

## COMISIÓN REVISORA

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

ACTA No. 11 de 2024 Primera Parte

SESIONES ORDINARIAS DEL 14, 15, 18, 19 Y 20 DE MARZO DE 2024

#### ORDEN DEL DÍA

##### 1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM

##### 2. REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN ANTERIOR

##### 3. TEMAS A TRATAR

###### 3.1. MOLÉCULAS NUEVAS

3.1.1. Medicamentos de síntesis

3.1.2. Medicamentos Biológicos

###### 3.4. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES

3.4.1. Medicamentos de síntesis

3.4.2. Medicamentos biológicos

###### 3.5. MODIFICACIÓN DE DOSIFICACIÓN DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

###### 3.6. MODIFICACIONES POR CAMBIOS NORMATIVOS EN MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

###### 3.8. ACLARACIONES

###### 3.9. UNIRS

#### DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

##### 1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

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

Jesualdo Fuentes González

Acta No. 11 de 2024 SEMNNIMB Primera Parte  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Manuel José Martínez Orozco  
Mario Francisco Guerrero Pabón  
Fabio Ancizar Aristizábal Gutiérrez  
José Gilberto Orozco Díaz  
Kervis Asid Rodríguez Villanueva  
Jenny Patricia Clavijo Rojas  
José Julián López Gutiérrez  
Manuel Javier Torres Sánchez  
María Teresa Triana Triana  
Judy Hasleidy Martínez Martínez  
William Saza Londoño  
Gloria Cecilia Peñuela Sánchez  
Ligia Lorena Rodríguez Muñoz

Secretaria SEMNNIMB  
Gicel Karina López González

## 2. REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN ANTERIOR

Acta No.09 de 2024 SEMNNIMB  
Acta No.08 de 2024 SEMNNIMB  
Acta No.07 de 2024 SEMNNIMB  
Acta No.06 de 2024 SEMNNIMB

## 3. TEMAS A TRATAR

### 3.1. MOLÉCULAS NUEVAS

#### 3.1.1. Medicamentos de síntesis

##### 3.1.1.1 MONOFER® DERISOMALTOSA FÉRRICA 100 MG/ML

Expediente : 20251804  
Radicado : 20231081250  
Fecha : 30/03/2023  
Interesado : PHARMACOSMOS A/S

**Composición:** Cada mL contiene 100 mg de hierro(III) como derisomaltosa férrica

**Forma farmacéutica:** Solución inyectable

**Indicaciones:**

Monofer está indicado para el tratamiento de la deficiencia de hierro en las siguientes condiciones:

- Cuando los preparados orales de hierro son ineficaces o no pueden utilizarse.
- Cuando exista la necesidad clínica de administrar hierro rápidamente.

El diagnóstico debe basarse en pruebas de laboratorio.

#### **Contraindicaciones:**

- Hipersensibilidad grave a Monofer o a cualquiera de los excipientes mencionados en la sección 6.1.
- Sobrecarga de hierro o alteraciones en la utilización del hierro (por ejemplo, hemocromatosis, hemosiderosis).

#### **Precauciones y advertencias:**

Los preparados de hierro administrados por vía parenteral pueden causar reacciones de hipersensibilidad, incluidas reacciones anafilácticas/anafilactoides graves y potencialmente mortales.

También se han notificado reacciones de hipersensibilidad después de dosis de complejos de hierro parenterales que anteriormente no presentaban problemas. El riesgo aumenta en pacientes con alergias conocidas, incluidas las alergias a medicamentos, hipersensibilidad grave previa a otros productos de hierro parenteral, e incluidos los pacientes con antecedentes de asma grave, eccema u otra alergia atópica.

También existe un mayor riesgo de reacciones de hipersensibilidad a los complejos de hierro parenterales en pacientes con afecciones inmunitarias o inflamatorias (por ejemplo, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide).

Monofer solo debe administrarse cuando se disponga inmediatamente de personal capacitado para evaluar y tratar las reacciones anafilácticas en un entorno en el que puedan garantizarse unas instalaciones de reanimación completas.

Cada paciente debe mantenerse en observación durante al menos 30 minutos después de cada inyección de Monofer para detectar efectos adversos.

Si se producen reacciones de hipersensibilidad o signos de intolerancia durante la administración, se debe interrumpir el tratamiento inmediatamente.

Se debe contar con instalaciones para la reanimación cardiopulmonar y equipos para el manejo de reacciones anafilácticas/anafilactoides agudas, lo que incluye contar con una solución inyectable de adrenalina 1:1000.

Se debe administrar tratamiento adicional con antihistamínicos y/o corticosteroides según proceda.

En pacientes con disfunción hepática, el hierro parenteral solo debe administrarse tras una cuidadosa evaluación de beneficios y riesgos. Debe evitarse la administración de hierro parenteral en pacientes con disfunción hepática (alanina aminotransferasa y/o aspartato aminotransferasa >3 veces el límite superior de la normalidad) en los que la sobrecarga de hierro sea un factor precipitante, en particular de porfiria cutánea tardía (PCT).

Se recomienda un seguimiento cuidadoso del estado del hierro para evitar la sobrecarga de hierro. El hierro parenteral se debe utilizar con precaución en caso de infección aguda o crónica. No se debe utilizar Monofer en pacientes con bacteriemia en curso. Pueden producirse episodios hipotensivos si la inyección intravenosa se administra demasiado rápido.

Cuando se administra Monofer, se debe tener cuidado de evitar extravasación venosa. Las fugas venosas de Monofer en el lugar de la inyección pueden provocar irritación de la piel y una mancha de color café potencialmente duradera en el lugar de la inyección. Si se produce una extravasación venosa, se debe interrumpir inmediatamente la administración de Monofer.

#### *Embarazo*

Existen datos limitados del uso de Monofer en mujeres embarazadas (ver sección 5.1). Por lo tanto, se requiere una cuidadosa evaluación de riesgos y beneficios antes de emplearlo durante el embarazo. Las decisiones sobre el tratamiento deben basarse en una evaluación positiva de los beneficios comparados con los riesgos que tengan en la cuenta tanto a la madre como al feto.

Existen riesgos para la madre y el feto asociados a la anemia ferropénica no tratada en el embarazo, así como riesgos para el feto asociados a reacciones de hipersensibilidad materna. La anemia ferropénica que se produce en el primer trimestre del embarazo puede tratarse en muchos casos con hierro oral. Después de la administración de hierros parenterales, puede producirse bradicardia fetal. Suele ser transitoria y consecuencia de una reacción de hipersensibilidad en la madre.

#### *Lactancia materna*

Un estudio clínico demostró que aumentó el contenido de hierro en la leche, pero las concentraciones medias de hierro se mantuvieron dentro del intervalo normal en todas las muestras. No se prevén efectos negativos en los recién nacidos/bebés lactantes a las dosis terapéuticas de Monofer.

#### *Fertilidad*

No existen datos sobre el efecto de Monofer en la fertilidad humana. La fertilidad no se vio afectada tras el tratamiento con Monofer en estudios con animales.

#### *Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas*

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

### **Reacciones adversas:**

#### *Efectos indeseables*

La tabla presenta las reacciones adversas a medicamentos (RAM) notificadas durante el tratamiento con Monofer en ensayos clínicos y en la experiencia en el mercado.

Pueden producirse reacciones de hipersensibilidad aguda grave con los preparados parenterales de hierro. Suelen producirse en los primeros minutos después de la administración y generalmente se caracterizan por la aparición repentina de dificultad respiratoria y/o colapso cardiovascular; se han notificado casos mortales.

También pueden producirse otras manifestaciones menos graves de hipersensibilidad inmediata, como urticaria y prurito.

En el embarazo, puede producirse bradicardia fetal asociada con los preparados parenterales de hierro. Puede ocurrir una reacción de *Fishbane* caracterizada por enrojecimiento del rostro, dolor agudo de pecho y/o espalda y opresión a veces con disnea asociada al tratamiento con hierro intravenoso (de frecuencia poco común). Esto puede ser similar a los primeros síntomas de una reacción anafilactoide/anafiláctica. Se debe interrumpir la infusión y evaluar los signos vitales del paciente. Estos síntomas desaparecen poco después de interrumpir la administración de hierro. Normalmente, no reaparecen si se reinicia la administración a una velocidad de infusión inferior.

También se han notificado manchas cutáneas distales posteriores a la comercialización tras la administración de hierro por vía intravenosa.

Grupos sistémicos	Común ( $\geq 1/100$ a $< 1/10$ )	Poco común ( $\geq 1/1000$ a $< 1/100$ )	Poco frecuentes ( $\geq 1/10000$ a $< 1/1000$ )	No se conoce
Trastornos del sistema inmunitario		Hipersensibilidad, incluidas reacciones graves	Reacciones anafilactoides /anafilácticas	
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea, parestesia, disgeusia, visión borrosa, pérdida de conciencia, mareos, fatiga	Disfonía, convulsiones, temblor, alteración del estado mental	
Trastornos cardíacos		Taquicardia	Arritmia	
Trastornos vasculares		Hipotensión, hipertensión		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Dolor torácico, disnea, broncoespasmo		
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	Dolor abdominal, vómitos, dispepsia, estreñimiento, diarrea		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción	Prurito, urticaria, rubefacción, sudoración, dermatitis	Angioedema	Decoloración distal de la piel
Metabolismo y trastornos nutricionales		Hipofosfatemia		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Dolor de espalda, mialgia, artralgia, espasmos musculares		
Trastornos generales y condiciones del lugar de administración	Reacciones en el lugar de la inyección*	Pirexia, escalofríos, infección, reacción flebitica local, exfoliación cutánea	Malestar, enfermedad gripal**	
Investigaciones		Aumento de las enzimas hepáticas		

\* Incluye los siguientes términos preferidos, es decir, eritema en el punto de inyección, -inflamación, -quemadura, -dolor, -hematomas, -manchas, -extravasación, -irritación, -reacción.  
\*\* Enfermedad similar a la gripe cuyo inicio puede variar de unas horas a varios días.

### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Las reacciones retardadas también pueden producirse con los preparados parenterales de hierro y pueden ser graves. Se caracterizan por artralgias, mialgias y a veces fiebre. La aparición varía desde varias horas hasta cuatro días después de la administración. Los síntomas suelen durar de dos a cuatro días y se resuelven espontáneamente o tras el uso de analgésicos simples.

### Interacciones:

Como ocurre con todos los preparados de hierro parenteral, la absorción del hierro oral disminuye cuando se administra simultáneamente.

Se ha informado que grandes dosis de hierro parenteral (5 ml o más) dan un color café al suero de una muestra de sangre extraída cuatro horas después de la administración. El hierro parenteral puede causar valores falsamente elevados de bilirrubina sérica y valores falsamente disminuidos de calcio sérico.

### **Poblaciones Especiales:**

Niños y adolescentes: No se recomienda el uso de Monofer en niños y adolescentes.

**Vía de administración:** Intravenosa

### **Dosificación y Grupo etario:**

#### *Posología y forma de administración*

Vigile cuidadosamente a los pacientes para detectar signos y síntomas de reacciones de hipersensibilidad durante y después de cada administración de Monofer.

El medicamento Monofer solo debe administrarse cuando se disponga inmediatamente de personal capacitado para evaluar y tratar las reacciones anafilácticas, en un entorno en el que puedan garantizarse unas instalaciones de reanimación completas. El paciente deberá mantenerse en observación durante al menos 30 minutos después de cada inyección de Monofer para detectar si tiene efectos adversos (consulte la sección 4.4).

Cada administración de hierro por vía intravenosa conlleva un riesgo de reacción de hipersensibilidad. Así pues, para minimizar el riesgo la cantidad de administraciones únicas de hierro intravenoso debe ser la mínima.

#### Posología

La posología de Monofer sigue un enfoque escalonado: [1] determinación de la necesidad individual de hierro y [2] cálculo y administración de la(s) dosis de hierro. Los pasos pueden repetirse después de [3] las evaluaciones tras la reposición de hierro.

#### *Paso 1: Determinación de las necesidades de hierro:*

La necesidad de hierro puede determinarse utilizando la tabla simplificada (i) o la fórmula de *Ganzoni*, a continuación (ii). La necesidad de hierro se expresa en mg de hierro elemental.

#### i. Tabla simplificada:

Tabla 1. Tabla simplificada

Hb (g/dl)	Hb (mmol/l)	Pacientes con peso corporal <50 kg	Pacientes con peso corporal de 50 kg a	Pacientes con peso corporal ≥70 kg
≥10	≥6,2	500 mg	1000 mg	1500 mg
<10	<6,2	500 mg	1500 mg	2000 mg

#### ii. Fórmula de *Ganzoni*:

Tabla 2. Fórmula de Ganzoni

$\text{Necesidad de hierro} = \text{peso corporal(A)} \times (\text{Hb(D) objetivo} - \text{Hb real(B)}) \times 2,4 + \text{hierro para reservas de hierro(C)}$
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <span>[mg de hierro]</span> <span>[kg]</span> <span>[g/dl]</span> <span>[mg de hierro]</span> </div>

(A) Se recomienda utilizar el peso corporal ideal del paciente para pacientes obesos o el peso previo al embarazo para mujeres embarazadas. Para todos los demás pacientes, emplee el peso corporal real. El peso corporal ideal puede calcularse de varias maneras, por ejemplo, calculando el peso a un IMC de 25, es decir, peso corporal ideal = 25 \* (altura en m)<sup>2</sup>

(B) Para convertir Hb [mM] en Hb [g/dl] hay que multiplicar Hb [mM] por el factor 1,61145 (C) Para una persona con un peso corporal superior a 35 kg, las reservas de hierro son de 500 mg o más. Las reservas de hierro de 500 mg están en el límite inferior normal para las mujeres de constitución pequeña. Algunas guías sugieren emplear de 10 a 15 mg de hierro/kg de peso corporal.

(D) La Hb objetivo predeterminada es de 15 g/dl en la fórmula de Ganzoni. En casos especiales, como el embarazo, considere usar una hemoglobina objetivo inferior.

iii. Necesidad de hierro fija:

Con el "Paso 3: Evaluaciones tras la reposición de hierro". Para calcular las necesidades de hierro de los pacientes con un peso inferior a 50 kg, utilice la tabla simplificada o la fórmula de Ganzoni.

*Paso 2: Cálculo y administración de la(s) dosis máxima(s) individual(es) de hierro:* Basándose en la necesidad de hierro determinada anteriormente, se deberá(n) administrar la(s) dosis adecuada(s) de Monofer tomando en consideración lo siguiente: La dosis total por semana no debe ser superior a 20 mg de hierro/kg de peso corporal. La infusión única de Monofer no debe ser superior a 20 mg de hierro/kg de peso corporal. La inyección única en bolo de Monofer no debe ser superior a 500 mg de hierro.

*Paso 3: Evaluaciones tras la reposición de hierro:*

La reevaluación, que incluya exámenes de sangre, debe ser realizada por un médico clínico basándose en el estado de cada paciente. Para evaluar el efecto del tratamiento con hierro intravenoso, el nivel de Hb no debe reevaluarse antes de las 4 semanas posteriores a la última administración de Monofer, para permitir suficiente tiempo para la eritropoyesis y la utilización del hierro. Si el paciente necesita más reposición de hierro, se debe volver a calcular la necesidad de hierro.

*Niños y adolescentes:*

No se recomienda el uso de Monofer en niños y adolescentes < 18 años debido a la insuficiencia de datos sobre seguridad y eficacia.

*Método de administración:*

Monofer debe administrarse por vía intravenosa, ya sea en inyección o en perfusión. No se debe administrar Monofer simultáneamente con preparados orales de hierro, pues la absorción del hierro oral podría disminuir (véase la sección 4.5).

*Inyección intravenosa en bolo:* Monofer puede administrarse como inyección intravenosa en bolo de hasta 500 mg hasta tres veces por semana a una velocidad de administración de hasta 250 mg de hierro/minuto. Se puede administrar sin diluir o diluido en un máximo de 20 ml de cloruro sódico estéril al 0,9 %.



Tabla 3: Velocidades de administración para inyección intravenosa en bolo

Volumen de Monofer	Dosis de hierro equivalente	Velocidad de administración / Tiempo mínimo de administración	Frecuencia
≤5 ml	≤500 mg	250 mg de hierro/minuto	1-3 veces por semana

*Infusión intravenosa:* La cantidad de hierro necesaria se puede administrar en una única infusión de Monofer de hasta 20 mg de hierro/kg de peso corporal o como infusiones semanales hasta que se haya administrado la cantidad total de hierro necesaria. Si la cantidad de hierro necesaria excede los 20 mg de hierro/kg de peso corporal, la dosis se debe dividir en dos administraciones con un intervalo de al menos una semana. Siempre que sea posible, se recomienda dar 20 mg de hierro/kg de peso corporal en la primera administración. Dependiendo del criterio clínico, la segunda administración podría esperar a los exámenes de laboratorio de seguimiento.

Cuadro 4: Tasas de administración para infusión intravenosa

Dosis de hierro	Tiempo mínimo de administración
≤1000 mg	Más de 15 minutos
>1000 mg	30 minutos o más

Monofer debería infundirse sin diluir o diluido en cloruro sódico estéril al 0,9 %. Por razones de estabilidad, Monofer no debería diluirse a concentraciones inferiores a 1 mg de hierro/ml (sin incluir el volumen de la solución de derisomaltosa férrica) y nunca debe diluirse en más de 500 ml. Consulte la sección 6.6.

*Inyección en dializador:* Monofer se puede administrar durante una sesión de hemodiálisis directamente en la línea venosa del dializador siguiendo los mismos procedimientos descritos para la inyección intravenosa en bolo.

**Condición de venta:** Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto, versión Basado en SmPC agosto2022 allegados mediante radicado 20231081250
- IPP, versión Basado en SmPC agosto2022 allegados mediante radicado 20231081250

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita evaluación farmacológica con fines de

Acta No. 11 de 2024 SEMNNIMB Primera Parte  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

obtención de registro sanitario y aprobación de información de inserto (prospecto: información para el usuario) e IPP (resumen de las características del producto) versión basado en SmPC agosto2022 allegados mediante radicado 20231081250, para el producto Monofer®, principio activo derisomaltosa férrica 100 mg/ml, en las indicaciones: *“Monofer está indicado para el tratamiento de la deficiencia de hierro en las siguientes condiciones: •Cuando los preparados orales de hierro son ineficaces o no pueden utilizarse. •Cuando exista la necesidad clínica de administrar hierro rápidamente. El diagnóstico debe basarse en pruebas de laboratorio”.*

Como soporte clínico de eficacia y seguridad allega 17 ensayos clínicos con derisomaltosa férrica en pacientes con anemia ferropénica – IDA (P-Monofer-IDA-03, P-Monofer-IDA-01, P-Monofer-IDA-04 y P-Monofer-IDA-05) de diferentes etiologías, enfermedad renal crónica no dependiente de diálisis - NDD-CKD (P-Monofer-CKD-04, P-Monofer-CKD-02 y P-Monofer-CKD-03), ERC en diálisis (P-CKD-01 / P-CHF-01), enfermedad inflamatoria intestinal – IBD (P-Monofer-IBD-01, P-IBD-01-ext, P-IBD-02), insuficiencia cardíaca crónica – CHF (P-CKD-01 / P-CHF-01), injerto de bypass arterial coronario – CABG (P-Monofer-CABG-01), anemia inducida por quimioterapia – CIA (P-Monofer-CIA-01), mujeres con hemorragia posparto – PPH (P-Monofer-PP-01, P-Monofer-PP-02) y donantes de sangre (BD-02).

De los 17 ensayos clínicos allegados, dos estudios fundamentales fueron comparados con activo: P-Monofer-IDA-03 (NCT02940886) y P-Monofer-CKD-04 (NCT02940860).

**P-Monofer-IDA-03 (NCT02940886):** ensayo aleatorizado, abierto, comparativo y multicéntrico que evaluó la seguridad y eficacia de derisomaltosa férrica en comparación con hierro sacarosa en pacientes con anemia ferropénica (IDA) que no toleraban o no respondían al tratamiento con hierro oral o que necesitaban una rápida reposición de las reservas de hierro. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente 2:1 a derisomaltosa férrica o a sacarosa de hierro.

Se incluyeron 1.512 pacientes, de los cuales 1.009 fueron asignados aleatoriamente a recibir derisomaltosa férrica y 503 a hierro sacarosa. Los pacientes del grupo de derisomaltosa férrica tenían una Hb basal de  $9,25 \pm 1,28$  g/dl y los del grupo de hierro sacarosa tenían una Hb basal de  $9,17 \pm 1,27$  g/dl. La concentración media de Hb aumentó desde el inicio hasta la semana 8 en ambos grupos (de 9,25 a 11,78 g/dl para derisomaltosa férrica y de 9,17 a 11,71 g/dl para hierro sacarosa). El cambio de la media de mínimos cuadrados (media LS) desde el inicio hasta la semana 8 en la Hb (IC del 95%) fue de 2,49 g/dl (2,41;2,56) para derisomaltosa férrica y de 2,49 g/dl (2,38;2,59) para hierro sacarosa según el conjunto de análisis ITT.

La diferencia de tratamiento estimada (IC del 95%) de derisomaltosa férrica - hierro sacarosa fue de 0,00 g/dl (-0,13;0,13),  $p=0,9773$ . El cambio en la concentración de Hb desde el inicio hasta la semana 8 no fue inferior para derisomaltosa férrica en comparación con hierro sacarosa, ya que el límite inferior del IC del 95% para la diferencia de tratamiento (derisomaltosa férrica - hierro sacarosa) fue superior a -0,5 g/dl.

Al inicio del estudio, más de la mitad de los pacientes presentaban fatiga grave (una puntuación de fatiga FACIT <30 indica fatiga grave), como indica una puntuación

media de fatiga FACIT de 24,0 tanto en el grupo de derisomaltosa férrica como en el de hierro sacarosa. En el grupo de derisomaltosa férrica, la puntuación media de fatiga FACIT aumentó desde el inicio hasta la semana 8 (de 25,72 a 39,98). En el grupo de la hierro sacarosa, la puntuación media de la fatiga FACIT también aumentó desde el inicio hasta la semana 8 (de 24,63 a 39,93). El aumento de la puntuación de fatiga FACIT desde el inicio hasta la semana 1 fue estadísticamente significativo en el grupo de derisomaltosa férrica en comparación con el de hierro sacarosa ( $p=0,0422$ ), mientras que el aumento desde el inicio hasta las semanas 2 y 8 no difirió de forma estadísticamente significativa entre los grupos de tratamiento ( $p=0,4646$  y  $p=0,5703$ , respectivamente).

**P-Monofer-CKD-04 (NCT02940860):** ensayo aleatorizado, abierto, comparativo y multicéntrico que evaluó la seguridad y eficacia (capacidad de aumentar la Hb) de derisomaltosa férrica en comparación con hierro sacarosa en pacientes con enfermedad renal crónica no dependiente de diálisis (NDD-CKD). Los pacientes fueron asignados aleatoriamente 2:1 a derisomaltosa férrica o a hierro sacarosa.

Se incluyeron 1.538 pacientes, de los cuales 1.027 fueron asignados aleatoriamente a recibir derisomaltosa férrica y 511 a hierro sacarosa. Los pacientes del grupo de derisomaltosa férrica tenían una Hb basal de  $9,66 \pm 1,14$  g/dl y los del grupo de hierro sacarosa una Hb basal de  $9,71 \pm 1,12$  g/dl. La concentración media de Hb aumentó desde el inicio hasta la semana 8 en ambos grupos (de 9,66 a 10,92 g/dl para derisomaltosa férrica y de 9,71 a 10,89 g/dl para hierro sacarosa). El cambio de la media de mínimos cuadrados (media LS) desde el inicio hasta la semana 8 en la Hb (IC del 95%) fue de 1,22 g/dl (1,14;1,31) para derisomaltosa férrica y de 1,14 g/dl (1,03;1,26) para hierro sacarosa según el análisis por intención de tratar (ITT).

La diferencia de tratamiento estimada (IC del 95%) de derisomaltosa férrica - hierro sacarosa fue de 0,08 g/dl (-0,06;0,23),  $p=0,2721$ . El cambio en la concentración de Hb desde el inicio hasta la semana 8 no fue inferior para derisomaltosa férrica en comparación con hierro sacarosa, ya que el límite inferior del IC del 95% para la diferencia de tratamiento (derisomaltosa férrica - hierro sacarosa) fue superior a -0,5 g/dl. Además, no pudo afirmarse la superioridad de la derisomaltosa férrica frente a hierro sacarosa.

Al inicio del estudio, más de la mitad de los pacientes presentaban fatiga grave (una puntuación de fatiga según la Evaluación funcional de la terapia de enfermedades crónicas (FACIT)  $<30$  indica fatiga grave), como indica una puntuación media de fatiga FACIT de 29,0 en el grupo de derisomaltosa férrica y de 28,0 en el grupo de hierro sacarosa. En el grupo de derisomaltosa férrica, la puntuación media de fatiga FACIT aumentó desde el inicio hasta la semana 8 (de 28,68 a 37,96). En el grupo de hierro sacarosa, la puntuación media de fatiga FACIT también aumentó desde el inicio hasta la semana 8 (de 28,22 a 37,45). No hubo diferencias estadísticamente significativas entre la derisomaltosa férrica y hierro sacarosa en el aumento de la puntuación de fatiga FACIT desde el inicio hasta las semanas 1, 2 y 8 ( $p=0,8196$ ,  $p=0,7132$  y  $p=0,5860$ , respectivamente).

Con base en lo anterior, la Sala considera adecuada la información farmacológica y queda a la espera de la respuesta a los requerimientos de calidad que se especificarán en el acto administrativo.

Adicionalmente, debe incluir en el formato de presentación al final del texto del apartado de reacciones adversas:

#### **Sobredosis**

La **derisomaltosa férrica de Monofer** tiene una toxicidad baja. El preparado se tolera bien y presenta un riesgo mínimo de sobredosificación accidental.

Un tratamiento excesivo con hierro parenteral puede conducir a un almacenamiento excesivo de hierro y, posiblemente, a una **hemosiderosis o hemocromatosis iatrogénicas**. La **vigilancia de los parámetros del hierro, como la ferritina sérica, puede ayudar a reconocer la acumulación de hierro.**

### **3.1.2. Medicamentos biológicos**

#### **3.1.2.1 NGENLA® 24 mg SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN.**

Expediente : 20251362  
Radicado : 20231077233  
Fecha : 27/03/2023  
Interesado : PFIZER S.A.S.

#### **Composición:**

Cada mL de solución contiene 20 mg de somatrogón.

**Forma farmacéutica:** Solución para Inyección

#### **Indicaciones:**

NGENLA® está indicado para el tratamiento de niños y adolescentes a partir de los 3 años con trastornos del crecimiento debido a una secreción insuficiente de la hormona del crecimiento.

#### **Contraindicaciones:**

Hipersensibilidad a somatrogón o a alguno de los excipientes.

No se debe utilizar somatrogón cuando exista algún indicio de actividad de un tumor según la experiencia con medicamentos con hormona del crecimiento diarios. Los tumores intracraneales deben estar inactivos y el tratamiento antitumoral se debe finalizar antes de comenzar el tratamiento con hormona del crecimiento (GH). Se debe interrumpir el tratamiento si hay indicios de crecimiento tumoral.

Somatrogón no se debe utilizar para estimular el crecimiento en niños con epífisis cerradas.

Los pacientes con enfermedad crítica aguda que sufran complicaciones después de una intervención quirúrgica a corazón abierto, cirugía abdominal, traumatismo accidental múltiple, insuficiencia respiratoria aguda o afecciones similares no se deben tratar con somatrogón (en relación con los pacientes sometidos a tratamiento sustitutivo, ver sección 4.4).

### **Precauciones y advertencias:**

Advertencias y precauciones especiales de empleo

#### Trazabilidad

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

#### Hipersensibilidad

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad sistémica graves (por ejemplo, anafilaxia, angioedema) con medicamentos con hormona del crecimiento diarios. Si se produce una reacción de hipersensibilidad grave, el uso de somatrogón se debe suspender inmediatamente; se debe tratar a los pacientes inmediatamente según los protocolos asistenciales estándar y se deben vigilar hasta que desaparezcan los signos y síntomas.

#### Insuficiencia suprarrenal

Según los datos publicados, los pacientes que reciben tratamiento diario con hormona del crecimiento que padecen o tienen riesgo de deficiencia(s) de las hormonas pituitarias pueden correr el riesgo de presentar niveles reducidos de cortisol sérico y/o desenmascaramiento de insuficiencia suprarrenal central (secundaria). Además, los pacientes tratados con glucocorticoides sustitutivos para la insuficiencia suprarrenal diagnosticada previamente pueden necesitar un aumento de las dosis de mantenimiento o de estrés tras el inicio del tratamiento con somatrogón. Se debe vigilar a los pacientes para detectar niveles reducidos de cortisol sérico y/o la necesidad de aumentar la dosis de glucocorticoides en aquellos con insuficiencia suprarrenal conocida.

#### Alteración de la función tiroidea

La hormona del crecimiento aumenta la conversión extratiroidea de T4 a T3 y puede desenmascarar un hipotiroidismo incipiente. Los pacientes con hipotiroidismo preexistente deben recibir el tratamiento correspondiente antes de iniciar el tratamiento con somatrogón, según se indique en la evaluación clínica. Dado que el hipotiroidismo interfiere con la respuesta al tratamiento con hormona del crecimiento, los pacientes deben someterse a pruebas periódicas de la función tiroidea y deben recibir tratamiento sustitutivo con hormona tiroidea cuando esté indicado.

#### Síndrome de Prader-Willi

No se ha estudiado somatrogón en pacientes con síndrome de Prader-Willi. Somatrogón no está indicado para el tratamiento a largo plazo de pacientes pediátricos con retraso del

crecimiento debido al síndrome de Prader-Willi confirmado genéticamente, a menos que también tengan un diagnóstico de GHD. Se han notificado casos de muerte súbita después de iniciar el tratamiento con hormona del crecimiento en pacientes pediátricos con síndrome de Prader-Willi que presentaban uno o más de los siguientes factores de riesgo: obesidad grave, antecedentes de obstrucción de las vías respiratorias altas o apnea del sueño, o infección respiratoria no identificada.

#### Alteración del metabolismo de la glucosa

El tratamiento con medicamentos con hormona del crecimiento puede reducir la sensibilidad a la insulina y causar hiperglucemia. Se debe considerar una vigilancia adicional en pacientes tratados con somatrogón que tengan intolerancia a la glucosa o factores de riesgo adicionales de diabetes. En pacientes tratados con somatrogón que padecen diabetes mellitus, los medicamentos hipoglucemiantes pueden requerir un ajuste.

#### Neoplasia

En pacientes con neoplasia maligna previa, se debe prestar especial atención a los signos y síntomas de recaída. Se debe examinar a los pacientes con tumores preexistentes o deficiencia de hormona del crecimiento derivada de una lesión intracraneal de forma rutinaria para determinar la progresión o reaparición del proceso patológico subyacente. En los supervivientes de cáncer infantil, se ha notificado un mayor riesgo de una segunda neoplasia maligna en pacientes tratados con somatropina después de su primera neoplasia maligna. Los tumores intracraneales, en particular los meningiomas, en pacientes tratados con radiación en la cabeza para su primera neoplasia maligna, fueron los más frecuentes de estas segundas neoplasias malignas.

#### Hipertensión intracraneal benigna

Se ha notificado hipertensión intracraneal (HI) con edema de papila, ataxia, alteraciones visuales, cefalea, náuseas y/o vómitos en un pequeño número de pacientes tratados con medicamentos con hormona del crecimiento. Se recomienda el examen oftalmoscópico al inicio del tratamiento y si está clínicamente justificado. En pacientes con evidencia clínica u oftalmoscópica de HI, somatrogón se debe interrumpir temporalmente. En la actualidad, no hay pruebas suficientes para dar consejos específicos sobre la continuación del tratamiento con hormona del crecimiento en pacientes con HI resuelta. Si se reinicia el tratamiento con somatrogón, es necesario vigilar la aparición de signos y síntomas de HI.

#### Enfermedad crítica aguda

En pacientes adultos con enfermedad crítica debido a complicaciones después de una intervención quirúrgica a corazón abierto, una cirugía abdominal, un traumatismo accidental múltiple o insuficiencia respiratoria aguda, la mortalidad fue más alta en pacientes tratados con 5,3 u 8 mg de somatropina al día (es decir 37,1 – 56 mg/semana), en comparación con pacientes que recibieron placebo, 42% vs 19%. Con base en esta información, estos tipos de pacientes no deben ser tratados con somatrogón. Puesto que no existe información disponible de la seguridad del tratamiento sustitutivo con hormona de crecimiento en pacientes con enfermedad crítica aguda, se debe sopesar en esta situación el beneficio del tratamiento continuo con somatrogón, frente al riesgo potencial relacionado. En todos los pacientes que desarrollen otras o enfermedades críticas agudas similares, el posible

beneficio del tratamiento con somatrogón se debe sopesar frente al riesgo potencial relacionado.

#### Pancreatitis

Aunque es rara en pacientes tratados con medicamentos con hormona del crecimiento, se debe considerar la posibilidad de pancreatitis en pacientes tratados con somatrogón que presenten dolor abdominal intenso durante el tratamiento.

#### Escoliosis

Debido a que somatrogón aumenta la velocidad de crecimiento, se deben vigilar los signos de aparición o progresión de la escoliosis durante el tratamiento.

#### Trastornos epifisarios

Los trastornos epifisarios, incluida la epifisiólisis de la cabeza femoral, pueden producirse con mayor frecuencia en pacientes con trastornos endocrinos o en pacientes que experimentan un crecimiento rápido. Se debe evaluar cuidadosamente a todo paciente pediátrico en el que aparece una cojera o que se queja de dolor de cadera o rodilla durante el tratamiento.

#### Tratamiento con estrógenos orales

El estrógeno oral influye en la respuesta del IGF-1 a la hormona del crecimiento. Si una paciente que toma somatrogón comienza o interrumpe el tratamiento oral que contiene estrógenos, vigile el valor de IGF-1 para determinar si la dosis de la hormona del crecimiento se debe ajustar para mantener los niveles séricos de IGF-1 dentro del rango normal (ver sección 4.2). En las pacientes en tratamiento con estrógenos orales, puede ser necesaria una dosis más alta de somatrogón para lograr el objetivo del tratamiento.

#### Excipientes

##### *Contenido de sodio*

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

##### *Metacresol*

La miositis es un acontecimiento adverso muy raro que puede estar relacionado con el conservante metacresol. En el caso de mialgia o dolor desproporcionado en la zona de inyección, se debe considerar la miositis y, si se confirma, se deben usar otros medicamentos con hormona del crecimiento sin metacresol.

#### Fertilidad, embarazo y lactancia

##### *Embarazo*

No hay datos sobre el uso de somatrogón en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción. No se recomienda NGENLA® durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos.

##### *Lactancia*

Se desconoce si somatrogón/metabolitos se excretan en la leche materna humana. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o suspender o abstenerse del tratamiento tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

#### *Fertilidad*

El riesgo de infertilidad en mujeres u hombres con potencial reproductivo no se ha estudiado en humanos. En un estudio en ratas, la fertilidad en machos y hembras no se vio afectada.

#### Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

#### Sobredosis

No se han estudiado dosis únicas de somatrogón superiores a 0,66 mg/kg/semana.

Según la experiencia con medicamentos con hormona del crecimiento diarios, una sobredosis a corto plazo podría conducir inicialmente a hipoglucemia y posteriormente a hiperglucemia. La sobredosis a largo plazo podría dar lugar a signos y síntomas de gigantismo y/o acromegalia consistentes con los efectos del exceso de hormona del crecimiento.

El tratamiento de la sobredosis con somatrogón debe consistir en medidas de apoyo generales.

#### **Reacciones adversas:**

##### Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con frecuencia después del tratamiento con somatrogón son reacciones en la zona de inyección (RSI) (25,1 %), cefalea (10,7 %) y pirexia (10,2 %).

##### Tabla de reacciones adversas

Los datos de seguridad se derivan del estudio en fase 2, multicéntrico de seguridad y de búsqueda de dosis, y del estudio pivotal en fase 3, multicéntrico de no inferioridad en pacientes pediátricos con GHD (ver sección 5.1). Los datos indican la exposición de 265 pacientes a somatrogón administrado una vez a la semana (0,66 mg/kg/semana).

La Tabla 1 presenta las reacciones adversas de somatrogón dentro de la clasificación por órganos y sistemas (SOC, por sus siglas en inglés). Las reacciones adversas enumeradas en la tabla a continuación se presentan según el SOC y por categorías de frecuencia, definidas mediante la siguiente convención: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ) o frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).



Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

**Tabla 1. Reacciones adversas**

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Anemia Eosinofilia				
Trastornos endocrinos		Hipotiroidismo	Insuficiencia suprarrenal			
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea					
Trastornos oculares		Conjuntivitis alérgica				
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Erupción generalizada			
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Artralgia Dolor en la extremidad				
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Reacciones en la zona de inyección* Pirexia					

\* Las reacciones en la zona de inyección incluyen las siguientes: dolor en la zona de inyección, eritema, prurito, hinchazón, induración, hematomas, hemorragia, calor, hipertrofia, inflamación, deformación, urticaria.

### Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

#### *Reacciones en la zona de inyección*

En el estudio clínico en fase 3, se solicitó activamente la notificación de RSI durante el estudio. En la mayoría de los casos, las RSI locales por lo general fueron transitorias, se produjeron principalmente en los primeros 6 meses de tratamiento y fueron de gravedad leve; las RSI tuvieron un inicio medio el día de la inyección y una duración media de <1 día. Entre ellas, se notificaron dolor en la zona de inyección, eritema, prurito, hinchazón, induración, hematomas, hipertrofia, inflamación y calor en el 43,1% de los pacientes tratados con somatrogón en comparación con el 25,2% de los pacientes a los que se les administraron inyecciones diarias de somatropina.

En la fase abierta de extensión (OLE, por sus siglas en inglés) a largo plazo del estudio clínico en fase 3, las RSI locales fueron similares en naturaleza y gravedad, y se notificaron al comienzo en personas que cambiaron del tratamiento con somatropina a somatrogón. Se notificaron RSI en el 18,3% de los pacientes tratados originalmente con somatrogón en el estudio principal y el tratamiento continuo en la parte OLE del estudio, y del mismo modo, el 37% se notificó entre los pacientes tratados originalmente con somatropina que en la parte OLE del estudio cambiaron al tratamiento con somatrogón.

#### *Inmunogenicidad*

En el estudio pivotal de seguridad y eficacia, de las 109 personas tratadas con somatrogón, 84 (77,1%) dieron positivo en anticuerpos antifármaco (AAF). No se observaron efectos clínicos o de seguridad con la formación de anticuerpos.

*Otras reacciones adversas a la somatropina pueden considerarse efectos de clase, tales como:*

- Neoplasias benignas y malignas.
- Trastornos del metabolismo y de la nutrición: diabetes mellitus de tipo 2.
- Trastornos del sistema nervioso: hipertensión intracraneal benigna, parestesia.
- Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conjuntivo y de los huesos: mialgia.
- Trastornos del aparato reproductor y de la mama: ginecomastia.
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: erupción cutánea, urticaria y prurito.
- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: edema periférico, edema facial.
- Trastornos gastrointestinales: pancreatitis.

#### *Metacresol*

Este producto contiene metacresol que puede ser responsable del dolor durante las inyecciones.

#### *Notificación de sospechas de reacciones adversas*

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

#### **Interacciones:**

No se han realizado estudios de interacciones en pacientes pediátricos.

#### Glucocorticoides

El tratamiento concomitante con glucocorticoides puede inhibir los efectos promotores del crecimiento de somatrogón. En los pacientes con deficiencia de hormona adrenocorticotrófica (ACTH) se debe ajustar cuidadosamente el tratamiento sustitutivo con glucocorticoides para evitar cualquier efecto inhibitorio sobre el crecimiento. Por lo tanto, el crecimiento de los pacientes tratados con glucocorticoides se debe vigilar cuidadosamente para evaluar el efecto potencial del tratamiento con glucocorticoides sobre el crecimiento.

La hormona del crecimiento disminuye la conversión de cortisona a cortisol y puede desenmascarar una insuficiencia suprarrenal central no descubierta previamente o hacer que las dosis bajas sustitutivas de glucocorticoides sean ineficaces.

#### Insulina y medicamentos hipoglucemiantes

En pacientes con diabetes mellitus que requieran tratamiento con medicamentos, la dosis de insulina y/o medicamentos hipoglucemiantes orales/inyectables puede requerir un ajuste cuando se inicie el tratamiento con somatrogón.

#### Medicamentos para la tiroides

El tratamiento con hormona del crecimiento diaria puede desenmascarar un hipotiroidismo central subclínico o no diagnosticado previamente. Puede ser necesario iniciar o ajustar el tratamiento sustitutivo de tiroxina.

#### Tratamiento con estrógenos orales

Acta No. 11 de 2024 SEMNIMB Primera Parte  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

En las pacientes en tratamiento con estrógenos orales, puede ser necesaria una dosis más alta de somatrogón para lograr el objetivo del tratamiento.

#### Productos metabolizados por el citocromo P450

No se han realizado estudios de interacción farmacológica con somatrogón. Se ha demostrado que somatrogón causa la expresión de ARNm del CYP3A4 in vitro. Se desconoce la importancia clínica de esto. Los estudios con otros agonistas del receptor de la hormona del crecimiento humana (GHh) realizados en niños y adultos con deficiencia de la hormona del crecimiento y en hombres de edad avanzada sanos indican que la administración puede aumentar el aclaramiento de compuestos que se sabe que son metabolizados por las isoenzimas del citocromo P450, sobre todo el CYP3A. El aclaramiento de compuestos metabolizados por el CYP3A4 (por ejemplo, esteroides sexuales, corticosteroides, anticonvulsivos y ciclosporina) puede aumentar y podría conducir a una menor exposición de estos compuestos.

#### **Poblaciones Especiales:**

##### Pacientes de edad avanzada

No se ha establecido la seguridad y eficacia de somatrogón en pacientes mayores de 65 años. No se dispone de datos.

##### Insuficiencia renal

Somatrogón no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal. No se puede hacer ninguna recomendación posológica.

##### Insuficiencia hepática

Somatrogón no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática. No se puede hacer ninguna recomendación posológica.

##### Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de somatrogón en recién nacidos, lactantes y niños menores de 3 años. No se dispone de datos.

#### **Vía de administración:** Subcutánea

#### **Dosificación y Grupo etario:**

Vía de administración subcutánea.

El tratamiento debe ser iniciado y vigilado por médicos cualificados y con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de pacientes pediátricos con deficiencia de hormona del crecimiento (GHD, por sus siglas en inglés).

##### Posología

La dosis recomendada es de 0,66 mg/kg de peso corporal administrada una vez a la semana mediante inyección subcutánea.

Cada aplicador precargado es capaz de ajustar y proporcionar la dosis prescrita por el médico. La dosis se puede redondear hacia arriba o hacia abajo según el conocimiento especializado del médico sobre las necesidades individuales del paciente. En el caso de que se necesiten dosis mayores a 30 mg (es decir peso corporal >45 kg), se deben administrar dos inyecciones.

#### *Dosis de inicio para pacientes que cambian de medicamentos con hormona de crecimiento diarios*

En el caso de los pacientes que cambian de medicamentos con hormona del crecimiento diarios, el tratamiento semanal con somatrogón puede iniciarse a una dosis de 0,66 mg/kg/semana al día siguiente de la última inyección diaria.

#### *Titulación de dosis*

La dosis de somatrogón puede ajustarse según sea necesario, basado en la velocidad de crecimiento, las reacciones adversas, el peso corporal y las concentraciones séricas del factor de crecimiento tipo 1 similar a la insulina (IGF-1).

Cuando se monitorice el IGF-1, las muestras siempre se deben tomar 4 días después de la dosis anterior. Se debe de realizar el ajuste de dosis con el fin de alcanzar unos niveles medios de la puntuación de la desviación estándar (SDS, por sus siglas en inglés) de IGF-1 en el rango normal, es decir, entre -2 y +2 (preferentemente cerca de 0 SDS).

En pacientes cuyas concentraciones séricas de IGF-1 superen la media del valor de referencia para su edad y sexo en más de 2 SDS, la dosis de somatrogón se debe reducir en un 15%. En algunos pacientes puede ser necesaria más de una reducción de dosis.

#### *Evaluación y suspensión del tratamiento*

Se debe considerar la evaluación de la eficacia y seguridad, aproximadamente en intervalos desde 6 hasta 12 meses y puede ser valorada mediante la evaluación de los parámetros auxológicos, bioquímicos (niveles de IGF-1, hormonas, glucosa) y el estado de la pubertad. Se recomienda la monitorización rutinaria de los niveles IGF-1 SDS durante el curso del tratamiento. Se deben considerar evaluaciones más frecuentes durante la pubertad.

Se debe suspender el tratamiento cuando haya indicios de cierre de las placas de crecimiento epifisarias (ver sección 4.3). El tratamiento se debe suspender en pacientes que hayan alcanzado la estatura final o estén cerca de alcanzarla, es decir, con una velocidad de crecimiento anualizada < 2 cm/año o con una edad ósea > 14 años en niñas o > 16 años en niños.

#### *Dosis olvidadas*

Los pacientes deben mantener su día de administración habitual. Si se olvida una dosis, somatrogón se debe administrar lo antes posible dentro de los 3 días posteriores a la dosis olvidada, y luego se debe reanudar la pauta posológica habitual de una vez a la semana. Si han pasado más de 3 días, se debe omitir la dosis olvidada y la siguiente dosis se debe administrar el día programado habitual. En ambos casos, los pacientes pueden reanudar su pauta posológica habitual de una vez a la semana.

### *Cambiar el día de la administración*

El día de la administración semanal se puede cambiar, si es necesario, siempre que el tiempo entre dos dosis sea de al menos 3 días. Después de elegir un nuevo día de administración, se debe continuar con la pauta posológica de una vez a la semana.

### Forma de administración

Somatrogón se administra mediante inyección subcutánea.

Somatrogón se debe inyectar en el abdomen, los muslos, las nalgas o la parte superior de los brazos. La zona de inyección se debe rotar en cada administración. Las inyecciones en la parte superior de los brazos y las nalgas deben ser administradas por el cuidador.

El paciente y el cuidador deben recibir entrenamiento con el fin de garantizar que entienden el procedimiento para poder autoadministrarse.

Si se requiere más de una inyección para administrar una dosis completa, cada inyección se debe administrar en una zona de inyección diferente.

Somatrogón se debe administrar una vez a la semana, el mismo día cada semana, y a cualquier hora del día.

### NGENLA® 24 mg Solución para Inyección

El aplicador precargado proporciona dosis desde 0,2 mg a 12 mg de somatrogón en incrementos de 0,2 mg (0,01 mL).

### NGENLA® 60 mg Solución para Inyección

El aplicador precargado proporciona dosis desde 0,5 mg a 30 mg de somatrogón en incrementos de 0,5 mg (0,01 mL).

Para consultar las instrucciones sobre el producto antes de la administración, ver sección 6.3 y el final del inserto.

### **Condición de venta:**

- Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto versión LL-PLD\_COL\_EU\_CP\_05Dic2022\_v1 allegado mediante radicado No. 20231077233
- Información para Prescribir (IPP) LLD\_COL\_EU\_CP\_05Dic2022\_v1 allegado mediante radicado No. 20231077233
- Instructivo de uso versión LL-PLD\_COL\_EU\_CP\_05Dic2022\_v1 allegado mediante radicado No. 20231077233

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante radicado 20231077233 el interesado solicita evaluación farmacológica con fines de obtención de registro sanitario para la molécula nueva somatrogón (ADN Recombinante) en solución para inyección que contiene 20mg/ml (Ngenla®), indicado “para el tratamiento de niños y adolescentes a partir de los 3 años con trastornos del crecimiento debido a una secreción insuficiente de la hormona del crecimiento”. Así mismo solicita declaración de nueva entidad química, protección de datos a la información no divulgada de conformidad con el establecido por el Decreto 2085 de 2002, aprobación de la información para prescribir versión LLD\_COL\_EU-CP\_05Dic2022\_v1, inserto e instructivo de uso para el paciente versión LL-PLD\_COL\_EU-CP\_05Dic2022\_v1.

La Sala encuentra que en el Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB, numeral 3.1.2.4 se conceptuó el mismo principio activo en concentración de 60mg/ml, con la misma información de soporte, por tanto, remite al interesado a dicho concepto.

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

### 3.1.2.2 OMVOH® 300mg/15mL

Expediente : 20252920  
Radicado : 20231099648  
Fecha : 18/04/2023  
Interesado : ELI LILLY INTERAMERICA INC

**Composición:** Cada vial contiene 300 mg/15mL (20 mg/mL) de mirikizumab vial.

**Forma farmacéutica:** Solución inyectable para infusión

**Indicaciones:** Omvoh® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con colitis ulcerativa de moderada a gravemente activa.

**Contraindicaciones:** Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

#### **Precauciones y advertencias:**

##### Reacciones graves de hipersensibilidad

Pueden producirse reacciones de hipersensibilidad graves, incluida la anafilaxia, con la administración de mirikizumab. Si se presenta una reacción de hipersensibilidad grave, suspender mirikizumab de inmediato e iniciar el tratamiento adecuado.

Acta No. 11 de 2024 SEMNNIMB Primera Parte  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

### Infecciones

Mirikizumab puede aumentar el riesgo de infección. El tratamiento con mirikizumab no debe iniciarse en pacientes con una infección activa clínicamente importante hasta que la infección se resuelva o se trate de manera adecuada. Tener en cuenta los riesgos y beneficios del tratamiento antes de iniciar el uso de mirikizumab en pacientes con una infección crónica o antecedentes de infección recurrente. En caso de presentar signos o síntomas clínicamente importantes de infección crónica o aguda, indicar a los pacientes acudir al médico. Si se desarrolla una infección grave, considerar la suspensión de mirikizumab hasta que la infección se resuelva.

Mirikizumab no debe administrarse a pacientes con tuberculosis activa (TB). Considerar el tratamiento anti-TB antes de iniciar mirikizumab en pacientes con TB latente.

### Elevación de las enzimas hepáticas

Se han notificado elevaciones de las aminotransferasas en pacientes que reciben mirikizumab. Evaluar las enzimas hepáticas según las indicaciones clínicas. Si se observan aumentos de alanina aminotransferasa (ALT) o aspartato aminotransferasa (AST) y se sospecha una lesión hepática asociada al fármaco, suspender mirikizumab hasta que se excluya este diagnóstico.

### Inmunizaciones

Evitar el uso de vacunas elaboradas con microbios vivos en pacientes tratados con mirikizumab. No hay datos disponibles sobre la respuesta a las vacunas elaboradas con o sin microbios vivos.

### **Reacciones adversas:**

### Datos de ensayos clínicos:

<b>Clasificación por órganos y sistemas</b> Término	<b>Muy frecuente</b> ≥ 10 %	<b>Frecuente</b> ≥1% y <10%	<b>Poco frecuente</b> ≥0,1% y <1%
<b>Trastornos generales y afecciones del lugar de administración</b>			
Reacciones en el lugar de la inyección <sup>a</sup>		X	
<b>Trastornos del sistema inmunitario</b>			
Reacción de hipersensibilidad relacionada con la infusión			X
<b>Infecciones e infestaciones.</b>			
Infecciones de las vías respiratorias superiores		X	
<b>Investigaciones</b>			
Aumento de la alanina aminotransferasa			X
Aumento de la aspartato aminotransferasa			X
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>			
Dolor de cabeza		X	
<b>Trastornos cutáneos y del tejido subcutáneo</b>			
Erupción cutánea		X	

<sup>a</sup> Reportado en el estudio de mantenimiento con mirikizumab.

### Inmunogenicidad

A los 12 meses de tratamiento, hasta el 23 % de los pacientes tratados con mirikizumab desarrollaron anticuerpos antifármaco, la mayoría de los cuales eran de título bajo y dieron positivo en las pruebas de actividad neutralizante. Los títulos de anticuerpos más elevados en aproximadamente el 2 % de los sujetos tratados con mirikizumab se asociaron con concentraciones séricas de mirikizumab más bajas y una respuesta clínica reducida.

No se encontró ninguna asociación entre los anticuerpos antimirikizumab y la hipersensibilidad o los eventos relacionados con la inyección.

### **Interacciones:**

#### Terapias concomitantes

En los estudios sobre colitis ulcerativa, el uso concomitante de corticosteroides o inmunomoduladores orales no influyó en la seguridad de mirikizumab.

Los análisis de datos farmacocinéticos poblacionales indicaron que el aclaramiento de mirikizumab no se vio afectado por la administración concomitante de 5-ASAs, corticoesteroides o inmunomoduladores orales (azatioprina, mercaptopurina, tioguanina y metotrexato) en pacientes con colitis ulcerativa

**Vía de administración:** Intravenosa

**Dosificación y Grupo etario:**

Acta No. 11 de 2024 SEMNIMB Primera Parte  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16



### Dosis recomendada

El régimen de dosis de Omvoh® recomendado consta de 2 partes:

Una dosis de inducción de 300 mg de Omvoh® en infusión intravenosa durante al menos 30 minutos en la semana 0, semana 4 y semana 8.

Una dosis de mantenimiento de 200 mg de Omvoh® inyectados por vía subcutánea cada 4 semanas, a partir de la semana 12.

Evalúe a los pacientes después de la dosis de inducción de 12 semanas y, si hay una respuesta terapéutica adecuada, pase a la dosis de mantenimiento. Si los pacientes no presentan una respuesta terapéutica adecuada en la semana 12 de la dosis de inducción, considerar la posibilidad de continuar la dosis con 300 mg de Omvoh® mediante infusión intravenosa en las semanas 12, 16 y 20. Si se consigue un beneficio terapéutico con el tratamiento intravenoso adicional, los pacientes pueden iniciar la dosificación subcutánea de mantenimiento de Omvoh® cada 4 semanas, a partir de la semana 24. Suspender Omvoh® en pacientes que no muestren evidencia de beneficio terapéutico en la semana 24.

Los pacientes con pérdida de respuesta terapéutica durante el tratamiento de mantenimiento pueden recibir 300 mg de Omvoh® mediante infusión intravenosa cada 4 semanas, hasta un total de 3 dosis. Si se consigue un beneficio clínico con este tratamiento intravenoso adicional, los pacientes pueden reanudar la dosis subcutánea de Omvoh® cada 4 semanas.

### Poblaciones específicas

*Edad, sexo, peso, raza, etnia*

El análisis farmacocinético poblacional mostró que la edad, el sexo, el peso o la raza/etnia no tuvieron un efecto significativo en la farmacocinética de mirikizumab.

### Pacientes con insuficiencia renal o hepática

No se han realizado estudios de farmacología clínica específicos para evaluar los efectos de la insuficiencia renal y la insuficiencia hepática en la farmacocinética de mirikizumab.

El análisis farmacocinético poblacional mostró que el aclaramiento de creatinina (rango de 36,2 a 291 mL/min) o la bilirrubina total (rango de 1,5 a 29 µmol/L) no afectaron la farmacocinética de mirikizumab.

### **Condición de venta:**

- Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto versión CDS-20221216 PTC V1.0 (16Mar2023) allegado mediante radicado No. 20231099648
- Información para Prescribir (IPP) CDS-20221216 PTC V1.0 (27Feb2023) allegado mediante radicado No. 20231099648

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante radicado 20231099648 se solicita evaluación farmacológica de molécula nueva con fines de obtención de registro sanitario nuevo para el principio activo mirikizumab en solución inyectable para infusión vial con 300 mg en 15 ml (Omvoh®) en la indicación “tratamiento de pacientes adultos con colitis ulcerativa de moderada a gravemente activa”. Así mismo, solicita declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002, aprobación de inserto CDS-20221216 PTC V1.0 (16Mar2023) e información para prescribir versión CDS-20221216 PTC V1.0 (27Feb2023).

