



COMISIÓN REVISORA

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

ACTA No. 09 DE 2022

SESIÓN ORDINARIA 13, 14, 15, 16 Y 17 DE JUNIO DE 2022

ORDEN DEL DÍA

- 1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM**
- 2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR**
- 3. TEMAS A TRATAR**
 - 3.1. MOLÉCULAS NUEVAS**
 - 3.1.1. Medicamentos de síntesis**
 - 3.1.2. Medicamentos biológicos**
 - 3.2. MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS COMPETIDORES (Registro Sanitario Nuevo)**
 - 3.3. OTRAS FARMACOLÓGICAS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS**
 - 3.3.1. Nueva asociación**
 - 3.3.2. Nueva forma farmacéutica**
 - 3.3.3. Nueva concentración**
 - 3.4. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES**
 - 3.4.1. Medicamentos de síntesis**
 - 3.4.2. Medicamentos biológicos**
 - 3.5. MODIFICACIÓN DE DOSIFICACIÓN DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS**
 - 3.6. RENOVACIONES DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS**
 - 3.7. CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS**
 - 3.8. ACLARACIONES**

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

- 1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM**

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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

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

Secretario:
Dr. Hugo Armando Badillo Arguelles

2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB

3. TEMAS A TRATAR

3.1 MOLÉCULAS NUEVAS

3.1.1 Medicamentos de síntesis

3.1.1.1. PIQRAY® ALPELISIB 300 MG TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20199789
Radicado : 20211057140 / 20211226996
Fecha : 27/10/2021
Interesado : Novartis Pharma AG

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 300 mg de Alpelisib

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Piqray es un inhibidor específico de la fosfatidilinositol-3 cinasa (PI3K) clase I- α que en combinación con Fulvestrant está indicado para el tratamiento de mujeres postmenopáusicas, y hombres adultos, con cáncer de mama avanzado o metastásico con positividad de receptores hormonales (RH) y negatividad de receptores 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) y mutación PIK3CA después de progresión de la enfermedad a un régimen de tratamiento que incluyó terapia endocrina.

Contraindicaciones: Piqray está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Hipersensibilidad (incluye reacción anafiláctica)

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad graves (reacción anafiláctica y shock anafiláctico entre ellas), con síntomas como disnea, rubefacción, erupción, fiebre o taquicardia, entre otros, en pacientes que recibieron tratamiento con Piqray en los estudios clínicos. Piqray se debe suspender de forma definitiva y no debe volver a utilizarse en pacientes que presenten reacciones de hipersensibilidad graves. Se debe iniciar sin demora un tratamiento adecuado.

Reacciones cutáneas severas

Se han notificado reacciones cutáneas severas con Piqray. En el estudio clínico de fase III, se comunicaron casos de síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y eritema multiforme (EM) en 1 (0,4%) y 3 (1,1%) pacientes, respectivamente. Desde la comercialización del producto, se ha notificado alguna reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS).

No debe iniciarse un tratamiento con Piqray en pacientes con antecedentes de reacciones cutáneas severas.

Se debe informar a las pacientes sobre los signos y síntomas de las reacciones cutáneas severas (p. ej., pródromo de fiebre, síntomas de tipo gripal, lesiones mucosas o erupción cutánea progresiva). Si se presentan signos o síntomas de reacciones cutáneas severas, se debe interrumpir la administración de Piqray hasta que se haya determinado la causa de la reacción. Se recomienda la interconsulta con un dermatólogo. Si se confirma el diagnóstico de una reacción cutánea severa, Piqray debe suspenderse de forma definitiva. No se debe volver a usar Piqray en pacientes que hayan presentado reacciones cutáneas severas con anterioridad. Si no se confirma el diagnóstico de una reacción cutánea severa, podría ser necesario interrumpir la administración, reducir la dosis o suspender definitivamente el tratamiento con Piqray, según se describe en la Tabla 3 Modificación de la dosis y procedimiento en caso de erupción.

Acta No. 09 de 2022 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Hiperglucemia

Se ha observado hiperglucemia severa, en algunos casos asociada a síndrome hiperglucémico hiperosmolar no cetósico (SHHNC) o cetoacidosis, en pacientes tratadas con Piqray. Se han notificado algunos casos de cetoacidosis con desenlace mortal desde la comercialización.

Se notificó hiperglucemia en el 64,8% de las pacientes tratadas con Piqray en el estudio clínico de fase III. Se notificó hiperglucemia de grado 2 (GPA 160 a 250 mg/dl), 3 (GPA >250 a 500 mg/dl) o 4 (GPA >500 mg/dl) en el 15,8%, 33,1% y 3,9% de las pacientes, respectivamente, en el estudio clínico de fase III. Se debe informar a las pacientes sobre los signos y síntomas de la hiperglucemia (p. ej., sed excesiva, aumento de la frecuencia miccional o de la cantidad de orina, aumento del apetito acompañado de pérdida de peso).

En el estudio clínico de fase III, tomando como base los valores iniciales de GPA y de HbA1c, se consideró que el 56% de las pacientes tenían prediabetes (GPA > 100 a 126 mg/dl [5,6 a 6,9 mmol/l] y/o HbA1c 5,7 a 6,4%) y el 4,2% tenían diabetes (GPA ≥ 126 mg/dl [≥7,0 mmol/l] y/o HbA1c ≥ 6,5%). No hubo ninguna paciente con diabetes mellitus de tipo 1 según los antecedentes médicos comunicados en el estudio clínico de fase III. De las pacientes que al inicio tenían prediabetes, el 74,2% de ellas presentó hiperglucemia (de cualquier grado) con el tratamiento con Piqray. Entre las pacientes que tenían hiperglucemia de grado ≥2 (GPA > 160 a 250 mg/dl), la mediana del tiempo transcurrido hasta la primera manifestación de hiperglucemia de grado ≥2 (GPA 160 a 250 mg/dl) fue de 15 días (intervalo: 5-517 días) (según los resultados analíticos). La mediana de duración de la hiperglucemia de grado 2 (GPA > 160 a 250 mg/dl) o superior (según los resultados analíticos) fue de 10 días (IC del 95%: 8 a 13 días).

