe considerarse la profilaxis antituberculosis antes de iniciar el tratamiento con Cimzia en pacientes que tienen varios factores de riesgo o factores altamente significativos para la

infección de tuberculosis, y tienen una prueba negativa para tuberculosis latente. La decisión de iniciar la profilaxis antituberculosis en estos pacientes, sólo debe tomarse después de tener en cuenta tanto el riesgo de una infección de tuberculosis latente como los riesgos de profilaxis antituberculosis. Si es necesario, consultar a un médico con experiencia en el tratamiento de la tuberculosis.

A pesar del tratamiento profiláctico previo o concomitante para la tuberculosis, han ocurrido casos de tuberculosis activa en pacientes tratados con antagonistas del TNF, incluyendo Cimzia. Algunos pacientes que han recibido un tratamiento exitoso para tuberculosis activa han vuelto a desarrollar la tuberculosis mientras que están siendo tratados con antagonistas del TNF, incluyendo Cimzia.

Se debe monitorear a los pacientes que reciben Cimzia si existen signos y síntomas de tuberculosis activa, particularmente debido a que las pruebas para infección de tuberculosis latente pueden dar resultados falsos negativos. Indicar a los pacientes que consulten al médico si los signos/síntomas (tos persistente, debilidad, pérdida de peso, fiebre baja) sugestivos de una infección de tuberculosis. Si se diagnostica tuberculosis activa, se debe detener la terapia con Cimzia e iniciar la terapia antituberculosis adecuada, de acuerdo con las recomendaciones locales.

Reactivación del Virus de la Hepatitis B (VHB)

Ha ocurrido reactivación de la hepatitis B en pacientes que reciben un antagonista del TNF, incluyendo Cimzia, y son portadores crónicos de este virus (esto es, positivo al antígeno de superficie). En algunos casos, la reactivación del VHB que ocurre en forma conjunta con la terapia antagonista del TNF, ha sido fatal. La mayoría de los reportes han ocurrido en pacientes que reciben concomitantemente otros medicamentos que suprimen el sistema inmunológico, que también puede contribuir a la reactivación del VHB.

Se deben realizar pruebas de infección por HBV antes de iniciar el tratamiento con Cimzia. Para los pacientes con un resultado positivo de la prueba para la infección por VHB, se recomienda la consulta con un médico con experiencia en el tratamiento de la hepatitis B. No se dispone de información adecuada sobre la seguridad y eficacia del tratamiento en pacientes que son portadores del VHB que reciben terapia antiviral en forma conjunta con la terapia antagonista del TNF, para prevenir la reactivación del VHB. Los pacientes que son portadores del VHB y requieren de tratamiento con Cimzia, deben ser monitoreados estrechamente observando signos clínicos y de laboratorio de infección activa por VHB, a lo largo de la terapia y después de varios meses de terminar la misma.

En los pacientes que desarrollen una reactivación del VHB, se debe suspender la terapia con Cimzia e iniciar la terapia antiviral efectiva con el tratamiento de soporte apropiado. La seguridad de reiniciar la terapia antagonista del TNF después de controlar la reactivación del VHB, es desconocida. Por lo tanto, se debe tener precaución cuando se considere reiniciar la terapia con Cimzia en estos casos y se debe monitorear estrechamente al paciente.

Neoplasias

No se conoce el papel potencial de los antagonistas del TNF en el desarrollo de neoplasias. En los estudios clínicos con Cimzia y otros antagonistas del TNF, se han reportado más casos de linfoma y otras neoplasias entre pacientes que recibieron antagonistas del TNF, en comparación a los pacientes del grupo control que recibieron placebo. El tamaño del grupo de control y la duración limitada de las fases controladas de los estudios, impiden obtener conclusiones determinantes.

No se han realizado estudios que incluyan a pacientes con antecedentes de neoplasias o que se continúe el tratamiento en pacientes que desarrollan neoplasia mientras reciben Cimzia. Por tal motivo se debe tener particular precaución al considerar el tratamiento con Cimzia en estos pacientes.

Los pacientes con Artritis Reumatoide, en particular aquellos con enfermedad altamente activa, tienen un riesgo mayor de desarrollar linfoma. De manera similar, los pacientes con enfermedad de Crohn u otras enfermedades que requieran de la exposición crónica a terapias inmunosupresoras, pueden tener un riesgo mayor que la población general de desarrollar linfoma, aún en ausencia de la terapia con antagonistas del TNF.

Se han reportado casos de leucemia aguda y crónica en asociación con el uso de un antagonista TNF en artritis reumatoide y otras indicaciones. Aún en ausencia de terapia antagonista de TNF, los pacientes con artritis reumatoide pueden estar en mayor riesgo (aproximadamente 2 veces) en comparación a la población general para el desarrollo de leucemia.

Con los conocimientos actuales, no puede excluirse un posible riesgo de desarrollar linfoma u otras neoplasias en pacientes tratados con antagonistas del TNF.

Se han reportado neoplasias, algunas fatales, entre los niños, adolescentes y adultos jóvenes quienes recibieron el tratamiento con antagonistas del TNF (iniciación de la terapia < 18 años de edad), de los cuales Cimzia es un miembro. Aproximadamente la mitad de los casos fueron linfomas, incluyendo el linfoma de Hodgkin y el linfoma no Hodgkin. Los otros casos representaron una gran variedad de diferentes neoplasias e incluyeron neoplasias raras generalmente asociadas con inmunosupresión y neoplasias que generalmente no se observan en niños y adolescentes. Las neoplasias se presentaron después de un promedio de 30 meses de terapia (rango de 1 a 84 meses). La mayoría de los pacientes estaban recibiendo concomitantemente agentes inmunosupresores. Estos casos fueron reportados en el periodo de post-comercialización y se derivan de una gran variedad de fuentes, incluyendo registros y reportes espontáneos post-marketing. Cimzia no está indicado para utilizarse en pacientes pediátricos.

En pacientes tratados con antagonistas del TNF se han reportado casos post-comercialización de linfoma hepatoesplénico de las células T (HSTCL, por sus siglas en inglés), un tipo raro de linfoma de las células T que tiene un curso de la enfermedad muy agresivo y usualmente es fatal. La mayoría de los casos de antagonistas del TNF reportados ocurrieron en adolescentes y adultos masculinos jóvenes con enfermedad de

Crohn o colitis ulcerosa. Casi la totalidad de dichos pacientes habían recibido tratamiento con los inmunosupresores azatioprina y/o 6-mercaptopurina de forma concomitante con un antagonista del TNF en el momento o previo al diagnóstico.

Cánceres de piel

Se ha reportado melanoma y carcinoma de las células de Merckel en pacientes tratados con antagonistas del TNF, incluyendo Cimzia. Se recomiendan exámenes periódicos en piel para todos los pacientes, en particular para aquellos con factores de riesgo a cáncer en piel.

En un estudio clínico exploratorio que evaluó el uso de otro antagonista del TNF en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) de moderada a grave, se reportaron más neoplasias, principalmente en pulmones o cabeza y cuello, en los pacientes con tratamiento activo en comparación con los pacientes del grupo control. Todos los pacientes tuvieron un historial de tabaquismo. Por lo tanto, se debe tener precaución cuando se utilice cualquier antagonista del TNF en pacientes con EPOC, así como en pacientes con incremento en el riesgo de neoplasias debido a tabaquismo en exceso.

Insuficiencia Cardíaca Congestiva

Se han reportado casos de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) así como el inicio de nuevos casos de ICC con los antagonistas del TNF, incluyendo Cimzia. Cimzia no ha sido estudiado formalmente en pacientes con ICC; sin embargo, en los estudios clínicos realizados en pacientes con ICC tratados con otros antagonistas del TNF, se observó empeoramiento de la ICC e incremento en la mortalidad debido a ICC. Se debe tener precaución cuando se utilice Cimzia en pacientes que tienen insuficiencia cardíaca y vigilarlos cuidadosamente.

Reacciones de Hipersensibilidad

En raras ocasiones se han reportado los siguientes síntomas que pudieron ser compatibles con reacciones de hipersensibilidad, después de la administración de Cimzia a los pacientes: angioedema, disnea, hipotensión, exantema, enfermedad del suero y urticaria. Algunas de estas reacciones ocurren después de la primera administración de Cimzia. Si se presentan estas reacciones, se debe suspender la administración de Cimzia e iniciar la terapia apropiada. No existe información sobre los riesgos del uso de Cimzia en pacientes que han experimentado una severa reacción de hipersensibilidad a la terapia con otros antagonistas del TNF; en estos pacientes se debe tener precaución.

Sensibilidad al látex

La cubierta de la aguja dentro de la tapa removible de la jeringa prellenada de Cimzia®, contiene 7% de un derivado de látex de hule natural (ver sección 15). La cubierta de la aguja no entra en contacto directo con el paciente ni con quien administra la inyección. Sin embargo, no se puede descartar por completo un riesgo potencial para los individuos sensibles al látex.

Reacciones Neurológicas

El uso de antagonistas del TNF se ha asociado en raras ocasiones con el inicio o exacerbación de síntomas clínicos y/o evidencia radiográfica de enfermedad desmielinizante, incluyendo esclerosis múltiple. Se debe tener precaución al considerar el uso de Cimzia en pacientes con trastornos desmielinizantes preexistentes o afecciones de reciente inicio del sistema nervioso central. Se han reportado casos extraños de trastornos neurológicos, incluyendo trastornos convulsivos, neuritis de los nervios craneales, neuropatía periférica y mielitis transversa en pacientes tratados con Cimzia; la relación causal con Cimzia permanece poco clara.

Reacciones Hematológicas

En raras ocasiones se han reportado casos de pancitopenia, incluyendo anemia aplásica, con los antagonistas del TNF. De forma poco frecuente, se han reportado reacciones adversas del sistema hematológico, incluyendo citopenia clínicamente significativa (leucopenia, pancitopenia, trombocitopenia) con Cimzia. La relación causal de estos eventos con Cimzia permanece poco clara.

Aunque no se ha identificado un grupo con alto riesgo, se debe tener precaución en los pacientes que son tratados con Cimzia y que padecen o tienen antecedentes de anomalías hematológicas significativas. Se debe aconsejar a los pacientes que busquen inmediatamente atención médica si desarrollan signos y síntomas que sugieran discrasias sanguíneas o infección (por ej. fiebre persistente, hematomas, hemorragias, palidez) durante el tratamiento con Cimzia. En pacientes que presenten anomalías hematológicas confirmadas significativas, se debe considerar la suspensión del tratamiento con Cimzia.

Uso con Fármacos Biológicos Antirreumáticos Modificadores de la Enfermedad (FARMEs Biológicos)

En estudios clínicos se observaron infecciones severas con el uso concomitante de anakinra (un antagonista de interleucina-1) y otro antagonista del TNF, etanercept, sin un beneficio adicional en comparación con el etanercept sólo. También se observó un riesgo mayor de infección con el uso combinado de los antagonistas del TNF, abatacept y rituximab. Debido a la naturaleza de los eventos adversos observados con esta terapia de combinación, se pueden producir toxicidades similares con el uso de Cimzia en estas combinaciones. Por lo tanto, no se recomienda el uso de Cimzia en combinación con otros FARMEs biológicos.

Autoinmunidad

El tratamiento con Cimzia puede resultar en la formación de autoanticuerpos y en forma poco común, el desarrollo de un síndrome tipo lupus. También se han reportado casos raros de sarcoidosis. Si un paciente desarrolla síntomas sugerentes al síndrome tipo lupus o sarcoidosis después de iniciar el tratamiento con Cimzia, se debe suspender el tratamiento.

Inmunizaciones

Los pacientes en tratamiento con Cimzia pueden recibir vacunas, con excepción de vacunas vivas o vivas atenuadas. No existe información disponible sobre la respuesta a las vacunas o la transmisión secundaria de infección por medio de vacunas vivas en pacientes que reciben Cimzia. No administre vacunas vivas o vacunas atenuadas concomitantemente con Cimzia.

En un estudio clínico controlado con placebo en pacientes con artritis reumatoide, no se detectó diferencia en la respuesta de anticuerpos entre los grupos de tratamiento con Cimzia y con placebo al aplicar la vacuna neumococcica polisacárida y la vacuna de la influenza de forma simultánea con Cimzia. Proporciones similares de pacientes desarrollaron niveles protectores de anticuerpos entre los grupos en tratamiento con Cimzia y con el placebo; sin embargo, los pacientes que recibieron Cimzia y metotrexato concomitante, tuvieron una respuesta humoral menor en comparación con los pacientes que recibieron Cimzia sólo. Se desconoce la significancia clínica de esto. Cimzia no suprime la respuesta inmune humoral a la vacuna de polisacáridos de neumococo o a la vacuna de la influenza.