**Como soportes presenta:**

Estudios preclínicos en modelos *in vitro* y animales de experimentación suficientes para la naturaleza del principio activo (anticuerpo monoclonal), que incluyeron estudios de unión a receptor, cinéticos, de actividad farmacológica, inmunogenicidad, toxicidad aguda y subaguda, toxicidad reproductiva, en los que se evidenciaron efectos similares a los de otros anticuerpos anti IL-23, no se identificaron señales de seguridad diferentes a lo conocido para medicamentos con actividad anti IL-23.

Estudios biofarmacéuticos I6T-MC-AMAE (AMAE), I6T-MC-AMAL (AMAL) e I6TMC-AMBW (AMBW), en los cuales no surgieron señales de seguridad adicionales.

Cinco estudios de fase 1 (I6T-MC-AMAA (AMAA) en sujetos sanos y pacientes con psoriasis; I6T-MC-AMAD en sujetos sanos; I6T-MC-AMBD en sujetos sanos; I6T-MC-AMBP (AMBP) de interacción farmacológica en pacientes con psoriasis), en los cuales no surgieron señales de seguridad adicionales.

Estudio NCT NCT02589665 (I6T-MC-AMAC) de fase 2 aleatorizado, doble ciego, paralelo y controlado con placebo, incluyó 249 pacientes con CU activa de moderada a grave quienes fueron asignados aleatoriamente a 4 grupos de tratamiento: (61 mirikizumab IV 600 mg, 62 mirikizumab IV 200 mg EB, 63 mirikizumab IV 50 mg EB, y 63 placebo IV). Con la dosis de 200 mg se demostró eficacia constante en los parámetros clínicos, endoscópicos, histológicos, de resultados comunicados por los pacientes (PRO) y de calidad de vida. No surgieron señales nuevas de seguridad diferentes a las conocidas para fármacos biológicos dirigidos contra la IL-23.

Estudio NCT03518086 (I6T-MC-AMAN/Lucent 1) en curso (finaliza marzo 2024) en sujetos con colitis ulcerativa de moderada a grave estudio de inducción de fase 3, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, paralelo, controlado con placebo de mirikizumab en pacientes con colitis ulcerativa de moderada a gravemente activa que han tenido respuesta inadecuada, pérdida de la respuesta o no han tolerado tratamiento convencional o biológico. En este estudio se distribuyeron de manera aleatoria 1281 para recibir mirikizumab 300 mg IV cada 4 semanas o placebo y completaron el estudio 1205. A las 12 semanas hubo remisión clínica en 24,2% (210/868) de pacientes que recibieron mirikizumab en comparación con 13,3% (39/294) entre los que recibieron placebo. Se encontraron resultados similares en las variables secundarias de eficacia. No surgieron nuevas señales de seguridad.

Estudio NCT03524092 (I6T-MC-AMBG/ Lucent 2) en curso (finaliza diciembre 2024) de fase 3, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de brazos paralelos, que evalúa la seguridad y eficacia de 200 mg de mirikizumab cada 4 semanas (Q4S) con administración subcutánea (SC) en el mantenimiento de la respuesta al tratamiento en la semana 40 (es decir, en la semana 52 de tratamiento continuo con el fármaco del estudio). En este estudio se distribuyeron de manera aleatoria 1177 pacientes, de los cuales completaron el seguimiento 518. En la semana 40 49,9% (182/365) de los que recibieron mirikizumab 200 mg SC /4 semanas mantuvieron remisión clínica versus 25,1% (45/179) entre quienes recibieron placebo. Se encontraron resultados similares en las variables secundarias de eficacia. No surgieron nuevas señales de seguridad.

Estudio NCT03519945 (I6T-MC-AMAP / Lucent 3) *“A Phase 3, Multicenter, Open-Label Extension Study to Evaluate the Long Term Efficacy and Safety of Mirikizumab in Patients With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis LUCENT 3”* . Incluye pacientes con respuesta en estudio LUCENT 1 (NCT02589665) o LUCENT 2 (NCT03524092); se trata de un ensayo de extensión a largo plazo, abierto y en curso, planificado para obtener primeros datos en julio 2026 y finalizar en diciembre 2027.

Con base en lo anterior, la Sala recomienda requerir al interesado para:

- Presentar información con mayor tiempo de seguimiento que permita disminuir la incertidumbre en relación con la duración del mantenimiento del efecto benéfico y posibles efectos adversos que requieren mayor tiempo de observación para su detección, como por ejemplo neoplasias, infecciones oportunistas, depresión, insuficiencia hepática, eventos cardiovasculares mayores (MACE), teniendo en cuenta las 5 muertes que se presentaron entre los pacientes que recibieron mirikizumab en los estudios con CU y las 11 en los estudios de pacientes con psoriasis, 3 de las cuales fueron consideradas como posiblemente relacionadas con mirikizumab (infarto agudo de miocardio (IAM), linfoma, cáncer de colon metastásico).

Acta No. 11 de 2024 SEMNNIMB Primera Parte  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- Presentar evaluaciones integrales del efecto de mirikizumab en la calidad de vida de los pacientes con colitis ulcerosa activa, de moderada a grave, para evidenciar si las diferencias superan la mínima clínicamente importante.
- Justificar el no uso de comparador activo en los estudios clínicos principales.
- Presentar la validación del criterio de remisión utilizado como variable primaria en los estudios que son el soporte clínico principal para la indicación solicitada.
- Justificar la no inclusión de restricción de la indicación a pacientes con respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia al tratamiento convencional o a un tratamiento biológico, ya que estos fueron criterios de inclusión en los estudios clínicos principales.
- Justificar por qué en la información farmacológica, información para prescribir e inserto no se hace referencia a incertidumbre sobre posible incremento de MACE, cáncer, infecciones severas y daño hepático severo.
- En IPP e inserto adicionar en:
  - **Contraindicaciones**
    - Infecciones activas clínicamente importantes (por ejemplo: tuberculosis activa).
  - **RAM**
    - Herpes
    - Artralgia
  - **Advertencia**
    - No se debe iniciar el tratamiento con mirikizumab si tiene una infección activa hasta que la infección desaparezca

Una vez revisado el PGR versión 2.0. para el producto Omvoh, se solicita: Allegar los cuestionarios específicos de reacciones adversas en idioma español Justificar por qué no se contemplaron los riesgos "embolia pulmonar" y "trombosis venosa profunda" dentro del perfil de seguridad

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

### 3.1.2.3 OMVOH® 100mg/mL

Expediente : 20252934  
Radicado : 20231099787  
Fecha : 18/04/2023  
Interesado : ELI LILLY INTERAMERICA INC

**Composición:** Cada vial contiene 100 mg/mL de mirikizumab

**Forma farmacéutica:** Solución Inyectable

**Indicaciones:** Omvoh® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con colitis ulcerativa de moderada a gravemente activa.

**Contraindicaciones:** Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

#### **Precauciones y advertencias:**

##### Reacciones graves de hipersensibilidad

Pueden producirse reacciones de hipersensibilidad graves, incluida la anafilaxia, con la administración de mirikizumab. Si se presenta una reacción de hipersensibilidad grave, suspender mirikizumab de inmediato e iniciar el tratamiento adecuado.

##### Infecciones

Mirikizumab puede aumentar el riesgo de infección. El tratamiento con mirikizumab no debe iniciarse en pacientes con una infección activa clínicamente importante hasta que la infección se resuelva o se trate de manera adecuada. Tener en cuenta los riesgos y beneficios del tratamiento antes de iniciar el uso de mirikizumab en pacientes con una infección crónica o antecedentes de infección recurrente. En caso de presentar signos o síntomas clínicamente importantes de infección crónica o aguda, indicar a los pacientes acudir al médico. Si se desarrolla una infección grave, considerar la suspensión de mirikizumab hasta que la infección se resuelva.

Mirikizumab no debe administrarse a pacientes con tuberculosis activa (TB). Considerar el tratamiento anti-TB antes de iniciar mirikizumab en pacientes con TB latente.

##### Elevación de las enzimas hepáticas

Se han notificado elevaciones de las aminotransferasas en pacientes que reciben mirikizumab. Evaluar las enzimas hepáticas según las indicaciones clínicas. Si se observan aumentos de alanina aminotransferasa (ALT) o aspartato aminotransferasa (AST) y se sospecha una lesión hepática asociada al fármaco, suspender mirikizumab hasta que se excluya este diagnóstico.

##### Inmunizaciones

Acta No. 11 de 2024 SEMNIMB Primera Parte  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Evitar el uso de vacunas elaboradas con microbios vivos en pacientes tratados con mirikizumab. No hay datos disponibles sobre la respuesta a las vacunas elaboradas con o sin microbios vivos.

### Reacciones adversas:

#### Datos de ensayos clínicos:

Clasificación por órganos y sistemas Término	Muy frecuente ≥ 10 %	Frecuente ≥1% y <10%	Poco frecuente ≥0,1% y <1%
<b>Trastornos generales y afecciones del lugar de administración</b>			
Reacciones en el lugar de la inyección <sup>a</sup>		X	
<b>Trastornos del sistema inmunitario</b>			
Reacción de hipersensibilidad relacionada con la infusión			X
<b>Infecciones e infestaciones.</b>			
Infecciones de las vías respiratorias superiores		X	
<b>Investigaciones</b>			
Aumento de la alanina aminotransferasa			X
Aumento de la aspartato aminotransferasa			X
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>			
Dolor de cabeza		X	
<b>Trastornos cutáneos y del tejido subcutáneo</b>			
Erupción cutánea		X	

<sup>a</sup> Reportado en el estudio de mantenimiento con mirikizumab.

#### Inmunogenicidad

A los 12 meses de tratamiento, hasta el 23% de los pacientes tratados con mirikizumab desarrollaron anticuerpos antifármaco, la mayoría de los cuales eran de título bajo y dieron positivo en las pruebas de actividad neutralizante. Los títulos de anticuerpos más elevados en aproximadamente el 2 % de los sujetos tratados con mirikizumab se asociaron con concentraciones séricas de mirikizumab más bajas y una respuesta clínica reducida.

No se encontró ninguna asociación entre los anticuerpos antimirikizumab y la hipersensibilidad o los eventos relacionados con la inyección.

#### **Interacciones:**

##### Terapias concomitantes

En los estudios sobre colitis ulcerativa, el uso concomitante de corticosteroides o inmunomoduladores orales no influyó en la seguridad de mirikizumab.

Los análisis de datos farmacocinéticos poblacionales indicaron que el aclaramiento de mirikizumab no se vio afectado por la administración concomitante de 5-ASAs,

corticoesteroides o inmunomoduladores orales (azatioprina, mercaptopurina, tioguanina y metotrexato) en pacientes con colitis ulcerativa

**Vía de administración:** Subcutánea

**Dosificación y Grupo etario:**

Dosis recomendada

El régimen de dosis de Omvoh® recomendado consta de 2 partes:

Una dosis de inducción de 300 mg de Omvoh® en infusión intravenosa durante al menos 30 minutos en la semana 0, semana 4 y semana 8.

Una dosis de mantenimiento de 200 mg de Omvoh® inyectados por vía subcutánea cada 4 semanas, a partir de la semana 12.

Evalúe a los pacientes después de la dosis de inducción de 12 semanas y, si hay una respuesta terapéutica adecuada, pase a la dosis de mantenimiento. Si los pacientes no presentan una respuesta terapéutica adecuada en la semana 12 de la dosis de inducción, considerar la posibilidad de continuar la dosis con 300 mg de Omvoh® mediante infusión intravenosa en las semanas 12, 16 y 20. Si se consigue un beneficio terapéutico con el tratamiento intravenoso adicional, los pacientes pueden iniciar la dosificación subcutánea de mantenimiento de Omvoh® cada 4 semanas, a partir de la semana 24. Suspender Omvoh® en pacientes que no muestren evidencia de beneficio terapéutico en la semana 24.

Los pacientes con pérdida de respuesta terapéutica durante el tratamiento de mantenimiento pueden recibir 300 mg de Omvoh® mediante infusión intravenosa cada 4 semanas, hasta un total de 3 dosis. Si se consigue un beneficio clínico con este tratamiento intravenoso adicional, los pacientes pueden reanudar la dosis subcutánea de Omvoh® cada 4 semanas.

**Poblaciones específicas**

*Edad, sexo, peso, raza, etnia*

El análisis farmacocinético poblacional mostró que la edad, el sexo, el peso o la raza/etnia no tuvieron un efecto significativo en la farmacocinética de mirikizumab.

**Pacientes con insuficiencia renal o hepática**

No se han realizado estudios de farmacología clínica específicos para evaluar los efectos de la insuficiencia renal y la insuficiencia hepática en la farmacocinética de mirikizumab.

El análisis farmacocinético poblacional mostró que el aclaramiento de creatinina (rango de 36,2 a 291 mL/min) o la bilirrubina total (rango de 1,5 a 29 µmol/L) no afectaron la farmacocinética de mirikizumab.

**Condición de venta**

- Venta con fórmula médica

Acta No. 11 de 2024 SEMNNIMB Primera Parte  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto versión CDS-20221216 PTC V1.0 (16Mar2023) allegado mediante radicado No. 20231099787
- Información para Prescribir (IPP) CDS-20221216 PTC V1.0 (27Feb2023) allegado mediante radicado No. 20231099787
- Instructivo de uso versión CDL 20220316 Pluma PTC V1.0 (01Mar23) y CDL 20220316 Jeringa PTCV1.0 (01Mar23) allegados mediante radicado No. 20231099787

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante radicado 20231099787 se solicita evaluación farmacológica de molécula nueva con fines de obtención de registro sanitario nuevo para el principio activo mirikizumab en solución inyectable 100 mg/ml con (Omvo®) en la indicación “tratamiento de pacientes adultos con colitis ulcerativa de moderada a gravemente activa”. Así mismo, solicita declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002, aprobación de inserto CDS-20221216 PTC V1.0 (16Mar2023) e información para prescribir versión CDS-20221216 PTC V1.0 (27Feb2023).

Dado que en la solicitud se presenta la misma información y soporte que los presentados bajo radicado 20231099648, pero con diferente concentración para el principio activo mirikizumab, aplica el mismo concepto, al cual la Sala remite al interesado.



### 3.4. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES

#### 3.4.1 Medicamentos de Síntesis

##### 3.4.1.1 PROVERA 5 MG TABLETAS

Expediente : 21776  
Radicado : 20231082549  
Fecha : 31/03/2023  
Interesado : PFIZER S.A.S.

**Composición:** Cada tableta contiene 5 mg de Medroxiprogesterona Acetato

**Forma farmacéutica:** Tableta

**Indicaciones (Del Registro):** Hemorragia disfuncional y terapia de suplencia hormonal.

**Contraindicaciones (Del Registro):**

El AMP está contraindicado en pacientes con las siguientes condiciones:

Embarazo diagnosticado o sospechado.  
Sangrado vaginal, del tracto gastrointestinal o urinario no diagnosticado.  
Disfunción hepática severa.  
Tromboembolismo, enfermedad tromboembólica activa previa y actual.  
Conocida hipersensibilidad al AMP o a cualquier componente del medicamento.  
Enfermedad ósea metabólica.  
Pacientes con historia de enfermedad cerebrovascular.  
Puede causar amenorreas prolongadas y sangrado intermenstrual severo.

Contraindicaciones adicionales para un uso específico anticoncepción/ginecología: cáncer de mama conocido o sospechado.

Advertencias y precauciones:

*Generales*

Se debe investigar durante la terapia con AMP la aparición de eventos de sangrado vaginal inesperados. El AMP puede causar cierto grado de retención de fluidos, por lo tanto, se debe tener cautela al momento de tratar cualquier paciente con una condición médica pre-existente que pueda ser afectada adversamente por la retención de fluidos. Las pacientes con un historial de tratamiento de la depresión clínica deben ser evaluadas cuidadosamente mientras reciben una terapia con AMP.

Algunas pacientes que reciben AMP pueden mostrar una reducción en la tolerancia a la glucosa. Las pacientes diabéticas deberán ser cuidadosamente observadas mientras reciben esta clase de terapia. Se debe informar al patólogo (laboratorio) acerca del uso de AMP cuando se envíen muestras de tejido endometrial o endocervical para su examen.

Se debe informar al médico/laboratorio de que el uso de AMP puede disminuir los niveles de los siguientes indicadores biológicos endocrinos:

- a. Esteroides en plasma u orina (p.ej., cortisol, estrógeno, pregnandiol, progesterona, testosterona)
- b. Gonadotrofinas en plasma u orina (p.ej., lh y fsh)
- c. Globulina ligadora de hormonas sexuales sin previo examen de la situación, esta medicación no se deberá volver a administrar en caso de que se presente una repentina pérdida parcial o completa de la visión o una súbita aparición de proptosis, diplopía, o migraña. Si el examen revela el desarrollo de papiledema o lesiones retinales vasculares, esta medicación se deberá suspender de manera indefinida.

Si bien el AMP no se ha asociado de manera causal con la inducción de trastornos trombóticos o tromboembólicos, sin embargo, no se recomienda el uso de AMP en pacientes con antecedentes de tromboembolismo venoso (tev).

Se recomienda suspender el uso de AMP en pacientes que presentan TEV mientras están en terapia con AMP.

#### Advertencias y precauciones adicionales válidas para un uso o formulación específicos anticoncepción / endometriosis

- Formulaciones inyectables pérdida de la densidad mineral ósea (DMO) el uso de la inyección de ampd reduce los niveles de estrógenos séricos y está asociado con una pérdida estadísticamente significativa de DMO en razón a que el metabolismo óseo se acomoda a un nivel de estrógenos más bajo.

La pérdida de masa ósea puede ser mayor cuanto más se prolongue el uso y puede no ser completamente reversible en algunas mujeres.

Se desconoce si el uso de la inyección de ampd durante la adolescencia y la adultez temprana, un periodo crítico de crecimiento óseo, reducirá la masa ósea pico. Tanto en mujeres adultas como en mujeres adolescentes, la disminución de la DMO durante el tratamiento parece ser sustancialmente reversible después de suspender la inyección de AMPd y de que aumenta la producción de los estrógenos ováricos.

Después de interrumpir la inyección de depo-provera en adolescentes, la recuperación completa del DMO promedio requirió 1 año en la columna lumbar, 4,6 años en toda la cadera y 3,4 años en el cuello femoral.

En adultos, se observó la DMO durante un periodo de 2 años después de interrumpir la inyección ampd y se observó una recuperación parcial de la DMO promedio hacia el valor inicial en la toda la cadera, el cuello femoral y la columna lumbar.

Un gran estudio observacional de usuarias de anticonceptivos mostró que el uso de la inyección depo-provera no tiene efecto en el riesgo de una mujer de fracturas por osteoporosis o no osteoporosis.

- Cambio de DMO en mujeres adultas después de seis meses de tratamiento por endometriosis. Se deberá considerar el uso de otros métodos anticonceptivos o tratamientos endometriales al momento de analizar la relación riesgo/beneficio del empleo de la inyección de ampd en mujeres con factores de riesgo osteoporóticos tales como: uso crónico de alcohol y/o tabaco.

-Uso crónico de medicamentos que pueden reducir la masa ósea, por ejemplo, anticonvulsivos o los corticosteroides. Bajo índice de masa corporal o desorden alimenticio, por ejemplo, anorexia nerviosa o bulimia. Enfermedad del metabolismo óseo.

#### Antecedentes familiares significativos de osteoporosis

Se recomienda para todas las pacientes la ingesta adecuada de calcio y vitamina D.

#### Anticoncepción

La mayoría de las mujeres que usan la suspensión inyectable de ampd experimentan un trastorno en sus patrones de sangrado menstrual (p.ej., sangrado/manchado irregular o impredecible, sangrado rara vez hemorragia profusa o continua).

A medida que las mujeres continúen usando la suspensión inyectable de ampd, experimentarán menos sangrado irregular y más amenorrea. La vigilancia de casos y controles a largo plazo de las usuarias de la suspensión inyectable de ampd reveló un ligero o nulo incremento en el riesgo global de cáncer de mama. Y ningún aumento en el riesgo global de cáncer ovárico, hepático, o cervical, como también un efecto protector prolongado de reducción en el riesgo de cáncer endometrial.

La suspensión inyectable de ampd posee un efecto anticonceptivo prolongado. Luego de la última inyección, la mediana del tiempo en que pueden llegar a concebir nuevamente las mujeres es de 10 meses, con un rango de 4 - 31 meses, un tiempo que no guarda ninguna relación con la duración del uso.

Existe en las mujeres la tendencia a aumentar de peso mientras siguen una terapia con ampd. En caso de que se desarrolle ictericia, se deberá considerar la medida de no volver a administrar el medicamento.

#### Infecciones de transmisión sexual

Las mujeres deben recibir información en el sentido que la suspensión inyectable de ampd no protege contra las infecciones de transmisión sexual (ITS) incluyendo infección por VIH (SIDA).

Igualmente, el ampd es una inyección estéril, y usada de la manera indicada, no las expone a infecciones de transmisión sexual. Las prácticas sexuales más seguras

incluyendo el uso correcto y consistente de condones reducen la transmisión de ITS a través del contacto sexual, incluyendo VIH.

Los beneficios de las opciones anticonceptivas y sus riesgos deben ser evaluados individualmente para cada mujer.

#### Ginecología tratamiento de los síntomas vasomotores de la menopausia

Oposición de los efectos endometriales de los estrógenos en mujeres menopáusicas que están siendo tratadas con estrógenos (terapia hormonal) - todas las formulaciones: no se estudiaron otras dosis de estrógenos conjugados orales con acetato de medroxiprogesterona, y otras combinaciones y formas de dosificación de la terapia hormonal (TH) en el estudio women's health initiative (WHI) y en ausencia de datos comparables, se deberá suponer que estos riesgos son similares.

#### Cáncer de mama

Se ha informado que el uso de la combinación de estrógenos orales/progesterona en mujeres posmenopáusicas aumenta el riesgo de cáncer de mama. Los resultados de un estudio aleatorizado controlado con placebo, el estudio WHI, y estudios epidemiológicos hablan de un aumento del riesgo de cáncer de mama en mujeres que toman estrógenos/progesterona en combinación para TH durante varios años.

En el estudio WHI con estrógenos equinos conjugados (ECE) más AMP y en estudios observacionales, el exceso de riesgo aumentó con la duración del uso. También se ha informado que el uso de estrógenos más progestágenos se traduce en un aumento de las mamografías anormales que exige mayor evaluación. En varios estudios epidemiológicos no se encontró un aumento general del riesgo de cáncer de mama entre las usuarias de progestágenos inyectables de depósito en comparación con no usuarias.

Sin embargo, se encontró un aumento del riesgo relativo (p.ej. 2,0 en un estudio) entre las mujeres que actualmente usaban progestágenos inyectables de depósito o los habían usado sólo unos pocos años antes. No es posible inferir de estos datos si este aumento del diagnóstico de cáncer de mama entre usuarias actuales se debe a un aumento de la vigilancia entre las usuarias actuales, los efectos biológicos de los progestágenos inyectables, o una combinación de razones.

#### *Trastornos cardiovasculares*

Los estrógenos con o sin progestágenos no se deben usar para la prevención de la enfermedad cardiovascular. Varios estudios aleatorizados prospectivos sobre los efectos de largo plazo, de un régimen combinado de estrógenos/progesterona en mujeres posmenopáusicas han informado de un aumento del riesgo de eventos cardiovasculares como infarto de miocardio, enfermedad coronaria, accidente cerebrovascular (ACV) y tromboembolismo venoso (TEV).

#### Enfermedad coronaria

No hay evidencia proveniente de estudios aleatorizados controlados de un beneficio cardiovascular con el uso continuo de terapia combinada de estrógenos conjugados y acetato de medroxiprogesterona (AMP).

Dos grandes estudios clínicos [WHI CEE/AMP y heart and estrogen/progestin replacement study (HERS)] mostraron un posible aumento del riesgo de morbilidad cardiovascular en el primer año de uso y ningún beneficio general.

En el estudio WHI CEE/AMP se observó un aumento del riesgo de eventos de enfermedad coronaria (CHD) (definidos como infarto de miocardio no mortal y muerte de causa coronaria) en mujeres que recibieron cee/amp comparadas con las mujeres que recibieron placebo (37 frente a 30 por 10.000 personas años). El aumento del riesgo de tev se observó en el año uno y persistió durante el periodo de observación.

#### Accidente cerebrovascular (ACV)

En el estudio WHI CEE/AMP se observó un aumento del riesgo de ACV en mujeres que recibieron CEE/AMP comparadas con las mujeres que recibieron placebo (29 frente a 21 por 10.000 personas-años). El aumento del riesgo se observó en el año uno y persistió durante todo el periodo de observación.

#### Tromboembolismo venoso/embolismo pulmonar

La TH se asocia con un aumento del riesgo relativo de tromboembolismo venoso (TEV), es decir, trombosis venosa profunda o embolismo pulmonar. En el estudio WHI CEE/AMP se observó una tasa del doble de TEV, incluido trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar, en mujeres que recibieron cee/amp comparadas con las mujeres que recibieron placebo.

El aumento en el riesgo se observó en el año uno y persistió durante todo el periodo de observación.

#### Demencia

El estudio WOMEN'S HEALTH INITIATIVE MEMORY (WHIMS) (véase la sección 5.1, propiedades farmacodinámicas, estudios clínicos), un estudio auxiliar del WHI CEE/AMP informó un aumento del riesgo de probable demencia en mujeres posmenopáusicas mayores de 65 años de edad.

Además, la terapia con CEE/AMP no previno el deterioro cognitivo leve (DCL) en estas mujeres. No se recomienda el uso de la terapia hormonal (TH) para prevenir la demencia o el dcl en mujeres mayores de 65 años.

#### Cáncer de ovario

El uso actual de estrógenos solos o estrógenos con progestágenos en mujeres posmenopáusicas durante cinco o más años ha sido asociado con un aumento del riesgo de cáncer de ovario en algunos estudios epidemiológicos.

Las usuarias previas de estrógenos solos o estrógenos con progestágenos no tuvieron un mayor riesgo de cáncer de ovario.

Otros estudios no mostraron una asociación significativa. El estudio WHI CEE/AMP informó que los estrógenos con progestágenos aumentaron el riesgo de cáncer de ovario, pero este riesgo no fue estadísticamente significativo.

En un estudio las mujeres que usaron TRH tuvieron un aumento del riesgo de cáncer de ovario de desenlace mortal.

Recomendaciones sobre el examen físico y los antecedentes familiares antes de iniciar cualquier terapia de reemplazo hormonal se deberá contar con una historia médica y familiar completa de la paciente.

Los exámenes físicos pretratamiento y los exámenes periódicos deberán incluir referencias especiales sobre la presión sanguínea, los senos, el abdomen, y los órganos pélvicos, incluyendo los resultados de una citología cervical.

### *Ginecología*

- Formulaciones inyectables se pueden esperar períodos de anovulación prolongados junto con amenorrea y/o patrones menstruales erráticos luego de la administración de ya sea una dosis única o de múltiples dosis inyectables de amp.

-Formulaciones orales y formulaciones parenterales de dosis altas (por ejemplo uso en oncología en mujeres premenopáusicas) reducción de la densidad mineral ósea no existen estudios de los efectos del amp de administración oral ni de las dosis altas (p.ej., específicas para uso oncológico) de AMP parenteral sobre la densidad mineral ósea (DMO).

Una evaluación de la DMO puede ser apropiada en algunas pacientes que usan AMP a largo plazo.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de interacciones
- IPP Versión CDSv24.0\_01Nov2019\_v4 de fecha 01 de Noviembre de 2019 allegado mediante radicado 20231082549

### **Nuevas Indicaciones:**

- Tratamiento de la endometriosis
- **Tratamiento de síntomas vasomotores en la menopausia**
- Tratamiento de **sangrado uterino anormal (anovulatorio)**
- Oposición de efectos endometriales de los estrógenos en mujeres menopáusicas que están siendo tratadas con estrógenos (terapia hormonal [TH]).

### **Nueva modificación de dosificación y grupo etario**

#### Posología y método de administración

*Ginecología:* El uso de terapia combinada con estrógenos/progesterona en mujeres posmenopáusicas se debe limitar a la mínima dosis efectiva y la más corta duración **de acuerdo** con las metas del tratamiento y los riesgos para cada mujer, y se debe evaluar periódicamente (**véase la Sección 4.4 – Advertencias y precauciones especiales para su uso**).

Se recomienda realizar chequeos médicos periódicos adaptados en frecuencia y naturaleza a cada mujer (Véase la Sección 4.4 – **Advertencias y precauciones especiales para su uso**).

A menos que exista un diagnóstico previo de endometriosis, no se recomienda agregar un progestágeno en una mujer que no tenga un útero intacto.

#### *Endometriosis*

- 10 mg de AMP por vía oral tres veces al día durante 90 días consecutivos, iniciando el primer día del ciclo menstrual.

#### **Síntomas vasomotores en la menopausia**

**10 a 20 mg de AMP al día suministrados de manera continua.**

#### **Sangrado Uterino Anormal (Anovulatorio)**

- AMP oral 2,5 a 10 mg al día durante 5 a 10 días por 2 a 3 ciclos y luego suspender para ver si la disfunción ha cedido. Si se presenta hemorragia por un endometrio proliferativo deficiente, se deberán usar estrógenos concomitantes con la terapia con AMP.

*Oposición de los efectos endometriales de los estrógenos en mujeres menopáusicas que están siendo tratadas con estrógenos (Terapia Hormonal [TH])*

En las mujeres que toman 0,625 mg de estrógenos conjugados o una dosis diaria equivalente de otro estrógeno, el AMP se puede dar en uno de dos regímenes:

- Régimen continuo de AMP – AMP Oral 2,5 a 5,0 mg al día.
- Régimen secuencial de AMP - AMP Oral 5 a 10 mg al día durante 10 a 14 días consecutivos de un ciclo de 28 días o mensual.

### *Insuficiencia Hepática*

No se han hecho estudios clínicos para evaluar el efecto de la enfermedad hepática en la farmacocinética del AMP. Sin embargo, el AMP se elimina casi exclusivamente por el metabolismo hepático y las hormonas esteroideas se pueden metabolizar deficientemente en pacientes con insuficiencia hepática grave, (véase la Sección 4.3 - Contraindicaciones).

### *Insuficiencia Renal*

No se han hecho estudios clínicos para evaluar el efecto de la enfermedad renal en la farmacocinética del AMP. Sin embargo, dado que el AMP se elimina casi exclusivamente por metabolismo hepático, no se deben necesitar ajustes de la dosificación en mujeres que tienen insuficiencia renal.

## **Nueva Modificación de contraindicaciones**

El AMP está contraindicado en pacientes con las siguientes condiciones:

- Embarazo diagnosticado o sospechado
- Sangrado vaginal no diagnosticado
- Disfunción hepática severa
- Conocida hipersensibilidad al AMP o a cualquier componente del medicamento.
- Cáncer de mama conocido o sospechado

## **Nueva Modificación de Precauciones o advertencias**

### *Advertencias y precauciones especiales para su uso*

#### *Generales*

- Se debe investigar durante la terapia con AMP la aparición de eventos de sangrado vaginal inesperados.
- El AMP puede causar cierto grado de retención de fluidos, por lo tanto, se debe tener cautela al momento de tratar cualquier paciente con una condición médica preexistente que pueda ser afectada adversamente por la retención de fluidos.
- Las pacientes con un historial de tratamiento de la depresión clínica deben ser evaluadas cuidadosamente mientras reciben una terapia con AMP.
- Algunas pacientes que reciben AMP pueden mostrar una reducción en la tolerancia a la glucosa. Las pacientes diabéticas deberán ser cuidadosamente observadas mientras reciben esta clase de terapia.
- Se debe informar al patólogo (laboratorio) acerca del uso de AMP cuando se envíen muestras de tejido endometrial o endocervical para su examen.
- Se debe informar al médico/laboratorio de que el uso de AMP puede disminuir los niveles de los siguientes indicadores biológicos endocrinos:

a) Esteroides en plasma u orina (p.ej., cortisol, estrógeno, pregnandiol, progesterona, testosterona)



- b) Gonadotrofinas en plasma u orina (p.ej., **hormona luteinizante (LH)** y hormona **folículo estimulante (FSH)**)
- c) Globulina ligadora de hormonas sexuales

- Sin previo examen de la situación, esta medicación no se deberá volver a administrar en caso de que se presente una repentina pérdida parcial o completa de la visión o una súbita aparición de proptosis, diplopía, o migraña. Si el examen revela el desarrollo de papiledema o lesiones retinales vasculares, esta medicación se deberá suspender de manera indefinida.

- **El AMP** no se ha asociado de manera causal con la inducción de trastornos trombóticos o tromboembólicos, sin embargo, no se recomienda el uso de AMP en pacientes con antecedentes de tromboembolismo venoso (TEV). Se recomienda suspender el uso de AMP en pacientes que presentan TEV mientras están en terapia con AMP.

#### *Advertencias y Precauciones Adicionales Válidas para un Uso o Formulación Específicos*

##### *Ginecología*

##### Tratamiento de síntomas vasomotores en la menopausia / Oposición de efectos endometriales de los estrógenos en mujeres menopáusicas que están siendo tratadas con estrógenos (Terapia hormonal):

No se estudiaron otras dosis de estrógenos conjugados orales con acetato de medroxiprogesterona, **ni** otras combinaciones y formas de dosificación de la Terapia Hormonal (TH) en el estudio Women's Health Initiative (WHI) (véase la Sección 5.1 – Propiedades farmacodinámicas, Estudios clínicos, Estudio Women's Health Initiative) y en ausencia de datos comparables, se deberá suponer que estos riesgos son similares.

##### *Cáncer de Mama*

Se ha informado que el uso de la combinación de estrógenos orales/progesterona en mujeres posmenopáusicas aumenta el riesgo de cáncer de mama. Los resultados de un estudio aleatorizado controlado con placebo, el estudio WHI, y estudios epidemiológicos (**véase la Sección 5.1 - Propiedades farmacodinámicas, Estudios clínicos) han informado** de un aumento del riesgo de cáncer de mama en mujeres que toman estrógenos/progesterona en combinación para TH durante varios años. En el estudio WHI con estrógenos equinos conjugados (**CEE**) más AMP y en estudios observacionales, el exceso de riesgo aumentó con la duración del uso (**véase la Sección 4.2 - Posología y método de Administración**). También se ha informado que el uso de estrógenos más progestágenos se traduce en un aumento de las mamografías anormales que exige mayor evaluación.

##### *Trastornos Cardiovasculares*

Los estrógenos con o sin progestágenos no se deben usar para la prevención de la enfermedad cardiovascular. Varios estudios aleatorizados prospectivos sobre los efectos

de largo plazo (véase la Sección 4.2 – Posología y método de administración), de un régimen combinado de estrógenos/progesterona en mujeres posmenopáusicas han informado de un aumento del riesgo de eventos cardiovasculares como infarto de miocardio, enfermedad coronaria, accidente cerebrovascular (ACV) y tromboembolismo venoso (TEV).

• Enfermedad Coronaria

No hay evidencia proveniente de estudios aleatorizados controlados de un beneficio cardiovascular con el uso continuo de terapia combinada de estrógenos conjugados y acetato de medroxiprogesterona (AMP). Dos grandes estudios clínicos [WHI CEE/AMP y Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) (véase la Sección 5.1 – **Propiedades farmacodinámicas, Estudios clínicos**)] mostraron un posible aumento del riesgo de morbilidad cardiovascular en el primer año de uso y ningún beneficio general.

En el estudio WHI CEE/AMP se observó un aumento del riesgo de eventos de enfermedad coronaria (CHD, **por sus siglas en inglés**) (definidos como infarto de miocardio no mortal y muerte de causa coronaria) en mujeres que recibieron CEE/AMP comparadas con las mujeres que recibieron placebo (37 frente a 30 por 10.000 personas-años). El aumento del riesgo de TEV se observó en el año uno y persistió durante el periodo de observación (véase la Sección 4.2 – **Posología y método de administración**).

• Accidente Cerebrovascular (ACV)

En el estudio WHI CEE/AMP se observó un aumento del riesgo de ACV en mujeres que recibieron CEE/AMP comparadas con las mujeres que recibieron placebo (29 frente a 21 por 10.000 personas-años). El aumento del riesgo se observó en el año uno y persistió durante todo el periodo de observación (véase la Sección 4.2 – **Posología y método de administración**).

• Tromboembolismo venoso/Embolismo pulmonar

La TH se asocia con un aumento del riesgo relativo de tromboembolismo venoso (TEV), es decir, trombosis venosa profunda o embolismo pulmonar. En el estudio WHI CEE/AMP se observó una tasa del doble de TEV, incluido trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar, en mujeres que recibieron CEE/AMP comparadas con las mujeres que recibieron placebo. El aumento en el riesgo se observó en el año uno y persistió durante todo el periodo de observación (véase la Sección 4.4 - Advertencias y precauciones especiales para su uso).

*Demencia*

En el estudio Women's Health Initiative Memory (WHIMS) (véase la Sección 5.1 - **Propiedades farmacodinámicas, Estudios clínicos**), un estudio auxiliar del WHI, el CEE/AMP informó un aumento del riesgo de probable demencia en mujeres posmenopáusicas de 65 años de edad **o mayores**. Además, la terapia con CEE/AMP no previno el deterioro cognitivo leve (DCL) en estas mujeres. No se recomienda el uso de la terapia hormonal (TH) para prevenir la demencia o el DCL en mujeres de 65 años **o mayores**.

### *Cáncer de Ovario*

El uso actual de estrógenos solos o estrógenos con progestágenos en mujeres posmenopáusicas durante cinco o más años ha sido asociado con un aumento del riesgo de cáncer de ovario en algunos estudios epidemiológicos. Las usuarias previas de estrógenos solos o estrógenos con progestágenos no tuvieron un mayor riesgo de cáncer de ovario. Otros estudios no mostraron una asociación significativa. El estudio WHI CEE/AMP informó que los estrógenos con progestágenos aumentaron el riesgo de cáncer de ovario, pero este riesgo no fue estadísticamente significativo. En un estudio las mujeres que usaron TRH tuvieron un aumento del riesgo de cáncer de ovario **con** desenlace mortal.

### Recomendaciones sobre el Examen Físico y los Antecedentes Familiares

Antes de iniciar cualquier terapia de reemplazo hormonal se deberá contar con una historia médica y familiar completa de la paciente. Los exámenes físicos pretratamiento y los exámenes periódicos deberán incluir referencias especiales sobre la presión sanguínea, los senos, el abdomen, y los órganos pélvicos, incluyendo los resultados de una citología cervical.

### Reducción de la Densidad Mineral Ósea

No existen estudios de los efectos del AMP de administración oral (p.ej., específicas para uso oncológico) sobre la densidad mineral ósea (DMO). Una evaluación de la DMO puede ser apropiada en algunas pacientes que usan AMP a largo plazo (véase arriba– **Pérdida de la densidad mineral ósea**).

### Nueva Modificación de Interacciones

#### *Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción*

La administración concomitante de aminoglutetimida y altas dosis de AMP **oral** puede conducir a una caída significativa de las concentraciones séricas del acetato de medroxiprogesterona. Se deberá advertir a las pacientes que utilicen altas dosis de AMP **oral** sobre la posibilidad de una disminución en la eficacia del AMP ante el uso de aminoglutetimida.

El acetato de medroxiprogesterona (AMP) se metaboliza in vitro principalmente mediante hidroxilación vía el CYP3A4. No se han llevado a cabo estudios de interacción medicamentosa específica que evalúen los efectos clínicos con inductores o inhibidores del CYP3A4 sobre el AMP, por lo tanto, se desconocen los efectos clínicos de los inductores o inhibidores del CYP3A4

**CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante radicado 20231082549 solicita para el producto (PROVERA 5 MG TABLETAS®) principio activo medroxiprogesterona acetato 5 mg modificación de indicaciones, dosificación/grupo etario, contraindicaciones, precauciones o**

advertencia, interacciones y aprobación de IPP versión CDSv24.0\_01Nov2019\_v4 de fecha 01 de Noviembre de 2019 allegados mediante radicado 20231082549.

La Sala considera que las indicaciones son:

#### Nuevas Indicaciones:

- Tratamiento de la endometriosis
- Amenorrea secundaria, siempre que previamente se haya descartado la posibilidad de embarazo.
- Tratamiento de sangrado uterino anormal debido a imbalance hormonal en ausencia de patología orgánica
- Oposición de efectos endometriales de los estrógenos en mujeres menopáusicas no histerectomizadas que están siendo tratadas con estrógenos (terapia hormonal [TH]).

Adicionalmente, recomienda aprobar los siguientes puntos así:

#### Nueva modificación de dosificación y grupo etario

##### Posología y método de administración

**Ginecología:** El uso de terapia combinada con estrógenos/progesterona en mujeres posmenopáusicas se debe limitar a la mínima dosis efectiva y la más corta duración de acuerdo con las metas del tratamiento y los riesgos para cada mujer, y se debe evaluar periódicamente (véase la Sección 4.4 – Advertencias y precauciones especiales para su uso).

Se recomienda realizar chequeos médicos periódicos adaptados en frecuencia y naturaleza a cada mujer (Véase la Sección 4.4 – Advertencias y precauciones especiales para su uso).

A menos que exista un diagnóstico previo de endometriosis, no se recomienda agregar un progestágeno en una mujer que no tenga un útero intacto.

##### **Endometriosis**

- 10 mg de AMP por vía oral tres veces al día durante 90 días consecutivos, iniciando el primer día del ciclo menstrual.

Tratamiento de sangrado uterino anormal debido a imbalance hormonal en ausencia de patología orgánica

- AMP oral 2,5 a 10 mg al día durante 5 a 10 días por 2 a 3 ciclos y luego suspender para ver si la disfunción ha cedido. Si se presenta hemorragia por un endometrio proliferativo deficiente, se deberán usar estrógenos concomitantes con la terapia con AMP.

Oposición de efectos endometriales de los estrógenos en mujeres menopáusicas no hysterectomizadas que están siendo tratadas con estrógenos (terapia hormonal [TH]). En las mujeres que toman 0,625 mg de estrógenos conjugados o una dosis diaria equivalente de otro estrógeno, el AMP se puede dar en uno de dos regímenes:

- Régimen continuo de AMP – AMP Oral 2,5 a 5,0 mg al día.
- Régimen secuencial de AMP - AMP Oral 5 a 10 mg al día durante 10 a 14 días consecutivos de un ciclo de 28 días o mensual.

#### ***Insuficiencia Hepática***

No se han hecho estudios clínicos para evaluar el efecto de la enfermedad hepática en la farmacocinética del AMP. Sin embargo, el AMP se elimina casi exclusivamente por el metabolismo hepático y las hormonas esteroideas se pueden metabolizar deficientemente en pacientes con insuficiencia hepática grave, (véase la Sección 4.3 - Contraindicaciones).

#### ***Insuficiencia Renal***

No se han hecho estudios clínicos para evaluar el efecto de la enfermedad renal en la farmacocinética del AMP. Sin embargo, dado que el AMP se elimina casi exclusivamente por metabolismo hepático, no se deben necesitar ajustes de la dosificación en mujeres que tienen insuficiencia renal.

#### **Nueva Modificación de contraindicaciones**

El AMP está contraindicado en pacientes con las siguientes condiciones:

- Embarazo diagnosticado o sospechado
- Sangrado vaginal no diagnosticado
- Disfunción hepática severa
- Conocida hipersensibilidad al AMP o a cualquier componente del medicamento.
- Cáncer de mama conocido o sospechado

#### **Nueva Modificación de Precauciones o advertencias**

##### ***Advertencias y precauciones especiales para su uso***

##### ***Generales***

- Se debe investigar durante la terapia con AMP la aparición de eventos de sangrado vaginal inesperados.
- El AMP puede causar cierto grado de retención de fluidos, por lo tanto, se debe tener cautela al momento de tratar cualquier paciente con una condición médica preexistente que pueda ser afectada adversamente por la retención de fluidos.
- Las pacientes con un historial de tratamiento de la depresión clínica deben ser evaluadas cuidadosamente mientras reciben una terapia con AMP.

- Algunas pacientes que reciben AMP pueden mostrar una reducción en la tolerancia a la glucosa. Las pacientes diabéticas deberán ser cuidadosamente observadas mientras reciben esta clase de terapia.
- Se debe informar al patólogo (laboratorio) acerca del uso de AMP cuando se envíen muestras de tejido endometrial o endocervical para su examen.
- Se debe informar al médico/laboratorio de que el uso de AMP puede disminuir los niveles de los siguientes indicadores biológicos endocrinos:

- a) Esteroides en plasma u orina (p.ej., cortisol, estrógeno, pregnandiol, progesterona, testosterona)
- b) Gonadotrofinas en plasma u orina (p.ej., hormona luteinizante (LH) y hormona folículo estimulante (FSH))
- c) Globulina ligadora de hormonas sexuales

· Sin previo examen de la situación, esta medicación no se deberá volver a administrar en caso de que se presente una repentina pérdida parcial o completa de la visión o una súbita aparición de proptosis, diplopía, o migraña. Si el examen revela el desarrollo de papiledema o lesiones retinales vasculares, esta medicación se deberá suspender de manera indefinida.

· El AMP no se ha asociado de manera causal con la inducción de trastornos trombóticos o tromboembólicos, sin embargo, no se recomienda el uso de AMP en pacientes con antecedentes de tromboembolismo venoso (TEV). Se recomienda suspender el uso de AMP en pacientes que presentan TEV mientras están en terapia con AMP.

### ***Advertencias y Precauciones Adicionales Válidas para un Uso o Formulación Específicos***

#### ***Ginecología***

**Oposición de efectos endometriales de los estrógenos en mujeres menopáusicas no hysterectomizadas que están siendo tratadas con estrógenos (terapia hormonal [TH]):**

No se estudiaron otras dosis de estrógenos conjugados orales con acetato de medroxiprogesterona, ni otras combinaciones y formas de dosificación de la Terapia Hormonal (TH) en el estudio Women's Health Initiative (WHI) (véase la Sección 5.1 – Propiedades farmacodinámicas, Estudios clínicos, Estudio Women's Health Initiative) y en ausencia de datos comparables, se deberá suponer que estos riesgos son similares.

#### ***Cáncer de Mama***

Se ha informado que el uso de la combinación de estrógenos orales/progesterona en mujeres posmenopáusicas aumenta el riesgo de cáncer de mama. Los resultados de un estudio aleatorizado controlado con placebo, el estudio WHI, y estudios epidemiológicos (véase la Sección 5.1 - Propiedades farmacodinámicas, Estudios

clínicos) han informado de un aumento del riesgo de cáncer de mama en mujeres que toman estrógenos/progesterona en combinación para TH durante varios años. En el estudio WHI con estrógenos equinos conjugados (CEE) más AMP y en estudios observacionales, el exceso de riesgo aumentó con la duración del uso (véase la Sección 4.2 - Posología y método de Administración). También se ha informado que el uso de estrógenos más progestágenos se traduce en un aumento de las mamografías anormales que exige mayor evaluación.

### *Trastornos Cardiovasculares*

Los estrógenos con o sin progestágenos no se deben usar para la prevención de la enfermedad cardiovascular. Varios estudios aleatorizados prospectivos sobre los efectos de largo plazo (véase la Sección 4.2 – Posología y método de administración), de un régimen combinado de estrógenos/progesterona en mujeres posmenopáusicas han informado de un aumento del riesgo de eventos cardiovasculares como infarto de miocardio, enfermedad coronaria, accidente cerebrovascular (ACV) y tromboembolismo venoso (TEV).

#### - Enfermedad Coronaria

No hay evidencia proveniente de estudios aleatorizados controlados de un beneficio cardiovascular con el uso continuo de terapia combinada de estrógenos conjugados y acetato de medroxiprogesterona (AMP). Dos grandes estudios clínicos [WHI CEE/AMP y Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) (véase la Sección 5.1 – Propiedades farmacodinámicas, Estudios clínicos) mostraron un posible aumento del riesgo de morbilidad cardiovascular en el primer año de uso y ningún beneficio general.

En el estudio WHI CEE/AMP se observó un aumento del riesgo de eventos de enfermedad coronaria (CHD, por sus siglas en inglés) (definidos como infarto de miocardio no mortal y muerte de causa coronaria) en mujeres que recibieron CEE/AMP comparadas con las mujeres que recibieron placebo (37 frente a 30 por 10.000 personas-años). El aumento del riesgo de TEV se observó en el año uno y persistió durante el periodo de observación (véase la Sección 4.2 – Posología y método de administración).

#### - Accidente Cerebrovascular (ACV)

En el estudio WHI CEE/AMP se observó un aumento del riesgo de ACV en mujeres que recibieron CEE/AMP comparadas con las mujeres que recibieron placebo (29 frente a 21 por 10.000 personas-años). El aumento del riesgo se observó en el año uno y persistió durante todo el periodo de observación (véase la Sección 4.2 – Posología y método de administración).

#### - Tromboembolismo venoso/Embolismo pulmonar

La TH se asocia con un aumento del riesgo relativo de tromboembolismo venoso (TEV), es decir, trombosis venosa profunda o embolismo pulmonar. En el estudio WHI CEE/AMP se observó una tasa del doble de TEV, incluido trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar, en mujeres que recibieron CEE/AMP comparadas con las

mujeres que recibieron placebo. El aumento en el riesgo se observó en el año uno y persistió durante todo el periodo de observación (véase la Sección 4.4 - Advertencias y precauciones especiales para su uso).

### *Demencia*

En el estudio Women's Health Initiative Memory (WHIMS) (véase la Sección 5.1 - Propiedades farmacodinámicas, Estudios clínicos), un estudio auxiliar del WHI, el CEE/AMP informó un aumento del riesgo de probable demencia en mujeres posmenopáusicas de 65 años de edad o mayores. Además, la terapia con CEE/AMP no previno el deterioro cognitivo leve (DCL) en estas mujeres. No se recomienda el uso de la terapia hormonal (TH) para prevenir la demencia o el DCL en mujeres de 65 años o mayores.

### *Cáncer de Ovario*

El uso actual de estrógenos solos o estrógenos con progestágenos en mujeres posmenopáusicas durante cinco o más años ha sido asociado con un aumento del riesgo de cáncer de ovario en algunos estudios epidemiológicos. Las usuarias previas de estrógenos solos o estrógenos con progestágenos no tuvieron un mayor riesgo de cáncer de ovario. Otros estudios no mostraron una asociación significativa. El estudio WHI CEE/AMP informó que los estrógenos con progestágenos aumentaron el riesgo de cáncer de ovario, pero este riesgo no fue estadísticamente significativo. En un estudio las mujeres que usaron TRH tuvieron un aumento del riesgo de cáncer de ovario con desenlace mortal.

### *Recomendaciones sobre el Examen Físico y los Antecedentes Familiares*

Antes de iniciar cualquier terapia de reemplazo hormonal se deberá contar con una historia médica y familiar completa de la paciente. Los exámenes físicos pretratamiento y los exámenes periódicos deberán incluir referencias especiales sobre la presión sanguínea, los senos, el abdomen, y los órganos pélvicos, incluyendo los resultados de una citología cervical.

### *Reducción de la Densidad Mineral Ósea*

No existen estudios de los efectos del AMP de administración oral (p.ej., específicas para uso oncológico) sobre la densidad mineral ósea (DMO). Una evaluación de la DMO puede ser apropiada en algunas pacientes que usan AMP a largo plazo (véase arriba- Pérdida de la densidad mineral ósea).

### *Nueva Modificación de Interacciones*

#### *Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción*

La administración concomitante de aminoglutetimida y altas dosis de AMP oral puede conducir a una caída significativa de las concentraciones séricas del acetato de medroxiprogesterona. Se deberá advertir a las pacientes que utilicen altas dosis de



**AMP oral** sobre la posibilidad de una disminución en la eficacia del AMP ante el uso de aminoglutetimida.

El acetato de medroxiprogesterona (AMP) se metaboliza *in vitro* principalmente mediante hidroxilación vía el CYP3A4. No se han llevado a cabo estudios de interacción medicamentosa específica que evalúen los efectos clínicos con inductores o inhibidores del CYP3A4 sobre el AMP, por lo tanto, se desconocen los efectos clínicos de los inductores o inhibidores del CYP3A4

Debe ajustar IPP al presente concepto.

### 3.4.1.2 PROVERA 10 MG TABLETAS

Expediente : 40914  
Radicado : 20231082555  
Fecha : 31/03/2023  
Interesado : PFIZER S.A.S.

**Composición:** Cada tableta contiene 10 mg de Medroxiprogesterona Acetato

**Forma farmacéutica:** Tableta

**Indicaciones (Del Registro):** Anovulatorio y tratamiento de endometriosis

**Contraindicaciones (Del Registro):**

El AMP está contraindicado en pacientes con las siguientes condiciones:

Embarazo diagnosticado o sospechado.  
Sangrado vaginal, del tracto gastrointestinal o urinario no diagnosticado.  
Disfunción hepática severa.  
Tromboembolismo, enfermedad tromboembólica activa previa y actual.  
Conocida hipersensibilidad al AMP o a cualquier componente del medicamento.  
Enfermedad ósea metabólica.  
Pacientes con historia de enfermedad cerebrovascular.  
Puede causar amenorreas prolongadas y sangrado intermenstrual severo.

Contraindicaciones adicionales para un uso específico anticoncepción/ginecología: cáncer de mama conocido o sospechado.

Advertencias y precauciones:

*Generales*

Se debe investigar durante la terapia con AMP la aparición de eventos de sangrado vaginal inesperados. El AMP puede causar cierto grado de retención de fluidos, por lo tanto, se debe tener cautela al momento de tratar cualquier paciente con una condición médica preexistente que pueda ser afectada adversamente por la retención de fluidos. Las pacientes

Acta No. 11 de 2024 SEMNNIMB Primera Parte  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

con un historial de tratamiento de la depresión clínica deben ser evaluadas cuidadosamente mientras reciben una terapia con AMP.

Algunas pacientes que reciben AMP pueden mostrar una reducción en la tolerancia a la glucosa. Las pacientes diabéticas deberán ser cuidadosamente observadas mientras reciben esta clase de terapia. Se debe informar al patólogo (laboratorio) acerca del uso de AMP cuando se envíen muestras de tejido endometrial o endocervical para su examen.

Se debe informar al médico/laboratorio de que el uso de AMP puede disminuir los niveles de los siguientes indicadores biológicos endocrinos:

- a. Esteroides en plasma u orina (p.ej., cortisol, estrógeno, pregnandirol, progesterona, testosterona)
- b. Gonadotrofinas en plasma u orina (p.ej., lh y fsh)
- c. Globulina ligadora de hormonas sexuales sin previo examen de la situación, esta medicación no se deberá volver a administrar en caso de que se presente una repentina pérdida parcial o completa de la visión o una súbita aparición de proptosis, diplopía, o migraña. Si el examen revela el desarrollo de papiledema o lesiones retinales vasculares, esta medicación se deberá suspender de manera indefinida.

Si bien el AMP no se ha asociado de manera causal con la inducción de trastornos tromboticos o tromboembólicos, sin embargo, no se recomienda el uso de AMP en pacientes con antecedentes de tromboembolismo venoso (tev).

Se recomienda suspender el uso de AMP en pacientes que presentan TEV mientras están en terapia con AMP.

#### Advertencias y precauciones adicionales válidas para un uso o formulación específicos anticoncepción / endometriosis

- Formulaciones inyectables pérdida de la densidad mineral ósea (DMO) el uso de la inyección de amp reduce los niveles de estrógenos séricos y está asociado con una pérdida estadísticamente significativa de DMO en razón a que el metabolismo óseo se acomoda a un nivel de estrógenos más bajo.