En el estudio clínico de fase III, de las pacientes con hiperglucemia, 163/187 (87,2%) recibieron medicamentos antidiabéticos y 142/187 (75,9%) comunicaron el uso de metformina en monoterapia o asociada a otros antidiabéticos. La dosis máxima de metformina recomendada en el estudio clínico de fase III fue de 2000 mg/d.

En pacientes con hiperglucemia de grado 2 (GPA 160 a 250 mg/dl) o superior, la mediana del tiempo transcurrido hasta la mejoría del primer evento en por lo menos un grado fue de 8 días (IC del 95%: 8 a 10 días). En todas las pacientes con GPA elevada que continuaron el tratamiento con fulvestrant después de suspender definitivamente la administración de Piqray, la GPA volvió a sus valores iniciales (normales).

En el estudio clínico de fase III, hubo que intensificar la medicación antidiabética durante el tratamiento con Piqray en las pacientes con antecedentes de diabetes mellitus; por consiguiente, estas pacientes requieren monitorización y es posible que sea necesario intensificar el tratamiento antidiabético. Las pacientes con control deficiente de la glucosa podrían ser más propensas a presentar hiperglucemia severa y complicaciones conexas.

Acta No. 09 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La severidad de la hiperglucemia determinará si hay que interrumpir la administración, reducir la dosis o suspender de forma definitiva el tratamiento con Piqray, según se describe en la Tabla 2 Modificación de la dosis y procedimiento en caso de hiperglucemia.

Neumonitis

Se han notificado casos de neumonitis, entre ellos casos graves de neumonitis o enfermedad pulmonar intersticial aguda, en pacientes tratadas con Piqray durante los estudios clínicos. Debe recomendarse a las pacientes que comuniquen enseguida cualquier síntoma respiratorio nuevo o que empeore. En las pacientes con síntomas respiratorios nuevos o que empeoran, o en las que se sospecha la presencia de neumonitis, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con Piqray y realizar una evaluación en busca de neumonitis. Se debe contemplar el diagnóstico de neumonitis no infecciosa en las pacientes que presenten signos y síntomas respiratorios no específicos tales como hipoxia, tos, disnea o infiltrados intersticiales en los estudios radiológicos, y en las que se hayan excluido causas infecciosas, neoplásicas y de otro tipo mediante métodos diagnósticos adecuados. La administración de Piqray se debe suspender de forma definitiva en todas las pacientes con neumonitis confirmada.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil toxicológico

La evaluación general de la seguridad de Piqray se basa en los datos de 572 pacientes del estudio clínico de fase III (571 mujeres posmenopáusicas, más 1 varón) que fueron aleatorizadas en proporción 1:1 para recibir Piqray más fulvestrant o un placebo más fulvestrant; 284 pacientes recibieron Piqray en la dosis inicial recomendada de 300 mg en combinación con fulvestrant, según el esquema terapéutico propuesto.

La mediana de duración de la exposición a Piqray más fulvestrant fue de 8,2 meses, y en el 59,2% de las pacientes la exposición duró >6 meses.

La dosis de Piqray se redujo debido a eventos adversos (EA), con independencia de su causalidad, en el 57,7% de las pacientes que recibieron Piqray más fulvestrant y en el 4,5% de las tratadas con placebo más fulvestrant. Se notificaron suspensiones definitivas del tratamiento debido a EA en el 25% de las pacientes que recibieron Piqray más fulvestrant y en el 4,5% de las tratadas con placebo y/o fulvestrant. Los EA más frecuentes que obligaron a suspender el tratamiento con Piqray y/o con fulvestrant fueron: hiperglucemia (6,3%), erupción (3,2%), diarrea (2,8%) y fatiga (2,1%).

Durante el tratamiento se notificó la muerte, con independencia de su causalidad, de 7 pacientes (2,5%) tratadas con Piqray más fulvestrant, y de 12 pacientes (4,2%) que recibieron el placebo más fulvestrant. En las pacientes tratadas con Piqray más fulvestrant,

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



la causa de muerte más frecuente fue la progresión del cáncer (5 pacientes [1,8%]); las otras causas fueron paro cardiorrespiratorio (1 paciente) y segundo cáncer primario (1 paciente), ninguna de las cuales guardaba relación con Piqray.

Las reacciones adversas (RA) más frecuentes en las pacientes tratadas con Piqray más fulvestrant (notificadas con una frecuencia >20% en ese grupo y superior a la observada con el placebo más fulvestrant) fueron hiperglucemia, diarrea, erupción, náuseas, fatiga y astenia, apetito disminuido, estomatitis, vómitos y peso disminuido.

Las RA de grado 3 o 4 más frecuentes (notificadas con una frecuencia >2% en el grupo de Piqray más fulvestrant y superior a la observada con el placebo más fulvestrant) fueron hiperglucemia, erupción y erupción maculopapular, fatiga, diarrea, lipasa elevada, hipertensión arterial, hipopotasemia, anemia, peso disminuido, γ -glutamyltransferasa elevada, linfopenia, náuseas, estomatitis, alanina-aminotransferasa elevada e inflamación de mucosa.

Resumen tabulado de las reacciones adversas en los ensayos clínicos

Las RA observadas en el estudio clínico de fase III (Tabla 6) se enumeran según la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las RA se clasifican por orden decreciente de frecuencia. En cada grupo de frecuencia, las RA se especifican por orden decreciente de gravedad. Además, para cada RA se indica la categoría de frecuencia correspondiente según la convención siguiente (CIOMS III): muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuente (de $\geq 1/1000$ a $< 1/100$); rara (de $\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$); muy rara ($< 1/10\ 000$).

Resumen tabulado de las reacciones adversas en los ensayos clínicos

Las RA observadas en el estudio clínico de fase III (Tabla 6) se enumeran según la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las RA se clasifican por orden decreciente de frecuencia. En cada grupo de frecuencia, las RA se especifican por orden decreciente de gravedad. Además, para cada RA se indica la categoría de frecuencia correspondiente según la convención siguiente (CIOMS III): muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuente (de $\geq 1/1000$ a $< 1/100$); rara (de $\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$); muy rara ($< 1/10\ 000$).