Immunosupresión

Debido a que el Factor de Necrosis Tumoral α (TNF α) interviene en el proceso de inflamación y modula las respuestas celulares inmunes, existe la posibilidad de que los antagonistas del TNF, incluyendo Cimzia, puedan afectar las defensas del huésped en contra de infecciones y neoplasias. El impacto del tratamiento con Cimzia en el desarrollo y curso de las neoplasias, así como de infecciones activas y/o crónicas, no está claramente entendido.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

La influencia de Cimzia® sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Se pueden producir mareos (incluyendo vértigo, alteraciones de la visión y fatiga) tras la administración de Cimzia®.

Mujeres en edad fértil y Embarazo

Se llevó a cabo un análisis en más de 470 embarazos reportados de forma prospectiva, la mayoría provenientes de vigilancia post-comercialización, la mayor parte se expusieron a Cimzia durante el primer trimestre. Aunque estos datos se deben interpretar con precaución debido a limitaciones tales como información incompleta y notificación insuficiente, estos no indican un riesgo aumentado de defectos mayores en el nacimiento u otros resultados adversos del embarazo.

Los estudios farmacocinéticos clínicos en mujeres expuestas durante el tercer trimestre no han mostrado la transferencia placentaria mínima de certolizumab pegol de la madre al niño.

El uso de Cimzia se puede considerar en la planeación y durante el embarazo, si es necesario algún tratamiento anti-TNF.

• **Datos clínicos**

En un estudio clínico multicéntrico, se prescribió Cimzia a 16 mujeres a una dosis de mantenimiento de 200 mg cada 2 semanas o 400 mg cada 4 semanas durante el embarazo. La última dosis de Cimzia se administró en promedio 11 días antes del parto (rango de 1 – 27 días). Se midió la concentración de certolizumab pegol en plasma en muestras de las madres y de los infantes utilizando un ensayo específico y sensible con un Límite de Cuantificación Menor (LCM) de 0.032 µg/mL. Las concentraciones plasmáticas del certolizumab pegol medidas en las madres en el parto (rango: 4.96 - 49.4 µg/mL) fueron consistentes con las concentraciones plasmáticas observadas en las mujeres no embarazadas en el estudio RA-1. Las concentraciones plasmáticas de certolizumab pegol medidas en 14 infantes en el nacimiento estuvieron por debajo del límite de cuantificación (DLC) en 13 muestras; una fue de 0.042 µg/mL con una proporción plasmática infante/madre en el nacimiento de 0.09%. En la Semana 4 y Semana 8, todas las concentraciones de los infantes fueron DLC. La concentración plasmática del PEG total en los cordones umbilicales en el nacimiento fue DLC para 14 de las 15 muestras.

En un estudio clínico independiente en 10 pacientes con la Enfermedad de Crohn tratados con Cimzia, utilizando un ensayo menos específico y sensible, las concentraciones de certolizumab pegol se midieron en la sangre materna, así como en el cordón y en la sangre del infante (n = 12) el día del nacimiento. Las concentraciones de certolizumab pegol fueron muy bajas en la sangre del cordón (< 0.41 [DLC] – 1.66 µg/mL) y en la sangre del infante (< 0.41 – 1.58 µg/mL) en comparación a los niveles sanguíneos maternos (1.87 – 59.57 µg/mL). Las concentraciones del PEG estuvieron por debajo del LCM en todas las muestras sanguíneas del cordón y del infante.

• **Resultados prospectivos de embarazo**

Al mes de septiembre de 2016, se habían reportado 474 embarazos prospectivos con un resultado conocido en las mujeres expuestas a Cimzia provenientes de los estudios clínicos y la vigilancia post-comercialización. Se expusieron trescientas noventa y un mujeres embarazadas a Cimzia durante el primer trimestre. De estos 474 embarazos prospectivos, 405 (85%) tuvieron como resultado nacimientos vivos, 40 (8%) fueron abortos espontáneos y 25 (5%) se reportaron como abortos inducidos; cuatro embarazos resultaron en mortinatos. Se reportaron ocho (2%) defectos mayores en el nacimiento de forma prospectiva entre los 405 nacimientos vivos sin un patrón discernible en las malformaciones reportadas. Una anomalía fetal observada vía ultrasonido resultó en un aborto inducido. En la población en general en la UE, los antecedentes de riesgos estimados de defectos mayores en el nacimiento y aborto espontáneo en los embarazos clínicamente reconocidos son del 2–3%, y 10–25%, respectivamente.

• **Consideraciones clínicas**

Riesgo Materno y/o Embrio/Fetal Asociado a la Enfermedad

Los datos publicados sugieren que el riesgo de resultados adversos del embarazo en mujeres con artritis reumatoide, espondilitis anquilosante y enfermedad de Crohn se correlaciona con la actividad de la enfermedad materna y que la enfermedad activa aumenta el riesgo de resultados adversos del embarazo, incluyendo pérdida fetal, parto

pre-término (antes de las 37 semanas de gestación), bajo peso natal (< 2500 g) y tamaño pequeño para la edad gestacional en el nacimiento.

Reacciones Adversas Fetales / Neonatales

Los antagonistas TNF administrados durante el embarazo pueden afectar las respuestas inmunes normales en el recién nacido. Se desconoce la importancia clínica de los niveles DLC o bajo para los infantes expuestos en el útero. El riesgo teórico de la administración de vacunas vivas o vivas-atenuadas a los infantes expuestos a Cimzia en el útero se debe ponderar contra los beneficios de aplicar las vacunas.

• Datos no clínicos

Los estudios en animales no revelaron evidencia de alteración en la fertilidad o daño al feto, sin embargo, estos son insuficientes con respecto a la toxicidad reproductiva en humanos.

La transferencia placentaria activa de las IgGs está mediada por la parte Fc de un anticuerpo que se une al receptor Fc neonatal (FcRn). El certolizumab pegol está constituido únicamente de la parte Fab de un anticuerpo y no contiene una parte Fc. En estudios de reproducción en ratas, el cTN3γ1 (un anticuerpo completo sustituto del certolizumab incluyendo una parte Fc) se transfirió al feto durante la gestación. Sin embargo, no hubo una transferencia medible, o bien fue mínima, del cTN3 PF (el fragmento Fab' sustituto del certolizumab sin un Fc) hacia el feto cuando se le comparaba con las concentraciones plasmáticas maternas, demostrando la importancia de la transferencia placentaria del Fc.

También se han recolectado datos de soporte en un modelo de transferencia placentaria de circuito cerrado in vitro, en donde se encontró que las concentraciones del certolizumab pegol estaban por debajo o cercanas al nivel más bajo de cuantificación (LLOQ, por sus siglas en inglés) en el circuito fetal.

Lactancia

En un estudio clínico multicéntrico en 17 mujeres en lactancia tratadas con Cimzia, no hubo o se observó una mínima transferencia del certolizumab pegol del plasma a la leche materna. La concentración más elevada medida en la leche en cualquier momento fue de < 1% de la concentración plasmática media de una dosis terapéutica de mantenimiento en adultos.

Las muestras obtenidas de la leche materna en mujeres que tenían al menos 6 semanas postparto y habían recibido al menos 3 dosis consecutivas de Cimzia de 200 mg cada 2 semanas o 400 mg cada 4 semanas, la preinyección (Día 0 del período de muestreo, día de la aplicación de la dosis de Cimzia), luego en los Días 2, 4, 6, 8, 10, 12 y 14 (para la dosis de Cimzia 200 mg cada 2 semanas; con preinyección), y aproximadamente el Día 28 (para la dosis de Cimzia 400 mg cada 4 semanas; con preinyección). La concentración del certolizumab pegol estuvo por debajo del límite de cuantificación (< 0.032 µg/mL) en 77 (56%) de las 137 muestras de leche materna. La concentración del certolizumab pegol estuvo en rango por debajo del límite de cuantificación hasta un máximo de 0.0758 µg/mL. La mediana de la dosis diaria promedio estimada para infantes (ADID, por sus iniciales en inglés), la cual representa una cantidad promedio de certolizumab pegol que

potencialmente el infante puede consumir diariamente durante el intervalo de aplicación de la dosis fue de 0.0035 mg/kg/día (rango: 0 - 0.0104 mg/kg/día). Utilizando el ADID, se calculó el porcentaje de la dosis materna de Cimzia que llega al infante en un periodo típico de 24 horas, conocido como la dosis infantil relativa (RID); el RID estuvo en rango de 0.04% a 0.30% (< 10% se considera con poca probabilidad de representar una preocupación clínica).

Los datos publicados sugieren que la exposición sistémica para un infante lactante se espera que sea baja debido a que el certolizumab pegol es una proteína que se degrada en el tracto gastrointestinal después de la administración oral, conduciendo a una biodisponibilidad absoluta esperada muy baja.

Desde una perspectiva de seguridad, los 17 infantes en el estudio presentaron eventos clínicos similares a los de aquellos que ocurren en una población general de edad similar.

En un estudio por separado, los niveles plasmáticos del certolizumab pegol se recolectaron 4 semanas después del nacimiento en 9 infantes que fueron amamantados exclusivamente o no exclusivamente por madres que estaban tomando Cimzia. La cantidad de certolizumab pegol medida estuvo DLC en todas las muestras plasmáticas de los infantes. Cimzia se puede utilizar durante la lactancia.

Fertilidad

Se han observado efectos sobre las mediciones de movilidad de los espermatozoides y una tendencia a la reducción de espermatozoides en roedores machos, sin efecto aparente sobre la fertilidad.

En un estudio clínico para evaluar el efecto del certolizumab pegol sobre los parámetros de calidad del semen (volumen del semen, cuenta espermática y concentración, motilidad progresiva, porcentaje de motilidad total, vitalidad y morfología), se asignaron de forma aleatoria a 20 sujetos masculinos sanos para administrárseles una sola dosis por vía subcutánea de 400 mg de certolizumab pegol o placebo. Durante las 14 semanas de seguimiento, no se observaron efectos del tratamiento con certolizumab pegol sobre los parámetros de calidad del semen en comparación con el placebo.

Interacciones:

El tratamiento concomitante con metotrexato, corticoesteroides, medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, analgésicos, análogos del ácido 5-aminosalicílico o antiinfecciosos, no tuvo efecto en la farmacocinética del Cimzia.

La farmacocinética del certolizumab pegol se evaluó en un estudio de interacción farmacocinética en 16 pacientes con artritis reumatoide que recibieron dosis estables de metotrexato (variando entre 5 a 17.5 mg por semana). La coadministración de certolizumab pegol con metotrexato no tuvo un efecto significativo en la farmacocinética del metotrexato, mientras que la farmacocinética del certolizumab pegol fue similar a aquella observada previamente en sujetos sanos.

La farmacocinética de metotrexato y su metabolito 7-hidroxi metotrexato, también fue evaluada en un estudio de eficacia clínica y seguridad en pacientes con artritis reumatoide. Aunque fue pequeña la cantidad de pacientes que proporcionó muestras para las evaluaciones farmacocinéticas (entre 8 y 22 en cada punto de tiempo), no hubo evidencia de efectos de Cimzia sobre las concentraciones plasmáticas del metotrexato o 7-hidroxi metotrexato.

Reacciones adversas:

La mayoría de las reacciones adversas serias observadas en los estudios clínicos con Cimzia fueron infecciones serias, patologías malignas e insuficiencia cardiaca.

En los estudios controlados pre-comercialización de todas las poblaciones de pacientes combinadas, las reacciones adversas más comunes (>8%) fueron infecciones de las vías respiratorias superiores (18%), rash cutáneo (9%) e infecciones de las vías urinarias (8%).

Enfermedad de Crohn

En los estudios controlados y no controlados de la enfermedad de Crohn, 1,564 pacientes recibieron Cimzia en algún nivel de dosis, de los cuales 1,350 sujetos recibieron 400 mg de Cimzia.

Durante los estudios clínicos controlados, la proporción de pacientes con eventos adversos serios fue 10.8% con Cimzia y 8.6% con placebo.

Las reacciones adversas más frecuentes (ocurrieron en $\geq 5\%$ de los pacientes tratados con Cimzia y con mayor incidencia comparados con placebo) en los estudios clínicos controlados con Cimzia, fueron nasofaringitis (11.1% Cimzia, 6.7% placebo), náusea (8.0% Cimzia, 6.7% placebo), infección de vías urinarias (5.1% Cimzia, 4.4% placebo), dolor abdominal (9.3% Cimzia, 8.8% placebo), artralgias (6.7% Cimzia, 3.9% placebo) y cefalea (14.8% Cimzia, 13.8% placebo).