La pérdida de masa ósea puede ser mayor cuanto más se prolongue el uso y puede no ser completamente reversible en algunas mujeres.

Se desconoce si el uso de la inyección de amp durante la adolescencia y la adultez temprana, un periodo crítico de crecimiento óseo, reducirá la masa ósea pico. Tanto en mujeres adultas como en mujeres adolescentes, la disminución de la DMO durante el tratamiento parece ser sustancialmente reversible después de suspender la inyección de a AMPd y de que aumenta la producción de los estrógenos ováricos.

Después de interrumpir la inyección de depo-provera en adolescentes, la recuperación completa del DMO promedio requirió 1 año en la columna lumbar, 4,6 años en toda la cadera y 3,4 años en el cuello femoral.

En adultos, se observó la DMO durante un periodo de 2 años después de interrumpir la inyección ampd y se observó una recuperación parcial de la DMO promedio hacia el valor inicial en la toda la cadera, el cuello femoral y la columna lumbar.

Un gran estudio observacional de usuarias de anticonceptivos mostró que el uso de la inyección depo-provera no tiene efecto en el riesgo de una mujer de fracturas por osteoporosis o no osteoporosis.

- Cambio de DMO en mujeres adultas después de seis meses de tratamiento por endometriosis. Se deberá considerar el uso de otros métodos anticonceptivos o tratamientos endometriales al momento de analizar la relación riesgo/beneficio del empleo de la inyección de ampd en mujeres con factores de riesgo osteoporóticos tales como: uso crónico de alcohol y/o tabaco.

-Uso crónico de medicamentos que pueden reducir la masa ósea, por ejemplo, anticonvulsiantes o los corticosteroides. Bajo índice de masa corporal o desorden alimenticio, por ejemplo, anorexia nerviosa o bulimia. Enfermedad del metabolismo óseo.

#### Antecedentes familiares significativos de osteoporosis

Se recomienda para todas las pacientes la ingesta adecuada de calcio y vitamina D.

#### Anticoncepción

La mayoría de las mujeres que usan la suspensión inyectable de ampd experimentan un trastorno en sus patrones de sangrado menstrual (p.ej., sangrado/manchado irregular o impredecible, sangrado rara vez hemorragia profusa o continua).

A medida que las mujeres continúen usando la suspensión inyectable de ampd, experimentarán menos sangrado irregular y más amenorrea. La vigilancia de casos y controles a largo plazo de las usuarias de la suspensión inyectable de ampd reveló un ligero o nulo incremento en el riesgo global de cáncer de mama. Y ningún aumento en el riesgo global de cáncer ovárico, hepático, o cervical, como también un efecto protector prolongado de reducción en el riesgo de cáncer endometrial.

La suspensión inyectable de ampd posee un efecto anticonceptivo prolongado. Luego de la última inyección, la mediana del tiempo en que pueden llegar a concebir nuevamente las mujeres es de 10 meses, con un rango de 4 - 31 meses, un tiempo que no guarda ninguna relación con la duración del uso.

Existe en las mujeres la tendencia a aumentar de peso mientras siguen una terapia con ampd. En caso de que se desarrolle ictericia, se deberá considerar la medida de no volver a administrar el medicamento.

#### Infecciones de transmisión sexual

Las mujeres deben recibir información en el sentido que la suspensión inyectable de ampd no protege contra las infecciones de transmisión sexual (ITS) incluyendo infección por VIH (sida).

Igualmente, el ampd es una inyección estéril, y usada de la manera indicada, no las expone a infecciones de transmisión sexual. Las prácticas sexuales más seguras incluyendo el uso correcto y consistente de condones reducen la transmisión de ITS a través del contacto sexual, incluyendo VIH.

Los beneficios de las opciones anticonceptivas y sus riesgos deben ser evaluados individualmente para cada mujer.

#### Ginecología tratamiento de los síntomas vasomotores de la menopausia /

Oposición de los efectos endometriales de los estrógenos en mujeres menopáusicas que están siendo tratadas con estrógenos (terapia hormonal) - todas las formulaciones: no se estudiaron otras dosis de estrógenos conjugados orales con acetato de medroxiprogesterona, y otras combinaciones y formas de dosificación de la terapia hormonal (TH) en el estudio women's health initiative (WHI) y en ausencia de datos comparables, se deberá suponer que estos riesgos son similares.

#### Cáncer de mama

Se ha informado que el uso de la combinación de estrógenos orales/progesterona en mujeres posmenopáusicas aumenta el riesgo de cáncer de mama. Los resultados de un estudio aleatorizado controlado con placebo, el estudio WHI, y estudios epidemiológicos hablan de un aumento del riesgo de cáncer de mama en mujeres que toman estrógenos/progesterona en combinación para TH durante varios años.

En el estudio WHI con estrógenos equinos conjugados (ECE) más AMP y en estudios observacionales, el exceso de riesgo aumentó con la duración del uso. También se ha informado que el uso de estrógenos más progestágenos se traduce en un aumento de las mamografías anormales que exige mayor evaluación. En varios estudios epidemiológicos no se encontró un aumento general del riesgo de cáncer de mama entre las usuarias de progestágenos inyectables de depósito en comparación con no usuarias.

Sin embargo, se encontró un aumento del riesgo relativo (p.ej. 2,0 en un estudio) entre las mujeres que actualmente usaban progestágenos inyectables de depósito o los habían usado sólo unos pocos años antes. No es posible inferir de estos datos si este aumento del diagnóstico de cáncer de mama entre usuarias actuales se debe a un aumento de la vigilancia entre las usuarias actuales, los efectos biológicos de los progestágenos inyectables, o una combinación de razones.

#### *Trastornos cardiovasculares*

Los estrógenos con o sin progestágenos no se deben usar para la prevención de la enfermedad cardiovascular. Varios estudios aleatorizados prospectivos sobre los efectos de largo plazo, de un régimen combinado de estrógenos/progesterona en mujeres posmenopáusicas han informado de un aumento del riesgo de eventos cardiovasculares

como infarto de miocardio, enfermedad coronaria, accidente cerebrovascular (acv) y tromboembolismo venoso (tev).

#### Enfermedad coronaria

No hay evidencia proveniente de estudios aleatorizados controlados de un beneficio cardiovascular con el uso continuo de terapia combinada de estrógenos conjugados y acetato de medroxiprogesterona (AMP).

Dos grandes estudios clínicos [WHI CEE/AMP y heart and estrogen/progestin replacement study (HERS)] mostraron un posible aumento del riesgo de morbilidad cardiovascular en el primer año de uso y ningún beneficio general.

En el estudio WHI CEE/AMP se observó un aumento del riesgo de eventos de enfermedad coronaria (CHD) (definidos como infarto de miocardio no mortal y muerte de causa coronaria) en mujeres que recibieron cee/amp comparadas con las mujeres que recibieron placebo (37 frente a 30 por 10.000 personas años). El aumento del riesgo de tev se observó en el año uno y persistió durante el periodo de observación.

#### Accidente cerebrovascular (ACV)

En el estudio WHI CEE/AMP se observó un aumento del riesgo de ACV en mujeres que recibieron CEE/AMP comparadas con las mujeres que recibieron placebo (29 frente a 21 por 10.000 personas-años). El aumento del riesgo se observó en el año uno y persistió durante todo el periodo de observación.

#### Tromboembolismo venoso/embolismo pulmonar

La TH se asocia con un aumento del riesgo relativo de tromboembolismo venoso (TEV), es decir, trombosis venosa profunda o embolismo pulmonar. En el estudio WHI CEE/AMP se observó una tasa del doble de TEV, incluido trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar, en mujeres que recibieron cee/amp comparadas con las mujeres que recibieron placebo.

El aumento en el riesgo se observó en el año uno y persistió durante todo el periodo de observación.

#### Demencia

El estudio WOMEN'S HEALTH INITIATIVE MEMORY (WHIMS) (véase la sección 5.1, propiedades farmacodinámicas, estudios clínicos), un estudio auxiliar del WHI CEE/AMP informó un aumento del riesgo de probable demencia en mujeres posmenopáusicas mayores de 65 años de edad.

Además, la terapia con CEE/AMP no previno el deterioro cognitivo leve (DCL) en estas mujeres. No se recomienda el uso de la terapia hormonal (TH) para prevenir la demencia o el dcl en mujeres mayores de 65 años.

#### Cáncer de ovario

El uso actual de estrógenos solos o estrógenos con progestágenos en mujeres posmenopáusicas durante cinco o más años ha sido asociado con un aumento del riesgo de cáncer de ovario en algunos estudios epidemiológicos.

Las usuarias previas de estrógenos solos o estrógenos con progestágenos no tuvieron un mayor riesgo de cáncer de ovario.

Otros estudios no mostraron una asociación significativa. El estudio WHI CEE/AMP informó que los estrógenos con progestágenos aumentaron el riesgo de cáncer de ovario, pero este riesgo no fue estadísticamente significativo.

En un estudio las mujeres que usaron TRH tuvieron un aumento del riesgo de cáncer de ovario de desenlace mortal.

Recomendaciones sobre el examen físico y los antecedentes familiares antes de iniciar cualquier terapia de reemplazo hormonal se deberá contar con una historia médica y familiar completa de la paciente.

Los exámenes físicos pretratamiento y los exámenes periódicos deberán incluir referencias especiales sobre la presión sanguínea, los senos, el abdomen, y los órganos pélvicos, incluyendo los resultados de una citología cervical.

### *Ginecología*

- Formulaciones inyectables se pueden esperar períodos de anovulación prolongados junto con amenorrea y/o patrones menstruales erráticos luego de la administración de ya sea una dosis única o de múltiples dosis inyectables de ampd.

-Formulaciones orales y formulaciones parenterales de dosis altas (por ejemplo uso en oncología en mujeres premenopáusicas) reducción de la densidad mineral ósea no existen estudios de los efectos del ampd de administración oral ni de las dosis altas (p.ej., específicas para uso oncológico) de AMP parenteral sobre la densidad mineral ósea (DMO).

Una evaluación de la DMO puede ser apropiada en algunas pacientes que usan AMP a largo plazo.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de interacciones
- IPP Versión CDSv24.0\_01Nov2019\_v4 de fecha 01 de Noviembre de 2019 allegado mediante radicado 20231082555

Acta No. 11 de 2024 SEMNNIMB Primera Parte  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

### **Nuevas Indicaciones:**

- Tratamiento de la endometriosis
- **Tratamiento de síntomas vasomotores en la menopausia**
- Tratamiento de **sangrado uterino anormal (anovulatorio)**
- Oposición de efectos endometriales de los estrógenos en mujeres menopáusicas que están siendo tratadas con estrógenos (terapia hormonal [TH]).

### **Nueva modificación de dosificación y grupo etario**

#### **Posología y método de administración**

##### *Ginecología:*

El uso de terapia combinada con estrógenos/progesterona en mujeres posmenopáusicas se debe limitar a la mínima dosis efectiva y la más corta duración **de acuerdo** con las metas del tratamiento y los riesgos para cada mujer, y se debe evaluar periódicamente (**véase la Sección 4.4 – Advertencias y precauciones especiales para su uso**).

Se recomienda realizar chequeos médicos periódicos adaptados en frecuencia y naturaleza a cada mujer (Véase la Sección 4.4 – **Advertencias y precauciones especiales para su uso**).

A menos que exista un diagnóstico previo de endometriosis, no se recomienda agregar un progestágeno en una mujer que no tenga un útero intacto.

##### *Endometriosis*

- 10 mg de AMP por vía oral tres veces al día durante 90 días consecutivos, iniciando el primer día del ciclo menstrual.

##### **Síntomas vasomotores en la menopausia**

**10 a 20 mg de AMP al día suministrados de manera continua.**

##### **Sangrado Uterino Anormal (Anovulatorio)**

- AMP oral 2,5 a 10 mg al día durante 5 a 10 días por 2 a 3 ciclos y luego suspender para ver si la disfunción ha cedido. Si se presenta hemorragia por un endometrio proliferativo deficiente, se deberán usar estrógenos concomitantes con la terapia con AMP.

*Oposición de los efectos endometriales de los estrógenos en mujeres menopáusicas que están siendo tratadas con estrógenos (Terapia Hormonal [TH])*

En las mujeres que toman 0,625 mg de estrógenos conjugados o una dosis diaria equivalente de otro estrógeno, el AMP se puede dar en uno de dos regímenes:

- Régimen continuo de AMP – AMP Oral 2,5 a 5,0 mg al día.
- Régimen secuencial de AMP - AMP Oral 5 a 10 mg al día durante 10 a 14 días consecutivos de un ciclo de 28 días o mensual.

### *Insuficiencia Hepática*

No se han hecho estudios clínicos para evaluar el efecto de la enfermedad hepática en la farmacocinética del AMP. Sin embargo, el AMP se elimina casi exclusivamente por el metabolismo hepático y las hormonas esteroideas se pueden metabolizar deficientemente en pacientes con insuficiencia hepática grave, (véase la Sección 4.3 - Contraindicaciones).

### *Insuficiencia Renal*

No se han hecho estudios clínicos para evaluar el efecto de la enfermedad renal en la farmacocinética del AMP. Sin embargo, dado que el AMP se elimina casi exclusivamente por metabolismo hepático, no se deben necesitar ajustes de la dosificación en mujeres que tienen insuficiencia renal.

## **Nueva Modificación de contraindicaciones**

El AMP está contraindicado en pacientes con las siguientes condiciones:

- Embarazo diagnosticado o sospechado
- Sangrado vaginal no diagnosticado
- Disfunción hepática severa
- Conocida hipersensibilidad al AMP o a cualquier componente del medicamento.
- Cáncer de mama conocido o sospechado

## **Nueva Modificación de Precauciones o advertencias**

### *Advertencias y precauciones especiales para su uso*

#### *Generales*

- Se debe investigar durante la terapia con AMP la aparición de eventos de sangrado vaginal inesperados.
- El AMP puede causar cierto grado de retención de fluidos, por lo tanto, se debe tener cautela al momento de tratar cualquier paciente con una condición médica preexistente que pueda ser afectada adversamente por la retención de fluidos.
- Las pacientes con un historial de tratamiento de la depresión clínica deben ser evaluadas cuidadosamente mientras reciben una terapia con AMP.
- Algunas pacientes que reciben AMP pueden mostrar una reducción en la tolerancia a la glucosa. Las pacientes diabéticas deberán ser cuidadosamente observadas mientras reciben esta clase de terapia.
- Se debe informar al patólogo (laboratorio) acerca del uso de AMP cuando se envíen muestras de tejido endometrial o endocervical para su examen.
- Se debe informar al médico/laboratorio de que el uso de AMP puede disminuir los niveles de los siguientes indicadores biológicos endocrinos:

a) Esteroides en plasma u orina (p.ej., cortisol, estrógeno, pregnandiól, progesterona, testosterona)

b) Gonadotrofinas en plasma u orina (p.ej., **hormona luteinizante (LH)** y **hormona folículo estimulante (FSH)**)

c) Globulina ligadora de hormonas sexuales

Acta No. 11 de 2024 SEMNNIMB Primera Parte  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16



- Sin previo examen de la situación, esta medicación no se deberá volver a administrar en caso de que se presente una repentina pérdida parcial o completa de la visión o una súbita aparición de proptosis, diplopía, o migraña. Si el examen revela el desarrollo de papiledema o lesiones retinales vasculares, esta medicación se deberá suspender de manera indefinida.
- **E**l AMP no se ha asociado de manera causal con la inducción de trastornos trombóticos o tromboembólicos, sin embargo, no se recomienda el uso de AMP en pacientes con antecedentes de tromboembolismo venoso (TEV). Se recomienda suspender el uso de AMP en pacientes que presentan TEV mientras están en terapia con AMP.

#### *Advertencias y Precauciones Adicionales Válidas para un Uso o Formulación Específicos*

##### *Ginecología*

#### Tratamiento de síntomas vasomotores en la menopausia / Oposición de efectos endometriales de los estrógenos en mujeres menopáusicas que están siendo tratadas con estrógenos (Terapia hormonal):

No se estudiaron otras dosis de estrógenos conjugados orales con acetato de medroxiprogesterona, **ni** otras combinaciones y formas de dosificación de la Terapia Hormonal (TH) en el estudio Women's Health Initiative (WHI) (véase la Sección **5.1 – Propiedades farmacodinámicas, Estudios clínicos, Estudio Women's Health Initiative**) y en ausencia de datos comparables, se deberá suponer que estos riesgos son similares.

##### *Cáncer de Mama*

Se ha informado que el uso de la combinación de estrógenos orales/progesterona en mujeres posmenopáusicas aumenta el riesgo de cáncer de mama. Los resultados de un estudio aleatorizado controlado con placebo, el estudio WHI, y estudios epidemiológicos (**véase la Sección 5.1 - Propiedades farmacodinámicas, Estudios clínicos**) **han informado** de un aumento del riesgo de cáncer de mama en mujeres que toman estrógenos/progesterona en combinación para TH durante varios años. En el estudio WHI con estrógenos equinos conjugados (CEE) más AMP y en estudios observacionales, el exceso de riesgo aumentó con la duración del uso (**véase la Sección 4.2 - Posología y método de Administración**).

También se ha informado que el uso de estrógenos más progestágenos se traduce en un aumento de las mamografías anormales que exige mayor evaluación.

##### *Trastornos Cardiovasculares*

Los estrógenos con o sin progestágenos no se deben usar para la prevención de la enfermedad cardiovascular. Varios estudios aleatorizados prospectivos sobre los efectos de largo plazo (**véase la Sección 4.2 – Posología y método de administración**), de un régimen combinado de estrógenos/progesterona en mujeres posmenopáusicas han

informado de un aumento del riesgo de eventos cardiovasculares como infarto de miocardio, enfermedad coronaria, accidente cerebrovascular (ACV) y tromboembolismo venoso (TEV).

- Enfermedad Coronaria

No hay evidencia proveniente de estudios aleatorizados controlados de un beneficio cardiovascular con el uso continuo de terapia combinada de estrógenos conjugados y acetato de medroxiprogesterona (AMP). Dos grandes estudios clínicos [WHI CEE/AMP y Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) (véase la Sección 5.1 – Propiedades farmacodinámicas, Estudios clínicos) mostraron un posible aumento del riesgo de morbilidad cardiovascular en el primer año de uso y ningún beneficio general.

En el estudio WHI CEE/AMP se observó un aumento del riesgo de eventos de enfermedad coronaria (CHD, **por sus siglas en inglés**) (definidos como infarto de miocardio no mortal y muerte de causa coronaria) en mujeres que recibieron CEE/AMP comparadas con las mujeres que recibieron placebo (37 frente a 30 por 10.000 personas-años). El aumento del riesgo de TEV se observó en el año uno y persistió durante el periodo de observación (véase la Sección 4.2 – Posología y método de administración).

- Accidente Cerebrovascular (ACV)

En el estudio WHI CEE/AMP se observó un aumento del riesgo de ACV en mujeres que recibieron CEE/AMP comparadas con las mujeres que recibieron placebo (29 frente a 21 por 10.000 personas-años). El aumento del riesgo se observó en el año uno y persistió durante todo el periodo de observación (véase la Sección 4.2 – Posología y método de administración).

- Tromboembolismo venoso/Embolismo pulmonar

La TH se asocia con un aumento del riesgo relativo de tromboembolismo venoso (TEV), es decir, trombosis venosa profunda o embolismo pulmonar. En el estudio WHI CEE/AMP se observó una tasa del doble de TEV, incluido trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar, en mujeres que recibieron CEE/AMP comparadas con las mujeres que recibieron placebo. El aumento en el riesgo se observó en el año uno y persistió durante todo el periodo de observación (véase la Sección 4.4 - **Advertencias y precauciones especiales para su uso**).

### *Demencia*

En el estudio Women's Health Initiative Memory (WHIMS) (véase la Sección 5.1 - Propiedades farmacodinámicas, Estudios clínicos), un estudio auxiliar del WHI, el CEE/AMP informó un aumento del riesgo de probable demencia en mujeres posmenopáusicas de 65 años de edad **o mayores**. Además, la terapia con CEE/AMP no previno el deterioro cognitivo leve (DCL) en estas mujeres. No se recomienda el uso de la terapia hormonal (TH) para prevenir la demencia o el DCL en mujeres de 65 años **o mayores**.

### *Cáncer de Ovario*

El uso actual de estrógenos solos o estrógenos con progestágenos en mujeres posmenopáusicas durante cinco o más años ha sido asociado con un aumento del riesgo de cáncer de ovario en algunos estudios epidemiológicos. Las usuarias previas de estrógenos solos o estrógenos con progestágenos no tuvieron un mayor riesgo de cáncer de ovario. Otros estudios no mostraron una asociación significativa. El estudio WHI CEE/AMP informó que los estrógenos con progestágenos aumentaron el riesgo de cáncer de ovario, pero este riesgo no fue estadísticamente significativo. En un estudio las mujeres que usaron TRH tuvieron un aumento del riesgo de cáncer de ovario **con** desenlace mortal.

### Recomendaciones sobre el Examen Físico y los Antecedentes Familiares

Antes de iniciar cualquier terapia de reemplazo hormonal se deberá contar con una historia médica y familiar completa de la paciente. Los exámenes físicos pretratamiento y los exámenes periódicos deberán incluir referencias especiales sobre la presión sanguínea, los senos, el abdomen, y los órganos pélvicos, incluyendo los resultados de una citología cervical.

### Reducción de la Densidad Mineral Ósea

No existen estudios de los efectos del AMP de administración oral (p.ej., específicas para uso oncológico) sobre la densidad mineral ósea (DMO). Una evaluación de la DMO puede ser apropiada en algunas pacientes que usan AMP a largo plazo (véase arriba– **Pérdida de la densidad mineral ósea**).

### Nueva Modificación de Interacciones

#### *Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción*

La administración concomitante de aminoglutetimida y altas dosis de AMP **oral** puede conducir a una caída significativa de las concentraciones séricas del acetato de medroxiprogesterona. Se deberá advertir a las pacientes que utilicen altas dosis de AMP **oral** sobre la posibilidad de una disminución en la eficacia del AMP ante el uso de aminoglutetimida.

El acetato de medroxiprogesterona (AMP) se metaboliza in vitro principalmente mediante hidroxilación vía el CYP3A4. No se han llevado a cabo estudios de interacción medicamentosa específica que evalúen los efectos clínicos con inductores o inhibidores del CYP3A4 sobre el AMP, por lo tanto, se desconocen los efectos clínicos de los inductores o inhibidores del CYP3A4

**CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante radicado 20231082555 solicita para el producto (PROVERA 10 MG TABLETAS®) principio activo medroxiprogesterona acetato 10 mg modificación de indicaciones, dosificación/grupo etario, contraindicaciones, precauciones o advertencia, interacciones y aprobación de IPP versión CDSv24.0\_01Nov2019\_v4 de fecha 01 de Noviembre de 2019 allegados mediante radicado 20231082555.**

Acta No. 11 de 2024 SEMNNIMB Primera Parte  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

La Sala considera que las indicaciones son:

**Nuevas Indicaciones:**

- Tratamiento de la endometriosis
- Amenorrea secundaria, siempre que previamente se haya descartado la posibilidad de embarazo.
- Tratamiento de sangrado uterino anormal debido a imbalance hormonal en ausencia de patología orgánica
- Oposición de efectos endometriales de los estrógenos en mujeres menopáusicas no hysterectomizadas que están siendo tratadas con estrógenos (terapia hormonal [TH]).

Así mismo, recomienda aprobar:

**Nueva modificación de dosificación y grupo etario**

**Posología y método de administración**

***Ginecología:***

El uso de terapia combinada con estrógenos/progesterona en mujeres posmenopáusicas se debe limitar a la mínima dosis efectiva y la más corta duración de acuerdo con las metas del tratamiento y los riesgos para cada mujer, y se debe evaluar periódicamente (véase la Sección 4.4 – Advertencias y precauciones especiales para su uso).

Se recomienda realizar chequeos médicos periódicos adaptados en frecuencia y naturaleza a cada mujer (Véase la Sección 4.4 – Advertencias y precauciones especiales para su uso).

A menos que exista un diagnóstico previo de endometriosis, no se recomienda agregar un progestágeno en una mujer que no tenga un útero intacto.

***Endometriosis***

- 10 mg de AMP por vía oral tres veces al día durante 90 días consecutivos, iniciando el primer día del ciclo menstrual.

Tratamiento de sangrado uterino anormal debido a imbalance hormonal en ausencia de patología orgánica

- AMP oral 2,5 a 10 mg al día durante 5 a 10 días por 2 a 3 ciclos y luego suspender para ver si la disfunción ha cedido. Si se presenta hemorragia por un endometrio proliferativo deficiente, se deberán usar estrógenos concomitantes con la terapia con AMP.

Oposición de efectos endometriales de los estrógenos en mujeres menopáusicas no hysterectomizadas que están siendo tratadas con estrógenos (terapia hormonal [TH]). En las mujeres que toman 0,625 mg de estrógenos conjugados o una dosis diaria equivalente de otro estrógeno, el AMP se puede dar en uno de dos regímenes:

- Régimen continuo de AMP – AMP Oral 2,5 a 5,0 mg al día.
- Régimen secuencial de AMP - AMP Oral 5 a 10 mg al día durante 10 a 14 días consecutivos de un ciclo de 28 días o mensual.

#### ***Insuficiencia Hepática***

No se han hecho estudios clínicos para evaluar el efecto de la enfermedad hepática en la farmacocinética del AMP. Sin embargo, el AMP se elimina casi exclusivamente por el metabolismo hepático y las hormonas esteroideas se pueden metabolizar deficientemente en pacientes con insuficiencia hepática grave, (véase la Sección 4.3 - Contraindicaciones).

#### ***Insuficiencia Renal***

No se han hecho estudios clínicos para evaluar el efecto de la enfermedad renal en la farmacocinética del AMP. Sin embargo, dado que el AMP se elimina casi exclusivamente por metabolismo hepático, no se deben necesitar ajustes de la dosificación en mujeres que tienen insuficiencia renal.

#### **Nueva Modificación de contraindicaciones**

El AMP está contraindicado en pacientes con las siguientes condiciones:

- Embarazo diagnosticado o sospechado
- Sangrado vaginal no diagnosticado
- Disfunción hepática severa
- Conocida hipersensibilidad al AMP o a cualquier componente del medicamento.
- Cáncer de mama conocido o sospechado

#### **Nueva Modificación de Precauciones o advertencias**

##### ***Advertencias y precauciones especiales para su uso***

##### ***Generales***

- Se debe investigar durante la terapia con AMP la aparición de eventos de sangrado vaginal inesperados.
- El AMP puede causar cierto grado de retención de fluidos, por lo tanto, se debe tener cautela al momento de tratar cualquier paciente con una condición médica preexistente que pueda ser afectada adversamente por la retención de fluidos.
- Las pacientes con un historial de tratamiento de la depresión clínica deben ser evaluadas cuidadosamente mientras reciben una terapia con AMP.
- Algunas pacientes que reciben AMP pueden mostrar una reducción en la tolerancia a la glucosa. Las pacientes diabéticas deberán ser cuidadosamente observadas mientras reciben esta clase de terapia.

- Se debe informar al patólogo (laboratorio) acerca del uso de AMP cuando se envíen muestras de tejido endometrial o endocervical para su examen.
- Se debe informar al médico/laboratorio de que el uso de AMP puede disminuir los niveles de los siguientes indicadores biológicos endocrinos:
  - a) Esteroides en plasma u orina (p.ej., cortisol, estrógeno, pregnandiol, progesterona, testosterona)
  - b) Gonadotrofinas en plasma u orina (p.ej., hormona luteinizante (LH) y hormona folículo estimulante (FSH))
  - c) Globulina ligadora de hormonas sexuales
- Sin previo examen de la situación, esta medicación no se deberá volver a administrar en caso de que se presente una repentina pérdida parcial o completa de la visión o una súbita aparición de proptosis, diplopía, o migraña. Si el examen revela el desarrollo de papiledema o lesiones retinales vasculares, esta medicación se deberá suspender de manera indefinida.
- El AMP no se ha asociado de manera causal con la inducción de trastornos trombóticos o tromboembólicos, sin embargo, no se recomienda el uso de AMP en pacientes con antecedentes de tromboembolismo venoso (TEV). Se recomienda suspender el uso de AMP en pacientes que presentan TEV mientras están en terapia con AMP.

### ***Advertencias y Precauciones Adicionales Válidas para un Uso o Formulación Específicos***

#### ***Ginecología***

**Oposición de efectos endometriales de los estrógenos en mujeres menopáusicas no hysterectomizadas que están siendo tratadas con estrógenos (terapia hormonal [TH]):**

**No se estudiaron otras dosis de estrógenos conjugados orales con acetato de medroxiprogesterona, ni otras combinaciones y formas de dosificación de la Terapia Hormonal (TH) en el estudio Women's Health Initiative (WHI) (véase la Sección 5.1 – Propiedades farmacodinámicas, Estudios clínicos, Estudio Women's Health Initiative) y en ausencia de datos comparables, se deberá suponer que estos riesgos son similares.**

#### ***Cáncer de Mama***

**Se ha informado que el uso de la combinación de estrógenos orales/progesterona en mujeres posmenopáusicas aumenta el riesgo de cáncer de mama. Los resultados de un estudio aleatorizado controlado con placebo, el estudio WHI, y estudios epidemiológicos (véase la Sección 5.1 - Propiedades farmacodinámicas, Estudios clínicos) han informado de un aumento del riesgo de cáncer de mama en mujeres que toman estrógenos/progesterona en combinación para TH durante varios años. En el estudio WHI con estrógenos equinos conjugados (CEE) más AMP y en estudios**

observacionales, el exceso de riesgo aumentó con la duración del uso (véase la Sección 4.2 - Posología y método de Administración).

También se ha informado que el uso de estrógenos más progestágenos se traduce en un aumento de las mamografías anormales que exige mayor evaluación.

### ***Trastornos Cardiovasculares***

Los estrógenos con o sin progestágenos no se deben usar para la prevención de la enfermedad cardiovascular. Varios estudios aleatorizados prospectivos sobre los efectos de largo plazo (véase la Sección 4.2 – Posología y método de administración), de un régimen combinado de estrógenos/progesterona en mujeres posmenopáusicas han informado de un aumento del riesgo de eventos cardiovasculares como infarto de miocardio, enfermedad coronaria, accidente cerebrovascular (ACV) y tromboembolismo venoso (TEV).

#### **- Enfermedad Coronaria**

No hay evidencia proveniente de estudios aleatorizados controlados de un beneficio cardiovascular con el uso continuo de terapia combinada de estrógenos conjugados y acetato de medroxiprogesterona (AMP). Dos grandes estudios clínicos [WHI CEE/AMP y Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) (véase la Sección 5.1 – Propiedades farmacodinámicas, Estudios clínicos) mostraron un posible aumento del riesgo de morbilidad cardiovascular en el primer año de uso y ningún beneficio general.

En el estudio WHI CEE/AMP se observó un aumento del riesgo de eventos de enfermedad coronaria (**CHD, por sus siglas en inglés**) (definidos como infarto de miocardio no mortal y muerte de causa coronaria) en mujeres que recibieron CEE/AMP comparadas con las mujeres que recibieron placebo (37 frente a 30 por 10.000 personas-años). El aumento del riesgo de TEV se observó en el año uno y persistió durante el periodo de observación (véase la Sección 4.2 – Posología y método de administración).

#### **- Accidente Cerebrovascular (ACV)**

En el estudio WHI CEE/AMP se observó un aumento del riesgo de ACV en mujeres que recibieron CEE/AMP comparadas con las mujeres que recibieron placebo (29 frente a 21 por 10.000 personas-años). El aumento del riesgo se observó en el año uno y persistió durante todo el periodo de observación (véase la Sección 4.2 – Posología y método de administración).

#### **- Tromboembolismo venoso/Embolismo pulmonar**

La TH se asocia con un aumento del riesgo relativo de tromboembolismo venoso (TEV), es decir, trombosis venosa profunda o embolismo pulmonar. En el estudio WHI CEE/AMP se observó una tasa del doble de TEV, incluido trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar, en mujeres que recibieron CEE/AMP comparadas con las mujeres que recibieron placebo. El aumento en el riesgo se observó en el año uno y persistió durante todo el periodo de observación (véase la Sección 4.4 - **Advertencias y precauciones especiales para su uso**).

### ***Demencia***

En el estudio Women's Health Initiative Memory (WHIMS) (véase la Sección 5.1 - Propiedades farmacodinámicas, Estudios clínicos), un estudio auxiliar del WHI, el CEE/AMP informó un aumento del riesgo de probable demencia en mujeres posmenopáusicas de 65 años de edad o mayores. Además, la terapia con CEE/AMP no previno el deterioro cognitivo leve (DCL) en estas mujeres. No se recomienda el uso de la terapia hormonal (TH) para prevenir la demencia o el DCL en mujeres de 65 años o mayores.

### ***Cáncer de Ovario***

El uso actual de estrógenos solos o estrógenos con progestágenos en mujeres posmenopáusicas durante cinco o más años ha sido asociado con un aumento del riesgo de cáncer de ovario en algunos estudios epidemiológicos. Las usuarias previas de estrógenos solos o estrógenos con progestágenos no tuvieron un mayor riesgo de cáncer de ovario. Otros estudios no mostraron una asociación significativa. El estudio WHI CEE/AMP informó que los estrógenos con progestágenos aumentaron el riesgo de cáncer de ovario, pero este riesgo no fue estadísticamente significativo. En un estudio las mujeres que usaron TRH tuvieron un aumento del riesgo de cáncer de ovario con desenlace mortal.

### **Recomendaciones sobre el Examen Físico y los Antecedentes Familiares**

Antes de iniciar cualquier terapia de reemplazo hormonal se deberá contar con una historia médica y familiar completa de la paciente. Los exámenes físicos pretratamiento y los exámenes periódicos deberán incluir referencias especiales sobre la presión sanguínea, los senos, el abdomen, y los órganos pélvicos, incluyendo los resultados de una citología cervical.

### **Reducción de la Densidad Mineral Ósea**

No existen estudios de los efectos del AMP de administración oral (p.ej., específicas para uso oncológico) sobre la densidad mineral ósea (DMO). Una evaluación de la DMO puede ser apropiada en algunas pacientes que usan AMP a largo plazo (véase arriba- Pérdida de la densidad mineral ósea).

### **Nueva Modificación de Interacciones**

#### ***Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción***

La administración concomitante de aminoglutetimida y altas dosis de AMP oral puede conducir a una caída significativa de las concentraciones séricas del acetato de medroxiprogesterona. Se deberá advertir a las pacientes que utilicen altas dosis de AMP oral sobre la posibilidad de una disminución en la eficacia del AMP ante el uso de aminoglutetimida.



El acetato de medroxiprogesterona (AMP) se metaboliza in vitro principalmente mediante hidroxilación vía el CYP3A4. No se han llevado a cabo estudios de interacción medicamentosa específica que evalúen los efectos clínicos con inductores o inhibidores del CYP3A4 sobre el AMP, por lo tanto, se desconocen los efectos clínicos de los inductores o inhibidores del CYP3A4

Se debe ajustar la IPP al presente concepto.

### 3.4.1.3 TYVASO® 0,6 MG/ML AMPOLLA

Expediente : 20154250  
Radicado : 20231086008  
Fecha : 4/04/2023  
Interesado : FERRER INTERNACIONAL S.A.

**Composición:** Cada ampolla de 2,9 ml contiene 1,74 mg de Treprostinilo (0,6 mg por ml).

**Forma farmacéutica:** Solución estéril para inhalación oral

#### **Indicaciones (Del Registro):**

TYVASO es un vasodilatador de prostaciclina indicado para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (HAP) (Grupo 1 OMS) en pacientes con síntomas de la clase III de la clasificación de la NYHA.

#### **Contraindicaciones (Del Registro):**

Hipersensibilidad al principio activo o algunos de los componentes.

Precauciones y advertencias: pacientes con enfermedad pulmonar o infecciones pulmonares la eficacia de TYVASO no se ha establecido en pacientes con una enfermedad pulmonar subyacente significativa (p. Ej., asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica).

Debe realizarse un control estricto de los pacientes con infecciones pulmonares agudas para detectar cualquier empeoramiento de la enfermedad pulmonar y cualquier pérdida del efecto farmacológico.

- Riesgo de hipotensión sintomática el treprostinilo es un vasodilatador pulmonar y sistémico. En pacientes con presión arterial sistémica baja, el tratamiento con TYVASO puede producir hipotensión sintomática
- Pacientes con insuficiencia hepática o renal reajuste la dosis lentamente en pacientes con insuficiencia hepática o renal, ya que dichos pacientes probablemente estarán expuestos a concentraciones sistémicas mayores que los pacientes con función hepática o renal normal
- Riesgo de hemorragia TYVASO inhibe la agregación plaquetaria y aumenta el riesgo de hemorragia.

- Efecto de otros fármacos sobre treprostínulo la coadministración de un inhibidor de la enzima CYP2C8 del citocromo P450 (p. Ej., gemfibrozilo) puede aumentar la exposición (CMÁX y AUC) a treprostínulo. La coadministración de un inductor enzimático de CYP2C8 (p. Ej., rifampicina) puede reducir la exposición a treprostínulo. Una exposición mayor probablemente aumentaría los acontecimientos adversos asociados con la administración de treprostínulo, mientras que una menor exposición probablemente reduciría la eficacia clínica.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto Versión 2.0 de Febrero de 2023 allegado mediante radicado 20231086008

### **Nuevas indicaciones**

TYVASO es un vasodilatador, **análogo** de la prostaciclina indicado para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (HAP) (grupo 1 OMS) en pacientes con síntomas de la clase III de la clasificación de la NYHA.

#### **Hipertensión pulmonar asociada a EPI**

**TYVASO está indicado para el tratamiento de la hipertensión pulmonar asociada a enfermedad pulmonar intersticial (HP- EPI; Grupo 3 de la OMS) para mejorar la capacidad para el ejercicio.**

### **Nueva Modificación de dosificación / grupo etario**

#### **2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN**

##### **2.1 Posología habitual en adultos**

Tyvaso está **destinado a la** inhalación oral mediante el sistema de inhalación Tyvaso, que consiste en un dispositivo de administración pulsátil ultrasónico y sus accesorios.

Tyvaso se **dosifica** en 4 sesiones de tratamiento al día, separadas y espaciadas por igual, durante las horas de vigilia. Cada sesión de tratamiento dura de 2 a 3 minutos. **Las sesiones de tratamiento deben espaciarse aproximadamente 4 horas.**

Dosis inicial:

El tratamiento debe iniciarse con 3 inspiraciones de Tyvaso (**8 mcg de treprostínulo**) por sesión de tratamiento 4 veces al día. Si no se toleran las 3 inspiraciones, reducir a 1 o 2 inspiraciones y posteriormente aumentar a 3 inspiraciones, según se tolere.

Acta No. 11 de 2024 SEMNNIMB Primera Parte  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Dosis de mantenimiento:

La dosis debe aumentarse en 3 inspiraciones adicionales por sesión de tratamiento, **4 veces al día** a intervalos aproximados de 1 a 2 semanas. Los **estudios que han establecido la eficacia en pacientes con HAP y HP- EPI han utilizado dosis objetivo de 9 a 12 inspiraciones por sesión de tratamiento, 4 veces al día. Si los efectos adversos impiden la titulación a la dosis objetivo, Tyvaso debe continuarse a la dosis más alta tolerada.**

**Si se pierde** o interrumpe una sesión de tratamiento programada, la **terapia** debe reanudarse lo antes posible a la dosis habitual.

## 2.2 Administración

Tyvaso debe utilizarse únicamente con el Sistema de Inhalación Tyvaso. Los pacientes deben seguir las instrucciones de uso para el funcionamiento del Sistema de Inhalación Tyvaso y para la limpieza diaria de los componentes del dispositivo después de la última sesión de tratamiento del día. Para evitar posibles interrupciones en la administración del fármaco debido a un mal funcionamiento del equipo, los pacientes deben tener acceso a un dispositivo de reserva del Sistema de Inhalación Tyvaso. En caso de que se pierda o interrumpa una sesión de tratamiento programada, reanude la terapia lo antes posible.

No mezcle Tyvaso con otros medicamentos del Sistema de Inhalación Tyvaso. No se ha estudiado la compatibilidad de Tyvaso con otros medicamentos.

El Sistema de Inhalación Tyvaso debe prepararse para su uso cada día de acuerdo con las instrucciones de uso. Una ampolla de Tyvaso contiene un volumen suficiente de medicación para las 4 sesiones de tratamiento en un solo día. Antes de la primera sesión de tratamiento, el paciente debe girar la parte superior de una sola ampolla de Tyvaso y exprimir todo el contenido en el recipiente del medicamento. Entre cada una de las 4 sesiones diarias de tratamiento, el dispositivo debe taparse y guardarse en posición vertical con la medicación restante en su interior.

Al final de cada día, deben desecharse el recipiente y los restos de medicación. El dispositivo debe limpiarse cada día siguiendo las instrucciones de uso.

Evite el contacto de la solución Tyvaso con la piel o los ojos. Si Tyvaso entra en contacto con la piel o los ojos, enjuague inmediatamente con agua. No ingiera por vía oral la solución Tyvaso.

## **Nueva Modificación de precauciones y advertencias**

### 5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

#### **5.1 Riesgo de hipotensión sintomática**

Treprostnil es un vasodilatador pulmonar y sistémico. En pacientes con presión arterial sistémica baja, el tratamiento con Tyvaso puede producir hipotensión sintomática.

### 5.2 Riesgo de hemorragia

Tyvaso inhibe la agregación plaquetaria y aumenta el riesgo de hemorragia.

### 5.3 Efecto de otros medicamentos sobre el Treprostnil

La **administración conjunta** de un inhibidor de la enzima 2C8 del citocromo P450 (CYP) (por ejemplo, gemfibrozilo) puede aumentar la exposición (tanto  $C_{máx}$  como AUC) al treprostnilo. La **administración conjunta** de un inductor de la enzima CYP2C8 (por ejemplo, rifampicina) puede **disminuir la exposición al treprostnilo. Es probable que el aumento de la exposición incremente los eventos adversos** asociados a la administración de treprostnilo, mientras que es probable que la **disminución** de la exposición reduzca la eficacia clínica **[véanse Interacciones medicamentosas (7.3) y Farmacología clínica (12.3)]**.

### 5.4 Broncoespasmo

**Al igual que otras prostaglandinas inhaladas, Tyvaso puede causar broncoespasmo agudo. Los pacientes con asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), u otra hiperreactividad bronquial, tienen un mayor riesgo de broncoespasmo. Asegúrese de que dichos pacientes reciben un tratamiento óptimo para la enfermedad reactiva de las vías respiratorias antes y durante el tratamiento con Tyvaso solución para inhalación**

## 8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

### 8.1 Embarazo

#### Resumen de riesgos

**Los limitados informes de casos de uso de treprostnilo en mujeres embarazadas son insuficientes para informar de un riesgo asociado al fármaco de resultados adversos en el desarrollo. Sin embargo, existen riesgos para la madre y el feto asociados con la hipertensión arterial pulmonar (ver Consideraciones Clínicas). En estudios con animales, no se observaron efectos adversos para la reproducción y el desarrollo con treprostnilo a  $\geq 9$  y  $\geq 145$  veces la exposición humana cuando se basó en la  $C_{máx}$  y el AUC, respectivamente, tras una dosis única de treprostnilo de 54 mcg.**

**Se desconoce el riesgo de base estimado de defectos congénitos graves y abortos espontáneos para las poblaciones indicadas. Todos los embarazos tienen un riesgo de base de defectos congénitos, pérdidas u otros resultados adversos. En la población general de EE.UU., el riesgo de base estimado de defectos congénitos mayores y aborto espontáneo en embarazos clínicamente reconocidos es del 2 al 4% y del 15 al 20%, respectivamente.**

## Consideraciones clínicas

Riesgo materno y embriofetal asociado a la enfermedad La hipertensión arterial pulmonar se asocia a un mayor riesgo de mortalidad materna y fetal.

## Datos

Se han realizado estudios de reproducción animal con treprostinilo mediante administración subcutánea continua y con treprostinilo diolamina administrado por vía oral. En los estudios con treprostinilo diolamina administrado por vía oral, no se determinaron dosis de efectos adversos para la viabilidad/crecimiento fetal, el desarrollo fetal (teratogenicidad) y el desarrollo postnatal en ratas. En ratas preñadas, no se observaron evidencias de daño al feto tras la administración oral de treprostinil diolamina a la dosis más alta probada (20 mg/kg/día), que representa unas 154 y 1479 veces la exposición humana, cuando se basa en la C<sub>máx</sub> y el AUC, respectivamente, tras una dosis única de Tyvaso de 54 mcg.

En conejas preñadas, se produjeron malformaciones fetales externas y de tejidos blandos y malformaciones esqueléticas fetales. La dosis a la que no se observaron efectos adversos (0,5 mg/kg/día) representa aproximadamente 9 y 145 veces la exposición humana, si nos basamos en la C<sub>máx</sub> y el AUC, respectivamente, tras una dosis única de Tyvaso de 54 mcg. En los estudios con animales no se observaron efectos del tratamiento con Treprostinilo sobre el parto.

Los estudios de reproducción animal no siempre predicen la respuesta humana.

## 8.2 Lactancia

### Resumen de riesgos

No existen datos sobre la presencia de treprostinil en la leche humana, los efectos sobre el lactante o los efectos sobre la producción de leche.

## 8.4 Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos. Los estudios clínicos de Tyvaso no incluyeron a pacientes menores de 18 años para determinar si responden de forma diferente a los pacientes de más edad.

## 8.5 Uso geriátrico

En los estudios clínicos utilizados para establecer la eficacia de Tyvaso en pacientes con HAP y HP- EPI, se incluyeron 268 (47,8%) pacientes mayores de 65 años. Los efectos del tratamiento y el perfil de seguridad observados en los pacientes geriátricos fueron similares a los de los pacientes más jóvenes. En general, la selección de la dosis para un paciente anciano debe ser cautelosa, reflejando la

**mayor frecuencia de disfunción hepática, renal o cardíaca, y de enfermedades concomitantes u otro tratamiento farmacológico.**

#### **8.6 Pacientes con insuficiencia hepática**

**El aclaramiento plasmático de treprostinil, administrado por vía subcutánea, se redujo hasta un 80% en sujetos con insuficiencia hepática de leve a moderada. Aumente lentamente la dosis cuando trate a pacientes con insuficiencia hepática debido al riesgo de un aumento de la exposición sistémica que puede conducir a un aumento de los efectos adversos dependientes de la dosis. Treprostinil no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave [ver Farmacología Clínica (12.3)].**

#### **8.7 Pacientes con insuficiencia renal**

**No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal. El treprostinilo no se elimina por diálisis [véase Farmacología clínica (12.3)].**

#### **Nueva Modificación de reacciones adversas**

Las **siguientes** reacciones adversas potenciales se describen en Advertencias y precauciones (5):

- Disminución de la presión arterial sistémica **[ver Advertencias y Precauciones (5.1)].**
- Hemorragia **[ver Advertencias y Precauciones (5.2)].**

#### **6.1 Experiencia en ensayos clínicos**

Dado que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy diversas, 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.

#### **Hipertensión arterial pulmonar**

**En un estudio controlado con placebo de 12 semanas de duración (TRIUMPH I) en 235 pacientes con HAP (Grupo 1 de la OMS y casi todos de clase funcional III de la NYHA), las reacciones adversas más frecuentemente notificadas con Tyvaso incluyeron tos e irritación de garganta, cefalea, efectos gastrointestinales, dolor muscular, dolor mandibular u óseo, mareo, rubor y síncope. La Tabla 1 enumera las reacciones adversas que se produjeron con una tasa de al menos el 4% y fueron más frecuentes en pacientes tratados con TYVASO que con placebo.**

**Tabla 1: Eventos adversos en  $\geq 4\%$  de los pacientes con HAP que recibieron TYVASO y más frecuentes a que Placebo en TRIUMPH I**

Evento adverso	Tratamiento n(%)	
	Tyvaso n=115	Placebo n=120
Tos	62 (54)	35 (29)
<u>Dolor de cabeza</u>	47 (41)	27 (23)
Irritación de garganta / Dolor faringolaríngeo	29 (25)	17 (14)
Náuseas	22 (19)	13 (11)
<u>Enjuague</u>	17 (15)	1 (<1)
Síncope	7 (6)	1 (<1)

<sup>a</sup> Más de un 3% superior al placebo

La seguridad de TYVASO también se estudió en un estudio de extensión abierto a largo plazo en el que se administró la dosis a 206 pacientes durante una duración media de 2,3 años, con una exposición máxima de 5,4 años. El ochenta y nueve por ciento (89%) de los pacientes alcanzaron la dosis objetivo de 9 inhalaciones, 4 veces al día. El cuarenta y dos por ciento (42%) alcanzó una dosis de 12 inspiraciones, 4 veces al día. Los eventos adversos durante este estudio de dosificación crónica fueron cualitativamente similares a los observados en el ensayo controlado con placebo de 12 semanas.

En un estudio observacional prospectivo en el que se compararon pacientes que tomaban Tyvaso (958 pacientes-año de exposición) y un grupo de control (tratamiento con otras terapias aprobadas para la HAP; 1094 pacientes-año), Tyvaso se asoció con una tasa más alta de tos (16,2 frente a 10,9 por 100 pacientes-año), irritación de garganta (4,5 frente a 1,2,2 por 100 pacientes-año), molestias nasales (2,6 frente a 1,3 por 100 pacientes-año) y hemoptisis (2,5 frente a 1,3 por 100 pacientes-año) en comparación con el grupo de control.

### Hipertensión pulmonar asociada a EPI

**En un estudio controlado con placebo de 16 semanas de duración (INCREASE) en 326 pacientes con HPEPI (Grupo 3 de la OMS), las reacciones adversas fueron similares a las experimentadas en estudios sobre HAP.**

### 6.2 Experiencia posterior a la comercialización

**La reacción adversa de angioedema se ha identificado durante el uso posterior a la aprobación de Tyvaso. Dado que esta reacción se notifica voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de forma fiable la frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.**

### Comunicación de efectos adversos

**Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso o problema relacionado al uso de este medicamento, consulte inmediatamente a su médico, farmacéutico o enfermero (incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto).**

Asimismo, puede comunicarlos al área de farmacovigilancia de Pint-Pharma Colombia S.A.S directamente a través del correo electrónico pv.co@pint-pharma.com. Mediante su notificación usted contribuye a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante radicado 20231086008 se solicita: modificación de indicaciones, modificación de dosificación / grupo etario, modificación de precauciones y advertencias y modificación de reacciones adversas para el principio activo treprostínilo en presentación solución estéril para inhalación oral (TYVASO®). Así mismo, solicita aprobación de inserto e información para prescribir versión 2.0 de febrero de 2023 allegados mediante radicado 20231086008.

Como soporte principal de eficacia y seguridad presenta el estudio INCREASE-NCT02630316 (Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis An International Working Group Report), se incluyeron pacientes de 18 años o mayores con diagnóstico de EPI sobre la base de evidencia de enfermedad pulmonar parenquimatosa difusa en TAC del tórax realizada dentro de los 6 meses anteriores a la aleatorización. Confirmación HP del grupo 3 mediante cateterismo cardíaco derecho dentro del año anterior a que se requiriera la aleatorización. La HP del grupo 3 se definió por una resistencia vascular pulmonar de más de 3 unidades Wood, una presión de enclavamiento capilar pulmonar de 15 mm Hg o menos y una presión arterial pulmonar media de 25 mm Hg o más. Los pacientes con HP del grupo 3 debido a una enfermedad del tejido conectivo también debían tener una capacidad vital forzada inicial de menos del 70%. Los pacientes elegibles debían caminar al menos 100 m durante una prueba de caminata de 6 minutos. Los pacientes que recibían tratamiento farmacológico (pirfenidona o nintedanib) para su enfermedad pulmonar subyacente debían haber recibido una dosis estable durante al menos 30 días antes de someterse a la aleatorización. Los pacientes que recibieron terapia aprobada para la hipertensión arterial pulmonar dentro de los 60 días anteriores a la aleatorización no fueron elegibles para la inscripción.

**Desenlaces:**

1. **Criterio de valoración principal:** diferencia entre los dos grupos en el cambio en la distancia máxima de caminata de 6 minutos desde el inicio hasta la semana 16.
2. **Criterios de valoración secundarios**
  - cambio en el nivel de NT-proBNP desde el inicio hasta la semana 16,
  - tiempo hasta el empeoramiento clínico, el cambio en la distancia de caminata de 6 minutos en el nivel plasmático máximo de treprostínil en la semana 12
  - empeoramiento desde el momento de la aleatorización hasta el retiro del paciente del ensayo definido como el tiempo hasta la ocurrencia de cualquiera de los siguientes eventos: hospitalización por indicación cardiopulmonar;

Acta No. 11 de 2024 SEMNNIMB Primera Parte  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16



**desde el inicio que estuviera directamente relacionada con la enfermedad en estudio en dos visitas consecutivas y con al menos 24 horas de diferencia, muerte por cualquier causa o trasplante de pulmón.**

Los puntos finales exploratorios fueron los cambios en la distancia máxima de caminata de 6 minutos en las semanas 4 y 8, la calidad de vida medida con el uso del SGRQ en la semana 16 y el producto distancia-saturación (calculado multiplicando la distancia total caminata por la medición de saturación de oxígeno más baja durante la caminata de 6 minutos) en la semana 16. Los puntos finales de seguridad incluyeron eventos adversos, resultados de laboratorio anormales, oxigenación medida por oximetría de pulso (Spo2) y requerimiento de oxígeno suplementario, cambios en los resultados de las pruebas de función pulmonar, hospitalización por un indicación cardiopulmonar y exacerbaciones informadas por el investigador de enfermedad pulmonar subyacente, definida como insuficiencia respiratoria aguda clínicamente significativa caracterizada por evidencia de nueva anomalía alveolar generalizada.

**Resultados:** de 462 pacientes evaluados para determinar su elegibilidad, 326 se inscribieron en 93 centros desde el 3 de febrero de 2017 hasta el 30 de agosto de 2019 y fueron asignados al azar para recibir placebo (163 pacientes) o treprostini inhalado (163 pacientes) . Las características iniciales fueron similares en los dos grupos La edad media de los pacientes fue de 66,5 años, el 46,9% eran mujeres y el diagnóstico más frecuente fue neumonía intersticial idiopática (en el 44,8%). Al inicio del estudio, la distancia media de caminata de 6 minutos fue de 259,6 m, la resistencia vascular pulmonar media fue de 6,2 unidades Wood y el nivel medio de NT-proBNP fue de 1.832,9 pg por mililitro.

Los pacientes del grupo de treprostini realizaron una media de 11 respiraciones con el inhalador (66 µg) en cada una de las cuatro sesiones diarias en la semana 12 y 12 respiraciones (72 µg) por sesión en la semana 16, este grupo que tomó de 10 a 12 respiraciones (60 a 72 µg) por sesión fue del 57,0% en la semana 12 y del 57,8% en la semana 16. Los pacientes en el grupo de placebo tomaron una media de 12 respiraciones del inhalador por sesión en las semanas 12 y 16. Cuarenta pacientes asignados para recibir inhalación treprostini (24,5%) y 38 pacientes asignados a placebo (23,3%) interrumpieron prematuramente el régimen asignado. Se alentó a estos pacientes a permanecer en el ensayo y completar las evaluaciones hasta la semana 16; Treinta y tres pacientes del grupo de treprostini y 35 del grupo de placebo interrumpieron su participación en el ensayo.