Tabla 6 Reacciones adversas observadas en el estudio clínico de fase III



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Reacciones adversas	Piqray + fulvestrant N = 284 n (%) Todos los grados	Placebo + fulvestrant N = 287 n (%) Todos los grados	Piqray + fulvestrant N = 284 n (%) Grado 3 o 4	Placebo + fulvestran t N = 287 n (%) Grado 3 o 4	Categoría de frecuencia para Piqray + fulvestrant Todos los grados
Trastornos de la sangre y del sistema linfático					
Anemia	29 (10,2)	15 (5,2)	11 (3,9)	3 (1,0)	Muy frecuente
Linfopenia	14 (4,9)	3 (1,0)	7 (2,5)	3 (1,0)	Frecuente
Trombocitopenia	6 (2,1)	0	2 (0,7)	0	Frecuente
Trastornos oculares					
Visión borrosa	14 (4,9)	2 (0,7)	1 (0,4)	0	Frecuente
Ojo seco	10 (3,5)	1 (0,3)	0	0	Frecuente
Trastornos gastrointestinales					
Diarrea	164 (57,7)	45 (15,7)	19 (6,7)	1 (0,3)	Muy frecuente
Náuseas	127 (44,7)	64 (22,3)	7 (2,5)	1 (0,3)	Muy frecuente
Estomatitis ¹	85 (29,9)	18 (6,3)	7 (2,5)	0	Muy frecuente
Vómitos	77 (27,1)	28 (9,8)	2 (0,7)	1 (0,3)	Muy frecuente
Dolor abdominal	47 (16,5)	32 (11,1)	4 (1,4)	3 (1,0)	Muy frecuente
Dispepsia	32 (11,3)	16 (5,6)	0	0	Muy frecuente
Dolor dental	12 (4,2)	6 (2,1)	1 (0,4)	0	Frecuente
Gingivitis	10 (3,5)	2 (0,7)	1 (0,4)	0	Frecuente
Queilitis	8 (2,8)	0	0	0	Frecuente
Dolor gingival	8 (2,8)	0	0	0	Frecuente
Pancreatitis	1 (0,4)	0	1 (0,4)	0	Infrecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración					
Fatiga (cansancio) ²	120 (42,3)	83 (28,9)	15 (5,3)	3 (1,0)	Muy frecuente

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Reacciones adversas	Piqray + fulvestrant N = 284 n (%) Todos los grados	Placebo + fulvestrant N = 287 n (%) Todos los grados	Piqray + fulvestrant N = 284 n (%) Grado 3 o 4	Placebo + fulvestran t N = 287 n (%) Grado 3 o 4	Categoría de frecuencia para Piqray + fulvestrant Todos los grados
Inflamación de mucosa	54 (19,0)	3 (1,0)	6 (2,1)	0	Muy frecuente
Edema periférico	43 (15,1)	15 (5,2)	0	1 (0,3)	Muy frecuente
Pirexia (fiebre)	41 (14,4)	14 (4,9)	2 (0,7)	1 (0,3)	Muy frecuente
Sequedad de mucosa ³	33 (11,6)	12 (4,2)	1 (0,4)	0	Muy frecuente
Edema ⁴	17 (6,0)	1 (0,3)	0	0	Frecuente
Trastornos del sistema inmunitario					
Hipersensibilidad ⁵	10 (3,5)	0	2 (0,7)	0	Frecuente
Infecciones e infestaciones					
Infección del tracto urinario ⁶	29 (10,2)	15 (5,2)	2 (0,7)	3 (1,0)	Muy frecuente
Exploraciones complementarias					
Peso disminuido	76 (26,8)	6 (2,1)	11 (3,9)	0	Muy frecuente
Creatinina elevada en sangre	29 (10,2)	4 (1,4)	5 (1,8)	0	Muy frecuente
γ-glutamilttransferasa elevada	27 (9,5)	20 (7,0)	11 (3,9)	14 (4,9)	Frecuente
Alanina- aminotransferasa elevada	23 (8,1)	16 (5,6)	7 (2,5)	6 (2,1)	Frecuente
Lipasa elevada	18 (6,3)	11 (3,8)	14 (4,9)	10 (3,5)	Frecuente
Hemoglobina glucosilada elevada	9 (3,2)	0	0	0	Frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición					
Hiper glucemia	184 (64,8)	29 (10,1)	105 (37,0)	2 (0,7)	Muy frecuente
Apetito disminuido	101 (35,6)	30 (10,5)	2 (0,7)	1 (0,3)	Muy frecuente

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Reacciones adversas	Piqray + fulvestrant N = 284 n (%) Todos los grados	Placebo + fulvestrant N = 287 n (%) Todos los grados	Piqray + fulvestrant N = 284 n (%) Grado 3 o 4	Placebo + fulvestran t N = 287 n (%) Grado 3 o 4	Categoría de frecuencia para Piqray + fulvestrant Todos los grados
Hipopotasemia	28 (9,9)	5 (1,7)	12 (4,2)	1 (0,3)	Frecuente
Hipocalcemia	12 (4,2)	4 (1,4)	3 (1,1)	1 (0,3)	Frecuente
Deshidratación	10 (3,5)	4 (1,4)	1 (0,4)	3 (1,0)	Frecuente
Cetoacidosis ⁷	2 (0,7)	0	2 (0,7)	0	Infrecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo					
Espasmos musculares	19 (6,7)	11 (3,8)	0	0	Frecuente
Mialgia	19 (6,7)	8 (2,8)	1 (0,4)	0	Frecuente
Osteonecrosis de la mandíbula	12 (4,2)	4 (1,4)	4 (1,4)	2 (0,7)	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso					
Cefalea	51 (18,0)	38 (13,2)	2 (0,7)	0	Muy frecuente
Disgeusia ⁸	51 (18,0)	10 (3,5)	1 (0,4)	0	Muy frecuente
Trastornos psiquiátricos					
Insomnio	21 (7,4)	12 (4,2)	0	0	Frecuente
Trastornos renales y urinarios					
Lesión renal aguda	15 (5,3)	2 (0,7)	5 (1,8)	1 (0,3)	Frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos					
Neumonitis ⁹	5 (1,8)	1 (0,3)	1 (0,4)	1 (0,3)	Frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo					
Erupción ¹⁰	147 (51,8)	21 (7,3)	56 (19,7)	1 (0,3)	Muy frecuente
Alopecia	56 (19,7)	7 (2,4)	0	0	Muy frecuente
Prurito	52 (18,3)	17 (5,9)	2 (0,7)	0	Muy frecuente
Piel seca ¹¹	51 (18,0)	11 (3,8)	1 (0,4)	0	Muy frecuente
Eritema ¹²	17 (6,0)	2 (0,7)	2 (0,7)	0	Frecuente