La proporción de pacientes que suspendieron el tratamiento debido a reacciones adversas en los estudios clínicos controlados fue 11.3% con Cimzia y 12.6% con placebo. En los estudios clínicos controlados, las reacciones adversas más frecuentes que llevaron a la suspensión del tratamiento con Cimzia (en por lo menos 2 pacientes y con incidencia mayor que el placebo), fueron diarrea (0.5% Cimzia, 0.2% placebo), dolor abdominal (0.9% Cimzia, 0.4% placebo) y náusea (0.4% Cimzia, 0.2% placebo).

Artritis reumatoide

Cimzia se estudió en 4,049 pacientes con artritis reumatoide en estudios controlados y de diseño abierto durante 92 meses. Los datos de la tabla 1 están basados principalmente en ensayos controlados con placebo que abarcan 2.965 pacientes tratados con Cimzia y 1,137 pacientes tratados con placebo durante el periodo controlado.

En los estudios controlados con placebo, los pacientes que recibieron Cimzia tuvieron una exposición con una duración aproximadamente 4 veces mayor en comparación con el grupo placebo. Esta diferencia en la exposición probablemente se debe a que los pacientes

que recibieron placebo se retiraron más tempranamente. Además, los estudios RA-I y RA-II tuvieron un retiro forzoso de los pacientes que no respondieron al tratamiento en la Semana 16, de los cuales la mayoría recibía placebo.

Durante los ensayos clínicos controlados, la proporción de pacientes con eventos adversos serios fue de 8.8 % con Cimzia y de 5.4 % con placebo.

Las reacciones adversas más comunes reportadas en los estudios clínicos controlados, consistieron en Infecciones e Infestaciones de acuerdo a la clasificación de órganos y sistemas, reportadas en el 14.4% de los pacientes en tratamiento con Cimzia y en 8.0 % de los pacientes tratados con placebo, los Trastornos Generales y las afecciones en el Sitio de Administración reportados en el 8.8 % de los pacientes que recibieron Cimzia y el 7.4 % de los pacientes tratados con placebo, y Trastornos de la Piel y tejido subcutáneo, reportados en el 7.0% de los pacientes con Cimzia y 2.4% de los pacientes con placebo.

La proporción de pacientes que suspendieron el tratamiento debido a reacciones adversas en los estudios clínicos controlados fue del 2.8 % de los pacientes tratados con Cimzia y el 1.0 % de los pacientes tratados con placebo. Las reacciones adversas más comunes que llevaron a la suspensión de Cimzia fueron tuberculosis (0.3 %), pirexia, urticaria y neumonía (0.2 %).

Espondiloartritis axial

Se estudió Cimzia en 325 pacientes con espondiloartritis axial (incluyendo espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no-radiográfica) en el estudio clínico AS001 durante 4 años, el cual incluye una fase de 24 semanas controlada con placebo, seguida de un periodo de 24 semanas a dosis ciega y un periodo de 156 semanas de tratamiento abierto.

También se estudió Cimzia en 317 pacientes con espondiloartritis axial no-radiográfica en un estudio controlado con placebo durante 52 semanas (AS0006). En ambos estudios, el perfil de seguridad para estos pacientes fue consistente con el perfil de seguridad en la artritis reumatoide y con la experiencia previa con Cimzia.

Artritis psoriásica

Se estudió Cimzia en 409 pacientes con artritis psoriásica en el estudio clínico PsA001 durante 4 años, el cual incluye una fase de 24 semanas controlada con placebo, seguida de un periodo de 24 semanas a dosis ciega y un periodo de 168 semanas de tratamiento abierto. El perfil de seguridad para los pacientes de artritis psoriásica tratados con Cimzia fue consistente con el perfil de seguridad en la artritis reumatoide y con la experiencia previa con Cimzia.

Psoriasis en placas

Cimzia se estudió en 1112 pacientes con psoriasis en estudios controlados y de etiqueta abierta con durante 18 meses. Los perfiles de seguridad de Cimzia 400 mg cada 2 semanas y de Cimzia 200 mg cada 2 semanas fueron por lo general similares.

Durante los estudios clínicos controlados, la proporción de pacientes que presentaron acontecimientos adversos serios hasta la semana 16 fue del 3.5 % para Cimzia y del 3.7 % para el placebo.

Las reacciones adversas más frecuentes notificadas hasta la semana 16 pertenecían, según la clasificación por órganos y sistemas, a las clases Infecciones e infestaciones, notificadas en el 6.1 % de los pacientes tratados con Cimzia y en el 7 % de los tratados con placebo, Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración, notificados en el 4.1 % de los pacientes tratados con Cimzia y en el 2.3 % de los tratados con placebo, y Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo, notificados en el 3.5 % de los pacientes tratados con Cimzia y en el 2.8 % de los tratados con placebo. La proporción de pacientes que interrumpieron el tratamiento debido a las reacciones adversas fue del 0.9 % para los pacientes tratados con Cimzia y del 0.9 % para los pacientes tratados con placebo.

Listado de las Reacciones Adversas Reportadas (RAs)

La tabla 1 enlista las Reacciones Adversas basada en la experiencia de los estudios clínicos y en la experiencia post-comercialización.

Dentro de la clasificación de órganos y sistemas, las reacciones adversas en las que al menos una causalidad “posible” relacionada con certolizumab pegol, se listan de acuerdo a la frecuencia (número de pacientes que se espera experimenten la reacción), utilizando las siguientes categorías: (muy común $\geq 1/10$; común $\geq 1/100$ a $< 1/10$; poco común $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$; raro $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$; muy raro $< 1/10.000$), no conocido (no puede estimarse con los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, los efectos indeseables están presentados en orden decreciente de gravedad.

Tabla 1: Reacciones Adversas en los Estudios Clínicos y de experiencia post-comercialización

Clasificación de Órganos y Sistemas	Frecuencia	Reacciones Adversas
Infecciones e infestaciones	Común	infecciones bacterianas (incluyendo abscesos), infecciones virales (incluyendo herpes zoster, virus del papiloma, influenza)
	Poco Común	sepsis (incluyendo alteración de múltiples órganos, shock séptico), tuberculosis (pulmonar, extrapulmonar y diseminada) infecciones fúngicas (incluye oportunistas)
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)	Poco Común	neoplasias del sistema sanguíneo y linfático (incluyendo linfoma y leucemia), tumor gastrointestinal, tumor de órgano sólido, cáncer de piel no melanoma, lesiones precancerosas (incluyendo leucoplaquia oral, nevus melanocítico) tumor benigno y quistes (incluyendo papiloma cutáneo)
	Raro	melanoma
	No conocida	Carcinoma de células de Merkel*
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Común	trastornos eosinofílicos, leucopenia (incluyendo neutropenia, linfopenia)
	Poco Común	anemia, linfadenopatía, trombocitopenia, leucocitosis, trombocitosis)
	Raro	pancitopenia, esplenomegalia, eritrocitosis, morfología anormal de glóbulos blancos
Trastornos del sistema inmunológico	Poco Común	vasculitis, lupus eritematoso, hipersensibilidad al fármaco (incluyendo shock anafiláctico), trastornos alérgicos, autoanticuerpos positivos
	Raro	edema angioneurótico, sarcoidosis, enfermedad del suero, paniculitis (incluyendo eritema nodoso)
Trastornos endocrinos	Raro	trastornos tiroideos
Trastornos del metabolismo y nutrición	Poco Común	desequilibrio electrolítico, dislipidemia, trastornos del apetito, cambio de peso
	Raro	cambios de glucosa en sangre, hipoalbuminemia, hypoproteinemia, hemosiderosis

Clasificación de Órganos y Sistemas	Frecuencia	Reacciones Adversas
Trastornos psiquiátricos	Poco Común	ansiedad y cambios de humor (incluyendo síntomas asociados)
	Raro	intento de suicidio, delirio, trastorno mental, agresión
Trastornos del sistema nervioso	Común	cefalea (incluyendo migraña), alteraciones sensitivas
	Poco Común	neuropatías periféricas, mareo, temblor
	Raro	convulsión, trastorno de desmielinización (incluye neuritis de los nervios craneales), trastorno extrapiramidal, neuralgia trigémina, afectación de la coordinación o equilibrio, disfonía, facies enmascaradas, trastornos del sueño
	Desconocido	esclerosis múltiple*, Síndrome de Guillain-Barré*
Trastornos oculares	Poco Común	trastorno visual (incluyendo disminución de la visión), inflamación del ojo y del párpado, trastorno del lagrimal
Trastornos del oído y laberinto	Poco Común	tinnitus, vértigo
	Rara	pérdida de la audición
Trastornos cardiacos	Poco Común	cardiomiopatías (incluyendo insuficiencia cardiaca), enfermedad cardiaca isquémica (incluyendo infarto al miocardio), arritmias (incluyendo fibrilación auricular), palpitaciones
	Raro	pericarditis, bloqueo de la conducción
Trastornos vasculares	Común	hipertensión
	Poco Común	hemorragia o sangrado (cualquier zona), hipercoagulación (incluyendo tromboflebitis, embolia pulmonar.), síncope, hipotensión, edema (incluyendo periférico, facial), equimosis (incluyendo hematoma, petequias)
	Raro	shock, accidente cerebrovascular, arteriosclerosis, fenómeno de Raynaud, <i>livedo reticularis</i> , telangiectasia
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	Poco Común	asma y síntomas relacionados, derrame pleural (y síntomas relacionados), disnea, congestión de vías respiratorias e inflamación y tos
	Raro	enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis, úlcera nasal
Trastornos gastrointestinales	Común	nausea y vómito
	Poco Común	ascitis, signos y síntomas de EC (incluye estenosis), úlcera gastrointestinal y perforación, inflamación del tracto gastrointestinal (en cualquier sitio), estomatitis, dispepsia, distensión abdominal, resequedad oro-faríngea
	Raro	obstrucción intestinal, odinofagia, fisura

Clasificación de Órganos y Sistemas	Frecuencia	Reacciones Adversas
		anal, hipermovilidad
Trastornos hepatobiliares	Común	hepatitis (incluyendo el incremento de enzimas hepáticas)
	Poco Común	hepatopatía (incluyendo cirrosis), colestasis, incremento de la bilirrubina sanguínea
	Raro	colecistitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Común	exantema
	Poco Común	alopecia, nueva aparición o empeoramiento de la psoriasis (incluyendo psoriasis pustulosa palmoplantar) y enfermedades relacionadas dermatitis y eccema, trastornos de la glándula sudorípara, úlceras de la piel, foto sensibilidad, acné, decoloración de la piel, resequedad en la piel, trastornos de las uñas y los lechos ungueales
	Raro	dermatosis neutrofilica febril aguda, exfoliación y descamación de la piel, afectaciones con ampollas, rosácea, pitiriasis rosea, estrías, trastorno en la textura del pelo, síndrome de Stevens-Johnson**, eritema multiforme**, reacciones de tipo liquenoide
Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conectivo y óseo	Poco Común	artritis, trastorno muscular, incremento en la creatinina fosfocinasa sanguínea
	Raro	Tendinitis
Trastornos renales y urinarios	Poco Común	insuficiencia renal, hematuria, nefrolitiasis, síntomas en la vejiga y uretra, análisis de orina anormal
	Raro	nefropatía (incluyendo nefritis)
Embarazo, puerperio y condiciones perinatales	Rara	aborto espontáneo
Trastornos del aparato reproductor y de mama	Poco Común	trastorno hemorrágico uterino y del ciclo menstrual y (incluyendo amenorrea), trastornos de la mama
	Raro	azoospermia, balanitis, secreción vaginal, disfunción sexual
Trastornos generales y afectaciones del lugar de administración	Común	pirexia, dolor (cualquier lugar), astenia, prurito (cualquier lugar), reacción en el lugar de la inyección
	Poco Común	Fistula (cualquier sitio), escalofríos, enfermedad tipo influenza, alteración en la percepción de la temperatura, sudoración nocturna, bochornos
Exploraciones complementarias	Poco Común	incremento de la fosfatasa alcalina sanguínea, prolongación del tiempo de coagulación
	Raro	incremento del ácido úrico sanguíneo
Lesión, intoxicación y complicaciones en el procedimiento	Poco Común	lesiones cutáneas, problemas de cicatrización

* Estos eventos se han relacionado con la clase de los antagonistas del TNF, pero la incidencia con certolizumab pegol no es conocida.