Se muestran los cambios medios ( $\pm$ SE) desde el valor inicial (línea discontinua) en la distancia máxima de caminata de 6 minutos durante el período de prueba de 16 semanas. Los datos mostrados son para pacientes con datos disponibles (observados), así como para los resultados de dos métodos de análisis utilizados para tener en cuenta los datos faltantes. Los valores mostrados en cada punto de datos indican la cantidad de pacientes evaluados en ese momento. El análisis

primario utilizó métodos de mediciones repetidas de modelos mixtos (MMRM), con el supuesto de que los datos faltantes se debían al azar. El modelo incluyó el cambio desde la distancia inicial hasta la distancia máxima de caminata de 6 minutos como variable dependiente, con el tratamiento, la semana y la interacción de tratamiento por semana como efectos fijos, y la distancia inicial de caminata de 6 minutos como covariable. Se realizó un análisis de sensibilidad para el criterio de valoración principal mediante el uso de un enfoque de imputación múltiple con un modelo de imputación normal multivariado utilizando el método de cadena de Markov Monte Carlo (MCMC). El modelo de imputación incluyó el grupo de tratamiento, todas las visitas programadas, el sexo y la edad del paciente en el momento de la aleatorización. Los intervalos de confianza no se han ajustado por multiplicidad y no se pueden utilizar para inferir efectos definitivos del tratamiento.

Los análisis de medidas repetidas de modelos mixtos mostraron que la diferencia media de mínimos cuadrados entre el grupo de treprostínil y el grupo de placebo en el cambio desde el valor inicial en la caminata máxima de 6 minutos la distancia fue de 31,12 m (intervalo de confianza [IC] del 95 %, 16,85 a 45,39;  $P < 0,001$ ). Se observaron efectos similares en todos los subgrupos, incluidos los subgrupos definidos por la causa y la gravedad de la enfermedad (medida por la distancia de caminata inicial de 6 minutos), la hemodinámica inicial y el grupo de dosis. Además, la diferencia entre grupos en el cambio desde el inicio en la distancia máxima de caminata de 6 minutos en la semana 16 fue significativa cuando se analizó con imputación múltiple según el método Monte Carlo de la cadena de Markov (30,97 m; IC del 95 %, 16,53 a 45,41) ;  $P < 0,001$ )

Este estudio demostró que entre los pacientes con hipertensión pulmonar debido a enfermedad pulmonar intersticial, el tratamiento con treprostínil inhalado mejoró la capacidad de ejercicio, (mejora en distancia de caminata de 6 minutos hasta el final del período de tratamiento de 16 semanas), menor riesgo de empeoramiento clínico que el placebo, reducción de los niveles de NT-proBNP y menos exacerbaciones de la enfermedad pulmonar subyacente.

Con base en lo anterior, la Sala recomienda aprobar las indicaciones de la siguiente manera para el principio activo treprostínilo (0,6 mg por mL) en presentación solución estéril para inhalación oral (TYVASO® 0,6 MG/ML AMPOLLA):

## Indicaciones

### Hipertensión arterial pulmonar

Tyvaso es un vasodilatador, análogo de la prostaciclina indicado para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (HAP) (grupo 1 OMS) en pacientes con síntomas de la clase III de la clasificación de la NYHA.

### Hipertensión pulmonar asociada a EPI

Tyvaso está indicado para el tratamiento de la hipertensión pulmonar asociada a enfermedad pulmonar intersticial (HP- EPI; Grupo 3 de la OMS)

- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas

### Nueva Modificación de dosificación / grupo etario

## **2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN**

### **2.1 Posología habitual en adultos**

Tyvaso está destinado a la inhalación oral mediante el sistema de inhalación Tyvaso, que consiste en un dispositivo de administración pulsátil ultrasónico y sus accesorios.

Tyvaso se dosifica en 4 sesiones de tratamiento al día, separadas y espaciadas por igual, durante las horas de vigilia. Cada sesión de tratamiento dura de 2 a 3 minutos. Las sesiones de tratamiento deben espaciarse aproximadamente 4 horas.

#### **Dosis inicial:**

El tratamiento debe iniciarse con 3 inspiraciones de Tyvaso (**8 mcg de treprostnil**) por sesión de tratamiento 4 veces al día. Si no se toleran las 3 inspiraciones, reducir a 1 o 2 inspiraciones y posteriormente aumentar a 3 inspiraciones, según se tolere.

#### **Dosis de mantenimiento:**

La dosis debe aumentarse en 3 inspiraciones adicionales por sesión de tratamiento, 4 veces al día a intervalos aproximados de 1 a 2 semanas. Los estudios que han establecido la eficacia en pacientes con HAP y HP- EPI han utilizado dosis objetivo de 9 a 12 inspiraciones por sesión de tratamiento, 4 veces al día. Si los efectos adversos impiden la titulación a la dosis objetivo, Tyvaso debe continuarse a la dosis más alta tolerada.

Si se pierde o interrumpe una sesión de tratamiento programada, la terapia debe reanudarse lo antes posible a la dosis habitual.

### **2.2 Administración**

Tyvaso debe utilizarse únicamente con el Sistema de Inhalación Tyvaso. Los pacientes deben seguir las instrucciones de uso para el funcionamiento del Sistema de Inhalación Tyvaso y para la limpieza diaria de los componentes del dispositivo después de la última sesión de tratamiento del día. Para evitar posibles interrupciones en la administración del fármaco debido a un mal funcionamiento del equipo, los pacientes deben tener acceso a un dispositivo de reserva del Sistema de Inhalación Tyvaso. En caso de que se pierda o interrumpa una sesión de tratamiento programada, reanude la terapia lo antes posible.

No mezcle Tyvaso con otros medicamentos del Sistema de Inhalación Tyvaso. No se ha estudiado la compatibilidad de Tyvaso con otros medicamentos.

El Sistema de Inhalación Tyvaso debe prepararse para su uso cada día de acuerdo con las instrucciones de uso. Una ampolla de Tyvaso contiene un volumen suficiente de medicación para las 4 sesiones de tratamiento en un solo día. Antes de la primera sesión de tratamiento, el paciente debe girar la parte superior de una sola ampolla de Tyvaso y exprimir todo el contenido en el recipiente del medicamento. Entre cada una de las 4 sesiones diarias de tratamiento, el dispositivo debe taparse y guardarse en posición vertical con la medicación restante en su interior.

Al final de cada día, deben desecharse el recipiente y los restos de medicación. El dispositivo debe limpiarse cada día siguiendo las instrucciones de uso.

Evite el contacto de la solución Tyvaso con la piel o los ojos. Si Tyvaso entra en contacto con la piel o los ojos, enjuague inmediatamente con agua. No ingiera por vía oral la solución Tyvaso.

### Nueva Modificación de precauciones y advertencias

## 5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

### 5.1 Riesgo de hipotensión sintomática

Treprostinil es un vasodilatador pulmonar y sistémico. En pacientes con presión arterial sistémica baja, el tratamiento con Tyvaso puede producir hipotensión sintomática.

### 5.2 Riesgo de hemorragia

Tyvaso inhibe la agregación plaquetaria y aumenta el riesgo de hemorragia.

### 5.3 Efecto de otros medicamentos sobre el Treprostinil

La administración conjunta de un inhibidor de la enzima 2C8 del citocromo P450 (CYP) (por ejemplo, gemfibrozilo) puede aumentar la exposición (tanto C<sub>máx</sub> como AUC) al treprostinilo. La administración conjunta de un inductor de la enzima CYP2C8 (por ejemplo, rifampicina) puede disminuir la exposición al treprostinil. Es probable que el aumento de la exposición incremente los eventos adversos asociados a la administración de treprostinilo, mientras que es probable que la disminución de la exposición reduzca la eficacia clínica [véanse Interacciones medicamentosas (7.3) y Farmacología clínica (12.3)].

### 5.4 Broncoespasmo

Al igual que otras prostaglandinas inhaladas, Tyvaso puede causar broncoespasmo agudo. Los pacientes con asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC),

u otra hiperreactividad bronquial, tienen un mayor riesgo de broncoespasmo. Asegúrese de que dichos pacientes reciben un tratamiento óptimo para la enfermedad reactiva de las vías respiratorias antes y durante el tratamiento con Tyvaso solución para inhalación

## 8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

### 8.1 Embarazo

#### Resumen de riesgos

Los limitados informes de casos de uso de treprostinil en mujeres embarazadas son insuficientes para informar de un riesgo asociado al fármaco de resultados adversos en el desarrollo. Sin embargo, existen riesgos para la madre y el feto asociados con la hipertensión arterial pulmonar (ver Consideraciones Clínicas). En estudios con animales, no se observaron efectos adversos para la reproducción y el desarrollo con treprostinilo a  $\geq 9$  y  $\geq 145$  veces la exposición humana cuando se basó en la  $C_{m\acute{a}x}$  y el AUC, respectivamente, tras una dosis única de treprostinilo de 54 mcg.

Se desconoce el riesgo de base estimado de defectos congénitos graves y abortos espontáneos para las poblaciones indicadas. Todos los embarazos tienen un riesgo de base de defectos congénitos, pérdidas u otros resultados adversos. En la población general de EE.UU., el riesgo de base estimado de defectos congénitos mayores y aborto espontáneo en embarazos clínicamente reconocidos es del 2 al 4% y del 15 al 20%, respectivamente.

#### Consideraciones clínicas

Riesgo materno y embriofetal asociado a la enfermedad La hipertensión arterial pulmonar se asocia a un mayor riesgo de mortalidad materna y fetal.

#### Datos

Se han realizado estudios de reproducción animal con treprostinilo mediante administración subcutánea continua y con treprostinilo diolamina administrado por vía oral. En los estudios con treprostinilo diolamina administrado por vía oral, no se determinaron dosis de efectos adversos para la viabilidad/crecimiento fetal, el desarrollo fetal (teratogenicidad) y el desarrollo postnatal en ratas. En ratas preñadas, no se observaron evidencias de daño al feto tras la administración oral de treprostinil diolamina a la dosis más alta probada (20 mg/kg/día), que representa unas 154 y 1479 veces la exposición humana, cuando se basa en la  $C_{m\acute{a}x}$  y el AUC, respectivamente, tras una dosis única de Tyvaso de 54 mcg.

En conejas preñadas, se produjeron malformaciones fetales externas y de tejidos blandos y malformaciones esqueléticas fetales. La dosis a la que no se observaron efectos adversos (0,5 mg/kg/día) representa aproximadamente 9 y 145 veces la exposición humana, si nos basamos en la  $C_{m\acute{a}x}$  y el AUC, respectivamente, tras una

**dosis única de Tyvaso de 54 mcg. En los estudios con animales no se observaron efectos del tratamiento con Treprostinilo sobre el parto.**

**Los estudios de reproducción animal no siempre predicen la respuesta humana.**

## **8.2 Lactancia**

### **Resumen de riesgos**

**No existen datos sobre la presencia de treprostinil en la leche humana, los efectos sobre el lactante o los efectos sobre la producción de leche.**

## **8.4 Uso pediátrico**

**No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos. Los estudios clínicos de Tyvaso no incluyeron a pacientes menores de 18 años para determinar si responden de forma diferente a los pacientes de más edad.**

## **8.5 Uso geriátrico**

**En los estudios clínicos utilizados para establecer la eficacia de Tyvaso en pacientes con HAP y HP- EPI, se incluyeron 268 (47,8%) pacientes mayores de 65 años. Los efectos del tratamiento y el perfil de seguridad observados en los pacientes geriátricos fueron similares a los de los pacientes más jóvenes. En general, la selección de la dosis para un paciente anciano debe ser cautelosa, reflejando la mayor frecuencia de disfunción hepática, renal o cardíaca, y de enfermedades concomitantes u otro tratamiento farmacológico.**

## **8.6 Pacientes con insuficiencia hepática**

**El aclaramiento plasmático de treprostinil, administrado por vía subcutánea, se redujo hasta un 80% en sujetos con insuficiencia hepática de leve a moderada. Aumente lentamente la dosis cuando trate a pacientes con insuficiencia hepática debido al riesgo de un aumento de la exposición sistémica que puede conducir a un aumento de los efectos adversos dependientes de la dosis. Treprostinil no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave [ver Farmacología Clínica (12.3)].**

## **8.7 Pacientes con insuficiencia renal**

**No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal. El treprostinilo no se elimina por diálisis [véase Farmacología clínica (12.3)].**

## **Nueva Modificación de reacciones adversas**

Las siguientes reacciones adversas potenciales se describen en Advertencias y precauciones (5):

- Disminución de la presión arterial sistémica [ver Advertencias y Precauciones (5.1)].
- Hemorragia [ver Advertencias y Precauciones (5.2)].

### 6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Dado que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy diversas, 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.

#### Hipertensión arterial pulmonar

En un estudio controlado con placebo de 12 semanas de duración (TRIUMPH I) en 235 pacientes con HAP (Grupo 1 de la OMS y casi todos de clase funcional III de la NYHA), las reacciones adversas más frecuentemente notificadas con Tyvaso incluyeron tos e irritación de garganta, cefalea, efectos gastrointestinales, dolor muscular, dolor mandibular u óseo, mareo, rubor y síncope. La Tabla 1 enumera las reacciones adversas que se produjeron con una tasa de al menos el 4% y fueron más frecuentes en pacientes tratados con TYVASO que con placebo.

**Tabla 1: Eventos adversos en  $\geq 4\%$  de los pacientes con HAP que recibieron TYVASO y más frecuentes a que Placebo en TRIUMPH I**

Evento adverso	Tratamiento n(%)	
	Tyvaso n=115	Placebo n=120
Tos	62 (54)	35 (29)
<u>Dolor de cabeza</u>	47 (41)	27 (23)
Irritación de garganta / Dolor faringolaríngeo	29 (25)	17 (14)
Náuseas	22 (19)	13 (11)
<u>Enjuague</u>	17 (15)	1 (<1)
Síncope	7 (6)	1 (<1)

<sup>a</sup> Más de un 3% superior al placebo

La seguridad de TYVASO también se estudió en un estudio de extensión abierto a largo plazo en el que se administró la dosis a 206 pacientes durante una duración media de 2,3 años, con una exposición máxima de 5,4 años. El ochenta y nueve por ciento (89%) de los pacientes alcanzaron la dosis objetivo de 9 inhalaciones, 4 veces al día. El cuarenta y dos por ciento (42%) alcanzó una dosis de 12 inspiraciones, 4 veces al día. Los eventos adversos durante este estudio de dosificación crónica

fueron cualitativamente similares a los observados en el ensayo controlado con placebo de 12 semanas.

En un estudio observacional prospectivo en el que se compararon pacientes que tomaban Tyvaso (958 pacientes-año de exposición) y un grupo de control (tratamiento con otras terapias aprobadas para la HAP; 1094 pacientes-año), Tyvaso se asoció con una tasa más alta de tos (16,2 frente a 10,9 por 100 pacientes-año), irritación de garganta (4,5 frente a 1,2.2 por 100 pacientes-año), molestias nasales (2,6 frente a 1,3 por 100 pacientes-año) y hemoptisis (2,5 frente a 1,3 por 100 pacientes-año) en comparación con el grupo de control.

### Hipertensión pulmonar asociada a EPI

En un estudio controlado con placebo de 16 semanas de duración (INCREASE) en 326 pacientes con HPEPI (Grupo 3 de la OMS), las reacciones adversas fueron similares a las experimentadas en estudios sobre HAP.

### 6.2 Experiencia posterior a la comercialización

La reacción adversa de angioedema se ha identificado durante el uso posterior a la aprobación de Tyvaso. Dado que esta reacción se notifica voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de forma fiable la frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

### Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso o problema relacionado al uso de este medicamento, consulte inmediatamente a su médico, farmacéutico o enfermero (incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto). Asimismo, puede comunicarlos al área de farmacovigilancia de Pint-Pharma Colombia S.A.S directamente a través del correo electrónico [pv.co@pint-pharma.com](mailto:pv.co@pint-pharma.com). Mediante su notificación usted contribuye a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

Debe ajustar el inserto al presente concepto

### 3.4.2. Medicamentos biológicos

#### 3.4.2.1 KEYTRUDA® 100 mg

Expediente : 20085509  
Radicado : 20221160550  
Fecha : 1/08/2022  
Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S.



### Composición:

Cada vial (4 mL) contiene 100 mg de Pembrolizumab

**Forma farmacéutica:** Solución inyectable

### Indicaciones: (Del Registro)

#### Melanoma

Keytruda (pembrolizumab) está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma no resecable o metastásico.

Keytruda está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma en estadio III con afectación de ganglios linfáticos que han sido sometidos a resección completa.

#### Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas

Keytruda, en combinación con quimioterapia con pemetrexed y platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC no escamoso, metastásico sin aberraciones genómicas tumorales de EGFR o ALK.

Keytruda, en combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC escamoso metastásico.

Keytruda como monoterapia está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) metastásico, cuyos tumores expresan PD-L1 con un  $\geq 50\%$  de puntuación de proporción de células tumorales (TPP), determinado por una prueba validada, sin aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK.

Keytruda como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con NSCLC avanzado, cuyos tumores expresan PD-L1 con un  $\geq 1\%$  PPT, determinado mediante una prueba validada y que han recibido quimioterapia con platino. Los pacientes con aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber recibido la terapia previa para estas aberraciones antes de recibir Keytruda.

#### Cáncer de Cabeza y Cuello

Keytruda en combinación con platino y fluorouracilo (FU), está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma metastásico con carcinoma no resecable, de células escamosas de cabeza y cuello recurrente (HNSCC) que expresan PD-L1 [Puntuación positiva combinada (CPS)  $\geq 1$ ] determinado por una prueba validada.

Keytruda, como agente único, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con HNSCC recurrente, metastásico o no resecable y cuyos tumores expresan PD-L1 [Puntuación positiva combinada (CPS)  $\geq 1$ ] determinado por una prueba validada.

### Linfoma de Hodgkin clásico (CLH)

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

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

### Cáncer Esofágico

Keytruda (pembrolizumab) está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer esofágico localmente avanzado recurrente o metastásico cuyos tumores expresan PD-L1 [Puntuación positiva combinada (CPS)  $\geq 10$ ] según lo determinado por una prueba validada, y que han recibido una línea de terapia sistémica previa.

### Carcinoma de células renales

Keytruda, en combinación con axitinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de células renales avanzado (CCR).

### Cáncer colorrectal

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)".

### Cáncer de mama triple negativo

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)  $\geq 10$ ] según lo determinado por una prueba validada.

### Cáncer de cérvix

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 expresen pd-l1 con una CPS  $\geq 1$ .

### Carcinoma Endometrial:

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.

#### **Contraindicaciones:** (Del Registro)

Keytruda® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a pembrolizumab o a alguno de sus excipientes

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

- Modificación de indicaciones
- Inserto Versión 022022 fecha de revisión 19-julio-2022; allegado mediante radicado 20221160550
- IPP Versión 022022 fecha de revisión 19-julio-2022; allegado mediante radicado 20221160550

#### **Nuevas Indicaciones:**

Melanoma

KEYTRUDA (pembrolizumab) está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma no resecable o metastásico.

KEYTRUDA está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma estadio III con afectación de ganglios linfáticos que han sido sometidos a resección completa. **(aprobada acta 12 de 2021 numeral 3.4.2.3, y Resolución 2021038670, corregida por 2021043722)**

*Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas* KEYTRUDA, en combinación con quimioterapia con pemetrexed y platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC no escamoso, metastásico sin aberraciones genómicas tumorales de EGFR o ALK.

KEYTRUDA, en combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC escamoso metastásico.

KEYTRUDA como monoterapia está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) metastásico, cuyos tumores expresan PD-L1 con un  $\geq 50\%$  de puntuación de proporción de células tumorales (TPS), determinado por una prueba validada, sin aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK. (\*\*\*)

KEYTRUDA como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con NSCLC avanzado, cuyos tumores expresan PD-L1 con un  $\geq 1\%$  TPS, determinado mediante una prueba validada y que han recibido quimioterapia con platino. Los pacientes con aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber recibido la terapia previa para estas aberraciones antes de recibir KEYTRUDA.

#### *Cáncer de Cabeza y Cuello*

KEYTRUDA, en combinación con platino y fluorouracilo (FU), está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma metastásico o con carcinoma no resecable, de células escamosas de cabeza y cuello recurrente (HNSCC) que expresan PD-L1 [Puntuación positiva combinada (CPS)  $\geq 1$ ] determinado por una prueba validada.

KEYTRUDA, como monoterapia, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con HNSCC recurrente, metastásico o no resecable y cuyos tumores expresan PD-L1 [Puntuación positiva combinada (CPS)  $\geq 1$ ] determinado por una prueba validada.

#### *Linfoma de Hodgkin Clásico*

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. **(aprobado Acta 17 del 2021, numeral 3.4.2.6 resolución 2022003400)**

#### *Carcinoma Urotelial*

KEYTRUDA está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico, que han recibido quimioterapia que contiene platino.

#### *Cáncer Esofágico*

Pembrolizumab (KEYTRUDA<sup>®</sup>), en combinación con quimioterapia basada en platino y fluoropirimidina, está indicado para el tratamiento de primera línea del carcinoma de esófago o de la unión gastroesofágica localmente avanzado irreseccable o metastásico en adultos cuyos tumores expresen PD-L1 con una CPS  $\geq 10$ . **(Aprobada Acta 03 del 2022, numeral 3.4.2.2)**

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)  $\geq 10$ ] según lo determinado por una prueba validada, y que han recibido una línea de terapia sistémica previa.

#### *Cáncer Colorrectal*

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 microsátélites (MSI-H) o reparación deficiente de errores del emparejamiento (dMMR). **(aprobado Acta 17 del 2021, numeral 3.4.2.12, resolución 2022003400)**

*Carcinoma de células renales*

KEYTRUDA, en combinación con axitinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de células renales avanzado (CCR).

*Cáncer de mama triple negativo*

KEYTRUDA, en combinación con quimioterapia, está indicado para el tratamiento de pacientes con TNBC localmente recurrente no resecable o metastásico cuyos tumores expresan PD-L1 [Puntuación positiva combinada (CPS)  $\geq 10$ ] según lo determinado por una prueba validada. **(aprobado Acta 19 del 2021, numeral 3.4.2.10 Resolución 2022005600)**

**NOTA 1:** Por favor solicitamos tener en cuenta que previo a este trámite, se encuentran en curso las siguientes indicaciones, las cuales deben ser tenidas en cuenta e incluidas dentro del concepto del presente trámite, cuando sea emitido el concepto para dichos radicados. **ACLARAMOS QUE DICHAS INDICACIONES NO ESTÁN INCLUIDAS EN EL INSERTO E IPC SOMETIDO.** El texto de las indicaciones a incluir de acuerdo con el concepto de salas que sea emitido, sería el siguiente:

- (radicado 20211188752) **KEYTRUDA está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama triple negativo (TNBC por sus siglas en inglés, triple-negative breast cancer) en estadio temprano de alto riesgo en combinación con quimioterapia como tratamiento neoadyuvante y luego continuado como monoterapia como tratamiento adyuvante después de cirugía**
- (radicado 20211197239) **Carcinoma de células renales KEYTRUDA como monoterapia, está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con RCC con riesgo intermedio-alto o alto de recurrencia después de nefrectomía, o después de nefrectomía y resección de lesiones metastásicas**
- (radicado 20211211758) **KEYTRUDA, en combinación con lenvatinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con RCC avanzado.**
- (radicado 20211211758) **Carcinoma Endometrial KEYTRUDA, en combinación con lenvatinib, está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma endometrial avanzado que tienen progresión de la enfermedad después de un tratamiento sistémico previo en cualquier escenario y que no son candidatos a radiación o cirugía curativa.**
- (radicado 20211228279) **Cáncer de Cérvix KEYTRUDA, en combinación con quimioterapia con o sin bevacizumab, está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico.**
- (\*\*\*)(radicado 20211254576) KEYTRUDA como monoterapia está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) **localmente avanzado o** metastásico,

Acta No. 11 de 2024 SEMNNIMB Primera Parte  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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.

- **(radicado 20221056922) KEYTRUDA® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con melanoma Estadio IIB o IIC que se hayan sometido a resección completa.**

**CONCEPTO:** Revisada la información allegada la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante radicado 20221160550 se solicita modificación de indicaciones y aprobación de IPP e inserto versión 022022 fecha de revisión 19-julio-2022; allegado mediante radicado 20221160550 para el principio activo pembrolizumab en solución inyectable que contiene 100 mg (Keytruda®).

La modificación de indicaciones propone incluir “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 o de la unión gastroesofágica localmente avanzado irresecable o metastásico en adultos cuyos tumores expresen PD-L1 con una CPS  $\geq 10$ ”, dado que actualmente se encuentra aprobada la indicación “*en combinación con quimioterapia basada en platino y fluoropirimidina, está indicado para el tratamiento de primera línea del carcinoma escamocelular de esófago o de la unión gastroesofágica localmente avanzado irresecable o metastásico en adultos cuyos tumores expresen PD-L1 con una CPS  $\geq 10$* ”, la ampliación es para incluir pacientes con histología de adenocarcinoma. Como soporte clínico principal presenta el estudio Keynote 590, previamente evaluado, con base en el cual se aprobó la indicación para el tipo histológico escamocelular. El interesado argumenta que el estudio Keynote 590 fue diseñado para incluir pacientes independientemente del tipo histológico y evidenció beneficio en sobrevida global en pacientes con expresión de PD-L1 CPS $\geq 10$  (OS HR = 0,62 (IC del 95 %: 0,49, 0,78; p<0,0001), beneficio que también se observó en el subgrupo con tipo histológico adenocarcinoma con PD-L1 CPS $\geq 10$ , mediana de sobre vida global 12,1 para el grupo con pembrolizumab versus 10,7 meses; HR = 0,83 [IC del 95 %: 0,52, 1,34]). También señala el interesado que se ha demostrado que pembrolizumab es eficaz en adenocarcinoma gástrico y que por tanto no existe evidencia que soporte limitar la indicación solicitada al tipo escamocelular.

La Sala recomienda aprobar la solicitud del interesado para incluir la indicación

#### **Cáncer esofágico**

**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 irresecable o metastásico en adultos cuyos tumores expresen PD-L1 con una CPS  $\geq 10$ .**

Teniendo en consideración que el interesado también solicita, en un trámite dentro de la misma agenda, la inclusión de la indicación relativa a adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica, la Sala considera prudente no hacer referencia al adenocarcinoma de la unión gastroesofágica en la indicación relacionada con el cáncer esofágico y remite al interesado al concepto sobre el radicado 20231102164 publicado en esta misma Acta.

Las indicaciones aprobadas a la fecha para el principio activo pembrolizumab son:

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 metastásico, cuyos tumores expresan PD-L1 con un  $\geq 50\%$  de puntuación de proporción de células tumorales (PPT), determinado por una prueba validada, sin aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK.
- 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)**

Acta No. 11 de 2024 SEMNNIMB Primera Parte  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- 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)  $\geq 1$ ] 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)  $\geq 1$ ] 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)  $\geq 10$ ] 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 irresecable o metastásico en adultos cuyos tumores expresen PD-L1 con una CPS  $\geq 10$ .**

#### ***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)  $\geq 10$ ] según lo determinado por una prueba validada.

***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  $\geq 1$ .

***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.

La Sala aclara que para la información correspondiente a indicación ya aprobada de Cáncer de la unión gastroesofágica (UGE), se remite al numeral 3.4.2.2 de la presente acta.

Adicionalmente, la Sala informa que el presente concepto aclara el concepto del Acta No. 05 de 2024 SEMNNIMB, numeral 3.7.1.

Debe ajustar inserto/IPP al presente concepto.

**3.4.2.2 KEYTRUDA® 100 mg**

Expediente : 20085509  
Radicado : 20231102164  
Fecha : 21/04/2023  
Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S.

**Composición:**

Cada vial (4 mL) contiene 100 mg de Pembrolizumab

**Forma farmacéutica:** Solución inyectable

Acta No. 11 de 2024 SEMNNIMB Primera Parte  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

### **Indicaciones:** (Del Registro)

#### Melanoma

Keytruda (pembrolizumab) está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma no resecable o metastásico.

Keytruda está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma en estadio III con afectación de ganglios linfáticos que han sido sometidos a resección completa.

#### Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas

Keytruda, en combinación con quimioterapia con pemetrexed y platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC no escamoso, metastásico sin aberraciones genómicas tumorales de EGFR o ALK.

Keytruda, en combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC escamoso metastásico.

Keytruda como monoterapia está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) metastásico, cuyos tumores expresan PD-L1 con un  $\geq 50\%$  de puntuación de proporción de células tumorales (TPP), determinado por una prueba validada, sin aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK.

Keytruda como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con NSCLC avanzado, cuyos tumores expresan PD-L1 con un  $\geq 1\%$  PPT, determinado mediante una prueba validada y que han recibido quimioterapia con platino. Los pacientes con aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber recibido la terapia previa para estas aberraciones antes de recibir Keytruda.

#### Cáncer de Cabeza y Cuello

Keytruda en combinación con platino y fluorouracilo (FU), está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma metastásico con carcinoma no resecable, de células escamosas de cabeza y cuello recurrente (HNSCC) que expresan PD-L1 [Puntuación positiva combinada (CPS)  $\geq 1$ ] determinado por una prueba validada.

Keytruda, como agente único, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con HNSCC recurrente, metastásico o no resecable y cuyos tumores expresan PD-L1 [Puntuación positiva combinada (CPS)  $\geq 1$ ] determinado por una prueba validada.

#### Linfoma de Hodgkin clásico (CLH)

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

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

#### Cáncer Esofágico

Keytruda (pembrolizumab) está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer esofágico localmente avanzado recurrente o metastásico cuyos tumores expresan PD-L1 [Puntuación positiva combinada (CPS)  $\geq 10$ ] según lo determinado por una prueba validada, y que han recibido una línea de terapia sistémica previa.

#### Carcinoma de células renales

Keytruda, en combinación con axitinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de células renales avanzado (CCR).

#### Cáncer colorrectal

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)".

#### Cáncer de mama triple negativo

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)  $\geq 10$ ] según lo determinado por una prueba validada.

#### Cáncer de cérvix

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 expresen pd-l1 con una CPS  $\geq 1$ .

#### Carcinoma Endometrial:

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.

### **Contraindicaciones:** (Del Registro)

Keytruda® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a pembrolizumab o a alguno de sus excipientes

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de Reacciones Adversas

### **Nuevas Indicaciones:**

#### *Melanoma*

KEYTRUDA (pembrolizumab) está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma no resecable o metastásico.

KEYTRUDA está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma estadio III con afectación de ganglios linfáticos que han sido sometidos a resección completa. (**aprobada acta 12 de 2021 numeral 3.4.2.3, y Resolución 2021038670, corregida por 2021043722**)

*Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas* KEYTRUDA, en combinación con quimioterapia con pemetrexed y platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC no escamoso, metastásico sin aberraciones genómicas tumorales de EGFR o ALK.

KEYTRUDA, en combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC escamoso metastásico.

KEYTRUDA como monoterapia está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) metastásico, cuyos tumores expresan PD-L1 con un  $\geq 50\%$  de puntuación de proporción de células tumorales (TPS), determinado por una prueba validada, sin aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK. (\*\*\*)

KEYTRUDA como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con NSCLC avanzado, cuyos tumores expresan PD-L1 con un  $\geq 1\%$  TPS, determinado mediante una prueba validada y que han recibido quimioterapia con platino. Los pacientes con aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber recibido la terapia previa para estas aberraciones antes de recibir KEYTRUDA.

#### *Cáncer de Cabeza y Cuello*

KEYTRUDA, en combinación con platino y fluorouracilo (FU), está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma metastásico o con carcinoma no

resecable, de células escamosas de cabeza y cuello recurrente (HNSCC) que expresan PD-L1 [Puntuación positiva combinada (CPS)  $\geq 1$ ] determinado por una prueba validada.

KEYTRUDA, como monoterapia, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con HNSCC recurrente, metastásico o no resecable y cuyos tumores expresan PD-L1 [Puntuación positiva combinada (CPS)  $\geq 1$ ] determinado por una prueba validada.

#### *Linfoma de Hodgkin Clásico*

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. **(aprobado Acta 17 del 2021, numeral 3.4.2.6 resolución 2022003400)**

#### *Carcinoma Urotelial*

KEYTRUDA está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico, que han recibido quimioterapia que contiene platino.

#### *Cáncer Esofágico*

Pembrolizumab (KEYTRUDA<sup>®</sup>), en combinación con quimioterapia basada en platino y fluoropirimidina, está indicado para el tratamiento de primera línea del carcinoma escamocelular de esófago o de la unión gastroesofágica localmente avanzado irresecable o metastásico en adultos cuyos tumores expresen PD-L1 con una CPS  $\geq 10$ . **(Aprobada Acta 03 del 2022, numeral 3.4.2.2. Resolución 2022021899)**

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)  $\geq 10$ ] según lo determinado por una prueba validada, y que han recibido una línea de terapia sistémica previa.

#### *Cáncer Colorrectal*

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). **(aprobado Acta 17 del 2021, numeral 3.4.2.12, resolución 2022003400)**

#### **Cáncer gástrico**

**KEYTRUDA, en combinación con quimioterapia que contiene fluoropirimidina y platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica (UGE) no resecable o metastásico localmente avanzado.**

#### *Cáncer de Cérvix*

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 expresen PD-L1 con una CPS  $\geq 1$ . **(aprobado Acta 08 del 2022, numeral 3.4.2.3)**

*Carcinoma de células renales*

KEYTRUDA, en combinación con axitinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de células renales avanzado (RCC).

KEYTRUDA, en combinación con lenvatinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con RCC avanzado. **(aprobado Acta 07 del 2022, numeral 3.4.2.3)**

*Cáncer de mama triple negativo*

KEYTRUDA, en combinación con quimioterapia, está indicado para el tratamiento de pacientes con TNBC localmente recurrente no resecable o metastásico cuyos tumores expresan PD-L1 [Puntuación positiva combinada (CPS)  $\geq 10$ ] según lo determinado por una prueba validada. **(aprobado Acta 19 del 2021, numeral 3.4.2.10 Resolución 2022005600)**

**Nuevas Reacciones Adversas:**

**7.1 Experiencia en los Estudios Clínicos**

La seguridad de KEYTRUDA® se evaluó en 2799 pacientes en estudios controlados y no controlados. La mediana de duración del tratamiento fue de 4.2 meses (rango 1 día a 30.4 meses) incluyendo 1153 pacientes tratados durante seis meses o más y 600 pacientes tratados durante un año o más.

KEYTRUDA® fue discontinuado por reacciones adversas relacionadas con el tratamiento en el 5% de los pacientes. Ocurrieron eventos adversos serios (EAS) relacionados al tratamiento reportados hasta 90 días después de la última dosis en el 10% de los pacientes que recibieron KEYTRUDA®. De estos EAS relacionados con el tratamiento, los más comunes fueron neumonitis, colitis, diarrea y pirexia.

***Advertencias y Precauciones (4):***

Las reacciones adversas inmunomediadas se presentan con base en 2799 pacientes con melanoma y NSCLC. El perfil de seguridad fue generalmente similar para los pacientes con melanoma y NSCLC.

La Tabla 3 presenta la incidencia de las reacciones adversas inmunomediadas de acuerdo al Grado que ocurrieron en pacientes que recibieron KEYTRUDA®.

**Tabla 3: Reacciones Adversas Inmunomediadas**

Reacción Adversa	KEYTRUDA® 2 mg/Kg cada 3 semanas o 10 mg/Kg cada 2 o 3 semanas n=2799				
	Todos los grados (%)	Grado 2 (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Grado 5 (%)
Hipotiroidismo*	8.5	6.2	0.1	0	0
Hipertiroidismo	3.4	0.8	0.1	0	0
Neumonitis†	3.4	1.3	0.9	0.3	0.1
Colitis	1.7	0.4	1.1	<0.1	0
Insuficiencia Suprarrenal	0.8	0.3	0.3	<0.1	0
Hepatitis	0.7	0.1	0.4	<0.1	0
Hipofisitis	0.6	0.2	0.3	<0.1	0
Nefritis‡	0.3	0.1	0.1	<0.1	0
Diabetes Mellitus Tipo 1	0.2	<0.1	0.1	0.1	0

\* En estudios individuales de pacientes con HNSCC tratados con KEYTRUDA® como monoterapia (n=909) la incidencia de hipotiroidismo fue de 16.1% (todos los Grados) con 0.3% de Grado 3. En pacientes con HNSCC tratados con KEYTRUDA® en combinación con quimioterapia de platino y 5-FU (n=276), la incidencia de hipotiroidismo fue de 15.2%, todos los casos fueron 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 pacientes con cHL tratados con 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 KEYTRUDA® 200 mg en combinación con pemetrexed y quimioterapia basada en platino (n = 405) la incidencia de nefritis fue del 1.7% (todos los grados) con 1.0% Grado 3 y 0.5% Grado 4.

**Endocrinopatías:** La mediana de tiempo de inicio de la insuficiencia suprarrenal fue de 5.3 meses (rango 26 días a 16.6 meses). No se alcanzó la mediana de la duración (rango 4 días a 1.9+ años). La insuficiencia suprarrenal llevó a la discontinuación de KEYTRUDA® en 1 (<0.1%) paciente. La insuficiencia suprarrenal se resolvió en 5 pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición de la hipofisitis fue de 3.7 meses (rango 1 día a 11.9 meses). La mediana de la duración fue de 4.7 meses (rango 8+ días a 12.7 + meses). La hipofisitis condujo a la discontinuación de KEYTRUDA® en 4 (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 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 KEYTRUDA® debido a hipotiroidismo.

**Neumonitis:** La mediana de tiempo hasta la aparición de neumonitis fue de 3.3 meses (rango 2 días a 19.3 meses). La mediana de la duración fue de 1.5 meses (rango 1 día a 17.2+ meses). La neumonitis condujo a la discontinuación de KEYTRUDA® en 36 (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 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 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 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 KEYTRUDA® en KEYNOTE-006. Los eventos adversos más comunes (reportados en al menos el 15% de los pacientes) fueron artralgias y tos.

**Tabla 4: Eventos Adversos que Ocurrieron en  $\geq 10\%$  de los Pacientes Tratados con KEYTRUDA® y con una Incidencia Mayor que en el Brazo de Ipilimumab (Diferencia Entre Brazos de  $\geq 5\%$  [Todos los Grados] o  $\geq 2\%$  [Grado 3]) (KEYNOTE-006)**

Eventos Adversos	KEYTRUDA® 10 mg/Kg cada 2 o 3 semanas n=555		Ipilimumab 3 mg/Kg cada 3 semanas n=256	
	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)
<b>Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo</b>				
Artralgia	18	0	10	1
Dolor de espalda	12	1	7	1
<b>Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos</b>				
Tos	17	0	7	0
<b>Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo</b>				
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 melanomas tratados con KEYTRUDA® a una dosis de 2 mg/Kg en KEYNOTE-002. El evento adverso más común (reportado en al menos el 20% de los pacientes) fue prurito.

**Tabla 5: Eventos Adversos que Ocurren en  $\geq 10\%$  de los Pacientes con Melanoma Tratados con KEYTRUDA® y con una Incidencia Mayor que en el Brazo de Quimioterapia (Diferencia Entre Brazos de  $\geq 5\%$  [Todos los Grados] o  $\geq 2\%$  [Grados 3-4] ) (KEYNOTE-002)**

Eventos Adversos	KEYTRUDA® 2 mg/Kg cada 3 semanas n=178		Quimioterapia n=171	
	Todos los Grados (%)	Grados 3-4* (%)	Todos los Grados (%)	Grados 3-4* (%)
<b>Trastornos Gastrointestinales</b>				
Dolor abdominal	13	2	8	1
<b>Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo</b>				
Prurito	25	0	8	0
Erupción	13	0	8	0
<b>Trastornos de la Nutrición y del Metabolismo</b>				
Hiponatremia	11	3	5	1
<b>Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo</b>				
Artralgia	15	1	10	1

\* De estos eventos adversos en  $\geq 10\%$ , ninguno fue reportado como Grado 4 en pacientes que recibieron KEYTRUDA® a dosis de 2 mg/Kg. La hiponatremia se reportó como Grado 4 en un paciente que recibió quimioterapia.

En general, el perfil de seguridad fue similar entre todas las dosis y entre los pacientes previamente tratados con ipilimumab y los pacientes que no habían recibido tratamiento con ipilimumab.

### Melanoma Resecado

Entre los 1019 pacientes con melanoma resecado incluidos en KEYNOTE-054, las reacciones adversas fueron generalmente similares a las que ocurrieron en pacientes con melanoma no resecable o metastásico o NSCLC.

### Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas Monoterapia

La Tabla 6 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes con NSCLC previamente tratados que recibieron KEYTRUDA® en KEYNOTE-010. El evento adverso más común (reportado en al menos el 15% de los pacientes) fue tos. Los eventos adversos que ocurrieron en pacientes con NSCLC no tratado previamente que recibieron KEYTRUDA® en



KEYNOTE-024 fueron generalmente similares a aquellos que ocurrieron en los pacientes en KEYNOTE-010.

**Tabla 6: Eventos Adversos que Ocurrieron en  $\geq 10\%$  de los Pacientes con NSCLC Tratados con KEYTRUDA® y con una Incidencia Mayor que en el Brazo de Docetaxel (Diferencia Entre Brazos de  $\geq 5\%$  [Todos los Grados] o  $\geq 2\%$  [Grado 3] ) (KEYNOTE-010)**

Evento Adverso	KEYTRUDA® 2 o 10 mg/Kg cada 3 semanas n=682		Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> cada 3 semanas n=309	
	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)
<b>Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos</b>				
Tos	19	1	14	0
<b>Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo</b>				
Erupción	14	<1	7	0
Prurito	11	0	3	<1

\* De estos eventos adversos en  $\geq 10\%$ , ninguno fue reportado como Grado 4.

#### Terapia Combinada

La tabla 7 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 20% de los pacientes tratados con KEYTRUDA®, pemetrexed y quimioterapia con platino en KEYNOTE-189. Los eventos adversos que ocurrieron en pacientes con NSCLC no tratados previamente que recibieron KEYTRUDA® en combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel en KEYNOTE-407 fueron en general similares a los que ocurrieron en pacientes en KEYNOTE-189 con la excepción de alopecia (46%) y artralgia (21%).

**Tabla 7: Eventos Adversos que Ocurrieron en  $\geq 20\%$  de los Pacientes que Recibieron KEYTRUDA® con Pemetrexed y Quimioterapia basada en Platino y con una Incidencia Mayor que en Pacientes que Recibieron Placebo con Pemetrexed y Quimioterapia basada en Platino (Diferencia Entre los Brazos  $\geq 5\%$  [Todos los Grados] o  $\geq 2\%$  [Grados 3-4]) (KEYNOTE-189)**

Eventos Adversos	KEYTRUDA® + Pemetrexed + Quimioterapia basada en platino n=405		Placebo + Pemetrexed + Quimioterapia basada en platino n=202	
	Todos los Grados* (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)
<b>Trastornos Generales y Condiciones en el Sitio de Administración</b>				
Fatiga	41	6	38	2.5
Astenia	20	6	24	3.5
<b>Trastornos Gastrointestinales</b>				
Diarrea	31	5	21	3.0
<b>Trastornos Hematológicos y del Sistema Linfático</b>				
Neutropenia	27	16	24	12
<b>Trastornos de la Piel y Tejido Subcutáneo</b>				
Erupción	20	1.7	11	1.5

\* Clasificado por NCI CTCAE v4.03

#### Otros tipos de Cáncer Monoterapia

Los eventos adversos que ocurrieron en los pacientes con HNSCC, cHL, carcinoma urotelial, cáncer esofágico o CRC fueron generalmente similares a los que ocurrieron en pacientes con melanoma o NSCLC.

#### Terapia de Combinación

#### Cáncer de Cabeza y Cuello

Acta No. 11 de 2024 SEMNINMB Primera Parte  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

En pacientes con HNSCC que recibieron 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 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 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 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 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 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 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  $\geq 3$  veces el LSN (Grados 2-4, n= 116), la elevación de ALT se resolvió a Grados 0-1 en el 94%. El cincuenta y nueve por ciento de los pacientes con aumento de ALT recibieron corticosteroides sistémicos. De los pacientes que se recuperaron, 92 (84%) fueron expuestos nuevamente ya sea a monoterapia con KEYTRUDA® (3%) o axitinib (31%) o con ambos (50%). De estos pacientes, el 55% no tuvo recurrencia de ALT  $>3$  veces el LSN, y de aquellos pacientes con recurrencia de ALT  $>3$  veces el LSN, todos se recuperaron. No hubo eventos adversos hepáticos de Grado 5. [Ver Dosis y Administración (2.1) y Advertencias y Precauciones (4).]

##### **En Combinación con Lenvatinib (KEYNOTE-581)**

La Tabla 8 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos 20% de los pacientes tratados con KEYTRUDA® y lenvatinib en KEYNOTE-581.

**Tabla 8: Eventos Adversos que Ocurrieron en  $\geq 20\%$  de Pacientes que Recibieron KEYTRUDA® con Lenvatinib y con una Incidencia Mayor que en Pacientes que Recibieron Sunitinib (Diferencia Entre Brazos  $\geq 5\%$  [Todos los Grados] o  $\geq 2\%$  [Grados 3-4]) (KEYNOTE-581)**

Eventos Adversos	KEYTRUDA® + lenvatinib n=352		Sunitinib n=340	
	Todos los Grados* (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)
<b>Trastornos Gastrointestinales</b>				
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
<b>Trastornos Vasculares</b>				
Hipertensión	55	28	41	19
<b>Trastornos Endocrinos</b>				
Hipotiroidismo	47	1.4	26	0
<b>Trastornos del Metabolismo y Nutricionales</b>				
Disminución del apetito	40	4.0	31	1.5
<b>Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastinales</b>				
Disfonia	30	0	4.1	0
<b>Exámenes</b>				
Disminución de peso	30	8	9	0.3
<b>Trastornos Renales y Urinarios</b>				
Proteinuria	30	8	13	2.9
<b>Trastornos de Piel y Tejido Subcutáneo</b>				
Erupción	27	3.7	14	0.6
<b>Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo</b>				
Artralgia	28	1.4	15	0.3
<b>Trastornos del Sistema Nervioso</b>				
Cefalea	23	0.6	16	0.9

\* Calificado por NCI CTCAE v4.03

### Cáncer de Mama Triple Negativo

En pacientes con TNBC que reciben KEYTRUDA en combinación con quimioterapia (paclitaxel, nabpaclitaxel, o gemcitabina y carboplatino), los eventos adversos 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 erupción (20% vs. 12%). De estos eventos adversos, los eventos de Grados 3-4 fueron diarrea (1.8% vs. 1.8%), apetito disminuido (0.8% vs. 0.4%) y erupción (0.8% vs. 0.0%).

### 7.1 Experiencia postcomercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación de KEYTRUDA®. Debido a que estas reacciones se reportan voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar con fiabilidad su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

*Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo:*

Artritis

*Trastornos oculares:* Síndrome Vogt-Koyanagi-Harada *Trastornos del sistema inmune:* linfocitosis hemofagocítica

*Trastornos del sistema Nervioso:* neuritis óptica

**CONCEPTO:** Revisada la información allegada la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante radicado 20231102164 se solicita modificación de indicaciones, reacciones adversas e interacciones para el principio activo pembrolizumab en solución inyectable que contiene 100 mg (Keytruda®). La modificación de indicaciones propone incluir “pembrolizumab en combinación con quimioterapia que contiene fluoropirimidina y platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica (UGE) no resecable o metastásico localmente avanzado”. Asimismo, solicita aprobación de inserto e información para prescribir (IPP) versión 032023.

Como soporte clínico principal presenta el estudio NCT03675737 (Keynote 859) multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en el cual se incluyeron 1579 pacientes con adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica avanzado negativo a HER2 independientemente del estado de expresión de PD-L1, quienes no habían recibido previamente terapia sistémica para enfermedad metastásica. Los pacientes fueron aleatorizados (1:1) a uno de los siguientes brazos de tratamiento 200 mg de pembrolizumab o placebo, ambos grupos recibieron además quimioterapia elegida por el investigador entre cisplatino más 5-FU u oxaliplatino más capecitabina, tratamientos que se continuaron hasta la progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o un máximo de 24 meses. Luego de una mediana de seguimiento de 36 meses fallecieron el 76% (603/790) de los que recibieron pembrolizumab y 84% (666/789), mediana de supervivencia global 12,9 vs 11,5 meses, con un HR de 0.73 (IC95% 0.647-0.831) para aquellos con expresión  $\geq 1$  de PD-L1; diferencia que no fue estadísticamente significativa para aquellos con expresión de PD-L1 < 1. También se encontraron diferencias entre el grupo que recibió Pembrolizumab frente al placebo en supervivencia libre de progresión 6.9 versus a 5.6 meses (HR 0.76, IC95% 0.67 – 0.85,  $p < 0.0001$ ), tasa de respuesta (51.3% versus 42.0%,  $p = 0.00009$ ) y duración de la respuesta (mediana de DOR 8.0 meses versus 5.7 meses).

La presentación de eventos adversos de interés clínico (EAIC) fue mayor en el grupo de pembrolizumab más quimioterapia en comparación con el grupo de placebo más quimioterapia (30,8 % frente a 13,3 %), los eventos adversos (EA) serios fueron 23,4% vs 18,6%, los EA que llevaron a discontinuar el tratamiento 26,4% vs 20,1%, no surgió información de seguridad diferente a la conocida para pembrolizumab.

La Sala recomienda aprobar la solicitud del interesado para incluir la siguiente indicación:

**Cáncer gástrico o de la unión gastroesofágica (UGE):**

Pembrolizumab 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  $\geq 1$ .

Las indicaciones aprobadas a la fecha para el principio activo pembrolizumab son:

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 metastásico, cuyos tumores expresan PD-L1 con un  $\geq 50\%$  de puntuación de proporción de células tumorales (PPT), determinado por una prueba validada, sin aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK.
- 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)  $\geq 1$ ] determinado por una prueba validada.

Acta No. 11 de 2024 SEMNNIMB Primera Parte  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- 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)  $\geq 1$ ] 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)  $\geq 10$ ] 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 irresecable o metastásico en adultos cuyos tumores expresen PD-L1 con una CPS  $\geq 10$ .

#### ***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)  $\geq 10$ ] según lo determinado por una prueba validada.

#### **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  $\geq 1$ .

#### **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  $\geq 1$ .

#### **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 KEYTRUDA® con base en la presencia de expresión positiva de PD-L1 (*ver Indicaciones*).

Seleccionar a los pacientes para el tratamiento con KEYTRUDA® con base en el estatus del tumor de elevada inestabilidad de microsatélites (MSI-H) o reparación deficiente de errores del emparejamiento (dMMR) en CRC no resecable o metastásico.

## Dosis Recomendada

KEYTRUDA® es administrado como una infusión intravenosa durante 30 minutos.

La dosis recomendada de KEYTRUDA® en adultos es:

- 200 mg cada 3 semanas ó
- 400 mg cada 6 semanas

Para el uso en combinación, ver la información para prescribir de las terapias concomitantes. Al administrar KEYTRUDA® como parte de una combinación con quimioterapia intravenosa, KEYTRUDA® debe administrarse primero.

Para los pacientes con RCC tratados con KEYTRUDA® en combinación con axitinib, consulte la información para prescribir con respecto a la dosis de axitinib. Cuando se usa en combinación con KEYTRUDA®, puede considerarse el escalamiento de la dosis de axitinib por encima de la dosis inicial de 5 mg a intervalos de seis semanas o más. 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 RCC tratados con KEYTRUDA® en combinación con lenvatinib, la dosis inicial recomendada de lenvatinib es de 20 mg por vía oral una vez al día hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Los pacientes deben ser tratados con KEYTRUDA® hasta la progresión de la enfermedad o presencia de toxicidad inaceptable. Se han observado respuestas atípicas (es decir, un aumento inicial y transitorio en el tamaño del tumor o nuevas lesiones pequeñas dentro de los primeros meses, seguidas de contracción del tumor). Los pacientes clínicamente estables, con evidencia inicial de progresión de la enfermedad, deben permanecer en tratamiento hasta que se confirme la progresión de la enfermedad.

Para el tratamiento adyuvante de melanoma, KEYTRUDA® debe ser administrado hasta por un año o hasta la recaída de la enfermedad o toxicidad inaceptable.



### Modificaciones de la dosis

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

Tabla 1: Modificaciones de Dosis Recomendadas (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

Acta No. 11 de 2024 SEMNNIMB Primera Parte  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

		Grado 2 o menor y es controlada con reemplazo hormonal, puede considerarse la continuación de KEYTRUDA®.
<b>Hepatitis inmunomediada</b>  Para las elevaciones de enzimas hepáticas en pacientes RCC tratados con terapia combinación con axitinib, Consulte las guías de dosificación que se encuentran en esta tabla	<b>Aspartato aminotransferasa (AST) o alanina aminotransferasa (ALT) &gt;3 a 5 veces el límite superior normal (LSN) o bilirrubina total &gt;1.5 a 3 veces el LSN</b>  Con AST o ALT >5 veces el LSN o bilirrubina total >3 veces el LSN	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Para pacientes con metástasis hepáticas que inician tratamiento con elevación moderada (Grado 2) de AST o ALT, si AST o ALT incrementa ≥50% con relación a su valor basal y dura ≥1 semana	Descontinuar permanentemente
<b>Reacciones Cutáneas inmunomediadas o síndrome de Stevens-Johnson (SJS, por sus siglas en inglés) o necrólisis epidérmica tóxica (TEN, por sus siglas en inglés)</b>	<b>Reacciones Cutáneas graves (Grado 3) o sospecha de SJS o de TEN</b>	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Reacciones cutáneas graves (Grado 4) o SJS o TEN Confirmados	Descontinuar permanentemente
<b>Otras reacciones adversas inmunomediadas</b>	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	Descontinuar permanentemente

Acta No. 11 de 2024 SEMNNIMB Primera Parte  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

	amenazan la vida (Grados 3 o 4)	
	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  $\leq 10$  mg de prednisona o equivalente por día dentro de 12 semanas o la toxicidad relacionada con el tratamiento no se resuelve a Grados 0-1 dentro de 12 semanas después de la última dosis de KEYTRUDA<sup>®</sup>, entonces KEYTRUDA<sup>®</sup> debe discontinuarse permanentemente.

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

En pacientes con RCC tratados con KEYTRUDA<sup>®</sup> en combinación con axitinib:

- Si la ALT o la AST se incrementan  $\geq 3$  veces el LSN pero  $< 10$  veces el LSN sin bilirrubina total concurrente  $\geq 2$  veces el LSN, suspender tanto KEYTRUDA<sup>®</sup> 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  $\geq 10$  veces el LSN o  $> 3$  veces el LSN con una bilirrubina total concurrente  $\geq 2$  veces el LSN, discontinuar permanentemente tanto KEYTRUDA<sup>®</sup> como axitinib y considerar la terapia con corticosteroides.

Para pacientes con carcinoma endometrial o RCC tratados con KEYTRUDA<sup>®</sup> 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.

Cuando se administre 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 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
<b>Carcinoma Endometrial</b>	<b>20 mg oral una vez al día</b>	<b>14 mg una vez al día</b>	<b>10 mg una vez al día</b>	<b>8 mg una vez al día</b>
RCC	20 mg oral una vez al día	14 mg una vez al día	10 mg una vez al día	8 mg una vez al día

#### Modificaciones de Dosis de Lenvatinib para Insuficiencia Renal Grave

La dosis recomendada de lenvatinib para pacientes con carcinoma endometrial o RCC e insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina inferior a 30 mL/min calculado mediante la ecuación de Cockcroft-Gault utilizando el peso corporal real) es de 10 mg por vía oral una vez al día. Para información adicional sobre la toxicidad renal con lenvatinib, consulte la información para prescribir de lenvatinib.