ACTA NO. 09 DE 2022 SEMINARIO
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Reacciones adversas	Piqray + fulvestrant N = 284 n (%) Todos los grados	Placebo + fulvestrant N = 287 n (%) Todos los grados	Piqray + fulvestrant N = 284 n (%) Grado 3 o 4	Placebo + fulvestran t N = 287 n (%) Grado 3 o 4	Categoría de frecuencia para Piqray + fulvestrant Todos los grados
Dermatitis ¹³	10 (3,5)	3 (1,0)	2 (0,7)	0	Frecuente
Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	5 (1,8)	1 (0,3)	0	0	Frecuente
Eritema multiforme	3 (1,1)	0	2 (0,7)	0	Frecuente
Síndrome de Stevens- Johnson	1 (0,4)	0	1 (0,4)	0	Infrecuente
Trastornos vasculares					
Hipertensión	24 (8,5)	15 (5,2)	13 (4,6)	9 (3,1)	Frecuente
Linfoedema	15 (5,3)	6 (2,1)	0	0	Frecuente
¹ Estomatitis: también incluye úlcera aftosa y ulceración de la boca. ² Fatiga (cansancio): también incluye astenia. ³ Sequedad de mucosa: también incluye boca seca, sequedad vulvovaginal. ⁴ Edema: también incluye hinchazón facial, edema facial, edema palpebral. ⁵ Hipersensibilidad: también incluye dermatitis alérgica. ⁶ Infección del tracto urinario: también incluye un único caso de urosepsis. ⁷ Cetoacidosis: también incluye cetoacidosis diabética (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES). ⁸ Disgeusia: también incluye ageusia, hipogeusia. ⁹ Neumonitis: también incluye enfermedad pulmonar intersticial. ¹⁰ Erupción: también incluye erupción maculopapular, erupción macular, erupción generalizada, erupción papular, erupción pruriginosa. ¹¹ Piel seca: también incluye fisuras de la piel, xerosis, xeroderma. ¹² Eritema: también incluye eritema generalizado. ¹³ Dermatitis: también incluye dermatitis acneiforme.					

Tabla 7: Anomalías en pruebas de laboratorio observadas en el estudio clínico de fase III

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Anomalías en pruebas de laboratorio	Piqray + fulvestrant N = 284 n (%) Todos los grados	Placebo + fulvestrant N = 287 n (%) Todos los grados	Piqray + fulvestrant N = 284 n (%) Grado 3 o 4	Placebo + fulvestrant N = 287 n (%) Grado 3 o 4	Categoría de frecuencia para Piqray + fulvestrant Todos los grados
Parámetros hematológicos					
Recuento disminuido de linfocitos	147 (51,8)	116 (40,4)	23 (8,1)	13 (4,5)	Muy frecuente
Hemoglobina disminuida	118 (41,5)	83 (28,9)	12 (4,2)	3 (1,0)	Muy frecuente
Tiempo de tromboplastina parcial activada prolongado	60 (21,1)	45 (15,7)	2 (0,7)	1 (0,3)	Muy frecuente
Recuento disminuido de plaquetas	39 (13,7)	17 (5,9)	3 (1,1)	0	Muy frecuente
Parámetros bioquímicos					
Glucosa plasmática elevada	223 (78,5)	99 (34,5)	110 (38,7)	3 (1,0)	Muy frecuente
Creatinina elevada	190 (66,9)	71 (24,7)	8 (2,8)	2 (0,7)	Muy frecuente
γ-glutamilttransferasa elevada	148 (52,1)	127 (44,3)	30 (10,6)	29 (10,1)	Muy frecuente
Alanina-aminotransferasa elevada	124 (43,7)	99 (34,5)	10 (3,5)	7 (2,4)	Muy frecuente
Lipasa elevada	119 (41,9)	73 (25,4)	19 (6,7)	17 (5,9)	Muy frecuente
Calcio corregido disminuido	76 (26,8)	57 (19,9)	6 (2,1)	4 (1,4)	Muy frecuente
Glucosa plasmática disminuida	73 (25,7)	40 (13,9)	1 (0,4)	0	Muy frecuente
Albúmina disminuida	39 (13,7)	22 (7,7)	0	0	Muy frecuente
Potasio disminuido	39 (13,7)	8 (2,8)	16 (5,6)	2 (0,7)	Muy frecuente
Magnesio disminuido	31 (10,9)	12 (4,2)	1 (0,4)	0	Muy frecuente

Reacciones adversas de notificaciones espontáneas y casos publicados (de frecuencia desconocida)

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121
www.invima.gov.co





Desde la comercialización de Piqray, se han notificado las siguientes reacciones adversas a través de notificaciones espontáneas y casos publicados. Dado que estas reacciones se notifican de forma voluntaria a partir de una población de tamaño incierto, no es posible estimar de forma confiable su frecuencia y, por ello, se considera desconocida.

Tabla 8: Reacciones adversas de notificaciones espontáneas y casos publicados (de frecuencia desconocida)

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Síndrome hiperglucémico hiperosmolar no cetósico (SHHNC)

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)

Descripción de RA específicas y recomendaciones de tratamiento, cuando corresponda

Hiperglucemia

En el estudio clínico de fase III, se notificó hiperglucemia (GPA >160 mg/dl) en 184 (64,8%) pacientes. Un evento de hiperglucemia se resolvió a grado ≤ 1 (GPA < 160 mg/dl) en 166 (88,8%) de las 187 pacientes. En el grupo de Piqray más fulvestrant, se notificaron interrupciones y ajustes de la dosis debido a eventos de hiperglucemia en el 26,8% y 28,9% de las pacientes, respectivamente. En 19 (6,7%) pacientes se notificaron EA de hiperglucemia que provocaron la suspensión permanente de Piqray y/o de fulvestrant.