****Estos eventos se han relacionado con la clase de antagonistas de TNF.**

Descripción de reacciones adversas seleccionadas Infecciones

La incidencia de las infecciones en los estudios clínicos controlados en la enfermedad de Crohn fue de 38.6% en pacientes tratados con Cimzia y de 30.6% en pacientes tratados con placebo.

Las infecciones consistieron principalmente de infecciones de vías respiratorias superiores (18.9% Cimzia, 12.4% placebo). La incidencia de infecciones serias durante los estudios clínicos controlados fue del 2.6% en pacientes tratados con Cimzia y del 1.3% en pacientes tratados con placebo. Las infecciones serias observadas incluyeron infecciones bacterianas y virales, neumonía y pielonefritis.

La tasa de incidencia de nuevos casos de infecciones en los ensayos clínicos controlados en la artritis reumatoide fue del 1.03 por paciente-año en todos los pacientes tratados con Cimzia y del 0.92 por paciente año en los pacientes tratados con placebo. Las infecciones consistieron principalmente en infecciones de vías respiratorias superiores, infecciones de vías urinarias, infecciones en las vías respiratorias inferiores e infecciones por herpes. En los estudios clínicos controlados en artritis reumatoide, se presentaron más casos nuevos de infecciones serias en el grupo de tratamiento con Cimzia (0.07 por paciente-año, todas las dosis), en comparación al grupo placebo (0.02 por paciente-año). Las infecciones graves más frecuentes incluyeron neumonía y tuberculosis. No existe evidencia de un incremento en el riesgo de infecciones con la exposición continua a lo largo del tiempo.

La tasa de incidencia de nuevos casos de infecciones en los estudios clínicos de psoriasis controlados con placebo fue de 1.37 paciente-año para todos los pacientes tratados con Cimzia y de 1.59 paciente-año para los pacientes tratados con placebo. Las infecciones consistieron principalmente en infecciones de las vías respiratorias superiores e infecciones virales (incluidas infecciones por herpes). La incidencia de infecciones graves fue de 0.02 paciente-año entre los pacientes tratados con Cimzia. No se han notificado infecciones serias en los pacientes tratados con placebo. No existe evidencia de un aumento en el riesgo de infecciones con la exposición continua a lo largo del tiempo.

En los estudios clínicos terminados y en curso, en todas las indicaciones que incluyeron a 5.118 pacientes tratados con Cimzia, la tasa global de tuberculosis fue de aproximadamente 0.61 por 100 paciente-año para todas las indicaciones. La mayoría de los casos se presentaron en países con altas tasas endémicas de tuberculosis. Los reportes incluyen casos de tuberculosis pulmonar, extrapulmonar y diseminada. En estos estudios clínicos también se han reportado casos de infecciones producidas por microorganismos oportunistas. Algunos casos de tuberculosis e infecciones oportunistas han sido mortales.

Neoplasias y trastornos linfoproliferativos

En las etapas controladas de los estudios clínicos de algunos antagonistas del TNF, se han observado más casos de patologías malignas entre los pacientes que reciben antagonistas del TNF en comparación con los pacientes de control.

Durante las etapas controladas y de diseño abierto de Cimzia en Enfermedad de Crohn y otras enfermedades, las neoplasias (excluyendo el cáncer de piel no melanoma) se observaron en una tasa (intervalo de confianza de 95%) de 0.5 (0.4, 0.7) por 100 pacientes-año entre 4,650 pacientes tratados con Cimzia contra una tasa de 0.6 (0.1, 1.7) por 100 pacientes-año entre 1,319 pacientes tratados con placebo. El tamaño del grupo control y la duración limitada de las etapas controladas de los estudios, impidieron obtener conclusiones determinantes.

En las porciones controladas y de etiqueta abierta de los estudios clínicos de psoriasis de fase III, se observaron neoplasias (excluyendo cáncer de piel no-melanoma) con una tasa de incidencia (intervalo de confianza al 95%) del 0.5 (0.2, 1.0) por cada 100 pacientes - años entre 995 pacientes tratados con Cimzia.

En las etapas controladas de los estudios clínicos de todos los antagonistas del TNF, se han observado más casos de linfoma entre los pacientes que reciben los antagonistas del TNF en comparación con los pacientes de control. En los estudios controlados de Cimzia en la enfermedad de Crohn y otras indicaciones en investigación, hubo un caso de linfoma entre los 2,657 pacientes tratados con Cimzia y un caso de linfoma entre 1,319 pacientes tratados con placebo.

En los estudios clínicos de Cimzia en Artritis reumatoide (controlados con placebo y de diseño abierto) se observó un total de cinco casos de linfoma entre 4,049 pacientes. Los pacientes con AR, particularmente aquellos con enfermedad muy activa, se encuentran en un riesgo mayor de desarrollar linfoma.

Las tasas en los estudios clínicos para Cimzia no pueden ser comparadas con las tasas de los ensayos clínicos de otros bloqueadores del TNF y pueden no predecir las tasas observadas cuando se utilice Cimzia en una población de pacientes más amplia. Los pacientes con enfermedad de Crohn que requieren exposición crónica a las terapias con inmunosupresores, pueden estar en mayor riesgo que la población general para el desarrollo de linfoma, aún en ausencia de la terapia de antagonistas del TNF. Fue observado también un caso de linfoma en el Estudio clínico de artritis psoriásica Fase III.

Insuficiencia cardiaca

En los estudios clínicos controlados con placebo y de diseño abierto, se han reportado nuevos casos de insuficiencia cardiaca o el empeoramiento de la misma, en los pacientes tratados con Cimzia. La mayoría de estos casos fueron leves a moderados y se presentaron durante el primer año de exposición.

Inmunogenicidad

Enfermedad de Crohn

El porcentaje general de pacientes con resultado positivo para anticuerpos fue del 8% en los pacientes con exposición continua a Cimzia, aproximadamente el 6% fueron neutralizantes in vitro. No se observó una correlación aparente del desarrollo de

anticuerpos con la eficacia, cuando se administró Cimzia de acuerdo al régimen recomendado de dosificación. Los pacientes tratados concomitantemente con inmunosupresores tuvieron una tasa menor de desarrollo de anticuerpos en comparación a los pacientes que no tomaron inmunosupresores en el registro basal (3% y 11%, respectivamente).

Artritis Reumatoide

El porcentaje general de pacientes con anticuerpos para Cimzia detectables en al menos una ocasión fue del 9.6 % en los estudios clínicos de AR controlados con placebo. Aproximadamente un tercio de los pacientes con resultados positivos para anticuerpos, tuvieron anticuerpos con actividad neutralizadora in vitro. Los pacientes tratados concomitantemente con inmunosupresores (MTX), tuvieron una tasa más baja de desarrollo de anticuerpos que los pacientes que no tomaron inmunosupresores en el control basal. La formación de anticuerpos fue asociada con una disminución de la concentración plasmática del fármaco y en algunos pacientes, con una reducción en la eficacia.

Espondiloartritis axial

El porcentaje en general de pacientes con anticuerpos contra Cimzia detectables en al menos una ocasión hasta la Semana 24 fue del 4.4% en el estudio AS001 controlado por placebo de Fase III en pacientes con espondiloartritis axial (en las sub-poblaciones de espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no-radiográfica). La formación de anticuerpos se asoció con una concentración plasmática disminuida del fármaco. El número de pacientes con anticuerpos contra Cimzia en dicho estudio fue demasiado pequeño para hacer una evaluación válida del impacto de la formación de anticuerpos sobre la eficacia.

Artritis psoriásica

El porcentaje en general de los pacientes con anticuerpos contra Cimzia detectables al menos en una ocasión hasta la Semana 24 fue del 11.7% en el estudio controlado por placebo de Fase III en pacientes con artritis psoriásica. La formación de anticuerpos se asoció con una concentración plasmática disminuida del fármaco. El número de pacientes con anticuerpos contra Cimzia en dicho estudio fue demasiado pequeño para hacer una evaluación válida del impacto de la formación de anticuerpos sobre la eficacia.

Psoriasis en placas

En los estudios controlados con placebo y activo de Fase 3, los porcentajes de pacientes que resultaron positivos para los anticuerpos anti-certolizumab pegol durante el tratamiento en al menos una ocasión hasta la Semana 48 fueron del 8.3% (22/265) y del 19.2% (54/281) para Cimzia 400 mg cada 2 semanas y Cimzia 200 mg cada 2 semanas respectivamente. En CIMPASI-1 y CIMPASI-2, presentaron anticuerpos sesenta pacientes, 27 de los cuales fueron anticuerpos neutralizantes y dieron una prueba positiva. La presencia anticuerpos anti-certolizumab se acompañó de una disminución de la concentración plasmática del fármaco y en algunos pacientes de una reducción de la eficacia.

Los datos anteriores reflejan el porcentaje de pacientes cuyos resultados de la prueba fueron considerados positivos para anticuerpos para certolizumab pegol en un ELISA, y son altamente dependientes de la sensibilidad y especificidad de la prueba. La incidencia observada de la positividad de anticuerpos (incluyendo anticuerpos neutralizantes) en un ensayo es altamente dependiente de varios factores, que incluyen la sensibilidad y especificidad del ensayo, la metodología del ensayo, el manejo de las muestras, el tiempo de la toma de muestras, medicamentos concomitantes y enfermedad subyacentes. Por estas razones, la comparación de la incidencia de anticuerpos contra certolizumab pegol con la incidencia de anticuerpos contra otros productos puede ser confusa.

AxSpA No-radiográfica

Se utilizó un ensayo más sensible y tolerante al fármaco por primera vez en el estudio AS0006, dando como resultado una proporción más grande de muestras que tenían cantidades medibles de anticuerpos al certolizumab pegol, y de esta forma, una incidencia mayor de pacientes que se clasificaron como anticuerpos positivos. En el estudio controlado con placebo en pacientes con espondiloartritis axial no-radiográfica, después de hasta 52 semanas de tratamiento, la incidencia general de pacientes que resultaron con anticuerpos positivos al certolizumab pegol fue del 97% (248/255 pacientes). De dichos pacientes positivos a los anticuerpos, sólo los títulos más elevados se asociaron con niveles plasmáticos reducidos del certolizumab pegol. Sin embargo, no se observó impacto alguno sobre la eficacia con los títulos elevados de anticuerpos. De los pacientes que resultaron positivos a los anticuerpos anti-certolizumab pegol en cualquier momento, cerca del 22% (54/248), tenían anticuerpos que se clasificaron como neutralizantes.

Autoanticuerpos

En los estudios clínicos en la enfermedad de Crohn, el 4% de los pacientes tratados con Cimzia y el 2% de los pacientes tratados con placebo que tuvieron valores cuantitativos basales negativos de autoanticuerpos, desarrollaron valores cuantitativos positivos durante los estudios.

En los estudios clínicos de antagonistas del TNF, incluyendo a Cimzia, en pacientes con AR, algunos pacientes desarrollaron autoanticuerpos. En los estudios clínicos de seguimiento con control con placebo y de diseño abierto en la artritis reumatoide y la enfermedad de Crohn, fueron poco comunes los casos reportados de síndrome tipo lupus. Se desconoce el impacto del tratamiento a largo plazo con Cimzia en el desarrollo de enfermedades autoinmunes.

Reacciones de Hipersensibilidad

Se han reportado los siguientes síntomas que pudieron ser compatibles con reacciones de hipersensibilidad a Cimzia después de la administración a pacientes: angioedema, dermatitis alérgica, urticaria, disnea, bochornos, eritema, hipotensión, reacciones en el lugar de la inyección, malestar general, pirexia, exantema, enfermedad del suero y síncope (vasovagal).

Población Especial

No disponible

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Enfermedad de Crohn, artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondiloartritis axial

- Dosis de carga

La dosis de carga recomendada de Cimzia para pacientes adultos es 400 mg (administrada en 2 inyecciones de 200 mg cada una por vía sub-cutánea) inicialmente (semana 0) y en las semanas 2 y 4.

- Dosis de mantenimiento

Artritis reumatoide

Después de la dosis de carga, la dosis de mantenimiento recomendada de Cimzia para adultos con artritis reumatoide es 200 mg cada dos semanas. De forma alterna, se puede considerar una aplicación de Cimzia 400 mg cada 4 semanas.

Espondiloartritis axial

Después de la dosis de carga, la dosis de mantenimiento recomendada de Cimzia para pacientes adultos con espondiloartritis axial es de 200 mg cada dos semanas o 400 mg cada 4 semanas.

Artritis Psoriásica

Después de la dosis de carga, la dosis de mantenimiento recomendada de Cimzia para adultos con artritis psoriásica es 200 mg cada dos semanas. De forma alterna, se puede considerar una aplicación de Cimzia 400 mg cada 4 semanas.