#### Modificaciones de Dosis de Lenvatinib para Insuficiencia Hepática Grave

La dosis recomendada de lenvatinib para pacientes con carcinoma endometrial o RCC e insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C) es de 10 mg por vía oral una vez al día. Para información adicional sobre hepatotoxicidad con lenvatinib, consulte la información para prescribir de lenvatinib.

#### Preparación y Administración:

- Proteger de la luz. No congelar. No agitar.
- Espere a que el vial de KEYTRUDA® alcance la temperatura ambiente.
- Antes de la dilución, la solución del vial del líquido puede mantenerse sin refrigerar (a temperatura de 25° C o menor) hasta por 24 horas.
- Los medicamentos parenterales deben ser inspeccionados visualmente para detectar partículas extrañas y decoloración antes de su administración.

**KEYTRUDA® es una solución transparente a ligeramente opalescente, incolora a ligeramente amarilla. Desechar el vial si se observan partículas.**

- **Retirar el volumen requerido hasta 4 mL (100 mg) de KEYTRUDA® y transferir a una bolsa intravenosa que contenga cloruro de sodio al 0.9% o glucosa (dextrosa) al 5%, para preparar una solución diluida con una concentración final que oscile de 1 a 10 mg/mL. Mezclar la solución diluida invirtiendo suavemente.**
- **No congelar la solución para infusión.**
- **El producto no contiene conservantes. El producto diluido debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, las soluciones diluidas de KEYTRUDA® se pueden conservar a temperatura ambiente por un periodo acumulativo de hasta 6 horas. Las soluciones diluidas de KEYTRUDA® también se pueden conservar en refrigeración a una temperatura entre 2°C y 8°C; sin embargo, el tiempo total desde la dilución de KEYTRUDA® hasta terminar la infusión no debe exceder 96 horas. Si se refrigera, permita que los viales y/o bolsas IV alcancen la temperatura ambiente antes de utilizarlos.**
- **Se pueden ver partículas proteicas translúcidas a blancas en la solución diluida. Administrar la solución para infusión por vía intravenosa durante 30 minutos, utilizando un filtro de 0.2 a 5 µm, estéril, no pirógeno, de baja unión a proteínas, conectado en línea o añadido.**
- **No administrar concomitantemente otros medicamentos a través de la misma línea de infusión.**
- **Desechar cualquier porción no utilizada del vial.**

### **Pacientes Pediátricos**

**No se ha establecido todavía la seguridad, y eficacia de KEYTRUDA en niños menores de 18 años de edad.**

### **Pacientes Geriátricos**

**No se reportaron diferencias generales, en la seguridad o eficacia, entre pacientes de edad avanzada (65 años y más) y pacientes más jóvenes (menos de 65 años). No es necesario ajustar la dosis en esta población.**

### **Insuficiencia Renal**

**No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. KEYTRUDA® no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia renal grave.**

### **Insuficiencia Hepática**

**No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. KEYTRUDA® no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave.**

Acta No. 11 de 2024 SEMNNIMB Primera Parte  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

**Contraindicaciones:**

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

**Advertencias y Precauciones:**

**Reacciones adversas inmunomediadas**

En pacientes que recibieron 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 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 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 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,

descontinuar KEYTRUDA® permanentemente (*ver Dosis y Administración y Reacciones Adversas*).

**Neumonitis inmunomediada**

Se ha reportado neumonitis (incluyendo los casos fatales) en pacientes que recibieron 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 KEYTRUDA® en caso de neumonitis moderada (Grado 2) y discontinuar permanentemente 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 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 KEYTRUDA® en caso de colitis moderada (Grado 2) o colitis grave (Grado 3) y discontinuar permanentemente 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 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 KEYTRUDA® (*ver Dosis y Administración y Reacciones adversas inmunomediadas, anteriormente*).

### **Nefritis inmunomediada**

Se ha reportado nefritis en pacientes que reciben 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 KEYTRUDA® en caso de nefritis moderada (Grado 2) y discontinuar permanentemente 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 KEYTRUDA®. También se ha reportado hipofisitis en pacientes que reciben 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 KEYTRUDA® por hipofisitis o insuficiencia suprarrenal moderadas (Grado 2), suspender o discontinuar 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 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 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 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 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 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 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 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 KEYTRUDA®. En caso de signos o síntomas de SJS o TEN, suspender KEYTRUDA® y dirigir al paciente a una atención especializada para evaluación y tratamiento. Si se confirma SJS o TEN, discontinuar permanentemente KEYTRUDA® (*ver Dosis y Administración*).

### **Otras reacciones adversas inmunomediadas**

En menos del 1% de los pacientes tratados con 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 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 KEYTRUDA®. El tratamiento con KEYTRUDA® puede aumentar el riesgo de rechazo en receptores de trasplante de órganos sólidos. Considerar el beneficio del tratamiento con 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 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 KEYTRUDA®. Considere el beneficio del tratamiento con KEYTRUDA® versus el riesgo de una posible GVHD en pacientes con una historia de HSCT alogénico.

***Elevación de enzimas hepáticas cuando KEYTRUDA® se administra en combinación con axitinib para RCC***

Cuando 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 KEYTRUDA® se agrega a un análogo de Talidomida y Dexametasona***

En dos estudios clínicos aleatorizados, en pacientes con mieloma múltiple, la adición de KEYTRUDA® a un análogo de la Talidomida más Dexametasona, un uso para el cual no 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 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 KEYTRUDA® (ver *Dosis y Administración*). Los pacientes con reacciones leves o moderadas a la

infusión pueden continuar recibiendo 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 KEYTRUDA®. Debido a que pembrolizumab 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 KEYTRUDA® debido a su potencial interferencia con la actividad farmacodinámica y la eficacia de KEYTRUDA®. Sin embargo, los corticosteroides sistémicos y otros inmunosupresores pueden utilizarse después de iniciar KEYTRUDA® para el tratamiento de reacciones adversas inmunomediadas (ver Advertencias y Precauciones). Los corticosteroides también pueden ser usados como pre-medicación, cuando 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 en mujeres embarazadas. Tampoco se han realizado estudios de reproducción animal con pembrolizumab; 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 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 es una IgG4; por tanto, el pembrolizumab tiene el potencial de ser transmitido de la madre al feto en desarrollo. 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 KEYTRUDA® y al menos durante 4 meses después de la última dosis de KEYTRUDA®.

##### **Madres Lactantes**

Se desconoce si 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 KEYTRUDA®, teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio de KEYTRUDA® para la madre.

**Nuevas reacciones adversas:**

### Experiencia en los Estudios Clínicos

La seguridad de KEYTRUDA® se evaluó en 2799 pacientes en estudios controlados y no controlados. La mediana de duración del tratamiento fue de 4.2 meses (rango 1 día a 30.4 meses) incluyendo 1153 pacientes tratados durante seis meses o más y 600 pacientes tratados durante un año o más.

KEYTRUDA® fue discontinuado por reacciones adversas relacionadas con el tratamiento en el 5% de los pacientes. Ocurrieron eventos adversos serios (EAS) relacionados al tratamiento reportados hasta 90 días después de la última dosis en el 10% de los pacientes que recibieron KEYTRUDA®. De estos EAS relacionados con el tratamiento, los más comunes fueron neumonitis, colitis, diarrea y pirexia.

**Reacciones adversas inmunomediadas [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 KEYTRUDA®

**Tabla 3: Reacciones Adversas Inmunomediadas**

	<b>KEYTRUDA® 2 mg/Kg cada 3 semanas o 10 mg/Kg cada 2 o 3 semanas n=2799</b>				
<b>Reacción Adversa</b>	<b>Todos los grados</b>	<b>Grado 2 (%)</b>	<b>Grado 3 (%)</b>	<b>Grado 4 (%)</b>	<b>Grado 5 (%)</b>

Acta No. 11 de 2024 SEMNNIMB Primera Parte  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

	(%)				
Hipotiroidismo*	8.5	6.2	0.1	0	0
Hipertiroidismo	3.4	0.8	0.1	0	0
Neumonitis†	3.4	1.3	0.9	0.3	0.1
Colitis	1.7	0.4	1.1	<0.1	0
Insuficiencia Suprarrenal	0.8	0.3	0.3	<0.1	0
Hepatitis	0.7	0.1	0.4	<0.1	0
Hipofisitis	0.6	0.2	0.3	<0.1	0
Nefritis‡	0.3	0.1	0.1	<0.1	0
Diabetes Mellitus Tipo 1	0.2	<0.1	0.1	0.1	0

\* En estudios individuales de pacientes Con HNSCC tratados con KEYTRUDA® como monoterapia (n=909) la incidencia de hipotiroidismo fue de 16.1% (todos los Grados) Con 0.3% de Grado 3. En pacientes con HNSCC tratados con KEYTRUDA® en combinación con quimioterapia de platino y 5-FU (n=276), la incidencia de hipotiroidismo fue de 15.2%, todos los casos fueron 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 pacientes con cHL tratados con 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 KEYTRUDA® 200 mg en combinación con pemetrexed y quimioterapia basada en platino (n = 405) la incidencia de nefritis fue del 1.7% (todos los grados) con 1.0% Grado 3 y 0.5% Grado 4.

**Endocrinopatías:** La mediana de tiempo de inicio de la insuficiencia suprarrenal fue de 5.3 meses (rango 26 días a 16.6 meses). No se alcanzó la mediana de la duración (rango 4 días a 1.9+ años). La insuficiencia suprarrenal llevó a la discontinuación de KEYTRUDA® en 1 (<0.1%) paciente. La insuficiencia suprarrenal se resolvió en 5 pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición de la hipofisitis fue de 3.7 meses (rango 1 día a 11.9 meses). La mediana de la duración fue de 4.7 meses (rango 8+ días a 12.7 + meses). La hipofisitis condujo a la discontinuación de KEYTRUDA® en 4 (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 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 KEYTRUDA® debido a hipotiroidismo.

**Neumonitis:** La mediana de tiempo hasta la aparición de neumonitis fue de 3.3 meses (rango 2 días a 19.3 meses). La mediana de la duración fue de 1.5 meses (rango 1 día a 17.2+ meses). La neumonitis condujo a la discontinuación de KEYTRUDA® en 36 (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 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 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 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 KEYTRUDA® en KEYNOTE-006. Los eventos adversos más comunes (reportados en al menos el 15% de los pacientes) fueron artralgias y tos.

Tabla 4: Eventos Adversos que ocurrieron en  $\geq 10\%$  de los pacientes tratados con KEYTRUDA® y con una Incidencia mayor que en el brazo de Ipilimumab (Diferencia entre brazos de  $\geq 5\%$  [Todos los Grados] o  $\geq 2\%$  [Grado 3]) (KEYNOTE-006)

	KEYTRUDA® 10 mg/Kg cada 2 o 3 semanas n=555		Ipilimumab 3 mg/Kg cada 3 semanas n=256	
Eventos Adversos	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)
<b>Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo</b>				
Artralgia	18	0	10	1
Dolor de espalda	12	1	7	1
<b>Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos</b>				
Tos	17	0	7	0
<b>Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo</b>				
Vitiligo	11	0	2	0

\*De estos eventos adversos en  $\geq 10\%$ , ninguno fue reportado como Grado 4.

La Tabla 5 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes con melanoma tratados con KEYTRUDA® a una dosis de 2 mg/Kg en KEYNOTE-002. El evento adverso más común (reportado en al menos el 20% de los pacientes) fue prurito.

Tabla 5: Eventos Adversos que ocurren en  $\geq 10\%$  de los pacientes con Melanoma tratados con KEYTRUDA® y con una Incidencia mayor que en el brazo de Quimioterapia (Diferencia entre brazos de  $\geq 5\%$  [Todos los Grados] o  $\geq 2\%$  [Grados 3-4]) (KEYNOTE-002)

	KEYTRUDA® 2 mg/Kg cada 3 semanas n=178		Quimioterapia n=171	
Eventos Adversos	Todos los Grados (%)	Grados 3-4* (%)	Todos los Grados (%)	Grados 3-4* (%)
<b>Trastornos Gastrointestinales</b>				

<b>Dolor abdominal</b>	<b>13</b>	<b>2</b>	<b>8</b>	<b>1</b>
<b>Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo</b>				
<b>Prurito</b>	<b>25</b>	<b>0</b>	<b>8</b>	<b>0</b>
<b>Erupción</b>	<b>13</b>	<b>0</b>	<b>8</b>	<b>0</b>
<b>Trastornos de la Nutrición y del Metabolismo</b>				
<b>Hiponatremia</b>	<b>11</b>	<b>3</b>	<b>5</b>	<b>1</b>
<b>Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo</b>				
<b>Artralgia</b>	<b>15</b>	<b>1</b>	<b>10</b>	<b>1</b>

\*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 resecado incluidos en KEYNOTE-716 y los 1019 pacientes con melanoma resecado incluidos en KEYNOTE-054, las reacciones adversas fueron generalmente similares a las que ocurrieron en pacientes con melanoma no resecable o metastásico o NSCLC.

### Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas

#### *Monoterapia*

La Tabla 6 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes con NSCLC previamente tratados que recibieron KEYTRUDA® en KEYNOTE-010. El evento adverso más común (reportado en al menos el 15% de los pacientes) fue tos. Los eventos adversos que ocurrieron en pacientes con NSCLC no tratado previamente que recibieron KEYTRUDA® en KEYNOTE-024 fueron generalmente similares a aquellos que ocurrieron en los pacientes en KEYNOTE-010.

**Tabla 6: Eventos Adversos que ocurrieron en  $\geq 10\%$  de los pacientes con NSCLC tratados con KEYTRUDA® y con una Incidencia mayor que en el brazo de Docetaxel (Diferencia entre Brazos de  $\geq 5\%$  [Todos los Grados] o  $\geq 2\%$  [Grado 3] ) (KEYNOTE-010)**



	KEYTRUDA® 2 o 10 mg/Kg cada 3 semanas n=682		Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> cada 3 semanas n=309	
Evento Adverso	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)
<b>Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos</b>				
Tos	19	1	14	0
<b>Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo</b>				
Erupción	14	<1	7	0
Prurito	11	0	3	<1

\*De estos eventos adversos en  $\geq 10\%$ , ninguno fue reportado Como Grado 4.

### Terapia Combinada

La tabla 7 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 20% de los pacientes tratados con KEYTRUDA®, pemetrexed y quimioterapia con platino en KEYNOTE-189. Los eventos adversos que ocurrieron en pacientes con NSCLC no tratados previamente que recibieron KEYTRUDA® en combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel en KEYNOTE-407 fueron en general similares a los que ocurrieron en pacientes en KEYNOTE-189 con la excepción de alopecia (46%) y artralgia (21%).

Tabla 7: Eventos Adversos que ocurrieron en  $\geq 20\%$  de los pacientes que recibieron KEYTRUDA® con Pemetrexed y Quimioterapia basada en Platino y con una Incidencia mayor que en pacientes que recibieron Placebo con Pemetrexed y Quimioterapia basada en Platino (Diferencia entre los brazos  $\geq 5\%$  [Todos los Grados] o  $\geq 2\%$  [Grados 3-4]) (KEYNOTE-189)

	KEYTRUDA® + Pemetrexed Quimioterapia basada en platino n=405		Placebo + Pemetrexed + Quimioterapia basada en platino n=202	
Eventos Adversos	Todos los Grados* (%)	Grados 3- 4 (%)	Todos los Grados (%)	Grados 3- 4 (%)

Acta No. 11 de 2024 SEMNNIMB Primera Parte  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Trastornos Generales y Condiciones en el Sitio de Administración				
Fatiga	41	6	38	2.5
Astenia	20	6	24	3.5
Trastornos Gastrointestinales				
Diarrea	31	5	21	3.0
Trastornos Hematológicos y del Sistema Linfático				
Neutropenia	27	16	24	12
Trastornos de la Piel y Tejido Subcutáneo				
Erupción	20	1.7	11	1.5

\*Clasificado por NCI CTCAE v4.03

### Otros tipos de Cáncer

#### *Monoterapia*

Los eventos adversos que ocurrieron en los pacientes con HNSCC, cHL, carcinoma urotelial, cáncer esofágico o CRC fueron generalmente similares a los que ocurrieron en pacientes con melanoma o NSCLC.

#### *Terapia de Combinación*

##### Cáncer de Cabeza y Cuello

En pacientes con HNSCC que recibieron KEYTRUDA® más quimioterapia (platino y 5-FU), 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 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 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 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 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 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 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  $\geq 3$  veces el LSN (Grados 2-4, n= 116), la elevación de ALT se resolvió a Grados 0-1 en el 94%. El cincuenta y nueve por ciento de los pacientes con aumento de ALT recibieron corticosteroides sistémicos. De los pacientes que se recuperaron, 92 (84%) fueron expuestos nuevamente ya sea a monoterapia con KEYTRUDA® (3%) o axitinib (31%) o con ambos (50%). De estos pacientes, el 55% no tuvo recurrencia de ALT  $>3$  veces el LSN, y de aquellos pacientes con recurrencia de ALT  $>3$  veces el LSN, todos se recuperaron. No hubo eventos adversos hepáticos de Grado 5. [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 KEYTRUDA® y lenvatinib en KEYNOTE-581.

**Tabla 8: Eventos Adversos que ocurrieron en  $\geq 20\%$  de pacientes que recibieron KEYTRUDA® con Lenvatinib y con una incidencia mayor que en pacientes que recibieron Sunitinib (Diferencia entre Brazos  $\geq 5\%$  [Todos los Grados] o  $\geq 2\%$  [Grados 3-4]) (KEYNOTE-581)**

Eventos Adversos	KEYTRUDA® lenvatinib n=352		+ Sunitinib n=340	
	Todos los Grados* (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)
<b>Trastornos Gastrointestinales</b>				
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
<b>Trastornos Vasculares</b>				
Hipertensión	55	28	41	19
<b>Trastornos Endocrinos</b>				
Hipotiroidismo	47	1.4	26	0
<b>Trastornos del Metabolismo y Nutricionales</b>				
Disminución del apetito	40	4.0	31	1.5
<b>Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastinales</b>				
Disfonía	30	0	4.1	0
<b>Exámenes</b>				
Disminución de peso	30	8	9	0.3
<b>Trastornos Renales y Urinarios</b>				
Proteinuria	30	8	13	2.9
<b>Trastornos de Piel y Tejido Subcutáneo</b>				
Erupción	27	3.7	14	0.6
<b>Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo</b>				
Artralgia	28	1.4	15	0.3
<b>Trastornos del Sistema Nervioso</b>				
Cefalea	23	0.6	16	0.9

Acta No. 11 de 2024 SEMNNIMB Primera Parte  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

\*Calificado por NCI CTCAE v4.03

### Cáncer de Mama Triple Negativo

En pacientes con TNBC que reciben KEYTRUDA® en combinación con quimioterapia (paclitaxel, nab- paclitaxel, o gemcitabina y carboplatino), los eventos adversos 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 erupción (20% vs. 12%). De estos eventos adversos, los eventos de Grados 3-4 fueron diarrea (1.8% vs. 1.8%), apetito disminuido (0.8% vs. 0.4%) y erupción (0.8% vs. 0.0%).

### Experiencia postcomercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación de KEYTRUDA®. Debido a que estas reacciones se reportan voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar con fiabilidad su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

*Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: artritis*

*Trastornos oculares: Síndrome Vogt-Koyanagi-Harada*

*Trastornos del sistema inmune: linfocitosis hemofagocítica*

*Trastornos del sistema Nervioso: neuritis óptica*

En pacientes con TNBC en estadio temprano de alto riesgo que reciben KEYTRUDA® en combinación con quimioterapia (carboplatino y paclitaxel seguido por doxorrubicina o epirubicina y ciclofosfamida), administrado como tratamiento neoadyuvante y continuado como tratamiento adyuvante en monoterapia, las reacciones adversas que ocurrieron en al menos el 20% de pacientes y con una incidencia más alta ( $\geq 5\%$  de diferencia) en comparación con los pacientes con TNBC que recibieron placebo en combinación con quimioterapia (carboplatino y paclitaxel seguido por doxorrubicina o epirubicina y ciclofosfamida), administrado como tratamiento neoadyuvante y continuado solo como tratamiento adyuvante fueron

Acta No. 11 de 2024 SEMNIMB Primera Parte  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

diarrea (41% versus 34%), erupción (30% versus 24%), pirexia (28% versus 19%) y disminución del apetito (23% versus 17%). De estas reacciones adversas, los eventos de Grado 3-4 fueron diarrea (3.2% versus 1.8%), erupción (1.8% versus 0.3%), pirexia (1.3% versus 0.3%) y disminución del apetito (0.9% versus 0.3%).

En el adyuvante de pacientes con RCC reseco tratados con KEYTRUDA® como monoterapia (n=488) la incidencia de hipotiroidismo fue de 21% (todos los Grados) con 0.2% de Grado 3.

† En el estudio adyuvante de pacientes con RCC reseco tratados con KEYTRUDA® como monoterapia (n=488) la incidencia de hipertiroidismo fue de 12% (todos los Grados) con 0.2% de Grado 3.

Los eventos adversos que ocurrieron en los pacientes con HNSCC, cHL, carcinoma urotelial, cáncer esofágico, CRC o tratamiento adyuvante de RCC fueron generalmente similares a los que ocurrieron en pacientes con melanoma o NSCLC.

#### Carcinoma Endometrial

La tabla 9 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 20% de los pacientes tratados con KEYTRUDA y lenvatinib en KEYNOTE-775.

**Tabla 9: Eventos Adversos que Ocurrieron en  $\geq 20\%$  de Pacientes que Recibieron KEYTRUDA con Lenvatinib y con una Incidencia Mayor que en Pacientes que Recibieron Doxorubicina o Paclitaxel (Diferencia Entre Brazos de  $\geq 5\%$  [Todos los Grados] o  $\geq 2\%$  [Grados 3-4]) (KEYNOTE 775)**

Eventos Adversos*	KEYTRUDA + lenvatinib n=406		Doxorrubicina o paclitaxel n=388	
	Todos los Grados† (%)	Grado 3-4 (%)	Todos los Grados† (%)	Grado 3-4 (%)
<b>Trastornos Vasculares</b>				
Hipertensión	64	37.9	5.2	2.3
<b>Trastornos Endocrinos</b>				
Hipotiroidismo	57	1.2	0.8	0
<b>Trastornos Gastrointestinales</b>				
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
<b>Trastornos del Metabolismo y Nutrición</b>				
Disminución del apetito	45	8 <sup>‡</sup>	21	0.5
<b>Análisis</b>				
Disminución de peso	34	10	6	0.3
Incremento en ALT	21	4.6	5	0.8
<b>Trastornos Generales y Condiciones en el Sitio de Administración</b>				
Fatiga	33	5	28	3.1
<b>Astenia</b>				
	24	6	24	3.9
<b>Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo</b>				
Artralgia	31	1.7	8	0
<b>Trastornos Renales y Urinarios</b>				
Proteinuria	29	5	2.8	0.3
<b>Infecciones</b>				
Infección del tracto urinario	26	3.9	10	1.0
<b>Trastornos del Sistema Nervioso</b>				
Cefalea	25	0.5	9	0.3
<b>Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastinales</b>				
Disfonia	23	0	0.5	0
<b>Trastornos de Piel y Tejido Subcutáneo</b>				
Síndrome de eritrodismesia palmo-plantar	21	2.7	0.8	0

\* La mediana de duración del tratamiento del estudio fue de 7.6 meses (rango: 1 día a 26.8 meses). La mediana de duración de la exposición a KEYTRUDA fue de 6.9 meses (rango: 1 día a 25.8 meses) en comparación con 3.4 meses (rango: 1 día a 25.8 meses) para quimioterapia.

† Graduado por NCI CTCAE v4.03

‡ Se reportó un Grado 5 (0.2%).

Ocurrió discontinuación de KEYTRUDA, lenvatinib o ambos debido a una reacción adversa (Grados 1-4) en el 30% de los pacientes, 15% KEYTRUDA y 11% ambos medicamentos. Las reacciones adversas más comunes que llevaron a la discontinuación de KEYTRUDA fueron diarrea, incremento en ALT y obstrucción intestinal (cada uno 1.0%). Referirse a la información para prescribir de lenvatinib para información sobre discontinuación de lenvatinib.

Ocurrieron interrupciones de la dosis de KEYTRUDA, lenvatinib o ambos debido a una reacción adversa en el 69% de los pacientes; se interrumpió KEYTRUDA en el 50% y ambos medicamentos fueron interrumpidos en el 31% de los pacientes. Las reacciones adversas más comunes que llevaron a la interrupción de KEYTRUDA ( $\geq 2\%$ ) fueron diarrea (8%), incremento en ALT (3.9%), hipertensión (3.4%), incremento en AST (3.2%), disminución del apetito (2.2%), fatiga (2.2%) infección del tracto urinario (2.2%), proteinuria (2.0%), y astenia (2.0%). Referirse a la información para prescribir de lenvatinib para información sobre interrupción de lenvatinib.

†En estudios individuales de pacientes con NSCLC tratados con KEYTRUDA como monoterapia (n total = 2022), la incidencia de neumonitis (todos los grados) varió de 3.8% a 8.3%.

La Tabla 10 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes sin tratamiento previo con NSCLC que recibieron 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 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 10: 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	KEYTRUDA® 200 mg cada 3 semanas n=636		Quimioterapia n=615	
	Todos los Grados* (%)	Grados 3-5 (%)	Todos los Grados (%)	Grados 3-5 (%)
<b>Desórdenes Respiratorios, Torácicos y Mediastinales</b>				
Disnea	17	2.0	11	0.8
Tos	16	0.2	11	0.3
<b>Desórdenes Endocrinos</b>				
Hipotiroidismo	12	0.2	1.5	0

\* Clasificado por NCI CTCAE v4.03

### Sobredosis:

No hay información sobre sobredosificación con KEYTRUDA®. No se ha determinado la dosis máxima tolerada de 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.

Debe ajustar el inserto/IPP al presente concepto.

### 3.5. MODIFICACIÓN DE DOSIFICACIÓN DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

#### 3.5.1. PERJETA

Expediente: 20060320  
Radicado: 20211227711  
Fecha : 28/10/2021  
Interesado: F. HOFFMANN LA ROCHE LTD

**Composición:** Cada vial de 14mL contiene 420mg de Pertuzumab (30 mg/mL)

**Forma farmacéutica:** Solución concentrada para infusión

**Indicaciones (Del Registro):** Está indicado en combinación con Trastuzumab y Docetaxel para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico HER2 positivo con ECOG 0-1 quienes no han recibido terapia previa con antiHER2 o quimioterapia para la enfermedad metastásica.

**Contraindicaciones (Del Registro):** Perjeta® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a pertuzumab o a cualquiera de sus excipientes, embarazo (categoría D).

**Solicitud:** El Grupo de Apoyo a Salas solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Información para el prescriptor, Versión: CDS 12.0 Dic 2020

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante radicado 20211227711 se solicita “modificación de dosificación de medicamentos biológicos” para el principio activo Pertuzumab (30 mg/mL) (Perjeta) en la presentación 420 mg. Así mismo, solicita aprobación de

Acta No. 11 de 2024 SEMNNIMB Primera Parte  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

inserto e información para prescribir versión CDS 12.0 Dic 2020 allegados mediante el mismo radicado.

La Sala recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- Información para el prescriptor, Versión: CDS 12.0 Dic 2020
- Nueva Dosificación

### Nueva dosificación

#### Instrucciones Generales

Los pacientes tratados con Perjeta deben presentar un estado tumoral HER2-positivo, definido como una puntuación de 3+ en un análisis validado de inmunohistoquímica (IHQ) o un índice  $\geq 2,0$  en un análisis validado de hibridación in situ (ISH).

Para conseguir resultados exactos y reproducibles, las pruebas se realizarán en laboratorios especializados que puedan garantizar la validación de los procedimientos de análisis.

Para obtener instrucciones completas sobre la realización e interpretación de los ensayos, consúltense los prospectos de ensayos validados de determinación del estado tumoral respecto a HER2.

Para impedir que se produzcan errores de medicación, es importante comprobar las etiquetas de los viales para asegurarse de que el medicamento que se está preparando y administrando es Perjeta.

Perjeta debe administrarse únicamente bajo la supervisión de un profesional sanitario con experiencia en el tratamiento de pacientes con cáncer.

Perjeta debe ser diluido por un profesional sanitario, y se administrará en infusión intravenosa (I.V.). No debe administrarse en inyección I.V. rápida o bolo I.V.

#### Cáncer de mama metastásico y cáncer de mama incipiente

Perjeta en combinación con trastuzumab y docetaxel para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico HER2 positivo quienes no han recibido terapia previa con antiHER2 o quimioterapia para la enfermedad metastásica.

La dosis inicial recomendada de Perjeta es de 840 mg, administrada en infusión I.V.. de 60 minutos; posteriormente debe administrarse una dosis de 420 mg, en infusión I.V. de 30- 60 minutos, cada 3 semanas.

Se recomienda un periodo de observación de 30-60 minutos después de completar cada infusión de Perjeta. El periodo de observación debe finalizarse antes de administrar ninguna otra dosis de Herceptin o de quimioterapia.

Perjeta y Herceptin deben administrarse secuencialmente y pueden administrarse en cualquier orden.

Cuando se administre con Perjeta, para el tratamiento con Herceptin se recomienda un esquema de administración cada 3 semanas o bien con:

- una infusión I.V. con una dosis inicial de 8 mg/kg, seguida de 6 mg/kg de peso corporal cada 3 semanas.  
o bien con
- una dosis fija de Herceptin en inyección subcutánea (S.C.) (600 mg) como dosis inicial y luego cada 3 semanas, con independencia del peso corporal.

En los pacientes que estén recibiendo un taxano, Perjeta y Herceptin deben administrarse antes que el taxano. La dosis inicial recomendada de docetaxel, cuando se administre con Perjeta, es de 75 mg/m<sup>2</sup>.

En los pacientes que reciban un esquema de tratamiento que contenga una antraciclina, Perjeta y Herceptin deben administrarse tras haber completado la totalidad del esquema de tratamiento con la antraciclina.

#### Cáncer de mama metastásico (CMM)

Perjeta debe administrarse en combinación con Herceptin y docetaxel hasta la progresión tumoral o hasta que aparezcan reacciones adversas que no puedan resolverse con tratamiento. El tratamiento con Perjeta y Herceptin puede proseguir incluso si se suspende el tratamiento con docetaxel.

#### Cáncer de mama incipiente (CMI)

En el contexto del tratamiento neoadyuvante (antes del tratamiento quirúrgico), se recomienda tratar a los pacientes con Perjeta durante 3-6 ciclos dependiendo del esquema elegido en combinación con Herceptin y quimioterapia.

En el marco del tratamiento adyuvante (después del tratamiento quirúrgico), Perjeta debe administrarse en combinación con Herceptin durante 1 año en total (un máximo de 18 ciclos o hasta la recidiva tumoral, o la aparición de reacciones adversas que no puedan resolverse con tratamiento, lo que antes ocurra), como parte de un esquema completo de tratamiento del cáncer de mama incipiente, que incluya quimioterapia convencional con una antraciclina, un taxano o ambos.

La administración de Perjeta y de Herceptin debe comenzar el día 1 del primer ciclo que contenga un taxano y se debe mantener incluso si se suspende la quimioterapia.

Los pacientes que comiencen a recibir Perjeta y Herceptin como tratamiento neoadyuvante, deben proseguir el tratamiento adyuvante con Perjeta y Herceptin hasta completar 1 año de tratamiento (máximo de 18 ciclos).

#### Dosis diferidas u omitidas

En lo que respecta a las recomendaciones sobre las dosis diferidas u omitidas, consúltese la tabla 1.

#### Tabla 1 Recomendaciones sobre las dosis diferidas u omitidas

Periodo entre dos dosis secuenciales	Perjeta	Herceptin	
		i.v.	s.c.
<6 semanas	La dosis de 420 mg de Perjeta i.v. debe administrarse en cuanto sea posible. No se esperará hasta la siguiente dosis prevista.	La dosis de 6 mg/kg de Herceptin i.v. se administrará en cuanto sea posible. No se esperará hasta la siguiente dosis prevista.	La dosis fija de 600 mg de Herceptin s.c. se administrará en cuanto sea posible.  No se esperará hasta la siguiente dosis prevista.
≥6 semanas	La dosis de carga de 840 mg de Perjeta i.v. debe readministrarse en una infusión de 60 minutos; posteriormente se administrará una dosis de mantenimiento de 420 mg en infusión i.v. de 30-60 minutos, cada 3 semanas.	La dosis de carga de 8 mg de Herceptin i.v. debe readministrarse en una infusión de aproximadamente 90 minutos; posteriormente se administrará una dosis de mantenimiento de 6 mg en infusión i.v. de 30 o 90 minutos, cada 3 semanas.	

### Modificación de la dosis

Se retirará Perjeta si se suspende el tratamiento con Herceptin.

No se recomienda reducir la dosis de Perjeta ni de Herceptin.

En lo relativo a las modificaciones de la dosis de antineoplásicos, véanse las fichas técnicas pertinentes.

### 3.5.2 SOLIQUA® 30-60

Expediente : 20128168  
 Radicado : 20231080796  
 Fecha : 30/03/2023  
 Interesado : SANOFI-AVENTIS DE COLOMBIA S.A.

**Composición:** Contiene por mL 1000 unidades de insulina glargina y 33 mcg de lixisenatida

**Forma farmacéutica:** Solucion inyectable

#### Indicaciones (Del registro):

Soliqua® está indicado para el tratamiento de adultos con diabetes mellitus tipo 2 para mejorar el control glucémico, como coadyuvante a la dieta y el ejercicio junto con metformina con o sin inhibidores SGLT-2.

#### Contraindicaciones (Del registro):

Soliqua® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a lixisenatida, insulina glargina o a cualquiera de los ingredientes inactivos en la formulación.

#### Advertencias:

Acta No. 11 de 2024 SEMNNIMB Primera Parte  
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

### *1 uso de Soliqua®*

Soliqua® no se deberá utilizar en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 o para el tratamiento de cetoacidosis diabética.

No se ha estudiado el cambio de agonista del receptor de GLP-1.

Soliqua® no se ha estudiado en combinación con inhibidores de DPP-4, sulfonilureas, glinidas, pioglitazona, e inhibidores de SGLT-2.

### *2 riesgo de pancreatitis*

El uso de agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) se ha asociado con un riesgo de desarrollar pancreatitis aguda. Se han reportado pocos eventos de pancreatitis aguda con lixisenatida, aunque no se ha establecido una relación causal.

Se deberá informar a los pacientes de los síntomas característicos de pancreatitis aguda: dolor abdominal persistente e intenso.

Si se sospecha de pancreatitis, se deberá suspender Soliqua® si se confirma pancreatitis aguda, no se deberá reiniciar Soliqua®. Utilice con precaución en pacientes con antecedentes de pancreatitis.

### Precauciones:

#### *1 Hipoglucemia*

La hipoglucemia fue la reacción adversa no deseable observada que se reportó con mayor frecuencia durante el tratamiento con Soliqua®.

Puede ocurrir hipoglucemia si la dosis de Soliqua® es más alta que la requerida. Los factores que aumenten la susceptibilidad a hipoglucemia requieren de monitorización estrecha en particular y puede ser necesario el ajuste de dosis. los factores incluyen: " cambio en el área de inyección " mejor sensibilidad a la insulina (p. ej., eliminación de factores de estrés) " actividad física no acostumbrada, en exceso o prolongada. " enfermedad intercurrente (p. ej., vómito y diarrea) " ingesta alimentaria inadecuada " comidas omitidas " consumo de alcohol " ciertos trastornos endocrinos descompensados (p. ej., en el hipotiroidismo y en la insuficiencia de la pituitaria anterior o adrenocortical) " tratamiento concomitante con otros productos medicinales.

La dosis de Soliqua® se debe personalizar con base en la respuesta clínica y titular con base en la necesidad de insulina del paciente. El efecto prolongado de insulina glargina subcutánea puede retrasar la recuperación de la hipoglucemia.

#### *2 Uso en pacientes con gastroparesia grave*

El uso de agonistas del receptor de GLP-1 se puede asociar con reacciones adversas gastrointestinales. Soliqua® no se ha estudiado en pacientes con enfermedad gastrointestinal grave, incluida la gastroparesia grave y, por lo tanto, no se recomienda el uso de Soliqua® en estos pacientes.

#### *3 Daño renal*

No hay experiencia terapéutica en pacientes con deterioro renal grave (depuración de creatinina < 30 ml/min) o enfermedad en etapa terminal. No se recomienda el uso en pacientes con daño renal grave o con enfermedad.

#### *4 Productos medicinales concomitantes*

El retraso en el vaciamiento gástrico con lixisenatida puede reducir la tasa de absorción de los productos medicinales administrados por vía oral. Soliqua® se deberá utilizar con precaución en pacientes que reciban productos medicinales orales que requieran de absorción gastrointestinal rápida, que requieran de la monitorización clínica cuidadosa o que tengan una proporción terapéutica estrecha.

#### *5 Deshidratación*

Se deberá advertir a los pacientes tratados con Soliqua® del riesgo potencial de deshidratación en relación con las reacciones gastrointestinales adversas y de que tomen precauciones para evitar la depleción de líquidos.

#### *6 Formación de anticuerpos*

La administración de Soliqua® puede provocar la formación de anticuerpos contra insulina glargina y lixisenatida. En casos raros, la presencia de tales anticuerpos puede necesitar del ajuste de la dosis de Soliqua® a fin de corregir la tendencia de hiperglucemia e hipoglucemia.

#### Embarazo:

No hay datos clínicos sobre los embarazos expuestos de los estudios clínicos controlados con el uso de Soliqua®, insulina glargina o lixisenatida. Se desconoce el riesgo potencial para los humanos.

Soliqua® no se deberá utilizar durante el embarazo. Si una paciente desea embarazarse, o si ocurre el embarazo, se deberá suspender Soliqua®.

Los estudios de animales con lixisenatida o insulina glargina, no indican efectos directos nocivos en el embarazo.

*Insulina glargina:* una gran cantidad de datos en mujeres embarazadas (más de 1000 desenlaces de embarazos) con insulina glargina no indican efectos adversos específicos de insulina glargina en el embarazo ni malformaciones específicas, o toxicidad del feto o neonatal con insulina glargina.

Los datos de animales no indican toxicidad reproductiva con insulina glargina.

*Lixisenatida:* los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva.

#### Fertilidad:

Los estudios en animales con lixisenatida o insulina glargina no indican efectos negativos directos respecto a la fertilidad.

#### Lactancia:

Se desconoce si Soliqua® se excreta en la leche humana. Debido a la falta de experiencia, Soliqua® no se deberá utilizar durante la lactancia.

No se prevén efectos metabólicos de la insulina glargina ingerida en los recién nacidos/bebés amamantados ya que la insulina glargina, como péptido, se digiere en aminoácidos en el tracto gastrointestinal humano.

#### Conducción de un vehículo o realización de otras tareas peligrosas:

La capacidad del paciente para concentrarse y reaccionar se puede deteriorar como resultado de, por ejemplo, la hipoglucemia o hiperglucemia o, por ejemplo, como resultado del deterioro visual. Esto puede constituir un riesgo en situaciones en las que estas capacidades sean de importancia especial (p. ej., conducir un auto u operar maquinaria). Se deberá advertir a los pacientes que tomen precauciones para evitar la hipoglucemia mientras manejan. esto es particularmente importante en aquellos en los que el conocimiento reducido o la falta de este sobre los síntomas de alerta de hipoglucemia, o que tengan episodios frecuentes de hipoglucemia. Se deberá tener prudencia al conducir en estas circunstancias..

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto Versión CO-CR-DO-EC-SV-GT-HN-NI-PA-PY-PE\_SOLIQUA\_SLN INY\_100U-ml-33µg-ml\_PIL\_L\_PSUSA AGO2022 Fecha de revisión: 01 de febrero del 2023 allegado mediante radicado 20231080796
- IPP Versión CO-CR-DO-EC-SV-GT-HN-NI-PA-PY-PE\_SOLIQUA\_SLN INY\_100U-ml-33µg-ml\_PI\_L\_PSUSA AGO2022 Fecha de revisión: 01 de febrero del 2023 allegado mediante radicado 20231080796

### **Nuevas indicaciones**

SOLIQUA® está indicado para el tratamiento de adultos con diabetes mellitus tipo 2 para mejorar el control glucémico, como coadyuvante a la dieta y el ejercicio junto con metformina con o sin inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT-2) (Para los resultados del estudio con respecto al efecto sobre el control glucémico y las poblaciones estudiadas, ver secciones de Precauciones, Advertencias y Farmacodinámica).

Vea la sección 15.2 (Eficacia Clínica / Estudios Clínicos) para los datos disponibles sobre las diferentes combinaciones.

Limitaciones de uso (ver Advertencias):

- Soliqua no se recomienda en pacientes con diabetes mellitus tipo 1.
- Soliqua no se recomienda para el tratamiento de la cetoacidosis diabética.
- Soliqua no se ha estudiado en pacientes con antecedentes de pancreatitis [véase Advertencias (5.2)].

Otras terapias antidiabéticas deben ser consideradas en pacientes con pancreatitis.

### **Nueva Modificación de dosificación / grupo etario**

Acta No. 11 de 2024 SEMNIMB Primera Parte  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

SOLIQUA® es titulable y se encuentra disponible en dos plumas/lapiceras precargadas, que brindan diferentes opciones de dosificación. La diferenciación entre las concentraciones de las plumas/lapiceras se basa en el rango de dosis de la pluma/lapicera:

- **SOLIQUA® 100 unidades/ml y 50 mcg/ml:** pluma/lapicera de 10 - 40
  - 1 unidad de SOLIQUA® contiene una unidad de insulina glargina y 0,5 mcg de lixisenatida.
  - Permite dosis diarias entre 10 y 40 unidades de SOLIQUA® (10 a 40 unidades de insulina glargina en combinación con 5 a 20 mcg de lixisenatida).
- **SOLIQUA® 100 unidades/ml y 33 mcg/ml:** pluma/lapicera de 30 - 60
  - 1 unidad de SOLIQUA® contiene 1 unidad de insulina glargina y 0,33 mcg de lixisenatida.
  - Permite dosis diarias entre 30 y 60 unidades de SOLIQUA® (30 a 60 unidades de insulina glargina/10 a 20 mcg de lixisenatida).

Para evitar errores en la medicación, asegúrese de que la pluma/lapicera correcta de SOLIQUA®, pluma/lapicera de (10 - 40) o pluma/lapicera de (30 - 60) se indique en la fórmula médica. **La dosis diaria máxima de SOLIQUA® es de 60 unidades de SOLIQUA®** (60 unidades de insulina glargina y 20mcg de lixisenatida).

SOLIQUA® se deberá administrar por vía subcutánea una vez al día durante la hora previa a cualquier comida. Es preferible que la inyección prandial de SOLIQUA® se realice antes de la misma comida diaria, cuando se haya elegido la comida más conveniente. Si se omite la dosis de SOLIQUA®, se deberá inyectar dentro de la hora previa a la próxima comida.

La dosis de SOLIQUA® se debe individualizar con base en la respuesta clínica y se titula con base en la necesidad de insulina del paciente. La dosis de lixisenatida se incrementa o se reduce junto con la dosis de insulina glargina y también depende de qué pluma/lapicera se utilice.

El ajuste de la dosis de SOLIQUA® en los pacientes debe hacerse bajo supervisión médica y con la monitorización adecuada de la glucosa [vea las secciones 5-Advertencias y 6-Precauciones].

### 3.1 Inicio de SOLIQUA®

#### *Dosis de inicio de SOLIQUA®*

El tratamiento con insulina basal o agonistas del receptor del péptido 1 similar a glucagón (GLP-1) o hipoglucemiantes orales distintos de metformina e inhibidores SGLT-2, se deben suspender antes del inicio del tratamiento con Soliqua.

La dosis de inicio de SOLIQUA® se selecciona con base en el tratamiento previo contra la diabetes y a fin de no exceder la dosis de inicio recomendada de lixisenatida de 10 mcg:

#### **Dosis de inicio de SOLIQUA®**



Tratamiento previo			
Pacientes no tratados previamente con insulina (tratamiento con antidiabéticos orales o agonistas del receptor GLP-1)	Insulina glargina (U100)* < 20 unidades	Insulina glargina (U100)** ≥ 20 a < 30 unidades	Insulina glargina (U100)* ≥ 30 a ≤ 60 unidades
Dosis de inicio y pluma/lapicera	SOLIQUA® pluma/lapicera (10 - 40)	10 unidades (10 U Insulina glargina/ 5 mcg Lixisenatida)*	20 unidades (20 U Insulina glargina/ 10 mcg Lixisenatida)*
	SOLIQUA® pluma/lapicera (30 - 60)		30 unidades (30 U Insulina glargina / 10 mcg Lixisenatida)*

\* Unidades de insulina glargina (100 unidades/mL)/mcg de lixisenatida  
Los pacientes con menos de 20 unidades de insulina glargina pueden considerarse similares a los pacientes sin tratamiento previo con insulina.

\*\* Si se tomó alguna insulina basal diferente:

- Para la insulina basal dos veces al día o Insulina Glargina U300 - Toujeo®, la dosis total diaria que previamente se tomó se deberá reducir en 20 % para elegir la dosis de inicio de SOLIQUA®.
- Para cualquier otra insulina basal en una dosis única al día, se deberá aplicar la misma regla que para la insulina glargina (U100).

### 3.2 Titulación de la dosis de SOLIQUA®

SOLIQUA® se administrará de acuerdo a las necesidades individuales de insulina del paciente. Se recomienda optimizar el control glucémico mediante el ajuste de dosis basado en la monitorización de la glucosa plasmática en ayunas. (Vea la sección 15.2 Eficacia Clínica / Estudios Clínicos).

Se recomienda la monitorización estrecha de glucosa durante el inicio y en las siguientes semanas.

- Si el paciente comienza con la pluma/lapicera de 10 - 40 de SOLIQUA®, la dosis se puede titular hasta una dosis máxima de 40 unidades/día con esta pluma/lapicera.

- Para dosis totales diarias > 40 unidades/día cambie a la pluma/lapicera de 30 – 60 de SOLIQUA®.
- Si el paciente usa la pluma/lapicera de 30 – 60 de SOLIQUA® la dosis se puede titular hasta una dosis máxima de 60 unidades/día con esta pluma/lapicera.
- Para dosis totales diarias > 60 unidades/día, no utilice SOLIQUA®.

#### Olvido de una dosis

Si se olvida una dosis de SOLIQUA®, debe inyectarse dentro de la hora anterior a la siguiente comida.

#### 3.3 Administración

La administración es una inyección subcutánea en el abdomen, deltoides, o muslo. La velocidad de absorción, y por consecuencia el inicio de duración de acción, pueden verse afectados por el ejercicio y otras variables tales como, estrés, enfermedad intercurrente, o cambios en los medicamentos administrados de forma concomitante o régimen alimenticio.

Los sitios de inyección se deberán rotar dentro de la misma región (abdomen, muslo o deltoides) de una inyección a otra para disminuir el riesgo de lipodistrofia (vea 11 Reacciones Adversas).

#### 3.4 POBLACIONES ESPECIALES

##### *Niños*

La seguridad y la eficacia de SOLIQUA® en pacientes pediátricos menores de 18 años de edad no se ha establecido.

##### *Ancianos*

SOLIQUA® se puede utilizar en pacientes ancianos. La dosis se deberá ajustar de forma individual, con base en la monitorización de glucosa. La experiencia terapéutica en pacientes ≥ 75 años de edad es limitada.

##### *Daño hepático*

El efecto del daño hepático en la farmacocinética de SOLIQUA® no se ha estudiado. Lixisenatida se depura principalmente a través del riñón, no se espera que la disfunción hepática afecte la farmacocinética de lixisenatida. En pacientes con daño hepático, los requisitos de insulina pueden disminuir debido a la capacidad reducida de gluconeogénesis y la disminución en el metabolismo de insulina. Puede ser necesaria la monitorización frecuente de glucosa y el ajuste de dosis para SOLIQUA® en pacientes con daño hepático.

##### *Daño renal*

No hay experiencia terapéutica con el uso de lixisenatida en pacientes con daño renal grave (depuración de creatinina < 30 ml/min) o enfermedad renal en etapa terminal y, por lo tanto, no se recomienda usar lixisenatida en estas poblaciones. En pacientes con deterioro renal, los requisitos de insulina pueden disminuir debido a la reducción en el metabolismo de insulina. Puede ser necesaria la monitorización frecuente de glucosa y el ajuste de dosis para SOLIQUA® en pacientes con daño renal.

## **Nueva Modificación de precauciones y advertencias**

### **5.1. Uso de SOLIQUA®**

#### *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.

#### *Diabetes mellitus tipo 1*

SOLIQUA® no se deberá utilizar en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 o para el tratamiento de cetoacidosis diabética.

#### *Rotación del punto de inyección*

Se debe enseñar a los pacientes a realizar una rotación continua del punto de inyección para reducir el riesgo de sufrir lipodistrofia y amiloidosis cutánea. Hay un posible riesgo de retraso de la absorción de insulina y empeoramiento del control de la glucemia tras las inyecciones de insulina en puntos con estas reacciones.

Se ha notificado que un cambio repentino en el punto de inyección en una zona no afectada produce hipoglucemia. Se recomienda vigilar la glucosa en sangre después de cambiar el punto de inyección y podrá considerarse el ajuste de la medicación antidiabética.

### **5.2 Riesgo de pancreatitis**

El uso de agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) se ha asociado con un riesgo de desarrollar pancreatitis aguda. Se han reportado pocos eventos de pancreatitis aguda con lixisenatida, aunque no se ha establecido una relación causal. Se deberá informar a los pacientes de los síntomas característicos de pancreatitis aguda: dolor abdominal persistente e intenso. Si se sospecha de pancreatitis, se deberá suspender SOLIQUA®; si se confirma pancreatitis aguda, no se deberá reiniciar SOLIQUA®. Utilice con precaución en pacientes con antecedentes de pancreatitis.

## **6 PRECAUCIONES**

### **6.1 Hipoglucemia**

La hipoglucemia fue la reacción adversa no deseable observada que se reportó con mayor frecuencia durante el tratamiento con SOLIQUA®. Puede ocurrir hipoglucemia si la dosis de SOLIQUA® es más alta que la requerida. Los factores que aumenten la susceptibilidad a hipoglucemia requieren de monitorización estrecha en particular y puede ser necesario el ajuste de dosis. Los factores incluyen:

- Cambio en el área de inyección
- Mejor sensibilidad a la insulina (p. ej., eliminación de factores de estrés)
- Actividad física no acostumbrada, en exceso o prolongada.
- Enfermedad intercurrente (p. ej., vómito y diarrea)
- Ingesta alimentaria inadecuada
- Comidas omitidas
- Consumo de alcohol
- Ciertos trastornos endocrinos descompensados (p. ej., en el hipotiroidismo y en la insuficiencia de la pituitaria anterior o adrenocortical)

Acta No. 11 de 2024 SEMNIMB Primera Parte  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- Tratamiento concomitante con otros productos medicinales (vea la sección 7- Interacciones).
- La lixisenatida y/o la insulina en combinación con una sulfonilurea pueden aumentar el riesgo de hipoglucemia. Por lo tanto, Soliqua no debe administrarse en combinación con una sulfonilurea.

La dosis de SOLIQUA® se debe personalizar con base en la respuesta clínica y titular con base en la necesidad de insulina del paciente (vea la sección 3- Posología y Administración).

El efecto prolongado de insulina glargina subcutánea puede retrasar la recuperación de la hipoglucemia.

#### 6.2 Uso en pacientes con gastroparesia grave

El uso de agonistas del receptor de GLP-1 se puede asociar con reacciones adversas gastrointestinales (vea la sección 11- Reacciones adversas). SOLIQUA® no se ha estudiado en pacientes con enfermedad gastrointestinal grave, incluida la gastroparesia grave y, por lo tanto, no se recomienda el uso de SOLIQUA® en estos pacientes.

#### 6.3 Daño renal

No hay experiencia terapéutica en pacientes con deterioro renal grave (depuración de creatinina < 30 ml/min) o enfermedad en etapa terminal. No se recomienda el uso en pacientes con daño renal grave o con enfermedad terminal (vea la sección 3.4. Poblaciones Especiales).

#### 6.4 Productos medicinales concomitantes

El retraso en el vaciamiento gástrico con lixisenatida puede reducir la tasa de absorción de los productos medicinales administrados por vía oral. SOLIQUA® se deberá utilizar con precaución en pacientes que reciban productos medicinales orales que requieran de absorción gastrointestinal rápida, que requieran de la monitorización clínica cuidadosa o que tengan una proporción terapéutica estrecha (vea la sección 7.2 Interacciones-Lixisenatida).

#### 6.5 Deshidratación

Se deberá advertir a los pacientes tratados con SOLIQUA® del riesgo potencial de deshidratación en relación con las reacciones gastrointestinales adversas y de que tomen precauciones para evitar la depleción de líquidos.

#### 6.6 Formación de anticuerpos

La administración de SOLIQUA® puede provocar la formación de anticuerpos contra insulina glargina y lixisenatida. En casos raros, la presencia de tales anticuerpos puede necesitar del ajuste de la dosis de SOLIQUA® a fin de corregir la tendencia de hiperglucemia e hipoglucemia.

#### 6.7 Evitar errores de medicación.

Se debe indicar a los pacientes que siempre deben revisar la etiqueta de la pluma antes de cada inyección para evitar confusiones accidentales entre las dos potencias diferentes de Soliqua y confusiones con otros medicamentos inyectables para la diabetes.

Para evitar errores de dosificación y una posible sobredosis, ni los pacientes ni los profesionales de la salud deben usar una jeringa para extraer el medicamento del cartucho de la pluma precargada en una jeringa.

*Medicamentos antidiabéticos no estudiados en combinación con SOLIQUA®*

SOLIQUA® no se ha estudiado en combinación con inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4), sulfonilureas, glinidas y pioglitazona.

*Viajes*

Para evitar errores de dosificación y posibles sobredosis al cambiar a diferentes zonas horarias, el paciente debe consultar a su médico antes de viajar.

### 6.8 Excipientes

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, es decir, es esencialmente "libre de sodio".

Este medicamento contiene metacresol, que puede causar reacciones alérgicas.

### Nueva Modificación de reacciones adversas

*Se utiliza siguiente calificación de frecuencia del CIOMS, cuando aplique:*

*Muy comunes  $\geq 10\%$ ; comunes  $\geq 1$  y  $< 10\%$ ; poco comunes  $\geq 0,1$  y  $< 1\%$ ; raros  $\geq 0,01$  y  $< 0,1\%$ ; muy raros  $< 0,01\%$ ; se desconoce (no se puede estimar con los datos disponibles). Dentro de cada frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.*

### Insulina glargina y lixisenatida

*Resumen del perfil de seguridad*

Los estudios clínicos fase 3 de SOLIQUA® incluyeron 834 pacientes tratados con SOLIQUA®.

Las reacciones adversas no deseables reportadas con mayor frecuencia con SOLIQUA® fueron hipoglucemia y reacciones adversas gastrointestinales (vea la sección «Descripción de las reacciones adversas seleccionadas siguientes»).

### Lista tabulada de reacciones adversas

**Tabla 1: Reacciones adversas reportadas**

Clasificación por órgano y sistemas	Frecuencia				
	Muy Comunes	Comunes	Poco Comunes	Raras	No conocidas
Infecciones o infestaciones			Nasofaringitis Infección del tracto		

			respiratorio superior		
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>			Urticaria		
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	Hipoglucemia				
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>		Mareos	Cefalea		
<b>Trastornos gastrointestinales</b>		Náuseas Diarrea Vómitos	Dispepsia Dolor abdominal	Retraso del vaciado gástrico	
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>					Amiloidosis cutánea Lipodistrofia
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración</b>		Reacciones en el lugar de la inyección	Fatiga		

### Hipoglucemia

Los ataques graves de hipoglucemia, especialmente si son recurrentes, pueden producir daño neurológico. Los episodios prolongados o graves de hipoglucemia pueden ser de riesgo para la vida.