Erupción

En el estudio clínico de fase III, se notificaron EA de erupción (que incluyeron erupción maculopapular, erupción macular, erupción generalizada, erupción papular, erupción pruriginosa, dermatitis y dermatitis acneiforme) en 153 (53,9%) pacientes. En algunos casos, la erupción puede estar acompañada de prurito y piel seca. En la mayoría de los casos la erupción fue leve o moderada (grado 1 o 2) y respondió al tratamiento. Se notificaron eventos de erupción de grado 2 y 3 en el 13,7% y el 20,1% de las pacientes, respectivamente. No se notificó ninguna erupción de grado 4. En las pacientes que presentaron erupción de grado 2 o 3, la mediana del tiempo transcurrido hasta la primera manifestación de erupción de grado 2 o 3 fue de 12 días (intervalo: 2 a 220 días). Se notificaron interrupciones y ajustes de la dosis debidos a erupción en el 21,8% y 9,2% de las pacientes, respectivamente, en el grupo de Piqray más fulvestrant.

Debe iniciarse un tratamiento tópico con corticoesteroides ante los primeros signos de erupción, y en los casos moderados o severos debe considerarse el uso de corticoesteroides orales. Además, se recomienda el uso de antihistamínicos para tratar los síntomas asociados a la erupción. En el estudio clínico de fase III, el 73,9% (113/153) de

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



las pacientes que presentaron erupción comunicaron el uso de por lo menos un corticoesteroide tópico, y el 67,3% (103/153), el uso de por lo menos un antihistamínico oral. El 23% (66/284) de las pacientes recibieron corticoesteroides sistémicos por algún EA de erupción. De las pacientes que recibieron corticoesteroides sistémicos, el 55% (36/66) recibieron corticoides orales contra la erupción. En la mayoría de las pacientes (141/153 [92%]), se resolvió por lo menos un evento de erupción. En 12 pacientes (4,2%) se suspendió de forma permanente el tratamiento con Piqray y/o con fulvestrant debido a los EA de erupción.

Un subgrupo de 86 pacientes recibió tratamiento contra las erupciones, como antihistamínicos, antes de la aparición de erupción. En estas pacientes, los casos de erupción notificados fueron menos frecuentes que en la población general, por ejemplo: erupción de cualquier grado (26,7% frente a 53,9%), erupción de grado 3 (11,6% frente a 20,1%) y erupción que provocó la suspensión permanente de Piqray (3,5% frente a 4,2%). Por consiguiente, en el momento de iniciar el tratamiento con Piqray cabe la posibilidad de administrar antihistamínicos como medida profiláctica. La severidad de la erupción determinará si hay que interrumpir la administración, reducir la dosis o suspender de forma definitiva el tratamiento con Piqray, según se describe en la Tabla 3 Modificación de la dosis y procedimiento en caso de erupción.

Toxicidad gastrointestinal (náuseas, diarrea, vómitos)

En el estudio de fase III, se notificó diarrea, náuseas y vómitos (véase la Tabla 6 Reacciones adversas) en el 57,7%, 44,7% y 27,1% de las pacientes, respectivamente, y estos EA causaron la suspensión permanente de Piqray y/o de fulvestrant en 8 (2,8%), 5 (1,8%) y 3 (1,1%) de las pacientes, respectivamente.

Se notificaron eventos de diarrea de hasta grado 2 y 3 en el 18,3% y 6,7% de las pacientes respectivamente. No se notificó ningún caso de diarrea de grado 4 en el estudio clínico de fase III. En las pacientes que presentaron diarrea de grado ≥ 2 , la mediana del tiempo transcurrido hasta la manifestación de la diarrea de grado ≥ 2 fue de 46 días (intervalo: 1 - 442 días).

Durante el tratamiento con Piqray se notificaron casos de diarrea severa con consecuencias clínicas como deshidratación y lesión renal aguda, que se resolvieron con la intervención adecuada (véase la Tabla 6 Reacciones adversas). El tratamiento de las pacientes debe basarse en las normas asistenciales locales de atención médica, por lo que respecta a la vigilancia del equilibrio hidroelectrolítico, la administración de medicamentos antieméticos y antidiarreicos y/o rehidratación y la administración de suplementos electrolíticos, según esté indicado desde el punto de vista clínico. En el estudio clínico de fase III, se utilizaron medicamentos antieméticos (p. ej., ondansetrón) y antidiarreicos (p. ej., loperamida) en 27/149 (18,1%) y 104/164 (63,4%) pacientes para el control de los síntomas.

Acta No. 09 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Osteonecrosis de la mandíbula (ONM)

En el estudio clínico de fase III, se notificó ONM en el 4,2% (12/284) de las pacientes del grupo de Piqray más fulvestrant, en comparación con el 1,4% (4/287) de las pacientes del grupo del placebo más fulvestrant. Todas las pacientes que presentaron ONM recibieron también bisfosfonatos con anterioridad o simultáneamente (p. ej., ácido zoledrónico) o inhibidores del ligando del receptor RANK (p. ej., denosumab). Por lo tanto, en las pacientes que reciben Piqray y bisfosfonatos o inhibidores del ligando del RANK no se puede descartar un riesgo más elevado de sufrir ONM.

Interacciones:

El alpelisib se elimina principalmente por hidrólisis extrahepática (45%), mediada por varias enzimas (esterasas, amidasas, colinesterasa), y por vía hepatobiliar y secreción intestinal (40%). La contribución general de la CYP3A4 al metabolismo y depuración global del alpelisib en el ser humano es baja ($\leq 15\%$) y, por lo tanto, Piqray puede administrarse sin ningún ajuste de la dosis junto con medicamentos inhibidores o inductores de la CYP3A4.