Enfermedad de Crohn

Después de la dosis de carga, la dosis de mantenimiento recomendada de Cimzia para pacientes adultos con Enfermedad de Crohn es de 400 mg cada 4 semanas.

Psoriasis en placas

La dosis recomendada de Cimzia para los pacientes adultos con psoriasis en placas es de 400 mg cada 2 semanas. Se puede considerar una dosis inicial de 400 mg (Semana 0) y en las Semanas 2 y 4, seguidas de 200 mg cada 2 semanas.

Medicamentos concomitantes

Cimzia puede ser utilizado como monoterapia o concomitantemente con medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARMEs) no biológicos. En el registro de los estudios clínicos de artritis reumatoide, los pacientes bajo terapia con Cimzia también tomaron metotrexato (MTX) concomitantemente con la dosis recomendada de Cimzia de 200 mg cada dos semanas. En los estudios clínicos de la artritis psoriásica y de la espondiloartritis axial, se permitieron los corticoesteroides orales, los DMARDs (metotrexato, leflunomida, sulfasalazina, hidroxiclороquina) (estudio clínico de la espondiloartritis axial exclusivamente) y AINEs como terapia concomitante.

Pacientes en Edad Avanzada (≥ 65 años)

No se requiere ajuste de dosis. Los análisis farmacocinéticos de la población han demostrado que no existe efecto debido a la edad. Se debe tener precaución cuando se trate a los adultos mayores ya que en general existe una mayor incidencia de infecciones en la población de adultos mayores.

Insuficiencias renal y hepática

Cimzia no ha sido estudiado en dichas poblaciones de pacientes. Existen datos insuficientes para proporcionar una recomendación de la dosificación.

Población pediátrica (<18 años)

No se ha establecido la seguridad y la efectividad en pacientes pediátricos.

Método de administración

Cimzia se administra por medio de una inyección subcutánea. El sitio de inyección debe rotarse y las inyecciones no deben ponerse en áreas donde la piel es sensible, está lastimada, enrojecida o dura. Cuando se requiere de una dosis de 400 mg (administrada en dos inyecciones subcutáneas de 200 mg cada una), las inyecciones deben ponerse en distintas zonas en el muslo o abdomen.

El paciente puede autoinyectarse Cimzia si un médico lo considera apropiado, con seguimiento médico según sea necesario y después de un entrenamiento adecuado en la técnica de inyección subcutánea. El contenido total (1 mL) de la jeringa prellenada debe administrarse como inyección subcutánea. Cada dosis de 200 mg requiere de 1 inyección subcutánea de 1 mL; cada dosis de 400 mg requiere de 2 inyecciones subcutáneas de 1 mL.

Incompatibilidades

En ausencia de estudios de incompatibilidad, este producto medicinal no debe mezclarse con otros medicamentos

Instrucciones para el uso y manejo

Los medicamentos parenterales deben ser inspeccionados de manera visual en busca de partículas y decoloración antes de su administración, cuando la solución y el contenedor lo permitan. Cimzia con partículas obvias o decoloración con partículas obvias o decoloración deberá desecharse.

En el caso de que el paciente o el cuidador estén administrando la inyección de Cimzia, deben ser instruidos por un profesional de la salud calificado, con la técnica apropiada de inyección y se debe confirmar su habilidad para administrar la inyección subcutánea de Cimzia, para asegurar la correcta administración.

Los sitios adecuados de aplicación incluyen muslo o abdomen. Cuando se necesita una dosis de 400 mg (aplicar 2 inyecciones subcutáneas de 200 mg cada una), las inyecciones deben aplicarse en sitios separados en muslo o abdomen. No inyecte en un área donde la piel esté sensible, lastimada, enrojecida, endurecida.

Cimzia debe ser aplicado cuando el líquido esté a temperatura ambiente. Retire Cimzia del refrigerador y permita que la jeringa prellenada repose a temperatura ambiente durante 30 minutos. No caliente la jeringa de ninguna otra manera. No retire la tapa hasta que esté listo para inyectarse.

Lave y seque sus manos perfectamente.

Verifique el medicamento en el cuerpo de la jeringa. No use si la solución esta descolorida, turbia o si puede ver partículas en ella. Es posible que vea una burbuja de aire. Esto es normal. No es necesario eliminar las burbujas de aire antes de la inyección. Aplicar la solución por vía sub-cutánea con burbujas de aire es inocuo.

Inyección

Limpie el sitio de inyección con la almohadilla con alcohol adjunta, utilizando un movimiento circular de adentro hacia fuera.

Retire la tapa de la aguja, estirando el anillo de plástico en línea recta, con cuidado de no tocar la aguja o de dejarla en contacto con cualquier superficie. No doble la aguja.

Inyecte en los 5 minutos siguientes después de retirar la tapa de la aguja.

Tome suavemente el área limpia de la piel con una mano y sujete firmemente. Con la otra mano, sostenga la jeringa en un ángulo de 45 grados con la piel. Con un movimiento corto y rápido introduzca toda la aguja en la piel.

Empuje el embolo para inyectar la solución. Cuando la jeringa esté vacía, remueva cuidadosamente la aguja de la piel en el mismo ángulo en el cual fue insertado. Libere la piel con la primera mano. Utilizando una gasa, aplique presión sobre el sitio de inyección durante unos segundos. No frote el sitio de inyección.

Para evitar lesiones por pinchazo, los pacientes y los profesionales de la salud no deben intentar recolocar el capuchón de la aguja en la jeringa o tapar la aguja de otra manera. Asegúrese de desechar de manera adecuada las agujas y jeringas de acuerdo con las regulaciones locales.

Condición de venta: Venta con fórmula médica, uso institucional.

Norma Farmacológica: 5.2.0.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto Versión Julio 2021 y la información para prescribir Versión Julio 2021 allegados mediante Radicado 20211193295.

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 19.0 del producto CIMZIA® se considera que:

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

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

3.6.4 AVASTIN CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN 100 MG/4ML

Expediente : 19956000
Radicado : 20201161946 / 20241335657
Fecha : 26/12/2024
Interesado : Productos Roche S.A

Composición: Vial monodosis de 100 mg de Bevacizumab, sin conservantes, con 4 ml (25 mg/ml).

Forma farmacéutica: Concentrado de 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 irresecable. 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 más paclitaxel, está indicado como tratamiento del carcinoma de cuello uterino persistente, recidivante o metastásico.

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. 21 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.5.1., con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitario para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto Versión CDS 36.0 de octubre de 2018 allegado mediante radicado 20201161946
- IPP Versión CDS 36.0 de octubre de 2018 allegado mediante radicado 20201161946

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado presenta respuesta al Auto No. 2021009071 emitido mediante Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.5.1., con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de modificaciones por cambios normativos para el producto de la referencia.

La Sala recomienda aprobar la evaluación farmacológica del producto de la referencia con la siguiente información:

Composición: Vial monodosis de 100 mg de Bevacizumab, sin conservantes, con 4 ml (25 mg/ml).

Forma farmacéutica: Concentrado de 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 irresecable. 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)

374

Acta No. 05 de 2025 SEMPB Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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 más 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:

Advertencias y precauciones generales

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 entero-vaginales).

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

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 - Ensayos clínicos, Hemorragia). 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 – Experiencia poscomercialización.

Se han descrito casos aislados y grupos de eventos adversos oculares graves (endofalmitis 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 (SLPR)

En raras ocasiones se han descrito en pacientes tratados con Avastin signos y síntomas compatibles con el síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR), un raro 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 SLPR 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 (v. Reacciones adversas)

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 cardiovascular patología 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 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 (v. 2.6.1 Reacciones adversas - Ensayos clínicos).

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 fistulas. 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

soja. 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.

Abuso y dependencia del fármaco

No procede.

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

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 malato de sunitinib.

Reacciones adversas:

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 Experiencia poscomercialización se brinda información sobre la experiencia desde la comercialización.

Para obtener información sobre los estudios principales, incluidos los diseños de los estudios y los principales resultados relativos a la eficacia, consúltese el apartado Ensayos clínicos/Eficacia.

Las reacciones adversas más graves fueron las siguientes:

- Perforación gastrointestinal (Advertencias y precauciones generales).
- Hemorragia, incluida hemorragia pulmonar y la hemoptisis, más frecuente en los pacientes con CPNM (Advertencias y precauciones generales).
- Tromboembolia arterial (Advertencias y precauciones generales).

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

380

Acta No. 05 de 2025 SEMPB Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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 ≥2 % entre los grupos de estudio al menos en un ensayo clínico)		Reacciones de todos los grados (diferencia ≥10 % entre los grupos de estudio al menos en un ensayo clínico)
	Muy frecuente	Frecuente	Muy frecuente
<i>Infecciones e infestaciones</i>		Sepsis Absceso Celulitis Infección	Paroniquia
<i>Trastornos de los sistemas hemático o linfático</i>	Neutropenia febril Leucopenia Neutropenia Trombocitopenia	Anemia Linfopenia	
<i>Trastornos del metabolismo y la nutrición</i>		Deshidratación Hiponatremia	Anorexia Hipomagnesemia Hiponatremia
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Neuropatía sensorial periférica	Accidente cerebrovascular Síncope Somnolencia Cefalea	Disgeusia Cefalea Disartria
<i>Trastornos oculares</i>			Trastorno ocular Lagrimación aumentada
<i>Trastornos cardíacos</i>		Insuficiencia cardíaca congestiva Taquicardia supraventricular	
<i>Trastornos vasculares</i>	Hipertensión	Tromboembolia (arterial) Trombosis venosa profunda Hemorragia	Hipertensión
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>		Embolia pulmonar Disnea Hipoxia Epistaxis	Disnea Epistaxis Rinitis Tos
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Diarrea Náuseas Vómitos Dolor abdominal	Perforación intestinal íleo Obstrucción intestinal Fistula recto vaginales** Trastorno Gastrointestinal Estomatitis Proctalgia	Estreñimiento Estomatitis Hemorragia rectal Diarrea
<i>Trastornos endocrinos</i>			Insuficiencia ovárica**

<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>		Síndrome de eritrodismatosis palmoplantar	Dermatitis exfoliativa Piel seca Decoloración de la piel
<i>Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conjuntivo y óseos</i>		Debilidad muscular Mialgia Artralgias Dolor de espalda	Artralgia
<i>Trastornos del aparato urinario</i>		Proteinuria Infección urinaria	Proteinuria
<i>Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración</i>	Astenia Fatiga	Dolor Letargia Inflamación de las mucosas	Pirexia Astenia Dolor Inflamación de las mucosas
<i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</i>		Dolor pélvico	
<i>Exploraciones complementarias</i>			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 fistulas 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.

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 NCI-CTC 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 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.

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 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.

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 (v. Advertencias y precauciones generales).

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 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

Uso en poblaciones especiales, Mujeres y hombres con posibilidad de procrear

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 ≤ 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 ($\geq 2\%$) 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 ($\geq 1/10$), 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 2: Reacciones adversas registradas en la experiencia poscomercialización

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 hepatobiliares		
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

Generalmente secundaria a complicaciones de la cicatrización de las heridas, perforación gastrointestinal o formación de fistulas.

¹ 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 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).

Mujeres y hombres con posibilidad de procrear

Fertilidad

Avastin puede alterar la fecundidad femenina, por lo que antes de comenzar el tratamiento en mujeres con posibilidad de quedarse embarazadas se deben comentar con ellas las estrategias para preservar la fecundidad.

En estudios de seguridad con dosis múltiples realizados en animales se ha demostrado que el bevacizumab puede tener un efecto adverso en la fertilidad de las hembras.

En un subestudio en 295 mujeres premenopáusicas se reveló una mayor incidencia de nuevos casos de insuficiencia ovárica en el grupo de bevacizumab que en el grupo de referencia; tras retirar el bevacizumab, la función ovárica se recuperó en la mayoría de las pacientes. Se desconocen los efectos a largo plazo del tratamiento con bevacizumab en la fecundidad.

Anticoncepción

Se recomienda que las mujeres con posibilidad de quedarse embarazadas adopten medidas anticonceptivas adecuadas durante el tratamiento con Avastin y, por razones farmacocinéticas, durante un mínimo de 6 meses después de administrar la última dosis de Avastin.

Embarazo

Se ha demostrado que la angiogénesis tiene una importancia crucial para el desarrollo fetal. La inhibición de la angiogénesis tras la administración de Avastin podría conducir a un resultado adverso del embarazo.