En muchos pacientes, los signos y síntomas de neuroglucopenia son precedidos por signos de contrarregulación adrenérgica. En general, entre mayor y más rápida sea la disminución de glucosa en sangre, más notable es el fenómeno de contrarregulación y de sus síntomas.

La siguiente tabla describe la tasa de episodios de hipoglucemia sintomática documentada ( $\leq 3,9$  mmol/l) y de hipoglucemia grave tanto para SOLIQUA® como para el comparador\*\*\*.

**Tabla 2: Reacciones adversas sintomáticas o graves documentadas de hipoglucemia**

	Pacientes sin tratamiento previo con insulina			Cambio de insulina basal		Cambio desde un agonista del receptor GLP-1***	
	SOLIQUA®	Insulina Glargina	Lixisenatida	SOLIQUA®	Insulina Glargina	SOLIQUA®	Agonista del receptor GLP1***
N	469	467	233	365	365	255	256
<b>Hipoglucemia sintomática documentada*</b>							
Pacientes con evento, n (%)	120 (25,6 %)	110	15 (6,4 %)	146 (40, 0)	155 (42, 5)	71 (27, 8%)	6 (2,3 %)

Acta No. 11 de 2024 SEMNIMB Primera Parte  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Eventos por paciente - año, n	1,44	(23,6 %)	0,34	3,03	4,22	1,54	0,08
		1,22					
<b>Hipoglucemia grave</b> **							
Eventos por paciente - año, n	0	<0.01	0	0.02	<0.01	<0.01	0

\* La hipoglucemia sintomática documentada fue un evento en el que los síntomas típicos de hipoglucemia estuvieron acompañados de una concentración medida de glucosa en plasma  $\leq$  70 mg/dL (3,9 mmol/L).

\*\* La hipoglucemia sintomática grave fue un evento que requirió de la ayuda de otra persona para administrar de forma activa carbohidratos, glucagón, u otras acciones de resucitación.

\*\*\* Liraglutida, exenatida BID (dos veces al día) o liberación prolongada, dulaglutida o albiglutida

### Trastornos gastrointestinales

Las reacciones gastrointestinales adversas (náusea, vómito y diarrea) fueron reacciones adversas reportadas con frecuencia durante el período de tratamiento. En pacientes tratados con SOLIQUA®, la incidencia de náusea, diarrea y vómito relacionados fue del 8,4 %, 2,2 % y 2,2 %, respectivamente. Las reacciones gastrointestinales adversas fueron en su mayoría de naturaleza leve y transitoria. En los pacientes tratados con lixisenatida, la incidencia de náusea, diarrea y vómito relacionados fue del 22,3 %, 3% y 3,9 %, respectivamente.

### Lipodistrofia

La administración subcutánea de productos inyectables que contienen insulina podría resultar en lipoatrofia (depresión en la piel) o lipohipertrofia (agrandamiento o engrosamiento del tejido) en el sitio de inyección. Los sitios de inyección se deberán rotar en la misma región (abdomen, muslos o deltoides) de una inyección a la otra para disminuir el riesgo de lipodistrofia.

### Trastornos del sistema inmune

Se han reportado reacciones alérgicas (urticaria) posiblemente relacionadas con SOLIQUA® en el 0,3 % de los pacientes. Se han reportado de casos de reacción alérgica generalizada, incluida reacción anafiláctica y angioedema durante el uso de insulina glargina y lixisenatida comercializadas.

### Inmunogenicidad

La administración de Soliqua puede desencadenar la formación de anticuerpos anti-insulina glargina y/o anti-lixisenatida.

La incidencia de formación de anticuerpos antiinsulina glargina fue del 21 % y 26,2 %. En aproximadamente el 93% de los pacientes, los anticuerpos anti- insulina glargina mostraron una reactividad cruzada frente a la insulina humana. La incidencia de la formación de

anticuerpos antilixisenatida fue del 43 %, aproximadamente. Ni la presencia de anticuerpos anti- insulina glargina ni la de anticuerpos antilixisenatida tuvieron impacto clínicamente relevante en la seguridad y en la eficacia.

#### Transtornos de la piel y del tejido subcutáneo

Pueden producirse lipodistrofia y amiloidosis cutánea en el punto de inyección y retrasar la absorción local de insulina. La rotación continua del punto de inyección dentro de la zona de administración de la inyección puede ayudar a reducir o prevenir estas reacciones.

#### Reacciones en el sitio de inyección

Algunos pacientes que recibieron terapia de insulina, incluyendo SOLIQUA®, han experimentado eritema, edema local y prurito en el lugar de aplicación de la inyección. Estas condiciones normalmente fueron autolimitantes.

#### Frecuencia cardiaca

Se han notificado casos de aumento de la frecuencia cardiaca con el uso de agonistas del receptor GLP1, así como un aumento transitorio en algunos estudios con lixisenatida. No se ha observado un aumento de la media de la frecuencia cardiaca en ninguno de los estudios en fase 3 con Soliqua.

#### 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.

**CONCEPTO:** Revisada la información presentada por el interesado mediante radicado 20231080796, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que solicita para el producto SOLIQUA® 30-60, solución inyectable que contiene por mL 1000 unidades de insulina glargina y 33 mcg de lixisenatida, modificación de indicaciones, dosificación / grupo etario, precauciones y advertencias, reacciones adversas, aprobación de inserto e información para prescribir (IPP), ambos con Versión CO-CR-DO-EC-SV-GT-HN-NI-PA-PY-PE\_SOLIQUA\_SLN INY\_100U-ml-33µg-ml\_PIL\_L\_PSUSA AGO2022 Fecha de revisión: 01 de febrero del 2023.

La información presentada por el interesado corresponde a cambios de redacción, aclara aspectos relacionados con seguridad, por lo que se recomienda aprobar los cambios propuestos como lo solicita el interesado.

La Sala recomienda aprobar:

- **Modificación de indicaciones**
- **Modificación de dosificación / grupo etario**
- **Modificación de precauciones y advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**



- Inserto Versión CO-CR-DO-EC-SV-GT-HN-NI-PA-PY-PE\_SOLIQUA\_SLN INY\_100U-ml-33µg-ml\_PIL\_L\_PSUSA AGO2022 Fecha de revisión: 01 de febrero del 2023 allegado mediante radicado 20231080796
- IPP Versión CO-CR-DO-EC-SV-GT-HN-NI-PA-PY-PE\_SOLIQUA\_SLN INY\_100U-ml-33µg-ml\_PI\_L\_PSUSA AGO2022 Fecha de revisión: 01 de febrero del 2023 allegado mediante radicado 20231080796

### Nuevas indicaciones

SOLIQUA® está indicado para el tratamiento de adultos con diabetes mellitus tipo 2 para mejorar el control glucémico, como coadyuvante a la dieta y el ejercicio junto con metformina con o sin inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT-2) (Para los resultados del estudio con respecto al efecto sobre el control glucémico y las poblaciones estudiadas, ver secciones de Precauciones, Advertencias y Farmacodinámica).

Vea la sección 15.2 (Eficacia Clínica / Estudios Clínicos) para los datos disponibles sobre las diferentes combinaciones.

Limitaciones de uso (ver Advertencias):

- Soliqua no se recomienda en pacientes con diabetes mellitus tipo 1.
- Soliqua no se recomienda para el tratamiento de la cetoacidosis diabética.
- Soliqua no se ha estudiado en pacientes con antecedentes de pancreatitis [véase Advertencias (5.2)].

Otras terapias antidiabéticas deben ser consideradas en pacientes con pancreatitis.

### Nueva Modificación de dosificación / grupo etario

SOLIQUA® es titulable y se encuentra disponible en dos plumas/lapiceras precargadas, que brindan diferentes opciones de dosificación. La diferenciación entre las concentraciones de las plumas/lapiceras se basa en el rango de dosis de la pluma/lapicera:

- SOLIQUA® 100 unidades/ml y 50 mcg/ml: pluma/lapicera de 10 - 40
  - 1 unidad de SOLIQUA® contiene una unidad de insulina glargina y 0,5 mcg de lixisenatida.
  - Permite dosis diarias entre 10 y 40 unidades de SOLIQUA® (10 a 40 unidades de insulina glargina en combinación con 5 a 20 mcg de lixisenatida).
- SOLIQUA® 100 unidades/ml y 33 mcg/ml: pluma/lapicera de 30 - 60
  - 1 unidad de SOLIQUA® contiene 1 unidad de insulina glargina y 0,33 mcg de lixisenatida. – Permite dosis diarias entre 30 y 60 unidades de SOLIQUA® (30 a 60 unidades de insulina glargina/10 a 20 mcg de lixisenatida).

Para evitar errores en la medicación, asegúrese de que la pluma/lapicera correcta de SOLIQUA®, pluma/lapicera de (10 - 40) o pluma/lapicera de (30 - 60) se indique en la fórmula médica. La dosis diaria máxima de SOLIQUA® es de 60 unidades de SOLIQUA® (60 unidades de insulina glargina y 20mcg de lixisenatida). SOLIQUA® se deberá administrar por vía subcutánea una vez al día durante la hora previa a cualquier comida. Es preferible que la inyección prandial de SOLIQUA® se realice antes de la misma comida diaria, cuando se haya elegido la comida más conveniente. Si se omite la dosis de SOLIQUA®, se deberá inyectar dentro de la hora previa a la próxima comida.

La dosis de SOLIQUA® se debe individualizar con base en la respuesta clínica y se titula con base en la necesidad de insulina del paciente. La dosis de lixisenatida se incrementa o se reduce junto con la dosis de insulina glargina y también depende de qué pluma/lapicera se utilice.

El ajuste de la dosis de SOLIQUA® en los pacientes debe hacerse bajo supervisión médica y con la monitorización adecuada de la glucosa [vea las secciones 5- Advertencias y 6-Precauciones].

### **3.1 Inicio de SOLIQUA®**

#### ***Dosis de inicio de SOLIQUA®***

El tratamiento con insulina basal o agonistas del receptor del péptido 1 similar a glucagón (GLP-1) o hipoglucemiantes orales distintos de metformina e inhibidores SGLT-2, se deben suspender antes del inicio del tratamiento con Soliqua.

La dosis de inicio de SOLIQUA® se selecciona con base en el tratamiento previo contra la diabetes y a fin de no exceder la dosis de inicio recomendada de lixisenatida de 10 mcg:

#### **Dosis de inicio de SOLIQUA®**

Tratamiento previo			
Pacientes no tratados previamente con insulina (tratamiento con antidiabéticos orales o agonistas del receptor GLP-1)	Insulina glargina (U100)* < 20 unidades	Insulina glargina (U100)** ≥ 20 a < 30 unidades	Insulina glargina (U100)* ≥ 30 a ≤ 60 unidades
Dosis de inicio y pluma/lapicera	SOLIQUA® pluma/lapicera (10 - 40)	10 unidades (10 U Insulina glargina/ 5 mcg Lixisenatida)*	20 unidades (20 U Insulina glargina/ 10 mcg Lixisenatida)*
	SOLIQUA® pluma/lapicera (30 - 60)		30 unidades (30 U Insulina glargina / 10 mcg Lixisenatida)*

\* Unidades de insulina glargina (100 unidades/mL)/mcg de lixisenatida  
Los pacientes con menos de 20 unidades de insulina glargina pueden considerarse similares a los pacientes sin tratamiento previo con insulina.

\*\* Si se tomó alguna insulina basal diferente:

- Para la insulina basal dos veces al día o Insulina Glargina U300 - Toujeo®, la dosis total diaria que previamente se tomó se deberá reducir en 20 % para elegir la dosis de inicio de SOLIQUA®.
- Para cualquier otra insulina basal en una dosis única al día, se deberá aplicar la misma regla que para la insulina glargina (U100).

### 3.2 Titulación de la dosis de SOLIQUA®

SOLIQUA® se administrará de acuerdo a las necesidades individuales de insulina del paciente. Se recomienda optimizar el control glucémico mediante el ajuste de dosis basado en la monitorización de la glucosa plasmática en ayunas. (Vea la sección 15.2 Eficacia Clínica / Estudios Clínicos).

Se recomienda la monitorización estrecha de glucosa durante el inicio y en las siguientes semanas.

- Si el paciente comienza con la pluma/lapicera de 10 - 40 de SOLIQUA®, la dosis se puede titular hasta una dosis máxima de 40 unidades/día con esta pluma/lapicera.

- Para dosis totales diarias > 40 unidades/día cambie a la pluma/lapicera de 30 – 60 de SOLIQUA®.
- Si el paciente usa la pluma/lapicera de 30 – 60 de SOLIQUA® la dosis se puede titular hasta una dosis máxima de 60 unidades/día con esta pluma/lapicera.
- Para dosis totales diarias > 60 unidades/día, no utilice SOLIQUA®.

### Olvido de una dosis

Si se olvida una dosis de SOLIQUA®, debe inyectarse dentro de la hora anterior a la siguiente comida.

### 3.3 Administración

La administración es una inyección subcutánea en el abdomen, deltoides, o muslo. La velocidad de absorción, y por consecuencia el inicio de duración de acción, pueden verse afectados por el ejercicio y otras variables tales como, estrés, enfermedad intercurrente, o cambios en los medicamentos administrados de forma concomitante o régimen alimenticio.

Los sitios de inyección se deberán rotar dentro de la misma región (abdomen, muslo o deltoides) de una inyección a otra para disminuir el riesgo de lipodistrofia (vea 11 Reacciones Adversas).

### 3.4 POBLACIONES ESPECIALES

#### *Niños*

La seguridad y la eficacia de SOLIQUA® en pacientes pediátricos menores de 18 años de edad no se ha establecido.

#### *Ancianos*

SOLIQUA® se puede utilizar en pacientes ancianos. La dosis se deberá ajustar de forma individual, con base en la monitorización de glucosa. La experiencia terapéutica en pacientes ≥ 75 años de edad es limitada.

#### *Daño hepático*

El efecto del daño hepático en la farmacocinética de SOLIQUA® no se ha estudiado. Lixisenatida se depura principalmente a través del riñón, no se espera que la disfunción hepática afecte la farmacocinética de lixisenatida. En pacientes con daño hepático, los requisitos de insulina pueden disminuir debido a la capacidad reducida de gluconeogénesis y la disminución en el metabolismo de insulina. Puede ser necesaria la monitorización frecuente de glucosa y el ajuste de dosis para SOLIQUA® en pacientes con daño hepático.

#### *Daño renal*

No hay experiencia terapéutica con el uso de lixisenatida en pacientes con daño renal grave (depuración de creatinina < 30 ml/min) o enfermedad renal en etapa terminal y, por lo tanto, no se recomienda usar lixisenatida en estas poblaciones. En pacientes con deterioro renal, los requisitos de insulina pueden disminuir debido a la reducción

en el metabolismo de insulina. Puede ser necesaria la monitorización frecuente de glucosa y el ajuste de dosis para SOLIQUA® en pacientes con daño renal.

### Nueva Modificación de precauciones y advertencias

#### 5.1. Uso de SOLIQUA®

##### *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.

##### *Diabetes mellitus tipo 1*

SOLIQUA® no se deberá utilizar en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 o para el tratamiento de cetoacidosis diabética.

##### *Rotación del punto de inyección*

Se debe enseñar a los pacientes a realizar una rotación continua del punto de inyección para reducir el riesgo de sufrir lipodistrofia y amiloidosis cutánea. Hay un posible riesgo de retraso de la absorción de insulina y empeoramiento del control de la glucemia tras las inyecciones de insulina en puntos con estas reacciones.

Se ha notificado que un cambio repentino en el punto de inyección en una zona no afectada produce hipoglucemia. Se recomienda vigilar la glucosa en sangre después de cambiar el punto de inyección y podrá considerarse el ajuste de la medicación antidiabética.

#### 5.2 Riesgo de pancreatitis

El uso de agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) se ha asociado con un riesgo de desarrollar pancreatitis aguda. Se han reportado pocos eventos de pancreatitis aguda con lixisenatida, aunque no se ha establecido una relación causal. Se deberá informar a los pacientes de los síntomas característicos de pancreatitis aguda: dolor abdominal persistente e intenso. Si se sospecha de pancreatitis, se deberá suspender SOLIQUA®; si se confirma pancreatitis aguda, no se deberá reiniciar SOLIQUA®. Utilice con precaución en pacientes con antecedentes de pancreatitis.

### 6 PRECAUCIONES

#### 6.1 Hipoglucemia

La hipoglucemia fue la reacción adversa no deseable observada que se reportó con mayor frecuencia durante el tratamiento con SOLIQUA®. Puede ocurrir hipoglucemia si la dosis de SOLIQUA® es más alta que la requerida. Los factores que aumenten la susceptibilidad a hipoglucemia requieren de monitorización estrecha en particular y puede ser necesario el ajuste de dosis. Los factores incluyen:

- Cambio en el área de inyección
- Mejor sensibilidad a la insulina (p. ej., eliminación de factores de estrés)
- Actividad física no acostumbrada, en exceso o prolongada.
- Enfermedad intercurrente (p. ej., vómito y diarrea)

- Ingesta alimentaria inadecuada
- Comidas omitidas
- Consumo de alcohol
- Ciertos trastornos endocrinos descompensados (p. ej., en el hipotiroidismo y en la insuficiencia de la pituitaria anterior o adrenocortical)
- Tratamiento concomitante con otros productos medicinales (vea la sección 7- Interacciones).
- La lixisenatida y/o la insulina en combinación con una sulfonilurea pueden aumentar el riesgo de hipoglucemia. Por lo tanto, Soliqua no debe administrarse en combinación con una sulfonilurea.

La dosis de SOLIQUA® se debe personalizar con base en la respuesta clínica y titular con base en la necesidad de insulina del paciente (vea la sección 3- Posología y Administración).

El efecto prolongado de insulina glargina subcutánea puede retrasar la recuperación de la hipoglucemia.

#### **6.2 Uso en pacientes con gastroparesia grave**

El uso de agonistas del receptor de GLP-1 se puede asociar con reacciones adversas gastrointestinales (vea la sección 11- Reacciones adversas). SOLIQUA® no se ha estudiado en pacientes con enfermedad gastrointestinal grave, incluida la gastroparesia grave y, por lo tanto, no se recomienda el uso de SOLIQUA® en estos pacientes.

#### **6.3 Daño renal**

No hay experiencia terapéutica en pacientes con deterioro renal grave (depuración de creatinina < 30 ml/min) o enfermedad en etapa terminal. No se recomienda el uso en pacientes con daño renal grave o con enfermedad terminal (vea la sección 3.4. Poblaciones Especiales).

#### **6.4 Productos medicinales concomitantes**

El retraso en el vaciamiento gástrico con lixisenatida puede reducir la tasa de absorción de los productos medicinales administrados por vía oral. SOLIQUA® se deberá utilizar con precaución en pacientes que reciban productos medicinales orales que requieran de absorción gastrointestinal rápida, que requieran de la monitorización clínica cuidadosa o que tengan una proporción terapéutica estrecha (vea la sección 7.2 Interacciones- Lixisenatida).

#### **6.5 Deshidratación**

Se deberá advertir a los pacientes tratados con SOLIQUA® del riesgo potencial de deshidratación en relación con las reacciones gastrointestinales adversas y de que tomen precauciones para evitar la depleción de líquidos.

#### **6.6 Formación de anticuerpos**

La administración de SOLIQUA® puede provocar la formación de anticuerpos contra insulina glargina y lixisenatida. En casos raros, la presencia de tales anticuerpos

puede necesitar del ajuste de la dosis de SOLIQUA® a fin de corregir la tendencia de hiperglucemia e hipoglucemia.

#### **6.7 Evitar errores de medicación.**

Se debe indicar a los pacientes que siempre deben revisar la etiqueta de la pluma antes de cada inyección para evitar confusiones accidentales entre las dos potencias diferentes de Soliqua y confusiones con otros medicamentos inyectables para la diabetes.

Para evitar errores de dosificación y una posible sobredosis, ni los pacientes ni los profesionales de la salud deben usar una jeringa para extraer el medicamento del cartucho de la pluma precargada en una jeringa.

**Medicamentos antidiabéticos no estudiados en combinación con SOLIQUA®**  
SOLIQUA® no se ha estudiado en combinación con inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4), sulfonilureas, glinidas y pioglitazona.

#### ***Viajes***

Para evitar errores de dosificación y posibles sobredosis al cambiar a diferentes zonas horarias, el paciente debe consultar a su médico antes de viajar.

#### **6.8 Excipientes**

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, es decir, es esencialmente "libre de sodio".

Este medicamento contiene metacresol, que puede causar reacciones alérgicas.

#### **Nueva Modificación de reacciones adversas**

***Se utiliza siguiente calificación de frecuencia del CIOMS, cuando aplique:***  
***Muy comunes  $\geq 10$  %; comunes  $\geq 1$  y  $< 10$  %; poco comunes  $\geq 0,1$  y  $< 1$  %; raros  $\geq 0,01$  y  $< 0,1$  %; muy raros  $< 0,01$  %; se desconoce (no se puede estimar con los datos disponibles). Dentro de cada frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.***

#### **Insulina glargina y lixisenatida**

##### ***Resumen del perfil de seguridad***

Los estudios clínicos fase 3 de SOLIQUA® incluyeron 834 pacientes tratados con SOLIQUA®.

Las reacciones adversas no deseables reportadas con mayor frecuencia con SOLIQUA® fueron hipoglucemia y reacciones adversas gastrointestinales (vea la sección «Descripción de las reacciones adversas seleccionadas siguientes»).

#### **Lista tabulada de reacciones adversas**

**Tabla 1: Reacciones adversas reportadas**

	Frecuencia
--	------------

Acta No. 11 de 2024 SEMNIMB Primera Parte  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Clasificación por órgano y sistemas	Muy Comunes	Comunes	Poco Comunes	Raras	No conocidas
Infecciones o infestaciones			Nasofaringitis Infección del tracto respiratorio superior		
Trastornos del sistema inmunológico			Urticaria		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipoglucemia				
Trastornos del sistema nervioso		Mareos	Cefalea		
Trastornos gastrointestinales		Náuseas Diarrea Vómitos	Dispepsia Dolor abdominal	Retraso del vaciado gástrico	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo					Amiloidosis cutánea Lipodistrofia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración		Reacciones en el lugar de la inyección	Fatiga		

### Hipoglucemia

Los ataques graves de hipoglucemia, especialmente si son recurrentes, pueden producir daño neurológico. Los episodios prolongados o graves de hipoglucemia pueden ser de riesgo para la vida.

En muchos pacientes, los signos y síntomas de neuroglucopenia son precedidos por signos de contrarregulación adrenérgica. En general, entre mayor y más rápida sea la disminución de glucosa en sangre, más notable es el fenómeno de contrarregulación y de sus síntomas.

La siguiente tabla describe la tasa de episodios de hipoglucemia sintomática documentada ( $\leq 3,9$  mmol/l) y de hipoglucemia grave tanto para SOLIQUA® como para el comparador\*\*\*.

**Tabla 2: Reacciones adversas sintomáticas o graves documentadas de hipoglucemia**

Acta No. 11 de 2024 SEMNIMB Primera Parte  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16



	Pacientes sin tratamiento previo con insulina			Cambio de insulina basal		Cambio desde un agonista del receptor GLP-1***	
	SOLIQ UA®	Insulina Glargina	Lixisenatida	SOLIQ A®	Insulina Glargina	SOLIQ A®	Agonista del receptor GLP1***
<b>N</b>	<b>469</b>	<b>467</b>	<b>233</b>	<b>365</b>	<b>365</b>	<b>255</b>	<b>256</b>
<b>Hipoglucemia sintomática documentada*</b>							
<b>Pacientes con evento, n (%)</b>	<b>120 (25,6 %)</b>	<b>110 (23,6 %)</b>	<b>15 (6,4 %)</b>	<b>146 (40,0)</b>	<b>155 (42,5)</b>	<b>71 (27,8%)</b>	<b>6 (2,3 %)</b>
<b>Eventos por paciente - año, n</b>	<b>1,44</b>	<b>1,22</b>	<b>0,34</b>	<b>3,03</b>	<b>4,22</b>	<b>1,54</b>	<b>0,08</b>
<b>Hipoglucemia grave**</b>							
<b>Eventos por paciente - año, n</b>	<b>0</b>	<b>&lt;0.01</b>	<b>0</b>	<b>0.02</b>	<b>&lt;0.01</b>	<b>&lt;0.01</b>	<b>0</b>

\* La hipoglucemia sintomática documentada fue un evento en el que los síntomas típicos de hipoglucemia estuvieron acompañados de una concentración medida de glucosa en plasma  $\leq 70$  mg/dL (3,9 mmol/L).

\*\* La hipoglucemia sintomática grave fue un evento que requirió de la ayuda de otra persona para administrar de forma activa carbohidratos, glucagón, u otras acciones de resucitación.

\*\*\* Liraglutida, exenatida BID (dos veces al día) o liberación prolongada, dulaglutida o albiglutida

### Trastornos gastrointestinales

Las reacciones gastrointestinales adversas (náusea, vómito y diarrea) fueron reacciones adversas reportadas con frecuencia durante el período de tratamiento. En

pacientes tratados con SOLIQUA®, la incidencia de náusea, diarrea y vómito relacionados fue del 8,4 %, 2,2 % y 2,2 %, respectivamente. Las reacciones gastrointestinales adversas fueron en su mayoría de naturaleza leve y transitoria. En los pacientes tratados con lixisenatida, la incidencia de náusea, diarrea y vómito relacionados fue del 22,3 %, 3% y 3,9 %, respectivamente.

### Lipodistrofia

La administración subcutánea de productos inyectables que contienen insulina podría resultar en lipoatrofia (depresión en la piel) o lipohipertrofia (agrandamiento o engrosamiento del tejido) en el sitio de inyección. Los sitios de inyección se deberán rotar en la misma región (abdomen, muslos o deltoides) de una inyección a la otra para disminuir el riesgo de lipodistrofia.

### Trastornos del sistema inmune

Se han reportado reacciones alérgicas (urticaria) posiblemente relacionadas con SOLIQUA® en el 0,3 % de los pacientes. Se han reportado de casos de reacción alérgica generaliza, incluida reacción anafiláctica y angioedema durante el uso de insulina glargina y lixisenatida comercializadas.

### Inmunogenicidad

La administración de Soliqua puede desencadenar la formación de anticuerpos anti-insulina glargina y/o anti-lixisenatida.

La incidencia de formación de anticuerpos antiinsulina glargina fue del 21 % y 26,2 %. En aproximadamente el 93% de los pacientes, los anticuerpos anti- insulina glargina mostraron una reactividad cruzada frente a la insulina humana. La incidencia de la formación de anticuerpos antilixisenatida fue del 43 %, aproximadamente. Ni la presencia de anticuerpos anti- insulina glargina ni la de anticuerpos antilixisenatida tuvieron impacto clínicamente relevante en la seguridad y en la eficacia.

### Transtornos de la piel y del tejido subcutáneo

Pueden producirse lipodistrofia y amiloidosis cutánea en el punto de inyección y retrasar la absorción local de insulina. La rotación continua del punto de inyección dentro de la zona de administración de la inyección puede ayudar a reducir o prevenir estas reacciones.

### Reacciones en el sitio de inyección

Algunos pacientes que recibieron terapia de insulina, incluyendo SOLIQUA®, han experimentado eritema, edema local y prurito en el lugar de aplicación de la inyección. Estas condiciones normalmente fueron autolimitantes.

### Frecuencia cardiaca

Se han notificado casos de aumento de la frecuencia cardiaca con el uso de agonistas del receptor GLP1, así como un aumento transitorio en algunos estudios con lixisenatida. No se ha observado un aumento de la media de la frecuencia cardiaca en ninguno de los estudios en fase 3 con Soliqua.

### **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.**

#### **3.5.3 SOLIQUA® 10-40**

Expediente : 20111469  
Radicado : 20231080800  
Fecha : 30/03/2023  
Interesado : SANOFI-AVENTIS DE COLOMBIA S.A.

Composición: Contiene por mL 1000 unidades de insulina glargina\* y 50 mcg de lixisenatida

**Forma farmacéutica:** Solucion inyectable

#### **Indicaciones (Del registro):**

Soliqua® está indicado para el tratamiento de adultos con diabetes mellitus tipo 2 para mejorar el control glucémico, como coadyuvante a la dieta y el ejercicio junto con metformina con o sin inhibidores SGLT-2.

#### **Contraindicaciones (Del registro):**

Soliqua® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a lixisenatida, insulina glargina o a cualquiera de los ingredientes inactivos en la formulación.

#### Advertencias:

##### *1 uso de Soliqua®*

Soliqua® no se deberá utilizar en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 o para el tratamiento de cetoacidosis diabética.

No se ha estudiado el cambio de agonista del receptor de GLP-1.

Soliqua® no se ha estudiado en combinación con inhibidores de DPP-4, sulfonilureas, glinidas, pioglitazona, e inhibidores de SGLT-2.

##### *2 riesgo de pancreatitis*

El uso de agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) se ha asociado con un riesgo de desarrollar pancreatitis aguda. Se han reportado pocos eventos de pancreatitis aguda con lixisenatida, aunque no se ha establecido una relación causal.

Se deberá informar a los pacientes de los síntomas característicos de pancreatitis aguda: dolor abdominal persistente e intenso.

Si se sospecha de pancreatitis, se deberá suspender Soliqua® si se confirma pancreatitis aguda, no se deberá reiniciar Soliqua®. Utilice con precaución en pacientes con antecedentes de pancreatitis.

## Precauciones:

### *1 Hipoglucemia*

La hipoglucemia fue la reacción adversa no deseable observada que se reportó con mayor frecuencia durante el tratamiento con Soliqua®.

Puede ocurrir hipoglucemia si la dosis de Soliqua® es más alta que la requerida. Los factores que aumenten la susceptibilidad a hipoglucemia requieren de monitorización estrecha en particular y puede ser necesario el ajuste de dosis. Los factores incluyen: " cambio en el área de inyección " mejor sensibilidad a la insulina (p. ej., eliminación de factores de estrés) " actividad física no acostumbrada, en exceso o prolongada. " enfermedad intercurrente (p. ej., vómito y diarrea) " ingesta alimentaria inadecuada " comidas omitidas " consumo de alcohol " ciertos trastornos endocrinos descompensados (p. ej., en el hipotiroidismo y en la insuficiencia de la pituitaria anterior o adrenocortical) " tratamiento concomitante con otros productos medicinales.

La dosis de Soliqua® se debe personalizar con base en la respuesta clínica y titular con base en la necesidad de insulina del paciente. El efecto prolongado de insulina glargina subcutánea puede retrasar la recuperación de la hipoglucemia.

### *2 Uso en pacientes con gastroparesia grave*

El uso de agonistas del receptor de GLP-1 se puede asociar con reacciones adversas gastrointestinales. Soliqua® no se ha estudiado en pacientes con enfermedad gastrointestinal grave, incluida la gastroparesia grave y, por lo tanto, no se recomienda el uso de Soliqua® en estos pacientes.

### *3 Daño renal*

No hay experiencia terapéutica en pacientes con deterioro renal grave (depuración de creatinina < 30 ml/min) o enfermedad en etapa terminal. No se recomienda el uso en pacientes con daño renal grave o con enfermedad.

### *4 Productos medicinales concomitantes*

El retraso en el vaciamiento gástrico con lixisenatida puede reducir la tasa de absorción de los productos medicinales administrados por vía oral. Soliqua® se deberá utilizar con precaución en pacientes que reciban productos medicinales orales que requieran de absorción gastrointestinal rápida, que requieran de la monitorización clínica cuidadosa o que tengan una proporción terapéutica estrecha.

### *5 Deshidratación*

Se deberá advertir a los pacientes tratados con Soliqua® del riesgo potencial de deshidratación en relación con las reacciones gastrointestinales adversas y de que tomen precauciones para evitar la depleción de líquidos.

### *6 Formación de anticuerpos*

La administración de Soliqua® puede provocar la formación de anticuerpos contra insulina glargina y lixisenatida. En casos raros, la presencia de tales anticuerpos puede necesitar del ajuste de la dosis de Soliqua® a fin de corregir la tendencia de hiperglucemia e hipoglucemia.

#### Embarazo:

No hay datos clínicos sobre los embarazos expuestos de los estudios clínicos controlados con el uso de Soliqua<sup>®</sup>, insulina glargina o lixisenatida. Se desconoce el riesgo potencial para los humanos.

Soliqua<sup>®</sup> no se deberá utilizar durante el embarazo. Si una paciente desea embarazarse, o si ocurre el embarazo, se deberá suspender Soliqua<sup>®</sup>.

Los estudios de animales con lixisenatida o insulina glargina, no indican efectos directos nocivos en el embarazo.

*Insulina glargina:* una gran cantidad de datos en mujeres embarazadas (más de 1000 desenlaces de embarazos) con insulina glargina no indican efectos adversos específicos de insulina glargina en el embarazo ni malformaciones específicas, o toxicidad del feto o neonatal con insulina glargina.

Los datos de animales no indican toxicidad reproductiva con insulina glargina.

*Lixisenatida:* los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva.

#### Fertilidad:

Los estudios en animales con lixisenatida o insulina glargina no indican efectos negativos directos respecto a la fertilidad.

#### Lactancia:

Se desconoce si Soliqua<sup>®</sup> se excreta en la leche humana. Debido a la falta de experiencia, Soliqua<sup>®</sup> no se deberá utilizar durante la lactancia.

No se prevén efectos metabólicos de la insulina glargina ingerida en los recién nacidos/bebés amamantados ya que la insulina glargina, como péptido, se digiere en aminoácidos en el tracto gastrointestinal humano.

#### Conducción de un vehículo o realización de otras tareas peligrosas:

La capacidad del paciente para concentrarse y reaccionar se puede deteriorar como resultado de, por ejemplo, la hipoglucemia o hiperglucemia o, por ejemplo, como resultado del deterioro visual. Esto puede constituir un riesgo en situaciones en las que estas capacidades sean de importancia especial (p. ej., conducir un auto u operar maquinaria).

Se deberá advertir a los pacientes que tomen precauciones para evitar la hipoglucemia mientras manejan. Esto es particularmente importante en aquellos en los que el conocimiento reducido o la falta de este sobre los síntomas de alerta de hipoglucemia, o que tengan episodios frecuentes de hipoglucemia. Se deberá tener prudencia al conducir en estas circunstancias..

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas

Acta No. 11 de 2024 SEMNNIMB Primera Parte  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- Inserto Versión CO-CR-DO-EC-SV-GT-HN-NI-PA-PY-PE\_SOLIQUA\_SLN INY\_100U-ml-33µg-ml\_PIL\_L\_PSUSA AGO2022 Fecha de revisión: 01 de febrero del 2023 allegado mediante radicado 20231080800
- IPP Versión CO-CR-DO-EC-SV-GT-HN-NI-PA-PY-PE\_SOLIQUA\_SLN INY\_100U-ml-33µg-ml\_PI\_L\_PSUSA AGO2022 Fecha de revisión: 01 de febrero del 2023 allegado mediante radicado 20231080800

### **Nuevas indicaciones**

SOLIQUA® está indicado para el tratamiento de adultos con diabetes mellitus tipo 2 para mejorar el control glucémico, como coadyuvante a la dieta y el ejercicio junto con metformina con o sin inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT-2) (Para los resultados del estudio con respecto al efecto sobre el control glucémico y las poblaciones estudiadas, ver secciones de Precauciones, Advertencias y Farmacodinámica).

Vea la sección 15.2 (Eficacia Clínica / Estudios Clínicos) para los datos disponibles sobre las diferentes combinaciones.

Limitaciones de uso (ver Advertencias):

- Soliqua no se recomienda en pacientes con diabetes mellitus tipo 1.
- Soliqua no se recomienda para el tratamiento de la cetoacidosis diabética.
- Soliqua no se ha estudiado en pacientes con antecedentes de pancreatitis [véase Advertencias (5.2)].

Otras terapias antidiabéticas deben ser consideradas en pacientes con pancreatitis.

### **Nueva Modificación de dosificación / grupo etario**

SOLIQUA® es titulable y se encuentra disponible en dos plumas/lapiceras precargadas, que brindan diferentes opciones de dosificación. La diferenciación entre las concentraciones de las plumas/lapiceras se basa en el rango de dosis de la pluma/lapicera:

- **SOLIQUA® 100 unidades/ml y 50 mcg/ml:** pluma/lapicera de 10 - 40
  - 1 unidad de SOLIQUA® contiene una unidad de insulina glargina y 0,5 mcg de lixisenatida.
  - Permite dosis diarias entre 10 y 40 unidades de SOLIQUA® (10 a 40 unidades de insulina glargina en combinación con 5 a 20 mcg de lixisenatida).
- **SOLIQUA® 100 unidades/ml y 33 mcg/ml:** pluma/lapicera de 30 - 60
  - 1 unidad de SOLIQUA® contiene 1 unidad de insulina glargina y 0,33 mcg de lixisenatida.
  - Permite dosis diarias entre 30 y 60 unidades de SOLIQUA® (30 a 60 unidades de insulina glargina/10 a 20 mcg de lixisenatida).

Para evitar errores en la medicación, asegúrese de que la pluma/lapicera correcta de SOLIQUA®, pluma/lapicera de (10 - 40) o pluma/lapicera de (30 - 60) se indique en la

formula médica. **La dosis diaria máxima de SOLIQUA® es de 60 unidades de SOLIQUA®** (60 unidades de insulina glargina y 20mcg de lixisenatida).

SOLIQUA® se deberá administrar por vía subcutánea una vez al día durante la hora previa a cualquier comida. Es preferible que la inyección prandial de SOLIQUA® se realice antes de la misma comida diaria, cuando se haya elegido la comida más conveniente. Si se omite la dosis de SOLIQUA®, se deberá inyectar dentro de la hora previa a la próxima comida.

La dosis de SOLIQUA® se debe individualizar con base en la respuesta clínica y se titula con base en la necesidad de insulina del paciente. La dosis de lixisenatida se incrementa o se reduce junto con la dosis de insulina glargina y también depende de qué pluma/lapicera se utilice.

El ajuste de la dosis de SOLIQUA® en los pacientes debe hacerse bajo supervisión médica y con la monitorización adecuada de la glucosa [vea las secciones 5-Advertencias y 6-Precauciones].

### 3.1 Inicio de SOLIQUA®

#### Dosis de inicio de SOLIQUA®

El tratamiento con insulina basal o agonistas del receptor del péptido 1 similar a glucagón (GLP-1) o hipoglucemiantes orales distintos de metformina e inhibidores SGLT-2, se deben suspender antes del inicio del tratamiento con Soliqua.

La dosis de inicio de SOLIQUA® se selecciona con base en el tratamiento previo contra la diabetes y a fin de no exceder la dosis de inicio recomendada de lixisenatida de 10 mcg:

#### Dosis de inicio de SOLIQUA®

		Tratamiento previo			
		Pacientes no tratados previamente con insulina (tratamiento con antidiabéticos orales o agonistas del receptor GLP-1)	Insulina glargina (U100)* < 20 unidades	Insulina glargina (U100)** ≥ 20 a < 30 unidades	Insulina glargina (U100)* ≥ 30 a ≤ 60 unidades
Dosis de inicio y pluma/lapicera	SOLIQUA® pluma/lapicera (10 - 40)	10 unidades (10 U Insulina glargina/ 5 mcg Lixisenatida)*	20 unidades (20 U Insulina glargina/ 10 mcg Lixisenatida)*		
	SOLIQUA® pluma/lapicera (30 -				30 unidades (30 U Insulin

Acta No. 11 de 2024 SEMNIMB Primera Parte  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

	60)		a glargin a / 10 mcg Lixisen atida)*
--	-----	--	-----------------------------------------------------

\* Unidades de insulina glargina (100 unidades/mL)/mcg de lixisenatida  
Los pacientes con menos de 20 unidades de insulina glargina pueden considerarse similares a los pacientes sin tratamiento previo con insulina.

\*\* Si se tomó alguna insulina basal diferente:

- Para la insulina basal dos veces al día o Insulina Glargina U300 - Toujeo®, la dosis total diaria que previamente se tomó se deberá reducir en 20 % para elegir la dosis de inicio de SOLIQUA®.
- Para cualquier otra insulina basal en una dosis única al día, se deberá aplicar la misma regla que para la insulina glargina (U100).

### 3.2 Titulación de la dosis de SOLIQUA®

SOLIQUA® se administrará de acuerdo a las necesidades individuales de insulina del paciente. Se recomienda optimizar el control glucémico mediante el ajuste de dosis basado en la monitorización de la glucosa plasmática en ayunas. (Vea la sección 15.2 Eficacia Clínica / Estudios Clínicos).

Se recomienda la monitorización estrecha de glucosa durante el inicio y en las siguientes semanas.

- Si el paciente comienza con la pluma/lapicera de 10 - 40 de SOLIQUA®, la dosis se puede titular hasta una dosis máxima de 40 unidades/día con esta pluma/lapicera.
- Para dosis totales diarias > 40 unidades/día cambie a la pluma/lapicera de 30 – 60 de SOLIQUA®.
- Si el paciente usa la pluma/lapicera de 30 – 60 de SOLIQUA® la dosis se puede titular hasta una dosis máxima de 60 unidades/día con esta pluma/lapicera.
- Para dosis totales diarias > 60 unidades/día, no utilice SOLIQUA®.

### Olvido de una dosis

Si se olvida una dosis de SOLIQUA®, debe inyectarse dentro de la hora anterior a la siguiente comida.

### 3.3 Administración

La administración es una inyección subcutánea en el abdomen, deltoides, o muslo. La velocidad de absorción, y por consecuencia el inicio de duración de acción, pueden verse afectados por el ejercicio y otras variables tales como, estrés, enfermedad intercurrente, o cambios en los medicamentos administrados de forma concomitante o régimen alimenticio.

Los sitios de inyección se deberán rotar dentro de la misma región (abdomen, muslo o deltoides) de una inyección a otra para disminuir el riesgo de lipodistrofia (vea 11 Reacciones Adversas).

### 3.4 POBLACIONES ESPECIALES



### *Niños*

La seguridad y la eficacia de SOLIQUA® en pacientes pediátricos menores de 18 años de edad no se ha establecido.

### *Ancianos*

SOLIQUA® se puede utilizar en pacientes ancianos. La dosis se deberá ajustar de forma individual, con base en la monitorización de glucosa. La experiencia terapéutica en pacientes  $\geq 75$  años de edad es limitada.

### *Daño hepático*

El efecto del daño hepático en la farmacocinética de SOLIQUA® no se ha estudiado. Lixisenatida se depura principalmente a través del riñón, no se espera que la disfunción hepática afecte la farmacocinética de lixisenatida. En pacientes con daño hepático, los requisitos de insulina pueden disminuir debido a la capacidad reducida de gluconeogénesis y la disminución en el metabolismo de insulina. Puede ser necesaria la monitorización frecuente de glucosa y el ajuste de dosis para SOLIQUA® en pacientes con daño hepático.

### *Daño renal*

No hay experiencia terapéutica con el uso de lixisenatida en pacientes con daño renal grave (depuración de creatinina  $< 30$  ml/min) o enfermedad renal en etapa terminal y, por lo tanto, no se recomienda usar lixisenatida en estas poblaciones. En pacientes con deterioro renal, los requisitos de insulina pueden disminuir debido a la reducción en el metabolismo de insulina. Puede ser necesaria la monitorización frecuente de glucosa y el ajuste de dosis para SOLIQUA® en pacientes con daño renal.

## **Nueva Modificación de precauciones y advertencias**

### **5.1. Uso de SOLIQUA®**

#### *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.

#### *Diabetes mellitus tipo 1*

SOLIQUA® no se deberá utilizar en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 o para el tratamiento de cetoacidosis diabética.

#### *Rotación del punto de inyección*

Se debe enseñar a los pacientes a realizar una rotación continua del punto de inyección para reducir el riesgo de sufrir lipodistrofia y amiloidosis cutánea. Hay un posible riesgo de retraso de la absorción de insulina y empeoramiento del control de la glucemia tras las inyecciones de insulina en puntos con estas reacciones.

Se ha notificado que un cambio repentino en el punto de inyección en una zona no afectada produce hipoglucemia. Se recomienda vigilar la glucosa en sangre después de cambiar el punto de inyección y podrá considerarse el ajuste de la medicación antidiabética.

### 5.2 Riesgo de pancreatitis

El uso de agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) se ha asociado con un riesgo de desarrollar pancreatitis aguda. Se han reportado pocos eventos de pancreatitis aguda con lixisenatida, aunque no se ha establecido una relación causal. Se deberá informar a los pacientes de los síntomas característicos de pancreatitis aguda: dolor abdominal persistente e intenso. Si se sospecha de pancreatitis, se deberá suspender SOLIQUA®; si se confirma pancreatitis aguda, no se deberá reiniciar SOLIQUA®. Utilice con precaución en pacientes con antecedentes de pancreatitis.

## 6 PRECAUCIONES

### 6.1 Hipoglucemia

La hipoglucemia fue la reacción adversa no deseable observada que se reportó con mayor frecuencia durante el tratamiento con SOLIQUA®. Puede ocurrir hipoglucemia si la dosis de SOLIQUA® es más alta que la requerida. Los factores que aumenten la susceptibilidad a hipoglucemia requieren de monitorización estrecha en particular y puede ser necesario el ajuste de dosis. Los factores incluyen:

- Cambio en el área de inyección
- Mejor sensibilidad a la insulina (p. ej., eliminación de factores de estrés)
- Actividad física no acostumbrada, en exceso o prolongada.
- Enfermedad intercurrente (p. ej., vómito y diarrea)
- Ingesta alimentaria inadecuada
- Comidas omitidas
- Consumo de alcohol
- Ciertos trastornos endocrinos descompensados (p. ej., en el hipotiroidismo y en la insuficiencia de la pituitaria anterior o adrenocortical)
- Tratamiento concomitante con otros productos medicinales (vea la sección 7- Interacciones).
- La lixisenatida y/o la insulina en combinación con una sulfonilurea pueden aumentar el riesgo de hipoglucemia. Por lo tanto, Soliqua no debe administrarse en combinación con una sulfonilurea.

La dosis de SOLIQUA® se debe personalizar con base en la respuesta clínica y titular con base en la necesidad de insulina del paciente (vea la sección 3- Posología y Administración).

El efecto prolongado de insulina glargina subcutánea puede retrasar la recuperación de la hipoglucemia.

### 6.2 Uso en pacientes con gastroparesia grave

El uso de agonistas del receptor de GLP-1 se puede asociar con reacciones adversas gastrointestinales (vea la sección 11- Reacciones adversas). SOLIQUA® no se ha estudiado en pacientes con enfermedad gastrointestinal grave, incluida la gastroparesia grave y, por lo tanto, no se recomienda el uso de SOLIQUA® en estos pacientes.

### 6.3 Daño renal

Acta No. 11 de 2024 SEMNIMB Primera Parte  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

No hay experiencia terapéutica en pacientes con deterioro renal grave (depuración de creatinina < 30 ml/min) o enfermedad en etapa terminal. No se recomienda el uso en pacientes con daño renal grave o con enfermedad terminal (vea la sección 3.4. Poblaciones Especiales).

#### 6.4 Productos medicinales concomitantes

El retraso en el vaciamiento gástrico con lixisenatida puede reducir la tasa de absorción de los productos medicinales administrados por vía oral. SOLIQUA® se deberá utilizar con precaución en pacientes que reciban productos medicinales orales que requieran de absorción gastrointestinal rápida, que requieran de la monitorización clínica cuidadosa o que tengan una proporción terapéutica estrecha (vea la sección 7.2 Interacciones-Lixisenatida).

#### 6.5 Deshidratación

Se deberá advertir a los pacientes tratados con SOLIQUA® del riesgo potencial de deshidratación en relación con las reacciones gastrointestinales adversas y de que tomen precauciones para evitar la depleción de líquidos.

#### 6.6 Formación de anticuerpos

La administración de SOLIQUA® puede provocar la formación de anticuerpos contra insulina glargina y lixisenatida. En casos raros, la presencia de tales anticuerpos puede necesitar del ajuste de la dosis de SOLIQUA® a fin de corregir la tendencia de hiperglucemia e hipoglucemia.

#### 6.7 Evitar errores de medicación.

Se debe indicar a los pacientes que siempre deben revisar la etiqueta de la pluma antes de cada inyección para evitar confusiones accidentales entre las dos potencias diferentes de Soliqua y confusiones con otros medicamentos inyectables para la diabetes.

Para evitar errores de dosificación y una posible sobredosis, ni los pacientes ni los profesionales de la salud deben usar una jeringa para extraer el medicamento del cartucho de la pluma precargada en una jeringa.

#### *Medicamentos antidiabéticos no estudiados en combinación con SOLIQUA®*

SOLIQUA® no se ha estudiado en combinación con inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4), sulfonilureas, glinidas y pioglitazona.

#### *Viajes*

Para evitar errores de dosificación y posibles sobredosis al cambiar a diferentes zonas horarias, el paciente debe consultar a su médico antes de viajar.

#### 6.8 Excipientes

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, es decir, es esencialmente "libre de sodio".

Este medicamento contiene metacresol, que puede causar reacciones alérgicas.

## **Nueva Modificación de reacciones adversas**

Se utiliza siguiente calificación de frecuencia del CIOMS, cuando aplique:

Muy comunes  $\geq 10\%$ ; comunes  $\geq 1$  y  $< 10\%$ ; poco comunes  $\geq 0,1$  y  $< 1\%$ ; raros  $\geq 0,01$  y  $< 0,1\%$ ; muy raros  $< 0,01\%$ ; se desconoce (no se puede estimar con los datos disponibles). Dentro de cada frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

### **Insulina glargina y lixisenatida**

#### *Resumen del perfil de seguridad*

Los estudios clínicos fase 3 de SOLIQUA® incluyeron 834 pacientes tratados con SOLIQUA®.

Las reacciones adversas no deseables reportadas con mayor frecuencia con SOLIQUA® fueron hipoglucemia y reacciones adversas gastrointestinales (vea la sección «Descripción de las reacciones adversas seleccionadas siguientes»).

### **Lista tabulada de reacciones adversas**

**Tabla 1: Reacciones adversas reportadas**

Clasificación por órgano y sistemas	Frecuencia				
	Muy Comunes	Comunes	Poco Comunes	Raras	No conocidas
Infecciones o infestaciones			Nasofaringitis Infección del tracto respiratorio superior		
Trastornos del sistema inmunológico			Urticaria		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipoglucemia				
Trastornos del sistema nervioso		Mareos	Cefalea		
Trastornos gastrointestinales		Náuseas Diarrea Vómitos	Dispepsia Dolor abdominal	Retraso del vaciado gástrico	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo					Amiloidosis cutánea Lipodistrofia
Trastornos generales y alteraciones en el		Reacciones en el lugar de la inyección	Fatiga		

Acta No. 11 de 2024 SEMNNIMB Primera Parte  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

<b>lugar de la administración</b>					
-----------------------------------	--	--	--	--	--

### Hipoglucemia

Los ataques graves de hipoglucemia, especialmente si son recurrentes, pueden producir daño neurológico. Los episodios prolongados o graves de hipoglucemia pueden ser de riesgo para la vida.

En muchos pacientes, los signos y síntomas de neuroglucopénica son precedidos por signos de contrarregulación adrenérgica. En general, entre mayor y más rápida sea la disminución de glucosa en sangre, más notable es el fenómeno de contrarregulación y de sus síntomas.

La siguiente tabla describe la tasa de episodios de hipoglucemia sintomática documentada ( $\leq 3,9$  mmol/l) y de hipoglucemia grave tanto para SOLIQUA® como para el comparador\*\*\*.

**Tabla 2: Reacciones adversas sintomáticas o graves documentadas de hipoglucemia**

	Pacientes sin tratamiento previo con insulina			Cambio de insulina basal		Cambio desde un agonista del receptor GLP-1***	
	SOLIQUA®	Insulina Glargina	Lixisenatida	SOLIQUA®	Insulina Glargina	SOLIQUA®	Agonista del receptor GLP1***
N	469	467	233	365	365	255	256
<b>Hipoglucemia sintomática documentada *</b>							
Pacientes con evento, n (%)	120 (25,6 %)	110 (23,6 %)	15 (6,4 %)	146 (40,0 %)	155 (42,5 %)	71 (27,8 %)	6 (2,3 %)
Eventos por paciente - año, n	1,44	1,22	0,34	3,03	4,22	1,54	0,08
<b>Hipoglucemia grave **</b>							
Eventos por paciente - año, n	0	<0.01	0	0.02	<0.01	<0.01	0

\* La hipoglucemia sintomática documentada fue un evento en el que los síntomas típicos de hipoglucemia estuvieron acompañados de una concentración medida de glucosa en plasma  $\leq 70$  mg/dL (3,9 mmol/L).

\*\* La hipoglucemia sintomática grave fue un evento que requirió de la ayuda de otra persona para administrar de forma activa carbohidratos, glucagón, u otras acciones de resucitación.

\*\*\* Liraglutida, exenatida BID (dos veces al día) o liberación prolongada, dulaglutida o albiglutida

### Trastornos gastrointestinales

Las reacciones gastrointestinales adversas (náusea, vómito y diarrea) fueron reacciones adversas reportadas con frecuencia durante el período de tratamiento. En pacientes

tratados con SOLIQUA®, la incidencia de náusea, diarrea y vómito relacionados fue del 8,4 %, 2,2 % y 2,2 %, respectivamente. Las reacciones gastrointestinales adversas fueron en su mayoría de naturaleza leve y transitoria. En los pacientes tratados con lixisenatida, la incidencia de náusea, diarrea y vómito relacionados fue del 22,3 %, 3% y 3,9 %, respectivamente.

#### Lipodistrofia

La administración subcutánea de productos inyectables que contienen insulina podría resultar en lipoatrofia (depresión en la piel) o lipohipertrofia (agrandamiento o engrosamiento del tejido) en el sitio de inyección. Los sitios de inyección se deberán rotar en la misma región (abdomen, muslos o deltoides) de una inyección a la otra para disminuir el riesgo de lipodistrofia.

#### Trastornos del sistema inmune

Se han reportado reacciones alérgicas (urticaria) posiblemente relacionadas con SOLIQUA® en el 0,3 % de los pacientes. Se han reportado de casos de reacción alérgica generalizada, incluida reacción anafiláctica y angioedema durante el uso de insulina glargina y lixisenatida comercializadas.

#### Inmunogenicidad

La administración de Soliqua puede desencadenar la formación de anticuerpos anti-insulina glargina y/o anti-lixisenatida.

La incidencia de formación de anticuerpos antiinsulina glargina fue del 21 % y 26,2 %. En aproximadamente el 93% de los pacientes, los anticuerpos anti- insulina glargina mostraron una reactividad cruzada frente a la insulina humana. La incidencia de la formación de anticuerpos antilixisenatida fue del 43 %, aproximadamente. Ni la presencia de anticuerpos anti- insulina glargina ni la de anticuerpos antilixisenatida tuvieron impacto clínicamente relevante en la seguridad y en la eficacia.

#### Transtornos de la piel y del tejido subcutáneo

Pueden producirse lipodistrofia y amiloidosis cutánea en el punto de inyección y retrasar la absorción local de insulina. La rotación continua del punto de inyección dentro de la zona de administración de la inyección puede ayudar a reducir o prevenir estas reacciones.

#### Reacciones en el sitio de inyección

Algunos pacientes que recibieron terapia de insulina, incluyendo SOLIQUA®, han experimentado eritema, edema local y prurito en el lugar de aplicación de la inyección. Estas condiciones normalmente fueron autolimitantes.