Medicamentos que pueden aumentar la concentración plasmática de alpelisib

Inhibidores de la BCRP

El alpelisib es un sustrato sensible de la BCRP (proteína de resistencia farmacológica en el cáncer de mama) in vitro, un transportador que se expresa principalmente en el hígado, en el intestino y en la barrera hematoencefálica. La absorción del alpelisib no se verá afectada por la inhibición de la BCRP debido a la saturación del transportador en el intestino. Sin embargo, debido a que la BCRP participa en la secreción hepatobiliar y la secreción intestinal del alpelisib, se recomienda actuar con precaución cuando se administre Piqray junto con un inhibidor de la BCRP (p. ej., eltrombopag, lapatinib, pantoprazol), ya que la inhibición de la BCRP en el hígado y el intestino, después de la absorción, puede provocar un aumento de la exposición sistémica a Piqray.

Medicamentos cuya concentración plasmática puede ser alterada por el alpelisib

Sustratos de la CYP3A4

No es necesario ajustar la dosis cuando se administra Piqray junto con sustratos de la CYP3A4 (p. ej., everólimus, midazolam).

Se recomienda precaución cuando se utilice Piqray en combinación con sustratos de la CYP3A4 que posean además un posible efecto cronodependiente inhibidor e inductor de la CYP3A4 que afecte su propio metabolismo (p. ej., rifampicina, ribociclib, encorafenib). Las simulaciones con modelos farmacocinéticos fisiológicos indican que la exposición sistémica

Acta No. 09 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



a tales autoinhibidores y autoinductores de la CYP3A4 puede disminuir y aumentar, respectivamente, con la coadministración de Piqray.

Sustratos de la CYP2C9 que tienen margen terapéutico estrecho

Las evaluaciones in vitro indicaron que la actividad farmacológica puede verse reducida por los efectos inductores del alpelisib sobre la CYP2C9. A partir de datos obtenidos en modelos farmacocinéticos fisiológicos con un sustrato sensible de la CYP2C9, la warfarina, tras la coadministración de alpelisib (300 mg una vez al día durante 20 días) se estimó que los cocientes del área bajo la curva de concentraciones plasmáticas en función del tiempo (AUC) y de la concentración plasmática máxima (C_{máx}) de la Warfarina eran de 0,91 y 0,99, respectivamente, lo que indica que el efecto inductor del alpelisib sobre la CYP2C9 es débil o nulo. No es necesario ajustar la dosis cuando se administra Piqray junto con sustratos de la CYP2C9 cuyo margen terapéutico es estrecho (p. ej., warfarina). No obstante, se recomienda actuar con precaución puesto que no hay datos clínicos.

Sustratos sensibles de la CYP2B6 que tienen margen terapéutico estrecho

A partir de la evaluación con modelos farmacocinéticos mecanísticos estáticos con sustratos sensibles de la CYP2B6, como el bupropión, puede esperarse una exposición hasta tres veces menor si se coadministra con alpelisib según la evaluación in vitro; no se han realizado estudios clínicos. Los sustratos sensibles de la CYP2B6 (p. ej., bupropión) o los sustratos de la CYP2B6 con estrecho margen terapéutico deben utilizarse con precaución en combinación con Piqray, ya que Piqray puede reducir la actividad clínica de esos medicamentos.

Interacciones del fármaco con alimentos

En sujetos sanos, la administración conjunta de alpelisib con alimentos aumentó el AUC del alpelisib en un 77%. Por consiguiente, Piqray debe tomarse inmediatamente después de una comida, aproximadamente a la misma hora todos los días.

Anticonceptivos hormonales

No se sabe en la actualidad si el alpelisib puede menoscabar la eficacia de los anticonceptivos hormonales de acción sistémica.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento con Piqray debe instaurarlo un médico con experiencia en el uso de tratamientos antineoplásicos.

Acta No. 09 de 2022 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Posología

Población destinataria general

La selección de pacientes con cáncer de mama avanzado RH+ y HER2- para el tratamiento con Piqray debe realizarse en función de la presencia de mutación en la PIK3CA en muestras tumorales o plasmáticas, determinada con una prueba validada. Si no se detecta mutación en la muestra de plasma, se analizará la muestra de tejido tumoral, si la hay.

En el estudio clínico de fase III no se constató un beneficio terapéutico en pacientes sin mutaciones en PIK3CA.

La dosis recomendada de Piqray es de 300 mg (dos comprimidos recubiertos de 150 mg) administrados por vía oral una vez al día sin interrupción. Piqray debe tomarse inmediatamente después de una comida, aproximadamente a la misma hora todos los días. La dosis diaria máxima recomendada de Piqray es de 300 mg. Si se omite una dosis de Piqray, esta puede tomarse lo antes posible tras la ingestión de alimentos mientras no hayan transcurrido más de 9 horas desde el momento en que hubiera debido tomarse. Si hubieran transcurrido más de 9 horas, hay que omitir la dosis de ese día y tomar Piqray al día siguiente en el horario habitual. Si la paciente vomita después de tomar la dosis de Piqray, no deberá tomar una dosis adicional ese día, sino que reanudará el esquema posológico usual al día siguiente en el horario habitual.

La dosis recomendada de fulvestrant, cuando se administre con Piqray, es de 500 mg por vía intramuscular los días 1, 15 y 29, y luego una vez al mes. Consulte la información completa para la prescripción de fulvestrant.

El tratamiento debe continuar mientras se observe un beneficio clínico o hasta la aparición de toxicidad inaceptable. Para mejorar la tolerabilidad podría ser necesario modificar la posología.

Modificaciones posológicas

La dosis diaria recomendada de Piqray es de 300 mg. Si se producen reacciones adversas severas o intolerables, es posible que haya que interrumpir temporalmente la administración, reducir la dosis o suspender definitivamente el tratamiento con Piqray. Si fuera necesario reducir la dosis, en la Tabla 1 se resumen las directrices relativas a las modificaciones posológicas recomendadas ante la presencia de reacciones adversas (RA). Se recomiendan dos reducciones de la dosis como máximo, tras lo cual el tratamiento con Piqray se deberá suspender de forma definitiva. La reducción de la dosis debe basarse en la peor toxicidad precedente.