No se han realizado estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Las inmunoglobulinas IgG atraviesan la barrera placentaria, y Avastin podría inhibir la angiogénesis en el feto. Se han observado casos de anomalías fetales en mujeres tratadas con bevacizumab solo o en combinación con conocidos antineoplásicos embriotóxicos. Por consiguiente, Avastin no debe administrarse durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si bevacizumab se excreta en la leche materna humana. Considerando que la IgG materna se excreta en la leche y que Avastin podría dañar el crecimiento y el desarrollo del recién nacido, se recomendará a las mujeres que suspendan la lactancia durante el tratamiento con Avastin y que no amamenten durante un mínimo de 6 meses tras la última dosis de Avastin.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Ahora bien, no hay indicios de que el tratamiento con Avastin dé lugar a un aumento de eventos adversos que pudieran alterar la capacidad para conducir vehículos o utilizar máquinas o bien la capacidad mental.

Vía de administración: Infusión 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 (v. 3.1.2, Ensayos clínicos/Eficacia - estudio ML18147).

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 irresecable.

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.

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.

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 -- Estadio 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 (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 pediatría).

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.

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

395

Acta No. 05 de 2025 SEMPB Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto Versión CDS 36.0 de octubre de 2018 y la información para prescribir Versión CDS 36.0 de octubre de 2018 allegados mediante Radicado 20201161946

Norma Farmacológica: 6.0.0.0.N10

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

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

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

3.6.5 REPLAGAL

Expediente : 20020941
Radicado : 20211291727 / 20241068755
Fecha : 20/03/2024
Interesado : BAXALTA COLOMBIA SAS.

Composición: 1 mL de concentrado para solución para infusión contiene 1 mg de agalsidasa alfa.

Cada vial de 3,5 mL de concentrado contiene 3,5 mg de agalsidasa alfa.

Forma farmacéutica: Solución concentrada para infusión

Indicaciones:

Replagal está indicado para la terapia de reemplazo enzimático a largo plazo en pacientes con diagnóstico confirmado de enfermedad de Fabry (deficiencia de α -galactosidasa A).

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2024000295 emitido mediante Acta No. 12 de 2022 SEMNNIMB, numeral 3.6.5., con el fin de dar

396

Acta No. 05 de 2025 SEMPB Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitario para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto Versión 3 agosto de 2014 allegado mediante radicado 20241068755
- IPP Versión 3 agosto de 2014 allegado mediante radicado 20241068755

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20211291727 presenta respuesta al auto No. 2024000295 emitido mediante Acta No. 12 de 2022 SEMNNIMB, numeral 3.6.5., con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de la evaluación farmacológica, inserto e IPP Versión 3 agosto de 2014 allegado mediante Radicado 20241068755 para agalsidasa alfa en presentación Replagal® 1 mg/ML.

La Sala recomienda aprobar la evaluación farmacológica del producto de la referencia con la siguiente información:

Composición: 1 mL de concentrado para solución para infusión contiene 1 mg de agalsidasa alfa.

Cada vial de 3,5 mL de concentrado contiene 3,5 mg de agalsidasa alfa.

Forma farmacéutica: Solución concentrada para infusión

Indicaciones:

Replagal está indicado para la terapia de reemplazo enzimático a largo plazo en pacientes con diagnóstico confirmado de enfermedad de Fabry (deficiencia de α -galactosidasa A).

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes (Fosfato de sodio monobásico monohidratado, Polisorbato 20, Cloruro de sodio, Hidróxido de Sodio, Agua para inyección).

Precauciones y advertencias:

Reacciones idiosincráticas relacionadas con la infusión

13,7% de los pacientes adultos tratados con Replagal en ensayos clínicos ha experimentado reacciones idiosincráticas relacionadas con infusión. Cuatro de 17 (23,5%) niños ≥ 7 años de edad reclutados en ensayos clínicos experimentaron al menos una reacción a la infusión en un periodo de 4,5 años de tratamiento (duración media de aproximadamente 4 años). Tres de 8 (37,5%) niños < 7 años de edad experimentaron por lo menos una reacción relacionada con la infusión durante un periodo promedio de observación de 4,2 años. Los síntomas más comunes han sido escalofríos, cefalea, náuseas, pirexia, ruborización y fatiga. Las reacciones graves a la infusión se han informado con poca frecuencia; los síntomas incluyen fiebre, escalofríos, taquicardia,

397

Acta No. 05 de 2025 SEMPB Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

urticaria, náuseas/vómitos, edema angioneurótico con laringoespasma, inflamación de la lengua y estridor.

Otros síntomas relacionados con la infusión pueden incluir mareo e hiperhidrosis. Una revisión de los eventos cardíacos mostró que las reacciones a la infusión pueden estar asociada con el desencadenamiento de eventos cardíacos por estrés hemodinámico en los pacientes con manifestaciones cardíacas preexistentes de la enfermedad de Fabry. Las reacciones relacionadas con infusión han aparecido en general dentro de los primeros 2-4 meses después del comienzo del tratamiento con Replagal, aunque también se ha informado de casos de aparición más tardía (después de 1 año). Estos efectos han disminuido con el tiempo. Si se presentan reacciones agudas leves o moderadas a la infusión, se deberá buscar atención médica de inmediato y tomar las medidas apropiadas. La infusión puede ser interrumpida temporalmente (de 5 a 10 minutos) hasta cuando los síntomas desaparezcan y entonces se puede reiniciar la infusión. Los efectos leves y transitorios pueden no requerir tratamiento médico o la suspensión de la infusión.

Además, la premedicación con antihistamínicos y/o corticoides orales o intravenosos de 1 a 24 horas antes de infusión puede prevenir las reacciones subsiguientes en los casos en los cuales se necesita tratamiento sintomático.

Reacciones de hipersensibilidad

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad. Si se presentan reacciones de hipersensibilidad o anafilácticas graves, la administración de Replagal debe suspenderse de inmediato e iniciar el tratamiento apropiado. Se deben observar las normas médicas actuales para el tratamiento de emergencia.

Anticuerpos contra la proteína

Igual que sucede con todos los productos farmacéuticos a base de proteínas, los pacientes pueden desarrollar anticuerpos contra la proteína. Se ha observado una respuesta de anticuerpos de bajo título de IgG en aproximadamente el 24% de las pacientes de sexo masculino tratados con Replagal. Con base en un número limitado de datos se ha encontrado que este porcentaje es bajo (7%) en los niños de sexo masculino. Estos anticuerpos IgG parecieron desarrollarse después de cerca de 3-12 meses de tratamiento. Después de 12 a 54 meses de terapia, el 17% de los pacientes tratados con Replagal todavía daba positivo para anticuerpos en tanto que 7% mostraba evidencia del desarrollo de tolerancia inmunológica, con base en la desaparición de los anticuerpos IgG con el paso del tiempo. El 76% restante dio negativo para anticuerpos durante todo el tiempo. En los niños >7 años de edad, 1/16 pacientes de sexo masculino dio positivo para anticuerpos IgG anti-agalsidasa alfa durante el estudio. Un aumento en la incidencia de eventos adversos fue detectado por el paciente.

En niños <7 años de edad, 0/7 pacientes del sexo masculino tuvieron resultados positivos para anticuerpos IgG anti-agalsidasa alfa. La positividad límite de anticuerpos IgE asociados con anafilaxia se ha informado en ensayos clínicos en un número muy limitado de pacientes.

Pacientes con deterioro de la función renal

La presencia de daño renal puede limitar la respuesta renal a la terapia de reemplazo enzimático, posiblemente debido a cambios patológicos subyacentes irreversibles. En tales casos, la pérdida de función renal permanece dentro del intervalo esperado del avance natural de la enfermedad.

Interacciones:

Replagal no debe ser administrado conjuntamente con cloroquina, amiodarona, benoquina o gentamicina porque estas sustancias tienen el potencial de inhibir la actividad intracelular de la α -galactosidasa.

Como la α -galactosidasa A es ella misma una enzima, sería una candidata improbable para las interacciones medicamentosas mediadas por el citocromo P450. En los estudios clínicos los productos medicinales para el dolor neuropático (como carbamazepina, fenitoína y gabapentina) se administraron simultáneamente a la mayoría de las pacientes sin evidencia de interacción.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Hay muy pocos datos sobre embarazos expuestos a Replagal. Los estudios en animales no muestran efectos dañinos directos o indirectos con respecto al embarazo o al desarrollo embrionario/fetal cuando se exponen durante la organogénesis.

Debe tenerse precaución cuando se prescribe a mujeres embarazadas.

Lactancia materna

No se sabe si Replagal se excreta por la leche humana. Debe tenerse precaución cuando se prescribe a mujeres en periodo de lactancia.

Fertilidad

No se vieron efectos sobre la fertilidad masculina en estudios de reproducción en ratas macho.

Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y operar maquinarias

Replagal tiene poca o ninguna influencia sobre la capacidad para conducir vehículos y operar maquinarias.

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento con Replagal debe ser supervisado por un médico con experiencia en el manejo de los pacientes con la enfermedad de Fabry y otras enfermedades metabólicas hereditarias.

Posología

Replagal se administra en dosis de 0,2 mg/kg de peso corporal cada dos semanas en infusión intravenosa durante 40 minutos.

Poblaciones especiales Pacientes de edad avanzada

No se han hecho estudios en pacientes con edades superiores a 65 años y en el presente no se puede recomendar ningún régimen de dosificación en estos pacientes por cuanto no se han establecido la seguridad y la eficacia.

Pacientes con deterioro de la función hepática

No se han realizado estudios en pacientes con deterioro de la función hepática.

Pacientes con deterioro de la función renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con deterioro de la función renal.

La presencia de daño renal extenso (TFGe <60 mL/min) puede limitar la respuesta renal a la terapia de reemplazo enzimático. Se dispone de datos limitados en pacientes sometidos a diálisis o post-trasplante renal; no se recomienda ajustar la dosis.

Población pediátrica

Aún no se han establecido la seguridad y la eficacia de Replagal en niños de 0 a 6 años. Los datos de que se dispone en la actualidad se describen en la sección 5.1 pero no se puede hacer ninguna recomendación sobre posología.

En estudios clínicos en niños (7-18 años) que recibieron Replagal 0,2 mg/kg cada dos semanas no se encontraron problemas de seguridad inesperados.

Método de administración

Si desea conocer las instrucciones sobre la dilución del producto medicinal antes de la administración.

- Calcular la dosis y el número de viales de Replagal que se necesitan.
- Diluir el volumen total de Replagal concentrado requerido en 100 mL de solución salina normal (9 mg/mL, 0,9%) para infusión. Se debe tener la precaución de asegurar la esterilidad de 1, solución porque Replagal no contiene ningún preservativo o agente bacteriostático: se debe observar una técnica aséptica. Una vez diluida, la solución debe ser mezclada suavemente, pero sin agitación.
- Ya que no tiene preservativos, se recomienda que la administración se inicie lo más pronto posible después de la dilución.
- La solución se debe inspeccionar visualmente en busca de partículas y cambios de coloración antes de su administración.
- El producto es para un solo uso. Toda producto no utilizado o material de desecho debe eliminarse de acuerdo con los requerimientos locales.

Administre la solución para infusión intravenosa durante un periodo de 40 minutos con un equipo de venoclisis con filtro integral.

No infunda Replagal al tiempo con otros agentes en el mismo equipo de venoclisis.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes fueron las reacciones asociadas con la infusión, que se produjo en el 13,7% de los pacientes adultos tratados con Replagal en ensayos clínicos. La mayoría de las reacciones adversas fue de gravedad leve a moderada.

Lista tabulada de reacciones adversas

La Tabla I muestra las reacciones adversas evidenciadas en los 177 pacientes tratados con Replagal en ensayos clínicos, incluidos 21 pacientes con antecedentes de enfermedad renal en etapa terminal, 24 niños (de 7 a 17 años de edad) y 17 pacientes del sexo femenino, y de comunicaciones espontáneas después de la comercialización. La información se presenta por clase de sistema orgánico y por frecuencia (muy frecuentes 2:1/10; frecuentes 2:1/100 a < 1/10; poco frecuentes 2:1/1.000 a < 1/100). Las reacciones adversas clasificadas como de incidencia "desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles)", se derivan de comunicaciones espontáneas posteriores a la comercialización. Dentro de cada agrupación de frecuencia los efectos indeseables se presentan en orden decreciente de gravedad. La aparición de un evento en un solo paciente se define como poco frecuente en vista del número de pacientes tratados. Un solo paciente puede ser afectado por varias reacciones adversas.