#### Frecuencia cardiaca

Se han notificado casos de aumento de la frecuencia cardiaca con el uso de agonistas del receptor GLP1, así como un aumento transitorio en algunos estudios con lixisenatida. No se ha observado un aumento de la media de la frecuencia cardiaca en ninguno de los estudios en fase 3 con Soliqua.

#### 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.

**CONCEPTO:** Revisada la información presentada por el interesado mediante radicado 20231080800, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que solicita para el producto SOLIQUA® 10-40, solución inyectable que contiene por mL 1000 unidades de insulina glargina y 50 mcg de lixisenatida, modificación de indicaciones, dosificación / grupo etario, precauciones y advertencias, reacciones adversas, aprobación de inserto e información para prescribir (IPP), ambos con Versión CO-CR-DO-EC-SV-GT-HN-NI-PA-PY-PE\_SOLIQUA\_SLN INY\_100U-ml-33µg-ml\_PIL\_L\_PSUSA AGO2022 Fecha de revisión: 01 de febrero del 2023.

La información presentada por el interesado corresponde a cambios de redacción y aclara aspectos relacionados con seguridad, por lo que se recomienda aprobar los cambios propuestos como lo solicita el interesado.

La Sala recomienda aprobar:

- **Modificación de indicaciones**
- **Modificación de dosificación / grupo etario**
- **Modificación de precauciones y advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Inserto Versión CO-CR-DO-EC-SV-GT-HN-NI-PA-PY-PE\_SOLIQUA\_SLN INY\_100U-ml-33µg-ml\_PIL\_L\_PSUSA AGO2022 Fecha de revisión: 01 de febrero del 2023 allegado mediante radicado 20231080800**
- **IPP Versión CO-CR-DO-EC-SV-GT-HN-NI-PA-PY-PE\_SOLIQUA\_SLN INY\_100U-ml-33µg-ml\_PI\_L\_PSUSA AGO2022 Fecha de revisión: 01 de febrero del 2023 allegado mediante radicado 20231080800**

### Nuevas indicaciones

SOLIQUA® está indicado para el tratamiento de adultos con diabetes mellitus tipo 2 para mejorar el control glucémico, como coadyuvante a la dieta y el ejercicio junto con metformina con o sin inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT-2) (Para los resultados del estudio con respecto al efecto sobre el control glucémico y las poblaciones estudiadas, ver secciones de Precauciones, Advertencias y Farmacodinámica).

Vea la sección 15.2 (Eficacia Clínica / Estudios Clínicos) para los datos disponibles sobre las diferentes combinaciones.

**Limitaciones de uso (ver Advertencias):**

- **Soliqua no se recomienda en pacientes con diabetes mellitus tipo 1.**

Acta No. 11 de 2024 SEMNNIMB Primera Parte  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- Soliqua no se recomienda para el tratamiento de la cetoacidosis diabética.
  - Soliqua no se ha estudiado en pacientes con antecedentes de pancreatitis [véase Advertencias (5.2)].
- Otras terapias antidiabéticas deben ser consideradas en pacientes con pancreatitis.

### Nueva Modificación de dosificación / grupo etario

SOLQUA® es titulable y se encuentra disponible en dos plumas/lapiceras precargadas, que brindan diferentes opciones de dosificación. La diferenciación entre las concentraciones de las plumas/lapiceras se basa en el rango de dosis de la pluma/lapicera:

- SOLQUA® 100 unidades/ml y 50 mcg/ml: pluma/lapicera de 10 - 40
  - 1 unidad de SOLQUA® contiene una unidad de insulina glargina y 0,5 mcg de lixisenatida.
  - Permite dosis diarias entre 10 y 40 unidades de SOLQUA® (10 a 40 unidades de insulina glargina en combinación con 5 a 20 mcg de lixisenatida).
- SOLQUA® 100 unidades/ml y 33 mcg/ml: pluma/lapicera de 30 - 60
  - 1 unidad de SOLQUA® contiene 1 unidad de insulina glargina y 0,33 mcg de lixisenatida. – Permite dosis diarias entre 30 y 60 unidades de SOLQUA® (30 a 60 unidades de insulina glargina/10 a 20 mcg de lixisenatida).

Para evitar errores en la medicación, asegúrese de que la pluma/lapicera correcta de SOLQUA®, pluma/lapicera de (10 - 40) o pluma/lapicera de (30 - 60) se indique en la fórmula médica. La dosis diaria máxima de SOLQUA® es de 60 unidades de SOLQUA® (60 unidades de insulina glargina y 20mcg de lixisenatida).

SOLQUA® se deberá administrar por vía subcutánea una vez al día durante la hora previa a cualquier comida. Es preferible que la inyección prandial de SOLQUA® se realice antes de la misma comida diaria, cuando se haya elegido la comida más conveniente. Si se omite la dosis de SOLQUA®, se deberá inyectar dentro de la hora previa a la próxima comida.

La dosis de SOLQUA® se debe individualizar con base en la respuesta clínica y se titula con base en la necesidad de insulina del paciente. La dosis de lixisenatida se incrementa o se reduce junto con la dosis de insulina glargina y también depende de qué pluma/lapicera se utilice.

El ajuste de la dosis de SOLQUA® en los pacientes debe hacerse bajo supervisión médica y con la monitorización adecuada de la glucosa [vea las secciones 5- Advertencias y 6-Precauciones].

### 3.1 Inicio de SOLQUA®

#### *Dosis de inicio de SOLQUA®*



El tratamiento con insulina basal o agonistas del receptor del péptido 1 similar a glucagón (GLP-1) o hipoglucemiantes orales distintos de metformina e inhibidores SGLT-2, se deben suspender antes del inicio del tratamiento con Soliqua.

La dosis de inicio de SOLIQUA® se selecciona con base en el tratamiento previo contra la diabetes y a fin de no exceder la dosis de inicio recomendada de lixisenatida de 10 mcg:

#### Dosis de inicio de SOLIQUA®

		Tratamiento previo			
		Pacientes no tratados previamente con insulina (tratamiento con antidiabéticos orales o agonistas del receptor GLP-1)	Insulina glargina (U100)* < 20 unidades	Insulina glargina (U100)** ≥ 20 a < 30 unidades	Insulina glargina (U100)* ≥ 30 a ≤ 60 unidades
Dosis de inicio y pluma/lapicera	SOLIQUA® pluma/lapicera (10 - 40)		10 unidades (10 U Insulina glargina/ 5 mcg Lixisenatida)*	20 unidades (20 U Insulina glargina/ 10 mcg Lixisenatida)*	
	SOLIQUA® pluma/lapicera (30 - 60)				30 unidades (30 U Insulina glargina / 10 mcg Lixisenatida)*

\* Unidades de insulina glargina (100 unidades/mL)/mcg de lixisenatida  
Los pacientes con menos de 20 unidades de insulina glargina pueden considerarse similares a los pacientes sin tratamiento previo con insulina.

\*\* Si se tomó alguna insulina basal diferente:

- Para la insulina basal dos veces al día o Insulina Glargina U300 - Toujeo®, la dosis total diaria que previamente se tomó se deberá reducir en 20 % para elegir la dosis de inicio de SOLIQUA®.
- Para cualquier otra insulina basal en una dosis única al día, se deberá aplicar la misma regla que para la insulina glargina (U100).

### 3.2 Titulación de la dosis de SOLIQUA®

**SOLQUA® se administrará de acuerdo a las necesidades individuales de insulina del paciente. Se recomienda optimizar el control glucémico mediante el ajuste de dosis basado en la monitorización de la glucosa plasmática en ayunas. (Vea la sección 15.2 Eficacia Clínica / Estudios Clínicos).**

**Se recomienda la monitorización estrecha de glucosa durante el inicio y en las siguientes semanas.**

- Si el paciente comienza con la pluma/lapicera de 10 - 40 de SOLQUA®, la dosis se puede titular hasta una dosis máxima de 40 unidades/día con esta pluma/lapicera.
- Para dosis totales diarias > 40 unidades/día cambie a la pluma/lapicera de 30 – 60 de SOLQUA®.
- Si el paciente usa la pluma/lapicera de 30 – 60 de SOLQUA® la dosis se puede titular hasta una dosis máxima de 60 unidades/día con esta pluma/lapicera.
- Para dosis totales diarias > 60 unidades/día, no utilice SOLQUA®.

#### **Olvido de una dosis**

**Si se olvida una dosis de SOLQUA®, debe inyectarse dentro de la hora anterior a la siguiente comida.**

#### **3.3 Administración**

**La administración es una inyección subcutánea en el abdomen, deltoides, o muslo. La velocidad de absorción, y por consecuencia el inicio de duración de acción, pueden verse afectados por el ejercicio y otras variables tales como, estrés, enfermedad intercurrente, o cambios en los medicamentos administrados de forma concomitante o régimen alimenticio.**

**Los sitios de inyección se deberán rotar dentro de la misma región (abdomen, muslo o deltoides) de una inyección a otra para disminuir el riesgo de lipodistrofia (vea 11 Reacciones Adversas).**

#### **3.4 POBLACIONES ESPECIALES**

##### ***Niños***

**La seguridad y la eficacia de SOLQUA® en pacientes pediátricos menores de 18 años de edad no se ha establecido.**

##### ***Ancianos***

**SOLQUA® se puede utilizar en pacientes ancianos. La dosis se deberá ajustar de forma individual, con base en la monitorización de glucosa. La experiencia terapéutica en pacientes ≥ 75 años de edad es limitada.**

##### ***Daño hepático***

**El efecto del daño hepático en la farmacocinética de SOLQUA® no se ha estudiado. Lixisenatida se depura principalmente a través del riñón, no se espera que la disfunción hepática afecte la farmacocinética de lixisenatida. En pacientes con daño hepático, los requisitos de insulina pueden disminuir debido a la capacidad reducida de gluconeogénesis y la disminución en el metabolismo de insulina. Puede ser**

necesaria la monitorización frecuente de glucosa y el ajuste de dosis para SOLIQUA® en pacientes con daño hepático.

#### ***Daño renal***

No hay experiencia terapéutica con el uso de lixisenatida en pacientes con daño renal grave (depuración de creatinina < 30 ml/min) o enfermedad renal en etapa terminal y, por lo tanto, no se recomienda usar lixisenatida en estas poblaciones. En pacientes con deterioro renal, los requisitos de insulina pueden disminuir debido a la reducción en el metabolismo de insulina. Puede ser necesaria la monitorización frecuente de glucosa y el ajuste de dosis para SOLIQUA® en pacientes con daño renal.

### **Nueva Modificación de precauciones y advertencias**

#### **5.1. Uso de SOLIQUA®**

##### ***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.

##### ***Diabetes mellitus tipo 1***

SOLIQUA® no se deberá utilizar en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 o para el tratamiento de cetoacidosis diabética.

##### ***Rotación del punto de inyección***

Se debe enseñar a los pacientes a realizar una rotación continua del punto de inyección para reducir el riesgo de sufrir lipodistrofia y amiloidosis cutánea. Hay un posible riesgo de retraso de la absorción de insulina y empeoramiento del control de la glucemia tras las inyecciones de insulina en puntos con estas reacciones.

Se ha notificado que un cambio repentino en el punto de inyección en una zona no afectada produce hipoglucemia. Se recomienda vigilar la glucosa en sangre después de cambiar el punto de inyección y podrá considerarse el ajuste de la medicación antidiabética.

#### **5.2 Riesgo de pancreatitis**

El uso de agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) se ha asociado con un riesgo de desarrollar pancreatitis aguda. Se han reportado pocos eventos de pancreatitis aguda con lixisenatida, aunque no se ha establecido una relación causal. Se deberá informar a los pacientes de los síntomas característicos de pancreatitis aguda: dolor abdominal persistente e intenso. Si se sospecha de pancreatitis, se deberá suspender SOLIQUA®; si se confirma pancreatitis aguda, no se deberá reiniciar SOLIQUA®. Utilice con precaución en pacientes con antecedentes de pancreatitis.

## **6 PRECAUCIONES**

### ***6.1 Hipoglucemia***

La hipoglucemia fue la reacción adversa no deseable observada que se reportó con mayor frecuencia durante el tratamiento con SOLIQUA®. Puede ocurrir hipoglucemia si la dosis de SOLIQUA® es más alta que la requerida. Los factores que aumenten la susceptibilidad a hipoglucemia requieren de monitorización estrecha en particular y puede ser necesario el ajuste de dosis. Los factores incluyen:

- Cambio en el área de inyección
- Mejor sensibilidad a la insulina (p. ej., eliminación de factores de estrés)
- Actividad física no acostumbrada, en exceso o prolongada.
- Enfermedad intercurrente (p. ej., vómito y diarrea)
- Ingesta alimentaria inadecuada
- Comidas omitidas
- Consumo de alcohol
- Ciertos trastornos endocrinos descompensados (p. ej., en el hipotiroidismo y en la insuficiencia de la pituitaria anterior o adrenocortical)
- Tratamiento concomitante con otros productos medicinales (vea la sección 7- Interacciones).
- La lixisenatida y/o la insulina en combinación con una sulfonilurea pueden aumentar el riesgo de hipoglucemia. Por lo tanto, Soliqua no debe administrarse en combinación con una sulfonilurea.

La dosis de SOLIQUA® se debe personalizar con base en la respuesta clínica y titular con base en la necesidad de insulina del paciente (vea la sección 3- Posología y Administración).

El efecto prolongado de insulina glargina subcutánea puede retrasar la recuperación de la hipoglucemia.

#### **6.2 Uso en pacientes con gastroparesia grave**

El uso de agonistas del receptor de GLP-1 se puede asociar con reacciones adversas gastrointestinales (vea la sección 11- Reacciones adversas). SOLIQUA® no se ha estudiado en pacientes con enfermedad gastrointestinal grave, incluida la gastroparesia grave y, por lo tanto, no se recomienda el uso de SOLIQUA® en estos pacientes.

#### **6.3 Daño renal**

No hay experiencia terapéutica en pacientes con deterioro renal grave (depuración de creatinina < 30 ml/min) o enfermedad en etapa terminal. No se recomienda el uso en pacientes con daño renal grave o con enfermedad terminal (vea la sección 3.4. Poblaciones Especiales).

#### **6.4 Productos medicinales concomitantes**

El retraso en el vaciamiento gástrico con lixisenatida puede reducir la tasa de absorción de los productos medicinales administrados por vía oral. SOLIQUA® se deberá utilizar con precaución en pacientes que reciban productos medicinales orales que requieran de absorción gastrointestinal rápida, que requieran de la

monitorización clínica cuidadosa o que tengan una proporción terapéutica estrecha (vea la sección 7.2 Interacciones- Lixisenatida).

#### **6.5 Deshidratación**

Se deberá advertir a los pacientes tratados con SOLIQUA® del riesgo potencial de deshidratación en relación con las reacciones gastrointestinales adversas y de que tomen precauciones para evitar la depleción de líquidos.

#### **6.6 Formación de anticuerpos**

La administración de SOLIQUA® puede provocar la formación de anticuerpos contra insulina glargina y lixisenatida. En casos raros, la presencia de tales anticuerpos puede necesitar del ajuste de la dosis de SOLIQUA® a fin de corregir la tendencia de hiperglucemia e hipoglucemia.

#### **6.7 Evitar errores de medicación.**

Se debe indicar a los pacientes que siempre deben revisar la etiqueta de la pluma antes de cada inyección para evitar confusiones accidentales entre las dos potencias diferentes de Soliqua y confusiones con otros medicamentos inyectables para la diabetes.

Para evitar errores de dosificación y una posible sobredosis, ni los pacientes ni los profesionales de la salud deben usar una jeringa para extraer el medicamento del cartucho de la pluma precargada en una jeringa.

***Medicamentos antidiabéticos no estudiados en combinación con SOLIQUA®***  
SOLIQUA® no se ha estudiado en combinación con inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4), sulfonilureas, glinidas y pioglitazona.

#### ***Viajes***

Para evitar errores de dosificación y posibles sobredosis al cambiar a diferentes zonas horarias, el paciente debe consultar a su médico antes de viajar.

#### **6.8 Excipientes**

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, es decir, es esencialmente "libre de sodio".

Este medicamento contiene metacresol, que puede causar reacciones alérgicas.

#### **Nueva Modificación de reacciones adversas**

***Se utiliza siguiente calificación de frecuencia del CIOMS, cuando aplique:  
Muy comunes  $\geq 10$  %; comunes  $\geq 1$  y  $< 10$  %; poco comunes  $\geq 0,1$  y  $< 1$  %; raros  $\geq 0,01$  y  $< 0,1$  %; muy raros  $< 0,01$  %; se desconoce (no se puede estimar con los datos disponibles). Dentro de cada frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.***

#### **Insulina glargina y lixisenatida**

### **Resumen del perfil de seguridad**

Los estudios clínicos fase 3 de SOLIQUA® incluyeron 834 pacientes tratados con SOLIQUA®.

Las reacciones adversas no deseables reportadas con mayor frecuencia con SOLIQUA® fueron hipoglucemia y reacciones adversas gastrointestinales (vea la sección «Descripción de las reacciones adversas seleccionadas siguientes»).

### **Lista tabulada de reacciones adversas**

**Tabla 1: Reacciones adversas reportadas**

Clasificación por órgano y sistemas	Frecuencia				
	Muy Comunes	Comunes	Poco Comunes	Raras	No conocidas
Infecciones o infestaciones			Nasofaringitis Infección del tracto respiratorio superior		
Trastornos del sistema inmunológico			Urticaria		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipoglucemia				
Trastornos del sistema nervioso		Mareos	Cefalea		
Trastornos gastrointestinales		Náuseas Diarrea Vómitos	Dispepsia Dolor abdominal	Retraso del vaciado gástrico	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo					Amiloidosis cutánea Lipodistrofia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración		Reacciones en el lugar de la inyección	Fatiga		

### Hipoglucemia

Los ataques graves de hipoglucemia, especialmente si son recurrentes, pueden producir daño neurológico. Los episodios prolongados o graves de hipoglucemia pueden ser de riesgo para la vida.

En muchos pacientes, los signos y síntomas de neuroglucopénica son precedidos por signos de contrarregulación adrenérgica. En general, entre mayor y más rápida sea la disminución de glucosa en sangre, más notable es el fenómeno de contrarregulación y de sus síntomas.

La siguiente tabla describe la tasa de episodios de hipoglucemia sintomática documentada ( $\leq 3,9$  mmol/l) y de hipoglucemia grave tanto para SOLIQUA® como para el comparador\*\*\*.

**Tabla 2: Reacciones adversas sintomáticas o graves documentadas de hipoglucemia**

	Pacientes sin tratamiento previo con insulina			Cambio de insulina basal		Cambio desde un agonista del receptor GLP-1***	
	SOLIQUA®	Insulina Glargina	Lixisenatida	SOLIQUA®	Insulina Glargina	SOLIQUA®	Agonista del receptor GLP1***
<b>N</b>	<b>469</b>	<b>467</b>	<b>233</b>	<b>365</b>	<b>365</b>	<b>255</b>	<b>256</b>
<b>Hipoglucemia sintomática documentada*</b>	<b>120 (25,6 %)</b>	<b>110 (23,6 %)</b>	<b>15 (6,4 %)</b>	<b>146 (40,0)</b>	<b>155 (42,5)</b>	<b>71 (27,8%)</b>	<b>6 (2,3 %)</b>
<b>Pacientes con evento, n (%)</b>	<b>1,44</b>	<b>1,22</b>	<b>0,34</b>	<b>3,03</b>	<b>4,22</b>	<b>1,54</b>	<b>0,08</b>
<b>Eventos por paciente - año, n</b>							
<b>Hipoglucemia grave**</b>							
<b>Eventos por</b>	<b>0</b>	<b>&lt;0.01</b>	<b>0</b>	<b>0.02</b>	<b>&lt;0.01</b>	<b>&lt;0.01</b>	<b>0</b>

Acta No. 11 de 2024 SEMNNIMB Primera Parte  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

paciente - año, n							
----------------------	--	--	--	--	--	--	--

\* La hipoglucemia sintomática documentada fue un evento en el que los síntomas típicos de hipoglucemia estuvieron acompañados de una concentración medida de glucosa en plasma  $\leq 70$  mg/dL (3,9 mmol/L).

\*\* La hipoglucemia sintomática grave fue un evento que requirió de la ayuda de otra persona para administrar de forma activa carbohidratos, glucagón, u otras acciones de resucitación.

\*\*\* Liraglutida, exenatida BID (dos veces al día) o liberación prolongada, dulaglutida o albiglutida

### Trastornos gastrointestinales

Las reacciones gastrointestinales adversas (náusea, vómito y diarrea) fueron reacciones adversas reportadas con frecuencia durante el período de tratamiento. En pacientes tratados con SOLIQUA®, la incidencia de náusea, diarrea y vómito relacionados fue del 8,4 %, 2,2 % y 2,2 %, respectivamente. Las reacciones gastrointestinales adversas fueron en su mayoría de naturaleza leve y transitoria. En los pacientes tratados con lixisenatida, la incidencia de náusea, diarrea y vómito relacionados fue del 22,3 %, 3% y 3,9 %, respectivamente.

### Lipodistrofia

La administración subcutánea de productos inyectables que contienen insulina podría resultar en lipoatrofia (depresión en la piel) o lipohipertrofia (agrandamiento o engrosamiento del tejido) en el sitio de inyección. Los sitios de inyección se deberán rotar en la misma región (abdomen, muslos o deltoides) de una inyección a la otra para disminuir el riesgo de lipodistrofia.

### Trastornos del sistema inmune

Se han reportado reacciones alérgicas (urticaria) posiblemente relacionadas con SOLIQUA® en el 0,3 % de los pacientes. Se han reportado de casos de reacción alérgica generaliza, incluida reacción anafiláctica y angioedema durante el uso de insulina glargina y lixisenatida comercializadas.

### Inmunogenicidad

La administración de Soliqua puede desencadenar la formación de anticuerpos anti-insulina glargina y/o anti-lixisenatida.

La incidencia de formación de anticuerpos antiinsulina glargina fue del 21 % y 26,2 %. En aproximadamente el 93% de los pacientes, los anticuerpos anti- insulina glargina mostraron una reactividad cruzada frente a la insulina humana. La incidencia de la formación de anticuerpos antilixisenatida fue del 43 %, aproximadamente. Ni la presencia de anticuerpos anti- insulina glargina ni la de anticuerpos antilixisenatida tuvieron impacto clínicamente relevante en la seguridad y en la eficacia.

### Transtornos de la piel y del tejido subcutáneo



Pueden producirse lipodistrofia y amiloidosis cutánea en el punto de inyección y retrasar la absorción local de insulina. La rotación continua del punto de inyección dentro de la zona de administración de la inyección puede ayudar a reducir o prevenir estas reacciones.

#### **Reacciones en el sitio de inyección**

Algunos pacientes que recibieron terapia de insulina, incluyendo SOLIQUA®, han experimentado eritema, edema local y prurito en el lugar de aplicación de la inyección. Estas condiciones normalmente fueron autolimitantes.

#### **Frecuencia cardiaca**

Se han notificado casos de aumento de la frecuencia cardiaca con el uso de agonistas del receptor GLP1, así como un aumento transitorio en algunos estudios con lixisenatida. No se ha observado un aumento de la media de la frecuencia cardiaca en ninguno de los estudios en fase 3 con Soliqua.

#### **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.

### **3.5.4 APIDRA® INSULINA GLULISINA 3,49 MG EQUIVALENTE A INSULINA**

Expediente : 19950478  
Radicado : 20231085794  
Fecha : 4/04/2023  
Interesado : SANOFI-AVENTIS DE COLOMBIA S.A.

#### **Composición:**

Cada mL contiene insulina glulisina, equivalente a 100 unidades de insulina humana.

**Forma farmacéutica:** Solucion inyectable

#### **Indicaciones (Del Registro):**

Diabetes mellitus que requiere tratamiento con insulina. Pacientes pediátricos (a partir de los 4 años de edad) que padecen diabetes mellitus y que requieran tratamiento con insulina.

#### **Contraindicaciones (Del Registro):**

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de sus excipientes.

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

- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de vías de administración
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto Versión COPAC\_APIDRA SOLOSTAR\_PIL\_L\_E\_CLEAN CO\_CCDSv12\_revFeb23 Fecha de revisión: 16 de febrero del 2023 allegado mediante radicado 20231085794
- IPP Versión CO\_APIDRA CARTUCHO-SOLOSTAR-VIAL\_PI\_L\_CLEAN CARTUCHO+SOLOSTAR\_CCDSv12\_revFeb23 Fecha de revisión: 16 de febrero del 2023 allegado mediante radicado 20231085794

### **Nueva Modificación de dosificación / grupo etario**

#### **General**

Apidra® es un análogo de insulina humana recombinante que ha demostrado ser equipotente a la insulina humana. Una unidad de Apidra® tiene el mismo efecto hipoglucemiante que una unidad de insulina humana regular. Luego de su administración subcutánea, tiene un comienzo de acción más rápido y una menor duración de acción.

Apidra® debe ser administrada por inyección dentro de los 15 minutos anteriores o inmediatamente después de una comida.

La dosis de Apidra® debe ser individualizada y definida con base en las recomendaciones del médico, de acuerdo a las necesidades del paciente.

Habitualmente, Apidra® debe ser utilizada en regímenes que incluyen una insulina de acción prolongada o un análogo de insulina basal.

Para todos los pacientes con diabetes se recomienda monitoreo de glucosa en sangre.

#### **Poblaciones Especiales:**

##### **Uso pediátrico**

Apidra® puede administrarse a niños  $\geq 4$  años de edad. La administración a niños menores de 4 años no ha sido estudiada.

##### **Uso geriátrico:**

La hipoglucemia puede ser difícil de reconocer en ancianos (ver sección 6).

##### **Insuficiencia Hepática:**

En pacientes con compromiso hepático los requerimientos de insulina pueden estar disminuidos (Ver sección 6).

##### **Insuficiencia Renal:**

En pacientes con compromiso renal los requerimientos de insulina pueden estar disminuidos (Ver sección 6).

Acta No. 11 de 2024 SEMNIMB Primera Parte  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

## **Nueva vía de administración**

### **• General**

Apidra® es para administración subcutánea por inyección o por bomba de infusión externa. Apidra® también puede administrarse por vía intravenosa.

Apidra® debe administrarse subcutáneamente por inyección en la pared abdominal, el muslo o el deltoides o por infusión subcutánea continua en la pared abdominal.

Al igual que con todas las insulinas, los sitios de inyección y de infusión dentro de un área de inyección (abdomen, muslo o músculo deltoides) deben rotarse de una inyección a la siguiente para reducir el riesgo de lipodistrofia y amiloidosis cutánea localizada. No inyectar en áreas de lipodistrofia o amiloidosis cutánea localizada (ver sección 6 y 11).

Así como con todas las insulinas, la tasa de absorción y, en consecuencia, el inicio y duración de la acción, pueden ser afectadas por el sitio de inyección, el ejercicio físico y otras variables.

### ***• Mezcla de insulinas para inyección subcutánea***

Apidra® puede mezclarse con insulina humana NPH.

Si Apidra® se mezcla con insulina humana NPH, primero se debe llenar la jeringa con Apidra®. La inyección debe aplicarse inmediatamente después de realizada la mezcla.

Las mezclas no deben administrarse por vía intravenosa.

### ***• Bomba de infusión subcutánea continua***

Apidra® puede ser usada para Infusión subcutánea Continua de insulina (ISCI) mediante sistemas adecuados de bombas para infusión de insulina (ver Sección 15). Los pacientes que usen ISCI deben ser exhaustivamente instruidos sobre el uso del sistema de bomba.

El equipo de infusión y el reservorio usado con Apidra® deben ser cambiados por lo menos cada 48 horas utilizando una técnica aséptica. Estas instrucciones pueden diferir de las instrucciones generales de bombas manuales. Es importante que los pacientes cumplan con las instrucciones específicas al utilizar insulina Apidra®. El incumplimiento de las instrucciones específicas de insulina Apidra® puede provocar efectos adversos graves.

Al utilizar Apidra® en infusión intravenosa o en bombas no debe ser mezcladas con otros diluyentes u otro tipo de insulina.

A los pacientes a los que se les administra Apidra® por ISCI deben tener un sistema de liberación alternativo de insulina en caso de un fallo del sistema de bomba (ver sección 6).

## **Nueva Modificación de precauciones y advertencias**

Debido a la corta duración de acción de Apidra®, los pacientes con diabetes también requieren de una terapia con una insulina de acción prolongada o con bomba de infusión de insulina para mantener un control adecuado de la glucosa.

Cualquier cambio de insulina debe ser efectuado con cautela y solamente bajo supervisión médica. Cambios en la potencia de la insulina, el fabricante, el tipo (por ej. normal, NPH, análogos), la especie (animal, humana) o el método de elaboración (rDNA versus insulina de fuente animal) puede requerir un cambio en la posología.

Puede ser necesario ajustar el tratamiento antidiabético oral concomitante.

Las necesidades de insulina pueden variar durante condiciones intercurrentes tales como enfermedad, trastornos emocionales o estrés.

Se debe instruir a los pacientes para que realicen una rotación continua del sitio de inyección para reducir el riesgo de desarrollar lipodistrofia y amiloidosis cutánea localizada. Existe un riesgo potencial de retraso en la absorción de insulina y empeoramiento del control glucémico después de las inyecciones de insulina en sitios con estas reacciones. Se ha reportado que un cambio repentino en el sitio de la inyección a un área no afectada produce hipoglucemia. Se recomienda monitorear la glucosa en sangre después del cambio en el lugar de la inyección, y se puede considerar el ajuste de la dosis de medicamentos antidiabéticos.

Administrar con precaución en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

#### Hiperglucemia

La utilización de dosis inadecuadas o la interrupción del tratamiento especialmente en diabéticos insulino-dependientes, podría dar lugar a una hiperglucemia o cetoacidosis diabética; condiciones que son potencialmente letales.

#### Hipoglucemia

El momento en que ocurre la hipoglucemia depende del perfil de acción de las insulinas utilizadas y, por lo tanto, puede cambiar cuando se modifica el régimen de tratamiento.

Las condiciones que podrían hacer que los primeros síntomas de aviso de una hipoglucemia sean diferentes o menos pronunciados, incluyen diabetes de larga duración, terapia insulínica intensiva, neuropatía diabética, medicamentos como betabloqueantes o después de pasar de una insulina de origen animal a una insulina humana.

También podría ser necesario un ajuste de la dosis si los pacientes incrementan la actividad física o si hacen un cambio en su plan de comidas habitual. El ejercicio realizado inmediatamente después de una comida podría incrementar el riesgo de hipoglucemia. En comparación con la insulina humana soluble, si la hipoglucemia aparece después de una inyección con análogos de acción rápida, ésta podría aparecer antes.

Como con todas las insulinas, bajo ciertas condiciones, los síntomas de advertencia de hipoglucemia pueden cambiar, ser menos pronunciados o estar ausentes, por ejemplo:

- si el control glucémico ha mejorado notablemente,
- si la hipoglucemia se desarrolla gradualmente,

- en pacientes ancianos,
- cuando está presente una neuropatía autónoma,
- en pacientes con un prolongado historial de diabetes,
- en pacientes a quienes se administra tratamiento concomitante con ciertos medicamentos (ver sección 7).

Estas situaciones pueden ocasionar una hipoglucemia severa (con posible pérdida del conocimiento) antes de que el paciente sea consciente de la hipoglucemia.

Reacciones hipoglucémicas o hiperglucémicas no tratadas pueden causar pérdida de conocimiento, coma o muerte.

Las necesidades de insulina podrían alterarse durante una enfermedad o trastornos emocionales.

#### • Compromiso renal

Los requerimientos de Apidra®, así como de todas las insulinas, pueden estar disminuidos en pacientes con compromiso renal (ver sección 16).

#### • Compromiso hepático

En pacientes con compromiso hepático, los requerimientos de insulina pueden estar disminuidos debido a una capacidad reducida para la gluconeogénesis y un reducido metabolismo de insulina (ver sección 16).

#### • Dispositivos para ser utilizados con cartuchos de Apidra®

Los cartuchos de Apidra® sólo deben utilizarse con los dispositivos/plumas reutilizables de SANOFI ClikStar® ó All star® y no deben ser utilizados con cualquier otro dispositivo reutilizable dado que la exactitud de dosificación sólo se ha establecido con los dispositivos mencionados.

#### • Bombas de infusión subcutánea continua.

El mal funcionamiento de las bombas de insulina, set de infusión de insulina o errores en la manipulación de los mismos pueden producir rápidamente hiperglicemia, cetosis y cetoacidosis diabética. La detección y corrección tempranas de la causa de hiperglicemia, cetosis o cetoacidosis diabética es necesaria.

Puede ser necesario el uso provisional de inyecciones subcutáneas de Apidra®, los pacientes que utilizan bombas de infusión subcutánea deben estar entrenados para la administración de insulina por inyección y deben tener un sistema alternativo de administración de insulina la aplicación de un sistema alternativo de insulina (ver sección 3.3)

#### Excipientes

Este medicamento contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por dosis, por lo que se considera esencialmente “exento de sodio”. Apidra® contiene m-cresol, que puede causar reacciones alérgicas.

#### **Nueva Modificación de reacciones adversas**

Acta No. 11 de 2024 SEMNIMB Primera Parte  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Los eventos adversos observados fueron los conocidos en esta clase farmacológica y, en consecuencia, comunes a las insulinas.

Hipoglucemia, en general la reacción adversa más frecuente de la terapia con insulina puede ocurrir cuando la dosis de insulina es demasiado elevada en relación con el requerimiento de insulina.

Alergia local, ocasionalmente, se presenta en algunos pacientes enrojecimiento, inflamación y prurito en el sitio de la inyección. Estas reacciones generalmente se resuelven en el término de unos pocos días a unas pocas semanas. En algunos casos, estas reacciones pueden estar relacionadas con otros factores además de la insulina, tales como irritantes en los productos para la limpieza de la piel o una técnica de inyección deficiente.

#### Reacciones alérgicas sistémicas a la insulina.

Estas reacciones a la insulina (incluyendo la insulina glulisina) pueden estar asociadas, por ejemplo, con una erupción cutánea (incluyendo prurito) en todo el cuerpo, dificultad para respirar, sibilancias jadeos, reducción de la presión sanguínea, pulso rápido o sudoración. Los casos severos de alergia generalizada, incluyendo reacción anafiláctica, podrían poner en peligro la vida.

#### Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Al igual que con cualquier terapia insulínica, se puede producir lipodistrofia en el sitio de inyección y retraso en la absorción local de la insulina.

Se ha producido amiloidosis cutánea localizada con insulinas en el sitio de la inyección. Se ha reportado hiperglucemia con inyecciones repetidas de insulina en áreas de amiloidosis cutánea localizada; se ha reportado hipoglucemia con un cambio repentino a un sitio de inyección no afectado.

La rotación continua del sitio de inyección dentro del área de inyección puede contribuir a disminuir o prevenir estas reacciones.

Han sido reportados errores en la medicación en los cuales otra insulina, particularmente insulina de acción prolongada, ha sido accidentalmente administrada en lugar de la insulina glulisina.

### **Lista tabulada de reacciones adversas**

A continuación, se adjuntan las siguientes reacciones adversas procedentes de estudios clínicos según la clasificación por órganos y sistemas y en orden decreciente de incidencia (muy frecuentes:  $\geq 1/10$ ; frecuentes:  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ; poco frecuentes:  $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ; raras:  $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ; muy raras:  $< 1/10.000$ ); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	No conocida
<i>Trastorno del metabolismo y de la nutrición</i>	Hipoglucemia				Hiperglucemia (potencialmente conduce a una cetoacidosis diabética (1)).
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>		Reacciones en el lugar de la inyección. Reacciones de hipersensibilidad local.		Lipodistrofia	Amiloidosis cutánea
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>			Reacciones sistémicas de hipersensibilidad.		

(1) Apidra 100 Unidades/mL solución inyectable en un vial: La mayoría de los casos estaban relacionados con errores en el manejo o fallo de la bomba cuando se usó Apidra en ISCI.

### Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

- *Trastornos del metabolismo y de la nutrición*

Los síntomas de una hipoglucemia normalmente aparecen de repente. Estos podrían incluir sudores fríos, piel pálida y fría, fatiga, nerviosismo o temblor, ansiedad, cansancio inusual o debilidad, confusión, dificultad de concentración, somnolencia, hambre excesiva, cambios en la visión, dolor de cabeza, náuseas y palpitaciones. La hipoglucemia puede llegar a ser severa y podría llevar a pérdida de conocimiento y/o convulsiones que podrían dar como resultado, deterioro temporal o permanente de la función del cerebro o incluso muerte.

- *Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo*

Las reacciones de hipersensibilidad local (enrojecimiento, hinchazón y picor en el lugar de inyección) podrían ocurrir durante el tratamiento con insulina. Estas reacciones generalmente son transitorias y normalmente desaparecen durante el tratamiento continuado.

Pueden producirse lipodistrofia y amiloidosis cutánea en el punto de inyección y retrasar la absorción local de insulina. La rotación continua del punto de inyección dentro de la zona de administración de la inyección puede ayudar a reducir o prevenir estas reacciones.

- *Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración*

Las reacciones sistémicas de hipersensibilidad podrían incluir urticaria, opresión torácica, disnea, dermatitis alérgica y prurito. Los casos graves de alergia generalizada que incluyen una reacción anafiláctica pueden causar la muerte.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos (SEMNNIMB) de la Comisión Revisora encuentra que mediante radicado 20231085794 se solicita modificación de dosificación / grupo etario, modificación de vías de administración, modificación de precauciones y advertencias y modificación de reacciones adversas para el principio activo insulina glulisina en presentación solución inyectable 3.49mg (100 Unidades/ml) (Apidra®). Así mismo, solicita aprobación de inserto e información para prescribir versión: Inserto Versión COPAC\_APIDRA SOLOSTAR\_PIL\_L\_E\_CLEAN CO\_CCDSv12\_revFeb23 Fecha de revisión: 16 de febrero del 2023 allegado mediante radicado 20231085794, IPP Versión CO\_APIDRA CARTUCHO-SOLOSTAR-VIAL\_PI\_L\_CLEAN CARTUCHO+SOLOSTAR\_CCDSv12\_revFeb23 Fecha de revisión: 16 de febrero del 2023 allegado mediante radicado 20231085783.

El interesado presenta ajuste al inserto e ipp y el mismo nos aclara que algunos ajustes del inserto se alinearon a la última información prescriptiva aprobada en la resolución 2022020466 de 5 de julio del 2022 y 2022020521 de 5 de julio del 2022. El interezado realiza cambios con respecto a los textos aprobados con cambios menores en redacción y actualización de información pertinente. La sala recomienda aprobar las modificaciones como lo solicita el interesado.

La Sala recomienda aprobar:

- **Modificación de dosificación / grupo etario**
- **Modificación de vías de administración**
- **Modificación de precauciones y advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Inserto Versión COPAC\_APIDRA SOLOSTAR\_PIL\_L\_E\_CLEAN CO\_CCDSv12\_revFeb23 Fecha de revisión: 16 de febrero del 2023 allegado mediante radicado 20231085794**
- **IPP Versión CO\_APIDRA CARTUCHO-SOLOSTAR-VIAL\_PI\_L\_CLEAN CARTUCHO+SOLOSTAR\_CCDSv12\_revFeb23 Fecha de revisión: 16 de febrero del 2023 allegado mediante radicado 20231085794**

### Nueva Modificación de dosificación / grupo etario

#### General

Apidra® es un análogo de insulina humana recombinante que ha demostrado ser equipotente a la insulina humana. Una unidad de Apidra® tiene el mismo efecto hipoglucemiante que una unidad de insulina humana regular. Luego de su administración subcutánea, tiene un comienzo de acción más rápido y una menor duración de acción.

**Apidra® debe ser administrada por inyección dentro de los 15 minutos anteriores o inmediatamente después de una comida.**



La dosis de Apidra® debe ser individualizada y definida con base en las recomendaciones del médico, de acuerdo a las necesidades del paciente.

Habitualmente, Apidra® debe ser utilizada en regímenes que incluyen una insulina de acción prolongada o un análogo de insulina basal.

Para todos los pacientes con diabetes se recomienda monitoreo de glucosa en sangre.

### Poblaciones Especiales:

#### Uso pediátrico

Apidra® puede administrarse a niños  $\geq 4$  años de edad. La administración a niños menores de 4 años no ha sido estudiada.

#### Uso geriátrico:

La hipoglucemia puede ser difícil de reconocer en ancianos (ver sección 6).

#### Insuficiencia Hepática:

En pacientes con compromiso hepático los requerimientos de insulina pueden estar disminuidos (Ver sección 6).

#### Insuficiencia Renal:

En pacientes con compromiso renal los requerimientos de insulina pueden estar disminuidos (Ver sección 6).

### Nueva vía de administración

#### • General

Apidra® es para administración subcutánea por inyección o por bomba de infusión externa. Apidra® también puede administrarse por vía intravenosa.

Apidra® debe administrarse subcutáneamente por inyección en la pared abdominal, el muslo o el deltoides o por infusión subcutánea continua en la pared abdominal.

Al igual que con todas las insulinas, los sitios de inyección y de infusión dentro de un área de inyección (abdomen, muslo o músculo deltoides) deben rotarse de una inyección a la siguiente para reducir el riesgo de lipodistrofia y amiloidosis cutánea localizada. No inyectar en áreas de lipodistrofia o amiloidosis cutánea localizada (ver sección 6 y 11).

Así como con todas las insulinas, la tasa de absorción y, en consecuencia, el inicio y duración de la acción, pueden ser afectadas por el sitio de inyección, el ejercicio físico y otras variables.

#### • Mezcla de insulinas para inyección subcutánea

Apidra® puede mezclarse con insulina humana NPH.

Si Apidra® se mezcla con insulina humana NPH, primero se debe llenar la jeringa con Apidra®. La inyección debe aplicarse inmediatamente después de realizada la mezcla.

Las mezclas no deben administrarse por vía intravenosa.

• ***Bomba de infusión subcutánea continua***

Apidra® puede ser usada para Infusión subcutánea Continua de insulina (ISCI) mediante sistemas adecuados de bombas para infusión de insulina (ver Sección 15). Los pacientes que usen ISCI deben ser exhaustivamente instruidos sobre el uso del sistema de bomba.

El equipo de infusión y el reservorio usado con Apidra® deben ser cambiados por lo menos cada 48 horas utilizando una técnica aséptica. Estas instrucciones pueden diferir de las instrucciones generales de bombas manuales. Es importante que los pacientes cumplan con las instrucciones específicas al utilizar insulina Apidra®. El incumplimiento de las instrucciones específicas de insulina Apidra® puede provocar efectos adversos graves.

Al utilizar Apidra® en infusión intravenosa o en bombas no debe ser mezcladas con otros diluyentes u otro tipo de insulina.

A los pacientes a los que se les administra Apidra® por ISCI deben tener un sistema de liberación alternativo de insulina en caso de un fallo del sistema de bomba (ver sección 6).

**Nueva Modificación de precauciones y advertencias**

Debido a la corta duración de acción de Apidra®, los pacientes con diabetes también requieren de una terapia con una insulina de acción prolongada o con bomba de infusión de insulina para mantener un control adecuado de la glucosa.

Cualquier cambio de insulina debe ser efectuado con cautela y solamente bajo supervisión médica. Cambios en la potencia de la insulina, el fabricante, el tipo (por ej. normal, NPH, análogos), la especie (animal, humana) o el método de elaboración (rDNA versus insulina de fuente animal) puede requerir un cambio en la posología.

Puede ser necesario ajustar el tratamiento antidiabético oral concomitante.

Las necesidades de insulina pueden variar durante condiciones intercurrentes tales como enfermedad, trastornos emocionales o estrés.

Se debe instruir a los pacientes para que realicen una rotación continua del sitio de inyección para reducir el riesgo de desarrollar lipodistrofia y amiloidosis cutánea localizada. Existe un riesgo potencial de retraso en la absorción de insulina y empeoramiento del control glucémico después de las inyecciones de insulina en sitios con estas reacciones. Se ha reportado que un cambio repentino en el sitio de

la inyección a un área no afectada produce hipoglucemia. Se recomienda monitorear la glucosa en sangre después del cambio en el lugar de la inyección, y se puede considerar el ajuste de la dosis de medicamentos antidiabéticos.

Administrar con precaución en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

### Hiperoglucemia

La utilización de dosis inadecuadas o la interrupción del tratamiento especialmente en diabéticos insulino-dependientes, podría dar lugar a una hiperoglucemia o cetoacidosis diabética; condiciones que son potencialmente letales.

### Hipoglucemia

El momento en que ocurre la hipoglucemia depende del perfil de acción de las insulinas utilizadas y, por lo tanto, puede cambiar cuando se modifica el régimen de tratamiento.

Las condiciones que podrían hacer que los primeros síntomas de aviso de una hipoglucemia sean diferentes o menos pronunciados, incluyen diabetes de larga duración, terapia insulínica intensiva, neuropatía diabética, medicamentos como betabloqueantes o después de pasar de una insulina de origen animal a una insulina humana.

También podría ser necesario un ajuste de la dosis si los pacientes incrementan la actividad física o si hacen un cambio en su plan de comidas habitual. El ejercicio realizado inmediatamente después de una comida podría incrementar el riesgo de hipoglucemia. En comparación con la insulina humana soluble, si la hipoglucemia aparece después de una inyección con análogos de acción rápida, ésta podría aparecer antes.

Como con todas las insulinas, bajo ciertas condiciones, los síntomas de advertencia de hipoglucemia pueden cambiar, ser menos pronunciados o estar ausentes, por ejemplo:

- si el control glucémico ha mejorado notablemente,
- si la hipoglucemia se desarrolla gradualmente,
- en pacientes ancianos,
- cuando está presente una neuropatía autónoma,
- en pacientes con un prolongado historial de diabetes,
- en pacientes a quienes se administra tratamiento concomitante con ciertos medicamentos (ver sección 7).

Estas situaciones pueden ocasionar una hipoglucemia severa (con posible pérdida del conocimiento) antes de que el paciente sea consciente de la hipoglucemia.

Reacciones hipoglucémicas o hiperglucémicas no tratadas pueden causar pérdida de conocimiento, coma o muerte.

Las necesidades de insulina podrían alterarse durante una enfermedad o trastornos emocionales.

• **Compromiso renal**

Los requerimientos de Apidra®, así como de todas las insulinas, pueden estar disminuidos en pacientes con compromiso renal (ver sección 16).

• **Compromiso hepático**

En pacientes con compromiso hepático, los requerimientos de insulina pueden estar disminuidos debido a una capacidad reducida para la gluconeogénesis y un reducido metabolismo de insulina (ver sección 16).

• **Dispositivos para ser utilizados con cartuchos de Apidra®**

Los cartuchos de Apidra® sólo deben utilizarse con los dispositivos/plumas reutilizables de SANOFI ClikStar® ó All star® y no deben ser utilizados con cualquier otro dispositivo reutilizable dado que la exactitud de dosificación sólo se ha establecido con los dispositivos mencionados.

• **Bombas de infusión subcutánea continua.**

El mal funcionamiento de las bombas de insulina, set de infusión de insulina o errores en la manipulación de los mismos pueden producir rápidamente hiperglicemia, cetosis y cetoacidosis diabética. La detección y corrección tempranas de la causa de hiperglicemia, cetosis o cetoacidosis diabética es necesaria.

Puede ser necesario el uso provisional de inyecciones subcutáneas de Apidra®, los pacientes que utilizan bombas de infusión subcutánea deben estar entrenados para la administración de insulina por inyección y deben tener un sistema alternativo de administración de insulina la aplicación de un sistema alternativo de insulina (ver sección 3.3)

**Excipientes**

Este medicamento contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por dosis, por lo que se considera esencialmente “exento de sodio”. Apidra® contiene m-cresol, que puede causar reacciones alérgicas.

**Nueva Modificación de reacciones adversas**

Los eventos adversos observados fueron los conocidos en esta clase farmacológica y, en consecuencia, comunes a las insulinas.

Hipoglucemia, en general la reacción adversa más frecuente de la terapia con insulina puede ocurrir cuando la dosis de insulina es demasiado elevada en relación con el requerimiento de insulina.

Alergia local, ocasionalmente, se presenta en algunos pacientes enrojecimiento, inflamación y prurito en el sitio de la inyección. Estas reacciones generalmente se resuelven en el término de unos pocos días a unas pocas semanas. En algunos

casos, estas reacciones pueden estar relacionadas con otros factores además de la insulina, tales como irritantes en los productos para la limpieza de la piel o una técnica de inyección deficiente.

#### Reacciones alérgicas sistémicas a la insulina.

Estas reacciones a la insulina (incluyendo la insulina glulisina) pueden estar asociadas, por ejemplo, con una erupción cutánea (incluyendo prurito) en todo el cuerpo, dificultad para respirar, sibilancias jadeos, reducción de la presión sanguínea, pulso rápido o sudoración. Los casos severos de alergia generalizada, incluyendo reacción anafiláctica, podrían poner en peligro la vida.

#### Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Al igual que con cualquier terapia insulínica, se puede producir lipodistrofia en el sitio de inyección y retraso en la absorción local de la insulina.

Se ha producido amiloidosis cutánea localizada con insulinas en el sitio de la inyección. Se ha reportado hiperglucemia con inyecciones repetidas de insulina en áreas de amiloidosis cutánea localizada; se ha reportado hipoglucemia con un cambio repentino a un sitio de inyección no afectado.

La rotación continua del sitio de inyección dentro del área de inyección puede contribuir a disminuir o prevenir estas reacciones.

Han sido reportados errores en la medicación en los cuales otra insulina, particularmente insulina de acción prolongada, ha sido accidentalmente administrada en lugar de la insulina glulisina.

#### Lista tabulada de reacciones adversas

A continuación, se adjuntan las siguientes reacciones adversas procedentes de estudios clínicos según la clasificación por órganos y sistemas y en orden decreciente de incidencia (muy frecuentes:  $\geq 1/10$ ; frecuentes:  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ; poco frecuentes:  $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ; raras:  $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ; muy raras:  $< 1/10.000$ ); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	No conocida
<i>Trastorno del metabolis</i>	Hipoglucemia				Hiperglucemia (potencialmente)

Acta No. 11 de 2024 SEMNNIMB Primera Parte  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

<i>mo y de la nutrición</i>					conduce a una cetoacidosis diabética (1)).
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>		Reacciones en el lugar de la inyección. Reacciones de hipersensibilidad local.		Lipodistrofia	Amiloidosis cutánea
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>			Reacciones sistémicas de hipersensibilidad.		

(1)Apidra 100 Unidades/mL solución inyectable en un vial: La mayoría de los casos estaban relacionados con errores en el manejo o fallo de la bomba cuando se usó Apidra en ISCI.

### Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

#### • *Trastornos del metabolismo y de la nutrición*

Los síntomas de una hipoglucemia normalmente aparecen de repente. Estos podrían incluir sudores fríos, piel pálida y fría, fatiga, nerviosismo o temblor, ansiedad, cansancio inusual o debilidad, confusión, dificultad de concentración, somnolencia, hambre excesiva, cambios en la visión, dolor de cabeza, náuseas y palpitaciones. La hipoglucemia puede llegar a ser severa y podría llevar a pérdida de conocimiento y/o convulsiones que podrían dar como resultado, deterioro temporal o permanente de la función del cerebro o incluso muerte.

#### • *Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo*

Las reacciones de hipersensibilidad local (enrojecimiento, hinchazón y picor en el lugar de inyección) podrían ocurrir durante el tratamiento con insulina. Estas reacciones generalmente son transitorias y normalmente desaparecen durante el tratamiento continuado.

Pueden producirse lipodistrofia y amiloidosis cutánea en el punto de inyección y retrasar la absorción local de insulina. La rotación continua del punto de inyección dentro de la zona de administración de la inyección puede ayudar a reducir o prevenir estas reacciones.

• **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración**

Las reacciones sistémicas de hipersensibilidad podrían incluir urticaria, opresión torácica, disnea, dermatitis alérgica y prurito. Los casos graves de alergia generalizada que incluyen una reacción anafiláctica pueden causar la muerte.

### 3.5.5 APIDRA® INSULINA GLULISINA 3,49 MG EQUIVALENTE A INSULINA

Expediente : 19950479  
Radicado : 20231085783  
Fecha : 4/04/2023  
Interesado : SANOFI-AVENTIS DE COLOMBIA S.A.

**Composición:**

Cada mL contiene insulina glulisina, equivalente a 100 unidades de insulina humana.

**Forma farmacéutica:** Solución inyectable

**Indicaciones (Del Registro):**

Diabetes mellitus que requiere tratamiento con insulina. Pacientes pediátricos (a partir de los 4 años de edad) que padecen diabetes mellitus y que requieran tratamiento con insulina.

**Contraindicaciones (Del Registro):**

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de sus excipientes.

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

- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de vías de administración
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto Versión COPAC\_APIDRA SOLOSTAR\_PIL\_L\_E\_CLEAN  
CO\_CCDSv12\_revFeb23 Fecha de revisión: 16 de febrero del 2023 allegado mediante radicado 20231085783
- IPP Versión CO\_APIDRA CARTUCHO-SOLOSTAR-VIAL\_PI\_L\_CLEAN  
CARTUCHO+SOLOSTAR\_CCDSv12\_revFeb23 Fecha de revisión: 16 de febrero del 2023 allegado mediante radicado 20231085783

General

Apidra® es un análogo de insulina humana recombinante que ha demostrado ser equipotente a la insulina humana. Una unidad de Apidra® tiene el mismo efecto

hipoglucemiante que una unidad de insulina humana regular. Luego de su administración subcutánea, tiene un comienzo de acción más rápido y una menor duración de acción.

Apidra® debe ser administrada por inyección dentro de los 15 minutos anteriores o inmediatamente después de una comida.

La dosis de Apidra® debe ser individualizada y definida con base en las recomendaciones del médico, de acuerdo a las necesidades del paciente.

Habitualmente, Apidra® debe ser utilizada en regímenes que incluyen una insulina de acción prolongada o un análogo de insulina basal.

Para todos los pacientes con diabetes se recomienda monitoreo de glucosa en sangre.

#### Poblaciones Especiales:

##### Uso pediátrico

Apidra® puede administrarse a niños  $\geq 4$  años de edad. La administración a niños menores de 4 años no ha sido estudiada.

##### Uso geriátrico:

La hipoglucemia puede ser difícil de reconocer en ancianos (ver sección 6).

##### Insuficiencia Hepática:

En pacientes con compromiso hepático los requerimientos de insulina pueden estar disminuidos (Ver sección 6).

##### Insuficiencia Renal:

En pacientes con compromiso renal los requerimientos de insulina pueden estar disminuidos (Ver sección 6).

#### Nueva vía de administración

##### • General

Apidra® es para administración subcutánea por inyección o por bomba de infusión externa. Apidra® también puede administrarse por vía intravenosa.

Apidra® debe administrarse subcutáneamente por inyección en la pared abdominal, el muslo o el deltoides o por infusión subcutánea continua en la pared abdominal.

Al igual que con todas las insulinas, los sitios de inyección y de infusión dentro de un área de inyección (abdomen, muslo o músculo deltoides) deben rotarse de una inyección a la siguiente para reducir el riesgo de lipodistrofia y amiloidosis cutánea localizada. No inyectar en áreas de lipodistrofia o amiloidosis cutánea localizada (ver sección 6 y 11).

Así como con todas las insulinas, la tasa de absorción y, en consecuencia, el inicio y duración de la acción, pueden ser afectadas por el sitio de inyección, el ejercicio físico y otras variables.



- *Mezcla de insulinas para inyección subcutánea*

Apidra® puede mezclarse con insulina humana NPH.