Acta No. 09 de 2022 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Tabla 1 Directrices recomendadas para la reducción de la dosis ante la presencia de reacciones adversas a Piqray

Nivel de dosis de Piqray	Dosis y esquema de administración	Cantidad de comprimidos y concentración
Dosis inicial	300 mg/d, sin interrupción	2 comprimidos de 150 mg
Primera reducción de la dosis	250 mg/d, sin interrupción	1 comprimido de 200 mg y 1 comprimido de 50 mg
Segunda reducción de la dosis	200 mg/d, sin interrupción	1 comprimido de 200 mg
¹ En caso de pancreatitis se permite una sola reducción de la dosis.		

En las Tablas 2, 3 y 5 se resumen las recomendaciones relativas a la interrupción temporal de la administración, la reducción de la dosis o la suspensión definitiva del tratamiento con Piqray frente a RA específicas. El plan de tratamiento con Piqray en cada paciente se basará en el criterio clínico del médico responsable, quien deberá evaluar los riesgos y beneficios del tratamiento en cada caso específico y confirmar, si fuera necesario, los valores de los análisis bioquímicos.

Hiperglucemia

Se debe pensar en la posibilidad de interconsulta con un profesional sanitario con experiencia en el tratamiento de la hiperglucemia y se deben recomendar cambios en el estilo de vida según las pautas locales (p. ej., de la American Diabetes Association [ADA]) brindando asesoramiento en materia de ejercicio y alimentación (p. ej., comidas pequeñas y frecuentes, pocos carbohidratos, mucha fibra, poca ingestión de alimentos procesados, tres comidas con una composición equilibrada de macronutrientes y dos refrigerios pequeños optativos en vez de una gran comida).

Deben determinarse los valores de glucosa plasmática en ayunas, de la hemoglobina glucosilada (HbA1c) o de ambas antes de iniciar el tratamiento con Piqray. En pacientes con concentraciones anormales de glucosa en el intervalo de valores de prediabetes o diabetes, debe corregirse la concentración de glucosa antes de iniciar el tratamiento con Piqray, y debe hacerse un seguimiento riguroso de dichas pacientes para permitir la detección temprana y el tratamiento inmediato de la hiperglucemia.

Después de iniciar el tratamiento con Piqray, debe vigilarse la glucosa en ayunas (GA, en plasma o sangre) por lo menos una vez por semana durante las primeras 2 semanas, y posteriormente cada 4 semanas y cuando esté clínicamente indicado. La HbA1c debe vigilarse cada 3 meses según lo indique la situación clínica.

Si la paciente presenta hiperglucemia después de iniciar el tratamiento con Piqray, debe vigilarse la GA según esté indicado clínicamente, y al menos dos veces por semana hasta



que la GA disminuya a ≤ 160 mg/dl. Durante el tratamiento con la medicación antidiabética, se debe continuar vigilando la GA al menos una vez por semana durante 8 semanas, y posteriormente cada 2 semanas y según esté clínicamente indicado.

Tabla 2 Modificación de la dosis y procedimiento en caso de hiperglucemia

Glucosa en ayunas (GA) ²	Recomendación
Las modificaciones posológicas y el tratamiento deben basarse únicamente en los valores de GA (plasmáticos o sanguíneos).	
>LSN - 160 mg/dl o >LSN - 8,9 mmol/l	No es necesario ajustar la dosis de Piqray. Iniciar o intensificar el tratamiento con antidiabéticos orales ² .
>160 a 250 mg/dl o >8,9 a 13,9 mmol/l	No es necesario ajustar la dosis de Piqray. Iniciar o intensificar el tratamiento con antidiabéticos orales ² .

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Glucosa en ayunas (GA) ²	Recomendación
Las modificaciones posológicas y el tratamiento deben basarse únicamente en los valores de GA (plasmáticos o sanguíneos).	
	Si la GA no disminuye a ≤ 160 mg/dl u 8,9 mmol/l en el plazo de 21 días con el tratamiento antidiabético oral que corresponda ^{2,3} , reducir la dosis de Piqray en un nivel de dosis y seguir las recomendaciones específicas según el valor de la GA.
>250 a 500 mg/dl o >13,9 a 27,8 mmol/l	Interrumpir temporalmente la administración de Piqray. Iniciar o intensificar el tratamiento con antidiabéticos orales² y pensar en la posibilidad de administrar otros antidiabéticos (p. ej., insulina³) durante 1 a 2 días hasta la resolución de la hiperglucemia, según esté clínicamente indicado. Administrar hidratación intravenosa y pensar en la posibilidad de administrar el tratamiento pertinente (p. ej., corrección del desequilibrio hidroelectrolítico, de la cetoacidosis o de la hiperosmolaridad). Si la GA disminuye a ≤ 160 mg/dl u 8,9 mmol/l en el plazo de 3 a 5 días con el tratamiento antidiabético que corresponda, reanudar la administración de Piqray en el nivel de dosis inmediato inferior. Si la GA no disminuye a ≤ 160 mg/dl u 8,9 mmol/l en el plazo de 3 a 5 días con el tratamiento antidiabético que corresponda, se recomienda la interconsulta con un médico experto en el tratamiento de la hiperglucemia. Si la GA no disminuye a ≤ 160 mg/dl u 8,9 mmol/l en el plazo de 21 días con el tratamiento antidiabético que corresponda^{2,3}, se debe suspender definitivamente el tratamiento con Piqray.
>500 mg/dl o $\geq 27,8$ mmol/l	Interrumpir temporalmente la administración de Piqray. Iniciar o intensificar el tratamiento antidiabético que corresponda^{2,3} (administrar hidratación intravenosa y pensar en la posibilidad de administrar el tratamiento pertinente [p. ej., corrección del desequilibrio hidroelectrolítico, de la cetoacidosis o de la hiperosmolaridad]); reevaluar a las 24 horas y cuando esté clínicamente indicado. Si la GA disminuye a ≤ 500 mg/dl o $\leq 27,8$ mmol/l, seguir las recomendaciones específicas para el valor de GA de < 500 mg/dl. Si se confirma un valor de GA > 500 mg/dl o $\geq 27,8$ mmol/l, suspender definitivamente el tratamiento con Piqray.
¹ Los valores de glucosa en ayunas son una indicación del grado de hiperglucemia según la versión 4.03 de los CTCAE. CTCAE: criterios terminológicos comunes para la clasificación de eventos adversos. ² Deberá iniciarse la administración de los medicamentos antidiabéticos que correspondan, tales como metformina, inhibidores del SGLT2 o insulinosensibilizantes (como las tiazolidinonas o los inhibidores de la dipeptidil-peptidasa-4) y se deberá revisar tanto su información para la prescripción para consultar las recomendaciones acerca de las dosis y los ajustes de la dosis, como las directrices locales para el tratamiento de la diabetes. En el estudio clínico de fase III se recomendó la administración de metformina con la siguiente orientación: Se debe iniciar la administración de metformina en dosis de 500 mg una vez al día. Según la tolerabilidad, dicha dosis se podrá aumentar a 500 mg dos veces al día y luego a 500 mg con el desayuno y 1000 mg con la cena, con un aumento adicional a 1000 mg dos veces al día si fuera necesario (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES). ³ Como se recomendó en el estudio clínico de fase III, se puede usar insulina durante 1 a 2 días hasta la resolución de la hiperglucemia. Sin embargo, puede que esto no sea necesario en la mayoría de los casos de hiperglucemia causados por el alpelisib, dada la corta vida media del alpelisib y la previsible normalización de la concentración de glucosa tras la interrupción de Piqray.	