Se han identificado las siguientes reacciones adversas con la agalsidasa alfa:

Tabla 1

Clase de sistema orgánico	Reacción Adversa			
	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente	Desconocida
Trastornos del metabolismo y nutrición		Edema periférico		
Trastornos del sistema nervioso	cefalea	Mareo, disgeusia, dolor neuropático, temblor, hipersomnias, hipoestesia, oarestesia	Parosmia	
Trastornos oculares		Reflejo corneal disminuido, lagrimeo aumentado		
Oído y laberinto trastornos		Tinnitus, tinnitus agravado		
Trastornos cardiacos		Taquicardia, palpitaciones		Arritmias cardiacas (fibrilación auricular, extrasístoles ventriculares, taquiarritmia), isquemia miocárdica, insuficiencia cardíaca
Trastornos vasculares	ruborización	Hipertensión		hipotensión

Tabla 1				
Clase de sistema orgánico	Reacción Adversa			
	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente	Desconocida
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales		tos, ronquera, sensación de opresión en la garganta, disnea, rinofaringitis, faringitis, aumento de las secreciones de la garganta, rinorrea	Disminución de la saturación de oxígeno	
Trastornos gastrointestinales	náuseas	Diarrea, vómito, dolor/malestar abdominal		
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo		Acne, eritema, prurito, erupción, livedo reticularis	edema angioneurótico, urticaria	hiperhidrosis
Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conectivo y óseos		Molestia musculoesquelética, mialgias, dolor de espalda, dolor en las extremidades, edema periférico, artralgias, artritis	sensación de pesadez	
Trastornos del sistema inmunológico			Reacción anafiláctica, hipersensibilidad	

Clase de sistema orgánico	Reacción Adversa			
	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente	Desconocida
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Escalofríos, fiebre, dolor y malestar, fatiga	Fatiga agravada, sensación de calor, sensación de frío, astenia, dolor en el pecho, opresión en el pecho, enfermedad parecida a la influenza, erupción en el sitio de la inyección, malestar general		

Descripción de las reacciones adversas

Las reacciones relacionadas con infusión en el escenario posterior a la comercialización pueden incluir eventos cardíacos como arritmias cardíacas (fibrilación auricular, extrasístoles ventriculares, taquiarritmias), isquemia miocárdica e insuficiencia cardíaca en pacientes con enfermedad de Fabry que compromete las estructuras del corazón. Las reacciones más frecuentes relacionadas con la infusión fueron leves e incluyeron escalofríos, fiebre, enrojecimiento, cefalea, náuseas, disnea, temblor y prurito. Los síntomas relacionados con la infusión también pueden incluir mareo, hiperhidrosis, hipotensión, tos, vomito y fatiga. Se ha informado de hipersensibilidad, incluida anafilaxia.

Pacientes con enfermedad renal

Las reacciones medicamentosas adversas en pacientes con antecedentes de enfermedad renal en etapa terminal fueron similares a las informadas en la población general de pacientes.

Niños

Las reacciones adversas notificadas en la población pediátrica (niños y adolescentes) fueron, en general, similares a las informadas en adultos. Sin embargo, las reacciones relacionadas con la infusión (pirexia, disnea, dolor en el pecho) y exacerbación del dolor se presentaron con más frecuencia.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Notificar la sospecha de una reacción adversa tras la autorización del producto medicinal es importante. Permite la supervisión continua del balance beneficio/riesgo del producto medicinal. Se solicita a los profesionales de la salud que denuncien cualquier sospecha de reacciones adversas.

Vía de administración: Intravenosa.

Condición de venta: Con prescripción médica.

Norma Farmacológica: 8.2.7.0.N60

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto Versión 3 agosto de 2014 y la información para prescribir Versión 3 agosto de 2014 allegado mediante Radicado 20241068755.

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 3 del producto Replagal® se considera que:

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

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

3.7 CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS

3.7.1 EMULSION DE SCOTT® SABORES TRADICIONAL, FRUTA, CEREZA Y NARANJA

Expediente : 20003504
Radicado : 2016024852
Fecha : 17/06/2016
Interesado : GLAXOSMITHKLINE CONSUMER HEALTHCARE COLOMBIA S.A.S.

Composición:

405

Acta No. 05 de 2025 SEMPB Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Aceite de hígado de bacalao USP, vitamina A palmitato/vitamina D que aportan vitamina A 26625 UI, vitamina D 2662,5 UI / 100mL

Forma farmacéutica: Emulsión oral

Indicaciones:

Deficiencias de vitaminas A y D

Solicitud: Se solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos, el estudio de la respuesta al llamado a revisión de oficio realizada mediante Resolución No. 2016016397 del 06 de mayo del 2016 y concepto emitido en el acta 25 del 2015 numeral 3.10.1.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado no aporta información clínica que controvierta el concepto emitido en el Acta No. 25 de 2015, numeral 3.10.1., en el sentido de que las concentraciones del producto no son adecuadas para el tratamiento de una enfermedad ocasionada por la carencia de las vitaminas contenidas en el mismo, por tanto, la Sala ratifica su recomendación de reclasificar el producto de la referencia como suplemento dietario, en relación con lo cual la Sala Especializada de Productos Fitoterapéuticos y Suplementos Dietarios, conceptuó en el Acta No. 11 de 2016 numeral 3.1.1. SEPFSD.

La Sala recomienda que el presente concepto aplique a todos los productos de similar composición.

3.7.2 MAGNION® 200 UI

Expediente : 20062869
Radicado : 20191102182
Fecha : 15/01/2020
Interesado : LABORATORIOS SYNTHESIS S.A.S.

Composición:

Cada vial contiene Toxina botulinica tipo A 200,00000 U

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Tratamiento de la hiperactividad muscular en las siguientes patologías, por su acción como agente inhibidor de la liberación de acetilcolina presináptica, oftalmología: blefaroespasma esencial benigno o asociado a distonía, estrabismo y distonía focal. Neurología: coadyuvante o alternativo en parálisis cerebral, tremor esencial que no ha respondido a otros tratamientos orales, espasticidad, distonías, mioclonías que cursen con fenómenos distónicos, espasmo hemifacial, cefalea tensional, tortícolis espasmódica. Urología: hiperactividad del músculo destructor de la vejiga. Otorrinolaringología: temblor palatal esencial, disfonía espasmódica. Dermatología:

406

Acta No. 05 de 2025 SEMPB Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

hiperhidrosis focal axilar y palmar. Tratamiento de líneas faciales hiperfuncionales. Traumatología/ ortopedia: coadyuvante en padecimientos espásticos, dolor de cuello y espina dorsal asociado a contracturas patológicas que no han respondido a ninguna otra medida terapéutica. Bruxismo temporo-maxilar proctología: fisura anal. Gastroenterología: acalasia en casos de que no pueda hacerse dilatación neumática o cirugía.

Solicitud: Se solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos, el estudio de la respuesta al llamado a revisión de oficio realizada mediante Resolución No. 2019049740 de 5 de noviembre de 2019 y concepto emitido en el acta 05 del 2019 numeral 3.8.1., en relación a la indicación manejo alternativo en la profilaxis de dolor de cabeza en migraña crónica

CONCEPTO: Revisada la información allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 2016024852 el interesado allega respuesta al llamado a revisión de oficio realizada mediante Resolución No. 2019049740 de 5 de noviembre de 2019 y concepto emitido en el Acta No. 05 del 2019 numeral 3.8.1., en relación con la indicación de Toxina botulinica tipo A para el manejo alternativo en la profilaxis de dolor de cabeza en migraña crónica, en la cual el interesado allega los estudios clínicos que soportan el balance favorable asociado con la indicación de la referencia. Por lo que recomienda su aprobación de la indicación así *“Alternativo en la profilaxis del dolor de cabeza en migraña crónica severa que no ha respondido a la terapia convencional”*. Adicionalmente, da por culminado el llamado a la revisión de oficio.

Finalmente, la Sala le recuerda al interesado que las indicaciones para el producto de la referencia “MAGNION®” son las siguientes:

Tratamiento de la hiperactividad muscular por su acción como agente inhibidor de liberación de acetilcolina pre-sináptica, en las siguientes patologías:

- **Oftalmología:** blefaroespasmo esencial benigno o asociado a distonía, estrabismo y distonía focal.
- **Neurología:** coadyuvante o alternativo en parálisis cerebral, tremor esencial que no ha respondido a otros tratamientos orales, espasticidad, distonías, mioclonías que cursen con fenómenos distónicos, espasmo hemifacial, cefalea tensional, tortícolis espasmódica, alternativo en la profilaxis del dolor de cabeza en migraña crónica severa que no ha respondido a la terapia convencional.
- **Urología:** hiperactividad del músculo destructor de la vejiga.
- **Otorrinolaringología:** temblor palatal esencial, disfonía espasmódica.
- **Dermatología:** hiperhidrosis focal axilar y palmar, tratamiento de líneas faciales hiperfuncionales.
- **Traumatología/ ortopedia:** coadyuvante en padecimientos espásticos, dolor de cuello y espina dorsal asociado a contracturas patológicas que no han respondido a ninguna otra medida terapéutica.
- **Trastornos maxilo-faciales:** Bruxismo temporo-maxilar
- **Proctología:** fisura anal.

- **Gastroenterología:** acalasia en casos de que no pueda hacerse dilatación neumática o cirugía.

3.7.3 MAGNION® 50 UI

Expediente : 20057354
Radicado : 20191102178
Fecha : 15/01/2020
Interesado : LABORATORIOS SYNTHESIS S.A.S.

Composición:

Cada vial contiene Toxina botulinica tipo A 50,00000 U

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Tratamiento de la hiperactividad muscular en las siguientes patologías, por su acción como agente inhibidor de la liberación de acetilcolina presináptica, oftalmología: blefaroespasma esencial benigno o asociado a distonía, estrabismo y distonía focal. Neurología: coadyuvante o alternativo en parálisis cerebral, tremor esencial que no ha respondido a otros tratamientos orales, espasticidad, distonías, mioclonías que cursen con fenómenos distónicos, espasmo hemifacial, cefalea tensional, tortícolis espasmódica. Urología: hiperactividad del músculo destrusor de la vejiga. Otorrinolaringología: temblor palatal esencial, disfonía espasmódica. Dermatología: hiperhidrosis focal axilar y palmar. Tratamiento de líneas faciales hiperfuncionales. Traumatología/ ortopedia: coadyuvante en padecimientos espásticos, dolor de cuello y espina dorsal asociado a contracturas patológicas que no han respondido a ninguna otra medida terapéutica. Bruxismo temporomaxilar proctología: fisura anal. Gastroenterología: acalasia en casos de que no pueda hacerse dilatación neumática o cirugía.

Solicitud: Se solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos, el estudio de la respuesta al llamado a revisión de oficio realizada mediante Resolución No. 2019049471 de 1 de noviembre de 2019 y concepto emitido en el acta 05 del 2019 numeral 3.8.1., en relación a la indicación manejo alternativo en la profilaxis de dolor de cabeza en migraña crónica

CONCEPTO: Revisada la información allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20191102178 el interesado allega respuesta al llamado a revisión de oficio realizada mediante Resolución No. 2019049740 de 5 de noviembre de 2019 y concepto emitido en el Acta No. 05 del 2019 numeral 3.8.1., en relación con la indicación de Toxina botulinica tipo A para el manejo alternativo en la profilaxis de dolor de cabeza en migraña crónica, en la cual el interesado allega los estudios clínicos que soportan el balance favorable asociado con la indicación de la referencia. Por lo que recomienda su aprobación de la indicación así *“Alternativo en la profilaxis del dolor de cabeza en migraña crónica severa que no ha respondido a la terapia convencional”*. Adicionalmente, da por culminado el llamado a la revisión de oficio.

408

Acta No. 05 de 2025 SEMPB Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Finalmente, la Sala le recuerda al interesado que las indicaciones para el producto de la referencia “Magnion®” son las siguientes:

Tratamiento de la hiperactividad muscular por su acción como agente inhibidor de liberación de acetilcolina pre-sináptica, en las siguientes patologías:

- **Oftalmología:** blefaroespasma esencial benigno o asociado a distonía, estrabismo y distonía focal.
- **Neurología:** coadyuvante o alternativo en parálisis cerebral, tremor esencial que no ha respondido a otros tratamientos orales, espasticidad, distonías, mioclonías que cursen con fenómenos distónicos, espasmo hemifacial, cefalea tensional, tortícolis espasmódica, alternativo en la profilaxis del dolor de cabeza en migraña crónica severa que no ha respondido a la terapia convencional.
- **Urología:** hiperactividad del músculo destructor de la vejiga.
- **Otorrinolaringología:** temblor palatal esencial, disfonía espasmódica.
- **Dermatología:** hiperhidrosis focal axilar y palmar, tratamiento de líneas faciales hiperfuncionales.
- **Traumatología/ ortopedia:** coadyuvante en padecimientos espásticos, dolor de cuello y espina dorsal asociado a contracturas patológicas que no han respondido a ninguna otra medida terapéutica.
- **Trastornos maxilo-faciales:** Bruxismo temporomaxilar
- **Proctología:** fisura anal.
- **Gastroenterología:** acalasia en casos de que no pueda hacerse dilatación neumática o cirugía.