Si Apidra® se mezcla con insulina humana NPH, primero se debe llenar la jeringa con Apidra®. La inyección debe aplicarse inmediatamente después de realizada la mezcla.

Las mezclas no deben administrarse por vía intravenosa.

- *Bomba de infusión subcutánea continua*

Apidra® puede ser usada para Infusión subcutánea Continua de insulina (ISCI) mediante sistemas adecuados de bombas para infusión de insulina (ver Sección 15). Los pacientes que usen ISCI deben ser exhaustivamente instruidos sobre el uso del sistema de bomba.

El equipo de infusión y el reservorio usado con Apidra® deben ser cambiados por lo menos cada 48 horas utilizando una técnica aséptica. Estas instrucciones pueden diferir de las instrucciones generales de bombas manuales. Es importante que los pacientes cumplan con las instrucciones específicas al utilizar insulina Apidra®. El incumplimiento de las instrucciones específicas de insulina Apidra® puede provocar efectos adversos graves.

Al utilizar Apidra® en infusión intravenosa o en bombas no debe ser mezcladas con otros diluyentes u otro tipo de insulina.

A los pacientes a los que se les administra Apidra® por ISCI deben tener un sistema de liberación alternativo de insulina en caso de un fallo del sistema de bomba (ver sección 6).

### **Nueva Modificación de precauciones y advertencias**

Debido a la corta duración de acción de Apidra®, los pacientes con diabetes también requieren de una terapia con una insulina de acción prolongada o con bomba de infusión de insulina para mantener un control adecuado de la glucosa.

Cualquier cambio de insulina debe ser efectuado con cautela y solamente bajo supervisión médica. Cambios en la potencia de la insulina, el fabricante, el tipo (por ej. normal, NPH, análogos), la especie (animal, humana) o el método de elaboración (rDNA versus insulina de fuente animal) puede requerir un cambio en la posología.

Puede ser necesario ajustar el tratamiento antidiabético oral concomitante.

Las necesidades de insulina pueden variar durante condiciones intercurrentes tales como enfermedad, trastornos emocionales o estrés.

Se debe instruir a los pacientes para que realicen una rotación continua del sitio de inyección para reducir el riesgo de desarrollar lipodistrofia y amiloidosis cutánea localizada. Existe un riesgo potencial de retraso en la absorción de insulina y empeoramiento del control glucémico después de las inyecciones de insulina en sitios con estas reacciones. Se ha reportado que un cambio repentino en el sitio de la inyección a un área no afectada produce hipoglucemia. Se recomienda monitorear la glucosa en sangre después del cambio

en el lugar de la inyección, y se puede considerar el ajuste de la dosis de medicamentos antidiabéticos.

Administrar con precaución en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

#### Hiperglucemia

La utilización de dosis inadecuadas o la interrupción del tratamiento especialmente en diabéticos insulino-dependientes, podría dar lugar a una hiperglucemia o cetoacidosis diabética; condiciones que son potencialmente letales.

#### Hipoglucemia

El momento en que ocurre la hipoglucemia depende del perfil de acción de las insulinas utilizadas y, por lo tanto, puede cambiar cuando se modifica el régimen de tratamiento.

Las condiciones que podrían hacer que los primeros síntomas de aviso de una hipoglucemia sean diferentes o menos pronunciados, incluyen diabetes de larga duración, terapia insulínica intensiva, neuropatía diabética, medicamentos como betabloqueantes o después de pasar de una insulina de origen animal a una insulina humana.

También podría ser necesario un ajuste de la dosis si los pacientes incrementan la actividad física o si hacen un cambio en su plan de comidas habitual. El ejercicio realizado inmediatamente después de una comida podría incrementar el riesgo de hipoglucemia. En comparación con la insulina humana soluble, si la hipoglucemia aparece después de una inyección con análogos de acción rápida, ésta podría aparecer antes.

Como con todas las insulinas, bajo ciertas condiciones, los síntomas de advertencia de hipoglucemia pueden cambiar, ser menos pronunciados o estar ausentes, por ejemplo:

- si el control glucémico ha mejorado notablemente,
- si la hipoglucemia se desarrolla gradualmente,
- en pacientes ancianos,
- cuando está presente una neuropatía autónoma,
- en pacientes con un prolongado historial de diabetes,
- en pacientes a quienes se administra tratamiento concomitante con ciertos medicamentos (ver sección 7).

Estas situaciones pueden ocasionar una hipoglucemia severa (con posible pérdida del conocimiento) antes de que el paciente sea consciente de la hipoglucemia.

Reacciones hipoglucémicas o hiperglucémicas no tratadas pueden causar pérdida de conocimiento, coma o muerte.

Las necesidades de insulina podrían alterarse durante una enfermedad o trastornos emocionales.

#### • Compromiso renal

Los requerimientos de Apidra®, así como de todas las insulinas, pueden estar disminuidos en pacientes con compromiso renal (ver sección 16).

• Compromiso hepático

En pacientes con compromiso hepático, los requerimientos de insulina pueden estar disminuidos debido a una capacidad reducida para la gluconeogénesis y un reducido metabolismo de insulina (ver sección 16).

• Dispositivos para ser utilizados con cartuchos de Apidra®

Los cartuchos de Apidra® sólo deben utilizarse con los dispositivos/plumas reutilizables de SANOFI ClikStar® ó All star® y no deben ser utilizados con cualquier otro dispositivo reutilizable dado que la exactitud de dosificación sólo se ha establecido con los dispositivos mencionados.

• Bombas de infusión subcutánea continua.

El mal funcionamiento de las bombas de insulina, set de infusión de insulina o errores en la manipulación de los mismos pueden producir rápidamente hiperglicemia, cetosis y cetoacidosis diabética. La detección y corrección tempranas de la causa de hiperglicemia, cetosis o cetoacidosis diabética es necesaria.

Puede ser necesario el uso provisional de inyecciones subcutáneas de Apidra®, los pacientes que utilizan bombas de infusión subcutánea deben estar entrenados para la administración de insulina por inyección y deben tener un sistema alternativo de administración de insulina la aplicación de un sistema alternativo de insulina (ver sección 3.3)

Excipientes

Este medicamento contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por dosis, por lo que se considera esencialmente “exento de sodio”. Apidra® contiene m-cresol, que puede causar reacciones alérgicas.

**Nueva Modificación de reacciones adversas**

Los eventos adversos observados fueron los conocidos en esta clase farmacológica y, en consecuencia, comunes a las insulinas.

Hipoglucemia, en general la reacción adversa más frecuente de la terapia con insulina puede ocurrir cuando la dosis de insulina es demasiado elevada en relación con el requerimiento de insulina.

Alergia local, ocasionalmente, se presenta en algunos pacientes enrojecimiento, inflamación y prurito en el sitio de la inyección. Estas reacciones generalmente se resuelven en el término de unos pocos días a unas pocas semanas. En algunos casos, estas reacciones pueden estar relacionadas con otros factores además de la insulina, tales como irritantes en los productos para la limpieza de la piel o una técnica de inyección deficiente.

Reacciones alérgicas sistémicas a la insulina.

Estas reacciones a la insulina (incluyendo la insulina glulisina) pueden estar asociadas, por ejemplo, con una erupción cutánea (incluyendo prurito) en todo el cuerpo, dificultad para respirar, sibilancias jadeos, reducción de la presión sanguínea, pulso rápido o sudoración. Los casos severos de alergia generalizada, incluyendo reacción anafiláctica, podrían poner en peligro la vida.

#### Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Al igual que con cualquier terapia insulínica, se puede producir lipodistrofia en el sitio de inyección y retraso en la absorción local de la insulina.

Se ha producido amiloidosis cutánea localizada con insulinas en el sitio de la inyección. Se ha reportado hiperglucemia con inyecciones repetidas de insulina en áreas de amiloidosis cutánea localizada; se ha reportado hipoglucemia con un cambio repentino a un sitio de inyección no afectado.

La rotación continua del sitio de inyección dentro del área de inyección puede contribuir a disminuir o prevenir estas reacciones.

Han sido reportados errores en la medicación en los cuales otra insulina, particularmente insulina de acción prolongada, ha sido accidentalmente administrada en lugar de la insulina glulisina.

#### **Lista tabulada de reacciones adversas**

A continuación, se adjuntan las siguientes reacciones adversas procedentes de estudios clínicos según la clasificación por órganos y sistemas y en orden decreciente de incidencia (muy frecuentes:  $\geq 1/10$ ; frecuentes:  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ; poco frecuentes:  $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ; raras:  $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ; muy raras:  $< 1/10.000$ ); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

<b>Clasificación de órganos del sistema MedDRA</b>	<b>Muy frecuentes</b>	<b>Frecuentes</b>	<b>Poco frecuentes</b>	<b>Raras</b>	<b>No conocida</b>
<i>Trastorno del metabolismo y de la nutrición</i>	Hipoglucemia				Hiperglucemia (potencialmente conduce a una cetoacidosis diabética (1)).
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>		Reacciones en el lugar de la inyección. Reacciones de hipersensibilidad local.		Lipodistrofia	Amiloidosis cutánea
<i>Trastornos generales y alteraciones en el</i>			Reacciones sistémicas de hipersensibilidad.		

Acta No. 11 de 2024 SEMNNIMB Primera Parte  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

<i>lugar de administración</i>					
--------------------------------	--	--	--	--	--

(1)Apidra 100 Unidades/mL solución inyectable en un vial: La mayoría de los casos estaban relacionados con errores en el manejo o fallo de la bomba cuando se usó Apidra en ISCI.

### Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

- *Trastornos del metabolismo y de la nutrición*

Los síntomas de una hipoglucemia normalmente aparecen de repente. Estos podrían incluir sudores fríos, piel pálida y fría, fatiga, nerviosismo o temblor, ansiedad, cansancio inusual o debilidad, confusión, dificultad de concentración, somnolencia, hambre excesiva, cambios en la visión, dolor de cabeza, náuseas y palpitaciones. La hipoglucemia puede llegar a ser severa y podría llevar a pérdida de conocimiento y/o convulsiones que podrían dar como resultado, deterioro temporal o permanente de la función del cerebro o incluso muerte.

- *Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo*

Las reacciones de hipersensibilidad local (enrojecimiento, hinchazón y picor en el lugar de inyección) podrían ocurrir durante el tratamiento con insulina. Estas reacciones generalmente son transitorias y normalmente desaparecen durante el tratamiento continuado.

Pueden producirse lipodistrofia y amiloidosis cutánea en el punto de inyección y retrasar la absorción local de insulina. La rotación continua del punto de inyección dentro de la zona de administración de la inyección puede ayudar a reducir o prevenir estas reacciones.

- *Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración*

Las reacciones sistémicas de hipersensibilidad podrían incluir urticaria, opresión torácica, disnea, dermatitis alérgica y prurito. Los casos graves de alergia generalizada que incluyen una reacción anafiláctica pueden causar la muerte.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos (SEMNNIMB) de la Comisión Revisora encuentra que mediante radicado 20231085783 se solicita modificación de dosificación / grupo etario, modificación de vías de administración, modificación de precauciones y advertencias y modificación de reacciones adversas para el principio activo insulina glulisina en presentación solución inyectable 3.49mg (100 Unidades/ml) (Apridra®). Así mismo, solicita aprobación de inserto e información para prescribir versión: Inserto Versión COPAC\_APIDRA SOLOSTAR\_PIL\_L\_E\_CLEAN CO\_CCDSv12\_revFeb23 Fecha de revisión: 16 de febrero del 2023 allegado mediante radicado 20231085783,IPP Versión CO\_APIDRA CARTUCHO-SOLOSTAR-VIAL\_PI\_L\_CLEAN CARTUCHO+SOLOSTAR\_CCDSv12\_revFeb23 Fecha de revisión: 16 de febrero del 2023 allegado mediante radicado 20231085783.

El interesado presenta ajuste al inserto e ipp y el mismo nos aclara que algunos ajustes del inserto se alinearon a la última información prescriptiva aprobada en la resolución 2022020466 de 5 de julio del 2022 y 2022020521 de 5 de julio del 2022. El

Acta No. 11 de 2024 SEMNNIMB Primera Parte  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

interesado realiza cambios con respecto a los textos aprobados con cambios menores en redacción y actualización de información pertinente.

La sala recomienda aprobar las modificaciones como lo solicita el interesado.

- **Modificación de dosificación / grupo etario**
- **Modificación de vías de administración**
- **Modificación de precauciones y advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Inserto Versión COPAC APIDRA SOLOSTAR PIL L E CLEAN CO\_CCDSv12\_revFeb23 Fecha de revisión: 16 de febrero del 2023 allegado mediante radicado 20231085783**
- **IPP Versión CO APIDRA CARTUCHO-SOLOSTAR-VIAL\_PI\_L\_CLEAN CARTUCHO+SOLOSTAR\_CCDSv12\_revFeb23 Fecha de revisión: 16 de febrero del 2023 allegado mediante radicado 20231085783**

### General

Apidra® es un análogo de insulina humana recombinante que ha demostrado ser equipotente a la insulina humana. Una unidad de Apidra® tiene el mismo efecto hipoglucemiante que una unidad de insulina humana regular. Luego de su administración subcutánea, tiene un comienzo de acción más rápido y una menor duración de acción.

Apidra® debe ser administrada por inyección dentro de los 15 minutos anteriores o inmediatamente después de una comida.

La dosis de Apidra® debe ser individualizada y definida con base en las recomendaciones del médico, de acuerdo a las necesidades del paciente.

Habitualmente, Apidra® debe ser utilizada en regímenes que incluyen una insulina de acción prolongada o un análogo de insulina basal.

Para todos los pacientes con diabetes se recomienda monitoreo de glucosa en sangre.

### Poblaciones Especiales:

#### Uso pediátrico

Apidra® puede administrarse a niños  $\geq 4$  años de edad. La administración a niños menores de 4 años no ha sido estudiada.

#### Uso geriátrico:

La hipoglucemia puede ser difícil de reconocer en ancianos (ver sección 6).

#### Insuficiencia Hepática:

En pacientes con compromiso hepático los requerimientos de insulina pueden estar disminuidos (Ver sección 6).

### **Insuficiencia Renal:**

En pacientes con compromiso renal los requerimientos de insulina pueden estar disminuidos (Ver sección 6).

### **Nueva vía de administración**

#### **• General**

**Apidra® es para administración subcutánea por inyección o por bomba de infusión externa. Apidra® también puede administrarse por vía intravenosa.**

**Apidra® debe administrarse subcutáneamente por inyección en la pared abdominal, el muslo o el deltoides o por infusión subcutánea continua en la pared abdominal.**

**Al igual que con todas las insulinas, los sitios de inyección y de infusión dentro de un área de inyección (abdomen, muslo o músculo deltoides) deben rotarse de una inyección a la siguiente para reducir el riesgo de lipodistrofia y amiloidosis cutánea localizada. No inyectar en áreas de lipodistrofia o amiloidosis cutánea localizada (ver sección 6 y 11).**

**Así como con todas las insulinas, la tasa de absorción y, en consecuencia, el inicio y duración de la acción, pueden ser afectadas por el sitio de inyección, el ejercicio físico y otras variables.**

#### ***• Mezcla de insulinas para inyección subcutánea***

**Apidra® puede mezclarse con insulina humana NPH.**

**Si Apidra® se mezcla con insulina humana NPH, primero se debe llenar la jeringa con Apidra®. La inyección debe aplicarse inmediatamente después de realizada la mezcla.**

**Las mezclas no deben administrarse por vía intravenosa.**

#### ***• Bomba de infusión subcutánea continua***

**Apidra® puede ser usada para Infusión subcutánea Continua de insulina (ISCI) mediante sistemas adecuados de bombas para infusión de insulina (ver Sección 15). Los pacientes que usen ISCI deben ser exhaustivamente instruidos sobre el uso del sistema de bomba.**

**El equipo de infusión y el reservorio usado con Apidra® deben ser cambiados por lo menos cada 48 horas utilizando una técnica aséptica. Estas instrucciones pueden diferir de las instrucciones generales de bombas manuales. Es importante que los pacientes cumplan con las instrucciones específicas al utilizar insulina Apidra®. El incumplimiento de las instrucciones específicas de insulina Apidra® puede provocar efectos adversos graves.**

**Al utilizar Apidra® en infusión intravenosa o en bombas no debe ser mezcladas con otros diluyentes u otro tipo de insulina.**

A los pacientes a los que se les administra Apidra® por ISCI deben tener un sistema de liberación alternativo de insulina en caso de un fallo del sistema de bomba (ver sección 6).

### **Nueva Modificación de precauciones y advertencias**

Debido a la corta duración de acción de Apidra®, los pacientes con diabetes también requieren de una terapia con una insulina de acción prolongada o con bomba de infusión de insulina para mantener un control adecuado de la glucosa.

Cualquier cambio de insulina debe ser efectuado con cautela y solamente bajo supervisión médica. Cambios en la potencia de la insulina, el fabricante, el tipo (por ej. normal, NPH, análogos), la especie (animal, humana) o el método de elaboración (rDNA versus insulina de fuente animal) puede requerir un cambio en la posología. Puede ser necesario ajustar el tratamiento antidiabético oral concomitante.

Las necesidades de insulina pueden variar durante condiciones intercurrentes tales como enfermedad, trastornos emocionales o estrés.

Se debe instruir a los pacientes para que realicen una rotación continua del sitio de inyección para reducir el riesgo de desarrollar lipodistrofia y amiloidosis cutánea localizada. Existe un riesgo potencial de retraso en la absorción de insulina y empeoramiento del control glucémico después de las inyecciones de insulina en sitios con estas reacciones. Se ha reportado que un cambio repentino en el sitio de la inyección a un área no afectada produce hipoglucemia. Se recomienda monitorear la glucosa en sangre después del cambio en el lugar de la inyección, y se puede considerar el ajuste de la dosis de medicamentos antidiabéticos.

Administrar con precaución en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

### **Hiper glucemia**

La utilización de dosis inadecuadas o la interrupción del tratamiento especialmente en diabéticos insulino-dependientes, podría dar lugar a una hiper glucemia o cetoacidosis diabética; condiciones que son potencialmente letales.

### **Hipoglucemia**

El momento en que ocurre la hipoglucemia depende del perfil de acción de las insulinas utilizadas y, por lo tanto, puede cambiar cuando se modifica el régimen de tratamiento.

Las condiciones que podrían hacer que los primeros síntomas de aviso de una hipoglucemia sean diferentes o menos pronunciados, incluyen diabetes de larga duración, terapia insulínica intensiva, neuropatía diabética, medicamentos como betabloqueantes o después de pasar de una insulina de origen animal a una insulina humana.



También podría ser necesario un ajuste de la dosis si los pacientes incrementan la actividad física o si hacen un cambio en su plan de comidas habitual. El ejercicio realizado inmediatamente después de una comida podría incrementar el riesgo de hipoglucemia. En comparación con la insulina humana soluble, si la hipoglucemia aparece después de una inyección con análogos de acción rápida, ésta podría aparecer antes.

Como con todas las insulinas, bajo ciertas condiciones, los síntomas de advertencia de hipoglucemia pueden cambiar, ser menos pronunciados o estar ausentes, por ejemplo:

- si el control glucémico ha mejorado notablemente,
- si la hipoglucemia se desarrolla gradualmente,
- en pacientes ancianos,
- cuando está presente una neuropatía autónoma,
- en pacientes con un prolongado historial de diabetes,
- en pacientes a quienes se administra tratamiento concomitante con ciertos medicamentos (ver sección 7).

Estas situaciones pueden ocasionar una hipoglucemia severa (con posible pérdida del conocimiento) antes de que el paciente sea consciente de la hipoglucemia.

Reacciones hipoglucémicas o hiperglucémicas no tratadas pueden causar pérdida de conocimiento, coma o muerte.

Las necesidades de insulina podrían alterarse durante una enfermedad o trastornos emocionales.

• **Compromiso renal**

Los requerimientos de Apidra®, así como de todas las insulinas, pueden estar disminuidos en pacientes con compromiso renal (ver sección 16).

• **Compromiso hepático**

En pacientes con compromiso hepático, los requerimientos de insulina pueden estar disminuidos debido a una capacidad reducida para la gluconeogénesis y un reducido metabolismo de insulina (ver sección 16).

• **Dispositivos para ser utilizados con cartuchos de Apidra®**

Los cartuchos de Apidra® sólo deben utilizarse con los dispositivos/plumas reutilizables de SANOFI CliqStar® ó All star® y no deben ser utilizados con cualquier otro dispositivo reutilizable dado que la exactitud de dosificación sólo se ha establecido con los dispositivos mencionados.

• **Bombas de infusión subcutánea continua.**

El mal funcionamiento de las bombas de insulina, set de infusión de insulina o errores en la manipulación de los mismos pueden producir rápidamente hiperglicemia,

**cetosis y cetoacidosis diabética. La detección y corrección tempranas de la causa de hiperglicemia, cetosis o cetoacidosis diabética es necesaria.**

**Puede ser necesario el uso provisional de inyecciones subcutáneas de Apidra®, los pacientes que utilizan bombas de infusión subcutánea deben estar entrenados para la administración de insulina por inyección y deben tener un sistema alternativo de administración de insulina la aplicación de un sistema alternativo de insulina (ver sección 3.3)**

#### **Excipientes**

**Este medicamento contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por dosis, por lo que se considera esencialmente “exento de sodio”. Apidra® contiene m-cresol, que puede causar reacciones alérgicas.**

#### **Nueva Modificación de reacciones adversas**

**Los eventos adversos observados fueron los conocidos en esta clase farmacológica y, en consecuencia, comunes a las insulinas.**

**Hipoglucemia, en general la reacción adversa más frecuente de la terapia con insulina puede ocurrir cuando la dosis de insulina es demasiado elevada en relación con el requerimiento de insulina.**

**Alergia local, ocasionalmente, se presenta en algunos pacientes enrojecimiento, inflamación y prurito en el sitio de la inyección. Estas reacciones generalmente se resuelven en el término de unos pocos días a unas pocas semanas. En algunos casos, estas reacciones pueden estar relacionadas con otros factores además de la insulina, tales como irritantes en los productos para la limpieza de la piel o una técnica de inyección deficiente.**

#### **Reacciones alérgicas sistémicas a la insulina.**

**Estas reacciones a la insulina (incluyendo la insulina glulisina) pueden estar asociadas, por ejemplo, con una erupción cutánea (incluyendo prurito) en todo el cuerpo, dificultad para respirar, sibilancias jadeos, reducción de la presión sanguínea, pulso rápido o sudoración. Los casos severos de alergia generalizada, incluyendo reacción anafiláctica, podrían poner en peligro la vida.**

#### **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo**

**Al igual que con cualquier terapia insulínica, se puede producir lipodistrofia en el sitio de inyección y retraso en la absorción local de la insulina.**

**Se ha producido amiloidosis cutánea localizada con insulinas en el sitio de la inyección. Se ha reportado hiperglucemia con inyecciones repetidas de insulina en áreas de amiloidosis cutánea localizada; se ha reportado hipoglucemia con un cambio repentino a un sitio de inyección no afectado.**

**La rotación continua del sitio de inyección dentro del área de inyección puede contribuir a disminuir o prevenir estas reacciones.**

Han sido reportados errores en la medicación en los cuales otra insulina, particularmente insulina de acción prolongada, ha sido accidentalmente administrada en lugar de la insulina glulisina.

#### Lista tabulada de reacciones adversas

A continuación, se adjuntan las siguientes reacciones adversas procedentes de estudios clínicos según la clasificación por órganos y sistemas y en orden decreciente de incidencia (muy frecuentes:  $\geq 1/10$ ; frecuentes:  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ; poco frecuentes:  $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ; raras:  $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ; muy raras:  $< 1/10.000$ ; frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	No conocida
<i>Trastorno del metabolismo y de la nutrición</i>	Hipoglucemia				Hiperglucemia (potencialmente conduce a una cetoacidosis diabética (1)).
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>		Reacciones en el lugar de la inyección. Reacciones de hipersensibilidad local.		Lipodistrofia	Amiloidosis cutánea
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>			Reacciones sistémicas de hipersensibilidad.		

(1) Apidra 100 Unidades/mL solución inyectable en un vial: La mayoría de los casos estaban relacionados con errores en el manejo o fallo de la bomba cuando se usó Apidra en ISCI.

### Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

#### • *Trastornos del metabolismo y de la nutrición*

Los síntomas de una hipoglucemia normalmente aparecen de repente. Estos podrían incluir sudores fríos, piel pálida y fría, fatiga, nerviosismo o temblor, ansiedad, cansancio inusual o debilidad, confusión, dificultad de concentración, somnolencia, hambre excesiva, cambios en la visión, dolor de cabeza, náuseas y palpitaciones. La hipoglucemia puede llegar a ser severa y podría llevar a pérdida de conocimiento y/o convulsiones que podrían dar como resultado, deterioro temporal o permanente de la función del cerebro o incluso muerte.

#### • *Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo*

Las reacciones de hipersensibilidad local (enrojecimiento, hinchazón y picor en el lugar de inyección) podrían ocurrir durante el tratamiento con insulina. Estas reacciones generalmente son transitorias y normalmente desaparecen durante el tratamiento continuado.

Pueden producirse lipodistrofia y amiloidosis cutánea en el punto de inyección y retrasar la absorción local de insulina. La rotación continua del punto de inyección dentro de la zona de administración de la inyección puede ayudar a reducir o prevenir estas reacciones.

#### • *Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración*

Las reacciones sistémicas de hipersensibilidad podrían incluir urticaria, opresión torácica, disnea, dermatitis alérgica y prurito. Los casos graves de alergia generalizada que incluyen una reacción anafiláctica pueden causar la muerte.

## 3.6. MODIFICACIONES POR CAMBIOS NORMATIVOS EN MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

### 3.6.1 URO-VAXOM® CAPSULAS

Expediente : 1980347  
Radicado : 20211247941 / 20231201846  
Fecha : 31/07/2023  
Interesado : OM PHARMA S.A.

#### Composición:

Cada capsula contiene 6.0 mg de Lisado de Escherichia coli

Acta No. 11 de 2024 SEMNIMB Primera Parte  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

**Forma farmacéutica:** Cápsula dura

**Indicaciones:**

Inmunoterapia.

Prevención de infecciones recurrentes en las vías urinarias inferiores. Adyuvante en el tratamiento de las infecciones agudas en las vías urinarias

**Contraindicaciones:**

Hipersensibilidad conocida a los componentes de Uro-Vaxom®

**Precauciones y advertencias:**

Uro-vaxom® podría causar reacciones de hipersensibilidad, tales como reacciones cutáneas, fiebre u ocurrencias de edema, en dicho caso, el tratamiento debería ser interrumpido ya que estas podrían constituir reacciones alérgicas.

Es probable que los tratamientos inmunosupresores reduzcan o bloqueen la eficacia del tratamiento con uro-vaxom®.

La eficacia y la inocuidad de Uro-vaxom® no han sido establecidas en niños menores de 4 años.

**Reacciones adversas:**

Los efectos adversos reportados son clasificados a continuación de acuerdo a su frecuencia: muy común ( $\geq 1/10$ ), común ( $< 1/10, \geq 1/100$ ), no común ( $< 1/100, \geq 1/10000$ ), raro ( $< 1/1000, \geq 1/10000$ ), muy raro ( $< 10000$ ), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos del sistema inmune:

No común: Hipersensibilidad

Muy raro: Edema en la boca

Trastornos del sistema nervioso:

Común: Dolor de cabeza

Trastornos Gastrointestinales:

Común: Náuseas, Diarrea, intolerancia gástrica, dispepsia.

No común: Dolor abdominal

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

No común: Erupción, prurito

No conocida: Alopecia

Acta No. 11 de 2024 SEMNIMB Primera Parte  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Trastornos Generales y alteraciones en el lugar de administración:

No común: Fiebre

No conocida: Edema periférico

Deberá interrumpirse el tratamiento si se presentan reacciones cutáneas o fiebre, pues podría tratarse de reacciones alérgicas

#### **Interacciones:**

Hasta el momento no se conocen interacciones con otros medicamentos

**Vía de administración:** Oral

#### **Dosificación y Grupo etario:**

Tratamiento preventivo y/o terapia de consolidación:

1 cápsula diaria en ayunas durante 3 meses consecutivos

Infecciones urinarias recurrentes en fase aguda:

1 cápsulas diaria en ayunas como adyuvante a las terapias antibacterianas usuales hasta la desaparición de los síntomas (pero al menos durante 10 días consecutivos)

Recomendaciones de dosificación específicas

Niños y adolescentes: La eficacia y la inocuidad de Uro-Vaxom® no han sido establecidas en niños menores de 4 años

Pacientes de edad avanzada: No se requiere ajuste de la dosis en base a la edad.

Pacientes con insuficiencia hepática y/o renal: No hay datos específicos sobre la seguridad y eficacia de Uro-Vaxom® en pacientes con insuficiencia renal o hepática. Por lo tanto, no puede haber ninguna recomendación de posología

**Condición de venta:** Venta con fórmula médica, Uso institucional

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2023004440 del 29 de mayo de 2023 emitido mediante Acta No. 01 de 2023 SEMNNIMB, numeral 3.61, con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de Registro Sanitario para el producto de la referencia.

**CONCEPTO:** Dando cumplimiento al formato de priorización “059-23” de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos la Sala se permite conceptuar:

**Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado presenta respuesta al Auto No. 2023004440 del 29 de mayo de 2023**

emitido mediante Acta No. 01 de 2023 SEMNNIMB, numeral 3.6.1, dado que da respuesta satisfactoria a los requerimientos de calidad. Sin embargo, la Sala no encuentra evidencia que demuestre eficacia y seguridad como adyuvante en el tratamiento de las infecciones agudas en las vías urinarias, en consecuencia, recomienda aprobar el producto de la referencia con la siguiente información

**Composición:**

Cada capsula contiene 6.0 mg de lisado liofilizado de *Escherichia coli*

**Forma farmacéutica:** Cápsula dura

**Indicaciones:**

Prevención de infecciones recurrentes en las vías urinarias inferiores en adultos.

**Contraindicaciones:**

Hipersensibilidad conocida a los componentes de Uro-Vaxom®

**Precauciones y advertencias:**

Uro-vaxom® podría causar reacciones de hipersensibilidad, tales como reacciones cutáneas, fiebre u ocurrencias de edema, en dicho caso, el tratamiento debería ser interrumpido ya que estas podrían constituir reacciones alérgicas.

Es probable que los tratamientos inmunosupresores reduzcan o bloqueen la eficacia del tratamiento con uro-vaxom®.

La eficacia y la inocuidad de Uro-vaxom® no han sido establecidas en niños menores de 4 años.

**Reacciones adversas:**

Los efectos adversos reportados son clasificados a continuación de acuerdo a su frecuencia: muy común ( $\geq 1/10$ ), común ( $< 1/10, \geq 1/100$ ), no común ( $< 1/100, \geq 1/10000$ ), raro ( $< 1/1000, \geq 1/10000$ ), muy raro ( $< 10000$ ), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

**Trastornos del sistema inmune:**

No común: Hipersensibilidad

Muy raro: Edema en la boca

**Trastornos del sistema nervioso:**

Común: Dolor de cabeza

**Trastornos Gastrointestinales:**

**Común: Náuseas, Diarrea, intolerancia gástrica, dispepsia.**  
**No común: Dolor abdominal**

**Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:**  
**No común: Erupción, prurito**  
**No conocida: Alopecia**

**Trastornos Generales y alteraciones en el lugar de administración:**  
**No común: Fiebre**  
**No conocida: Edema periférico**

**Deberá interrumpirse el tratamiento si se presentan reacciones cutáneas o fiebre, pues podría tratarse de reacciones alérgicas**

**Interacciones:**

**Hasta el momento no se conocen interacciones con otros medicamentos**

**Vía de administración: Oral**

**Dosificación y Grupo etario:**

**Tratamiento preventivo y/o terapia de consolidación:**  
**1 cápsula diaria en ayunas durante 3 meses consecutivos**

**Infecciones urinarias recurrentes en fase aguda:**  
**1 cápsulas diaria en ayunas como adyuvante a las terapias antibacterianas usuales hasta la desaparición de los síntomas (pero al menos durante 10 días consecutivos)**

**Pacientes de edad avanzada: No se requiere ajuste de la dosis en base a la edad.**

**Pacientes con insuficiencia hepática y/o renal: No hay datos específicos sobre la seguridad y eficacia de Uro-Vaxom® en pacientes con insuficiencia renal o hepática. Por lo tanto, no puede haber ninguna recomendación de posología**

**Condición de venta: Venta con fórmula médica, Uso institucional**

**Norma farmacológica: 18.5.0.0.N50**

**Adicionalmente, la Sala recomienda la exclusión del producto “Escherichia coli, LISADO BACTERIANO LIOFILIZADO OM-89 CORRESPONDIENTE A EXTRACTO LIOFILIZADO DE Escherichia coli cápsula 6 mg” de la Norma Farmacológica: 18.1.1.0.N30 y se reubica en la nueva norma farmacológica 18.5.0.0.N50: Se acepta Lisado liofilizado de *Escherichia coli* para prevención de infecciones recurrentes en**



las vías urinarias inferiores y adyuvante en el tratamiento de las infecciones agudas en las vías urinarias:

ATC	PRINCIPIO ACTIVO	FORMA FARMACEUTICA	CONCENTRACION
G04BX	Lisado liofilizado de <i>Escherichia coli</i>	Cápsula	6 mg

El Inserto se debe ajustar al presente concepto

En lo relacionado al cumplimiento de calidad se especificará en el acto administrativo.

Aprobar el PGR versión 02 del producto URO-VAXOM. Se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

Los reportes e informes de Farmacovigilancia deben presentarse a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos – Grupo Farmacovigilancia, con la periodicidad establecida en la Resolución No 2004009455 del 28 de mayo de 2004.

### 3.8. ACLARACIONES

#### 3.8.1 DUPIXENT® 200MG DUPIXENT 300 mg

**CONCEPTO:** La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclara los conceptos del Acta No. 10 de 2022 SEMNNIMB, numeral 3.5.4. y numeral 3.5.5., en el sentido de que la indicación aprobada para Dermatitis atópica es:

Dupixent® 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 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.

Dupixent® está indicado para el tratamiento en niños de 6 años a menores de 12 años con dermatitis atópica severa, 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.

Acta No. 11 de 2024 SEMNNIMB Primera Parte  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

En consecuencia, el interesado debe ajustar el inserto y la IPP al presente concepto.

### 3.8.2. Imiquimod crema tópica al 5%

**CONCEPTO:** La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora se permite aclarar que para los medicamentos que tengan como principio activo imiquimod crema tópica al 5%, las indicaciones son:

- Tratamiento tópico genital externo y perianal (condilomata cuminata) en pacientes adultos
- Queratosis actínica en pacientes adultos.
- Carcinoma basocelular superficial primario pequeño confirmado por biopsia en adultos inmunocompetentes; sólo cuando los métodos quirúrgicos sean médicamente menos apropiados y pueda garantizarse razonablemente el seguimiento del paciente.

### 3.9. UNIRS

#### 3.9.1. BLEOMICINA

Radicado : 20231054281  
Fecha : 03/03/2023  
Interesado : Ministerio de Salud y Protección Social de la República de Colombia

Solicitud: Mediante radicado No. 202324000398551 el Ministerio de Salud y Protección Social, solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la evaluación de uso no incluido en el registro sanitario (UNIR) para el principio activo Bleomicina, forma farmacéutica Polvo Liofilizado y concentración 15 U (USP) en el uso Sarcoma de Kaposi cutáneo en mayores de 1 año.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada se encuentra que mediante radicado No. 202324000398551 se solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos evaluación de la postulación del uso no incluido en el registro sanitario (UNIRS) para bleomicina polvo liofilizado en el uso “Sarcoma de Kaposi cutáneo en mayores de 1 año”.

El interesado allega información reconociendo que “La presente búsqueda de evidencia clínica realizada para soportar la nominación a la inclusión de la lista UNIRS, tiene como limitación el no haber evaluado la calidad de la evidencia con el sistema GRADE ni los posibles riesgos de sesgos”.

Dentro de la documentación enviada, allegan guías para el Sarcoma de Kaposi, publicadas en el 2022 en donde se incluye este principio activo entre otros agentes quimioterápicos. Cuando se alude al principio activo, bleomicina, se menciona que tiene un balance de eficacia/seguridad inferior a otros agentes quimioterápicos, como doxorubicina pegilada y etopósido, señalando que no se recomienda como agente de primera línea en la indicación propuesta (Sarcoma de Kaposi cutáneo).

Allega también información sobre bleomicina en combinación con otros agentes en pacientes con Sarcoma de Kaposi avanzado con datos de sobrevida global y calidad de vida (European Journal of Cancer 50(2014)1472–1481), indicación que no es la solicitada en este trámite.

Con base en la información allegada, la Sala considera que la evidencia aportada no es concluyente para considerar satisfactorio el balance de eficacia/seguridad de este principio activo en la indicación propuesta: “tratamiento del sarcoma de kaposi cutáneo en mayores de 1 año”, dado que la misma muestra que hay alternativas que la aventajan, como doxorubicina pegilada y etopósido oral.

Sin embargo, la Sala considera que la información allegada sugiere la posibilidad de UNIRS para bleomicina en algunas indicaciones mas precisas en el tratamiento del sarcoma de Kaposi cutáneo, por ejemplo sarcoma de Kaposi avanzado asociado a SIDA, por lo cual recomienda al interesado allegar la información correspondiente.

### 3.9.2. DUPILUMAB

Radicado : 20231054290  
Fecha : 03/03/2023  
Interesado : Ministerio de Salud y Protección Social de la República de Colombia

Solicitud: Mediante radicado No. 202324000398591 el Ministerio de Salud y Protección Social, solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la evaluación de la siguiente indicación para el principio activo Dupilumab, forma farmacéutica Solución inyectable y concentración 150 mg/mL:

- Indicación UNIRS solicitada: *Tratamiento de dermatitis atópica en niños mayores a 6 meses*

-Indicación (Del registro): 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.

Acta No. 11 de 2024 SEMNNIMB Primera Parte  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

**CONCEPTO:** Revisada la información allegada la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante radicado 20231054290 se solicita evaluación para aprobación de uso no incluido en el registro sanitario (UNIRS) para el principio activo dupilumab solución inyectable con 150 mg/ml, en la indicación “... *tratamiento de dermatitis atópica en niños mayores a 6 meses*”. La indicación aprobada para dermatitis atópica a la fecha es “... 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 está controlada 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” y “dupilumab está indicado para el tratamiento en niños de 6 años a menores de 12 años con dermatitis atópica severa, cuya enfermedad no está controlada 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”.

Como soporte presenta información sobre dermatitis atópica, aprobación dada por Invima, FDA y EMA, una guía de práctica clínica elaborada por expertos de Tailandia y publicada en 2021 que en el resumen señala: “*Dupilumab, un fármaco biológico para pacientes con DA de moderada a grave, puede considerarse en pacientes que no mejoran con otros tratamientos sistémicos.*” (traducción libre), pero en otro apartado manifiesta “*Para el tratamiento de pacientes tailandeses de 12 años o más con DA de moderada a grave cuya enfermedad no se controla adecuadamente con terapias tópicas recetadas o cuando esas terapias no son aconsejables. Se puede utilizar con o sin corticoides tópicos*” (traducción libre); finalmente, en el algoritmo de tratamiento es claro que es ante fracaso de al menos dos terapias sistémicas y recomienda retirarlo si no hay mejoría superior al 50%.

Adicionalmente allega revisión rápida de literatura en la que se identificaron 3 estudios clínicos:

Estudio NCT03346434 (Liberty AD Pre-school: “*A phase 2, open-label study of single-dose dupilumab in children aged 6 months to <6 years with severe uncontrolled atopic dermatitis: pharmacokinetics, safety, and efficacy*”), de fase 2 abierto, de comparación de dosis, de cohorte secuencial, para evaluar la farmacocinética, eficacia y seguridad de dupilumab subcutáneo que incluyó 40 niños (20 de 6 meses a 2 años y 20 de 2 a 6 años), quienes fueron asignados para recibir dosis única de 3 o 6 mg/kg de dupilumab. En la semana 3 entre los niños de 2 a 6 años se encontró disminución en el puntaje del índice de área de eccema y severidad (EASI) del 44.6% en los que recibieron dosis de 3mg/kg y de 49.7% para el grupo de la dosis de 6mg/kg; en los niños de 6 meses a dos años la disminución del puntaje EASI fue de 42.7% con

dosis 3mg/kg, y 38.8% con la dosis de 6mg/kg. No surgieron señales de seguridad diferentes a las conocidas para dupilumab en adultos.

Estudio NCT03345914 (*"Efficacy and safety of dupilumab with concomitant topical corticosteroids in children 6 to 11 years old with severe atopic dermatitis: A randomized, double-blinded, placebo-controlled phase 3 trial"*) de fase 3 que incluyó 367 pacientes de 6 a 11 años con dermatitis atópica severa no controlados adecuadamente con terapia tópica, los cuales fueron asignados aleatoriamente para recibir terapia tópica con corticoides de potencia media más uno de tres tratamientos adicionales: 1) 300 mg de dupilumab cada 4 semanas o 2) según peso mayor o menor a 30 kg recibir 100 o 200 mg de dupilumab cada 2 semanas o 100 o 200 mg cada dos semanas o 3) placebo. A las 16 semanas se reportaron valores de 0 ó 1 en la evaluación global del investigador (IGA) en el 32,8% de los que recibieron dupilumab cada 4 semanas, en el 29,5% de los que recibieron dupilumab cada 2 semanas; y en el 11,4% de los que recibieron placebo. Adicionalmente, se encontró disminución del puntaje EASI  $\geq 75\%$  con respecto al valor basal en 69,7% de los que recibieron 300 mg cada 4 semanas, 67,2% de los que recibieron 100 ó 200 mg cada 2 semanas según peso y 26,8% de los que recibieron placebo. No surgieron señales de seguridad diferentes a las conocidas para dupilumab en adultos.

Estudio NCT03054428 (*"Efficacy and Safety of Dupilumab in Adolescents With Uncontrolled Moderate to Severe Atopic Dermatitis A Phase 3 Randomized Clinical Trial"*) de fase 3 que incluyó 251 pacientes de 12 a 18 años con dermatitis atópica moderada a severa con historia de respuesta inadecuada a medicamentos tópicos, los que fueron asignados para recibir uno de tres tratamientos 1) cada 4 semanas 300mg de dupilumab después de una dosis de carga de 600mg, 2) cada 2 semanas 200mg después de una dosis de carga de 400mg si el peso corporal fue mayor a 60Kg ó 300mg después de una dosis de carga de 600mg si el peso fue superior a 60kg, 3) placebo. A las 16 semanas se reportó disminución del puntaje EASI  $\geq 75\%$  con respecto al valor basal en 38,1% de los que recibieron 300 mg cada 4 semanas, 41,5% de los que recibieron 200 ó 300 mg cada 2 semanas según peso y 8,2% de los que recibieron placebo. No surgieron señales de seguridad diferentes a las conocidas para dupilumab en adultos.

Quienes realizaron la revisión rápida señalan algunas limitaciones de los estudios clínicos identificados relacionadas con falta de cegamiento (NCT03346434), reducido tamaño de muestra (NCT03346434), corta duración de seguimiento (los tres), inclusión solo de pacientes con DA severa (NCT03346434 y NCT03345914) y no evaluar el uso concomitante de otros medicamentos como corticoides tópicos (NCT03345914).

Con base en lo anterior, la Sala considera que la evidencia disponible sugiere eficacia a corto plazo de dupilumab en dermatitis atópica severa, sin embargo, el número de niños de 6 meses a 6 años es reducido, así como el tiempo de seguimiento, lo que implica importante incertidumbre en relación con la seguridad de dupilumab en este

**grupo etario, por lo cual recomienda no aprobar la solicitud de UNIRS de dupilumab en dermatitis atópica en niños mayores a 6 meses.**

### 3.9.3. IMIQUIMOD

Radicado : 20231054298  
Fecha : 03/03/2023  
Interesado : Ministerio de Salud y Protección Social de la República de Colombia

Solicitud: Mediante radicado No. 202324000398621 el Ministerio de Salud y Protección Social, solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la evaluación de la siguiente indicación para el principio activo Imiquimod, forma farmacéutica Crema y concentración 3.75 % y 5 %:

**- Indicación:**

Tratamiento de carcinoma de células basales en adultos

**CONCEPTO:** Revisado el radicado 202324000398621, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que la Dirección de Medicamentos y Tecnologías en Salud del Ministerio de Salud y Protección Social nombra el producto Imiquimod crema tópica, para la indicación de “Tratamiento de carcinoma de células basales en adultos” como **Uso No Incluido en el Registro sanitario (UNIRS).**

**La Sala aclara que para productos con principio activo Imiquimod crema tópica al 5% se encuentran aprobadas las siguientes indicaciones:**

**“Tratamiento tópico genital externo y perianal (condilomata cuminata) en pacientes adultos queratosis actínica y carcinoma de células basales”. (INVIMA 2023M-0006825-R2), indicaciones que incluyen el UNIRS solicitado.**

### 3.9.4. IRINOTECÁN

Radicado : 20231054276  
Fecha : 03/03/2023  
Interesado : Ministerio de Salud y Protección Social de la República de Colombia

Solicitud: Mediante radicado No. 202324000398691 el Ministerio de Salud y Protección Social, solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la evaluación de la siguiente indicación

para el principio activo Irinotecán, forma farmacéutica Soluciones y concentración 20 mg/ 1 mL:

**- Indicación:**

Irinotecan (solo o en combinación) en el tratamiento de pacientes adultos y/o pediátricos con rhabdomyosarcoma.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos (SEMNNIMB) de la Comisión Revisora encuentra que mediante radicado 20231054276 se solicita evaluación de indicación de uso no incluido en el registro sanitario (UNIRS) para el principio activo irinotecan solución inyectable 20mg/1ml en la indicación “Irinotecan (solo o en combinación) en el tratamiento de pacientes adultos y/o pediátricos con rhabdomyosarcoma”.

Como soportes para la evaluación el interesado nos adjunta el estudio clínico fase 2 VIT-0910 (NCT01355445) que se llevó a cabo para evaluar la eficacia y la seguridad de la combinación de vincristina-irinotecán con y sin temozolomida (VIT y VI, respectivamente) en el rhabdomyosarcoma (RMS) recidivante o refractario.

Los pacientes de 6 meses a 50 años recibieron ciclos de 21 días combinando vincristina (1,5 mg/m<sup>2</sup> una vez al día el día 1 y el día 8) e irinotecán (50 mg/m<sup>2</sup> una vez al día del día 1 al día 5) con y sin temozolomida (125 mg/m<sup>2</sup> una vez al día del día 1 al día 5 y 150 mg/m<sup>2</sup> una vez al día a partir del ciclo 2), hasta progresión o toxicidad inaceptable. El criterio de valoración primario fue la tasa de respuesta objetiva tras dos ciclos.

Se reclutaron 120 pacientes distribuidos 1:1 en cada brazo, La tasa de respuesta objetiva fue del 44% (24 de 55 pacientes evaluables) para VIT frente al 31% (18 de 58) para VI (odds ratio ajustada, 0,50; IC del 95%, 0,22 a 1,12; P 5,09). El brazo VIT logró una supervivencia global significativamente mejor (cociente de riesgos ajustado, 0,55; IC del 95%, 0,35 a 0,84; P 5,006) en comparación con el VI, con resultados de supervivencia sin progresión consistentes (cociente de riesgos ajustado, 0,68; IC del 95%, 0,46 a 1,01; P 5,059). En general, los pacientes experimentaron acontecimientos adversos de grado 3 con mayor frecuencia con VIT que con VI (98% frente a 78%, respectivamente; P 5,009), incluido un exceso significativo de toxicidad hematológica (81% frente a 61%; P 5,025).

Además, presentan un informe de IETS la cual concluye que las publicaciones encontradas tienen limitaciones metodológicas, pero son lo mejor disponible en la actualidad; este informe incluye el estudio mencionado anteriormente y guía clínica española.

No se encontró soporte donde se evaluará el medicamento solo, el estudio en el que se evaluó en combinación ambos brazos de tratamiento recibieron irinotecán y el medicamento de estudio fue temozolomida.

Por lo anterior, la Sala no recomienda incluir irinotecan (solo o en combinación) en el tratamiento de pacientes adultos y/o pediátricos con rabdomiosarcoma en el listado UNIRS.

### 3.9.5. TOFACITINIB

Radicado : 20231054115  
Fecha : 03/03/2023  
Interesado : Ministerio de Salud y Protección Social de la República de Colombia

Solicitud: Mediante radicado No. 202324000398751 el Ministerio de Salud y Protección Social, solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la evaluación de la siguiente indicación para el principio activo Tofacitinib, forma farmacéutica: Tableta de liberación no modificada y tableta de liberación modificada y Concentración: 5 mg, 10 mg (tabletas de liberación no modificada) y 11 mg (tableta de liberación modificada):

#### - Indicación:

Tratamiento de artritis idiopática juvenil en menores de 18 años

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos (SEMNNIMB) de la Comisión Revisora encuentra que mediante radicado 20231054115 se solicita evaluación de indicación de uso no incluido en el registro sanitario (UNIRS) para el principio activo tofacitinib, forma farmacéutica: Tableta de liberación no modificada y tableta de liberación modificada y Concentración: 5 mg, 10 mg (tabletas de liberación no modificada) y 11 mg (tableta de liberación modificada) en la indicación “Tratamiento de artritis idiopática juvenil en menores de 18 años”.

El interesado allega información de soporte en la indicación “tratamiento de artritis idiopática juvenil en menores de 18 años”.

Resume así el resultado de búsqueda en bases de datos: “Se incluyó para esta revisión el ensayo clínico controlado, doble ciego, fase 3, retiro controlado con placebo, realizado por Ruperto et al (8) y publicado en el año 2021, cuyo objetivo era evaluar la eficacia y seguridad del tofacitinib oral versus placebo en pacientes con artritis idiopática juvenil (AIJ) poliarticular”.

Para ello los autores siguieron 255 pacientes, específicamente con diagnóstico de AIJ poliarticular, en un estudio multicéntrico que abarcó 64 centros de salud.



Los resultados de eficacia se midieron en términos de la tasa de recaída de AIJ en la semana 44 en la parte 2 del estudio en pacientes con AIJ de curso poliarticular y la seguridad en términos de eventos adversos a medicamentos.

El estudio se llevó a cabo en dos fases, en la primera fase los pacientes recibieron tofacitinib durante 18 semanas, en dosis dependiente del peso del paciente, después de las 18 semanas los pacientes fueron asignados aleatoriamente (1:1) para continuar con tofacitinib (n=72) o cambiar a placebo (n=70) (parte 2; semanas 18 a 44).

La tasa de recaída de AIJ en la fase 2 del estudio (semanas 18 a 44) fue estadísticamente significativo más bajo en el grupo de la intervención tofacitinib (21 de 72 pacientes equivalentes al 29%) versus placebo (37 de 70 pacientes, equivalentes al 53% y  $p=0.0031$ ); Hazard Ratio 0.46 (IC95% 0.27 a 0.79 y  $p = 0.0031$ ).

La seguridad en general fue similar en el grupo intervención y placebo” (publicada en Lancet. 2021, Ruperto et al., Nov 27;398(10315):1984-1996). Menciona como limitaciones de este estudio:

“- Los participantes del estudio fueron en su gran mayoría de raza blanca, por lo cual no se cuentan con datos de otros grupos étnicos.

- Un tamaño de muestra de 225 participantes dificulta la identificación de posibles reacciones adversas raras o poco frecuentes, por lo cual la vigilancia post comercialización de tofacitinib es importante para vigilar su uso a largo plazo”.

Analizada la información allegada, el interesado remite al interesado al concepto del Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB, numeral 3.4.1.10 donde la Sala aprobó la indicación para pacientes mayores de 40 kg.

### 3.9.6. METOTREXATO

Radicado : 20231052296

Fecha : 01/03/2023

Interesado : Ministerio de Salud y Protección Social de la República de Colombia

Solicitud: Mediante radicado No. 202324000398811 el Ministerio de Salud y Protección Social, solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la evaluación de la siguiente indicación para el principio activo Metotrexato, forma farmacéutica: Solución inyectable y Concentración: 500 mg/ 1 U y vial por 250 mg de polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable.:

- **Indicación:**

*Tratamiento de dermatitis atópica en adultos y niños (mayores de 8 años).*

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita para el principio activo Metotrexato, forma farmacéutica tableta y concentración 2.5 mg, la evaluación de uso no incluido en el registro sanitario (UNIRS): *“Tratamiento de dermatitis atópica en adultos y niños (mayores de 8 años)”*.

Como soporte clínico de eficacia y seguridad allega un resumen de evidencia UNIRS (Uso No Incluido en el Registro Sanitario) de noviembre 2022 realizado por el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS. El resumen contiene los resultados de tres estudios clínicos: Estudio de El-Khalawany, et al. (*Methotrexate versus cyclosporine in the treatment of severe atopic dermatitis in children: a multicenter experience from Egypt*) cuyo resultado fue disminución del SCORAD  $24.90 \pm 10.88$  para el grupo metotrexato y  $21.01 \pm 10.91$  para ciclosporina; estudio de Schram, et al. (*A randomized trial of methotrexate versus azathioprine for severe atopic eczema*) cuyo resultado fue reducción SCORAD para grupo metotrexato 42% versus grupo azatioprina 39% y estudio Goujon et al. (*Methotrexate Versus Cyclosporine in Adults with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Phase III Randomized Noninferiority Trial*) cuyo resultado fue grupo metotrexato 92% pacientes con mejoría versus 87% grupo ciclosporina, el perfil de eventos adversos está claramente definido en los estudios y se corresponden con lo esperado para el tratamiento con metotrexato y se recomienda vigilancia por posible toxicidad hepática, pulmonar y mielosupresión.

En consecuencia, la Sala recomienda aprobar para el principio activo Metotrexato, forma farmacéutica Tableta y concentración 2.5 mg, el UNIRS: *“Tratamiento de dermatitis atópica severa en adultos y niños mayores de 8 años” cuando el tratamiento convencional es inadecuado o ineficaz”*.

Siendo las 16:00 del 20 de Marzo de 2024, se da por terminada la sesión

Se firma por los que en ella intervinieron:

\_\_\_\_\_  
**JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ**  
Miembro SEMNNIMB

\_\_\_\_\_  
**MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO**  
Miembro SEMNNIMB

\_\_\_\_\_  
**MARIO FRANCISCO GUERRERO**  
Miembro SEMNNIMB

\_\_\_\_\_  
**FABIO ANCIZAR ARISTIZÁBAL**  
Miembro SEMNNIMB

---

**JOSÉ GILBERTO OROZCO DÍAZ**  
Miembro SEMNNIMB

---

**KERVIS ASID RODRÍGUEZ V.**  
Miembro SEMNNIMB

---

**JENNY PATRICIA CLAVIJO ROJAS**  
Miembro SEMNNIMB

---

**JOSÉ JULIÁN LÓPEZ GUTIÉRREZ**  
Miembro SEMNNIMB

---

**MANUEL JAVIER TORRES SÁNCHEZ**  
Miembro SEMNNIMB

---

**MARÍA TERESA TRIANA TRIANA**  
Miembro SEMNNIMB (E)

---

**JUDY HASLEIDY MARTÍNEZ MARTÍNEZ**  
Miembro SEMNNIMB

---

**WILLIAM SAZA LONDOÑO**  
Miembro SEMNNIMB

---

**GLORIA CECILIA PEÑUELA SÁNCHEZ**  
Miembro SEMNNIMB

---

**GICEL KARINA LÓPEZ GONZÁLEZ**  
Secretaria SEMNNIMB

---

**LIGIA LORENA RODRÍGUEZ MUÑOZ**  
Directora Técnica de Medicamentos y  
Productos Biológicos  
Presidente SEMNNIMB (E)