3.8 ACLARACIONES

3.8.1 PENTAXIM®

Expediente: 19935127
 Radicado: 20221145456/ 20241269763
 Fecha: 15/07/2022/18/10/2024
 Interesado: Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos Biológicos y Radiofármacos

Solicitud: El Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos Biológicos y Radiofármacos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos Nuevos, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclaración de la norma farmacológica, indicada en el Acta 13 del 2019 numeral 3.6.4, en el sentido de actualizar la expresión de la cantidad de contenido de potencia en la composición para los principios activos toxoide diftérico, toxoide tetánico y poliovirus. Actualmente el producto se encuentra bajo la norma farmacológica 18.1.1.0.N30 de la siguiente manera:

ATC	PRINCIPIO ACTIVO	FORMA FARMACÉUTICA	CONCENTRACIÓN
J07CA06	TOXOIDE PURIFICADO DE DIFTERIA + TOXOIDE PURIFICADO DE	POLVO LIOFILIZADO	(30UI + 40UI + 25mcg + 25mcg + 40U + 8U + 32 U +

409

Acta No. 05 de 2025 SEMPB Primera parte
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

	TÉTANO + TOXOIDE PURIFICADO ADSORBIDO DE PERTUSSIS + HEMAGLUTININA FILAMENTOSA + VIRUS DE POLIOMIELITIS INACTIVADOS TIPO 1 + VIRUS DE POLIOMIELITIS INACTIVADOS TIPO 2 + VIRUS DE POLIOMIELITIS INACTIVADOS TIPO 3 + POLISACARIDO DE HAEMOPHILUS INFLUENZAE TIPO B COMBINADO A LA PROTEINA TETÁNICA		(10-30 mcg)) / 0.5mL
--	---	--	----------------------

La descripción de la norma farmacológica debe ajustarse en el ítem concentración, conforme se explica más adelante.

Esta aclaración se solicita como resultado del cambio de metodología analítica para la evaluación de la potencia presentado en el radicado 20221145456, en el cual se sustituye el método de prueba utilizado para el ensayo de potencia de difteria, el ensayo de potencia de tétanos y el ensayo de inmunogenicidad de tos ferina en reemplazo por un ensayo de inmunogenicidad único DTacP SIA (Ensayo único serológico), así como el cambio en la metodología ELISA para la evaluación de contenido del antígeno D presentado mediante el radicado 20241269763, en el cual se sustituye el modelo estadístico utilizado para el cálculo del título del antígeno D del método sigmoide al método de línea paralela.

La documentación técnica fue evaluada por el Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos Biológicos y Radiofármacos y por el Laboratorio de Productos Biológicos, encontrando favorable su implementación.

CONCEPTO: Revisada la solicitud allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aclarar la descripción de la norma farmacológica para el producto Pentaxim® así:

Norma farmacológica: 18.1.1.0.N30

ATC	PRINCIPIO ACTIVO	FORMA FARMACÉUTICA	CONCENTRACIÓN
J07CA06	TOXOIDE PURIFICADO DE DIFTERIA + TOXOIDE	POLVO LIOFILIZADO	30Lf (≥20 UI) + 10Lf (≥40 UI) +

410

Acta No. 05 de 2025 SEMPB Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

	<p>PURIFICADO DE TÉTANO + TOXOIDE PURIFICADO ADSORBIDO DE PERTUSSIS + HEMAGLUTININA FILAMENTOSA + VIRUS DE POLIOMIELITIS INACTIVADOS TIPO 1 + VIRUS DE POLIOMIELITIS INACTIVADOS TIPO 2 + VIRUS DE POLIOMIELITIS INACTIVADOS TIPO 3 + POLISACARIDO DE HAEMOPHILUS INFLUENZAE TIPO B COMBINADO A LA PROTEINA TETÁNICA</p>	<p>25mcg + 25mcg + 29DU + 7DU + 26DU + (10-30 mcg)) / 0.5mL</p>
--	---	--

3.8.2 TETRAXIM®

Expediente: 19933276

Radicado: 20221145441/20241243908

Fecha: 15/07/2022/20/09/2024

Interesado: Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos Biológicos y Radiofármacos

Solicitud: El Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos Biológicos y Radiofármacos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos Nuevos, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclaración de la norma farmacológica, indicada en el Acta No. 16 del 2019 numeral 3.6.7 y Acta 09 de 2022, numeral 3.8.1, en el sentido de actualizar la expresión de la cantidad de contenido de potencia en la composición para los principios activos toxoide diftérico, toxoide tetánico y poliovirus. Actualmente el producto se encuentra bajo la norma farmacológica 18.1.1.0.N10 de la siguiente manera:

ATC	PRINCIPIO ACTIVO	FORMA FARMACÉUTICA	CONCENTRACIÓN
	<p>TOXOIDE DIFTERIA MODIFIADO + TOXOIDE TETANICO PURIFICADO + TOXOIDE PERTUSICO PURIFICADO ABSORBIDO + HEMAGLUTININA FILAMENTOSA PURIFICADA ADSORBIDA + VIRUS DE POLIOMIELITIS INACTIVADO TIPO 1 + VIRUS DE POLIOMIELITIS INACTIVADO</p>	<p>SUSPENSION</p>	<p>30 IU + 40 IU + 25 µg + 25 µg + 40 U + 8 U + 32 U / 0,5 mL</p>

411

Acta No. 05 de 2025 SEMPB Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

TIPO 2 + VIRUS DE POLIOMIELITIS INACTIVADO TIPO 3.	
--	--

La descripción de la norma farmacológica debe ajustarse en el ítem concentración, conforme se explica más adelante.

Esta aclaración se solicita como resultado del cambio de metodología analítica para la evaluación de la potencia presentado en el radicado 20221145441, en el cual se sustituye el método de prueba utilizado para el ensayo de potencia de difteria, el ensayo de potencia de tétanos y el ensayo de inmunogenicidad de tos ferina en reemplazo por un ensayo de inmunogenicidad único DTacP SIA (Ensayo único serológico), así como el cambio en la metodología ELISA para la evaluación de contenido del antígeno D presentado mediante el radicado 20241243908, en el cual se sustituye el modelo estadístico utilizado para el cálculo del título del antígeno D del método sigmoide al método de línea paralela.

La documentación técnica fue evaluada por el Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos Biológicos y Radiofármacos y por el Laboratorio de Productos Biológicos, encontrando favorable su implementación.

CONCEPTO: Revisada la solicitud allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aclarar la descripción de la norma farmacológica para el producto Tetraxim® así:

Norma farmacológica: 18.1.1.0.N30

ATC	PRINCIPIO ACTIVO	FORMA FARMACÉUTICA	CONCENTRACIÓN
J07CA02	TOXOIDE DIFTERIA MODIFICADO+ TOXOIDE TÉTANICO PURIFICADO + TOXOIDE PERTUSICO PURIFICADO ADSORBIDO +HEMAGLUTININA FILAMENTOSA PURIFICADA ADSORBIDA + VIRUS DE POLIOMIELITIS INACTIVADO TIPO 1 + VIRUS DE POLIOMIELITIS INACTIVADO TIPO 2 - VIRUS DE POLIOMIELITIS INACTIVADO TIPO 3	SUSPENSIÓN INYECTABLE	<u>30Lf (≥20 UI) +</u> <u>10Lf (≥40 UI) +25</u> <u>µg + 25 µg + 29 DU</u> <u>+ 7DU + 26DU / 0,5</u> <u>mL</u>

3.8.3 HEXAXIM®

Expediente: 20072153
 Radicado: 20191067644/ 20241253946
 Fecha: 10/04/2019/ 01/10/2024
 Interesado: Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos Biológicos y Radiofármacos

Solicitud: El Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos Biológicos y Radiofármacos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos Nuevos, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclaración de la norma farmacológica, indicada en el Acta No. 11 del 2020 numeral 3.6.5, en el sentido de actualizar la expresión de la cantidad de contenido de potencia en la composición para los para los principios activos toxoide diftérico, toxoide tetánico y poliovirus. Actualmente el producto se encuentra bajo la norma farmacológica 18.1.1.0.N30 de la siguiente manera:

ATC	PRINCIPIO ACTIVO	FORMA FARMACÉUTICA	CONCENTRACIÓN
J07CA09	TOXOIDE DIFTÉRICO + TOXOIDE TETÁNICO + ANTÍGENO DE BORDETELLA PERTUSIS: TOXOIDE PERTÚSICO + ANTÍGENO DE BORDETELLA PERTUSIS: HEMAGLUTININA FILAMENTOSA + POLIOVIRUS INACTIVADO: TIPO 1(MAHONEY) + TIPO 2 (MEF-1) + TIPO 3 (SAUKETT) + ANTÍGENO DE SUPERFICIE DEL VIRUS DE LA HEPATITIS B+ POLISACÁRIDO DE Haemophilus influenzae DE TIPO B (CONJUGADO CON PROTEÍNA TETÁNICA (PRPT) 22-36 µg	SUSPENSIÓN INYECTABLE	≥ de 20 UI + ≥ 40 UI + 25µg + 25µg + 40 D unidades de antígeno + 8 D unidades de antígeno + 32 D unidades de antígeno + 10µg + 12µg / dosis (0,5 mL)

La descripción de la norma farmacológica debe ajustarse en el ítem concentración, conforme se explica más adelante.

Esta aclaración se solicita teniendo en cuenta que en la solicitud de evaluación farmacológica el interesado adjuntó en la sección de composición del producto terminado (folio 5799 del radicado 20191067644) la composición de los toxoides diftérico y tetánico tanto en unidades internacionales como en unidades de límite floculante (Lf). Adicionalmente, mediante radicado No. 20241253946 solicita el cambio en la metodología ELISA para la evaluación de contenido del antígeno D en el cual se sustituye el modelo estadístico utilizado para el cálculo del título del antígeno D del método sigmoide al método de línea paralela.

413

Acta No. 05 de 2025 SEMPB Primera parte
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

La documentación técnica fue evaluada por el Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos Biológicos y Radiofármacos y por el Laboratorio de Productos Biológicos, encontrando favorable su implementación.

CONCEPTO: Revisada la solicitud, la Sala Especializada de Medicamentos Nuevos, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aclarar la descripción de la norma farmacológica para el producto Hexaxim® así:

Norma farmacológica: 18.1.1.0.N30

ATC	PRINCIPIO ACTIVO	FORMA FARMACÉUTICA	CONCENTRACIÓN
J07CA09	<p>TOXOIDE DIFTÉRICO + TOXOIDE TETÁNICO +ANTÍGENO DE BORDETELLA PERTUSIS: TOXOIDE PERTÚSICO + ANTÍGENO DE BORDETELLA PERTUSIS: HEMAGLUTININA FILAMENTOSA + POLIOVIRUS INACTIVADO: TIPO 1(MAHONEY) + TIPO 2 (MEF-1) + TIPO 3 (SAUKETT) + ANTÍGENO DE SUPERFICIE DEL VIRUS DE LA HEPATITIS B+ POLISACÁRIDO DE Haemophilus influenzae DE TIPO B (CONJUGADO CON PROTEÍNA TETÁNICA (PRPT) 22-36 µg</p>	SUSPENSIÓN INYECTABLE	<p><u>30Lf</u> (≥20 UI) + <u>10Lf</u> (≥40 UI) + 25mcg + 25mcg + <u>29DU</u> + <u>7DU</u> + <u>26DU</u> +10µg + 12µg / dosis (0,5 mL)</p>

Siendo las 16:00 del día 14 de mayo de 2025, se da por terminada la sesión.

Se firma por los que en ella intervinieron:

MARIO FRANCISCO GUERRERO
 Miembro SEMPB
 Sesión Virtual

JOSÉ JULIÁN LÓPEZ GUTIÉRREZ
 Miembro SEMPB
 Sesión Virtual

JENNY PATRICIA CLAVIJO ROJAS
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

FABIO ANCIZAR ARISTIZÁBAL
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

KERVIS ASID RODRÍGUEZ V.
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

ANDREY FORERO ESPINOSA
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

GLORIA CECILIA PEÑUELA SÁNCHEZ
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

DANAIDA ERIKA SANDOVAL PEÑA
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

WILLIAM SAZA LONDOÑO
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

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

HUGO ARMANDO BADILLO ARGUELLES
Secretario SEMPB
Sesión Virtual

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