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Erupción

Al iniciar el tratamiento con Piqray cabe la posibilidad de administrar antihistamínicos orales con fines profilácticos. La severidad de la erupción determinará si hay que interrumpir temporalmente la administración, reducir la dosis o suspender de forma definitiva el tratamiento con Piqray, tal como se describe en la Tabla 3.

Tabla 3 Modificación de la dosis y procedimiento en caso de erupción

Grado	Recomendación
Todos los grados	Siempre se debe pensar en la posibilidad de interconsulta con un dermatólogo.
Grado 1 (<10% de la superficie corporal [SC] con toxicidad cutánea activa)	No es necesario ajustar la dosis de Piqray. Iniciar un tratamiento tópico con corticoesteroides. Pensar en la posibilidad de añadir un tratamiento antihistamínico oral para aliviar los síntomas. Si la erupción activa no mejora en el plazo de 28 días con el tratamiento que corresponda, agregar una dosis baja de corticoesteroides sistémicos.
Grado 2 (10% a 30% de la SC con toxicidad cutánea activa)	No es necesario ajustar la dosis de Piqray. Iniciar o intensificar el tratamiento con corticoesteroides tópicos y antihistamínicos orales. Sopesar las ventajas de un tratamiento con dosis bajas de corticoesteroides sistémicos. Si la erupción mejora a grado ≤ 1 en el plazo de 10 días, puede suspenderse la administración de corticoesteroides sistémicos.
Grado 3 (p. ej., erupción severa que no responde al tratamiento médico). (>30% de la SC con toxicidad cutánea activa)	Interrumpir la administración de Piqray hasta que la erupción mejore a grado ≤ 1 . Iniciar o intensificar el tratamiento con corticoesteroides tópicos o sistémicos, y antihistamínicos. Una vez que la erupción mejore a grado ≤ 1 , reanudar la administración de Piqray en el nivel de dosis inmediato inferior.
Grado 4 (p. ej., dermatosis severas de tipo ampoloso, vesicante o exfoliativo). (cualquier % de SC asociado a sobreinfección extensa, con indicación de antibióticos intravenosos; consecuencias potencialmente mortales)	Suspender permanentemente la administración de Piqray.
¹ Clasificación según la versión 5.0 de los CTCAE.	

Tabla 4 Modificación de la dosis y procedimiento en caso de diarrea

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Grado ¹	Recomendación
Grado 1	No es necesario ajustar la dosis de Piqray. Iniciar el tratamiento médico que corresponda y mantener a la paciente bajo observación según esté clínicamente indicado.
Grado 2	Interrumpir la administración de Piqray hasta que haya una mejoría a grado ≤ 1 , y luego reanudar la administración en el mismo nivel de dosis. Si la diarrea reaparece como grado ≥ 2 , interrumpir la administración de Piqray hasta que haya una mejoría a grado ≤ 1 , y luego reanudar la administración en el nivel de dosis inmediato inferior. Iniciar o intensificar el tratamiento médico que corresponda y mantener a la paciente bajo observación según esté clínicamente indicado.
Grado 3 ²	Interrumpir la administración de Piqray hasta que haya una mejoría a grado ≤ 1 , y luego reanudar la administración en el nivel de dosis inmediato inferior. Iniciar o intensificar el tratamiento médico que corresponda y mantener a la paciente bajo observación según esté clínicamente indicado.
Grado 4 ²	Suspender permanentemente la administración de Piqray.

¹ Clasificación según la versión 5.0 de los CTCAE.

² El tratamiento de las pacientes también debe basarse en las normas asistenciales locales, por lo que respecta a la vigilancia del equilibrio hidroelectrolítico, la administración de medicamentos antieméticos y antidiarreicos y/o rehidratación y la administración de suplementos electrolíticos, según esté indicado desde el punto de vista clínico.

Otras reacciones adversas

Tabla 5 Modificación de la dosis y procedimiento en caso de otras reacciones adversas (excepto hiperglucemia, erupción y diarrea)

Grado	Recomendación
Grado 1 o 2	No es necesario ajustar la dosis de Piqray. Iniciar el tratamiento médico que corresponda y mantener a la paciente bajo observación según esté clínicamente indicado ^{2,3} .
Grado 3	Interrumpir la administración de Piqray hasta que haya una mejoría a grado ≤ 1 , y luego reanudar la administración en el nivel de dosis inmediato inferior ² .
Grado 4	Suspender permanentemente la administración de Piqray.
¹ Clasificación según la versión 5.0 de los CTCAE. ² Para pancreatitis de grado 2 y 3, interrumpir la administración de Piqray hasta que haya una mejoría a grado ≤ 1 y reanudar la administración en el nivel de dosis inmediato inferior. Se permite solamente una reducción de la dosis. Si la toxicidad reaparece, suspender de forma definitiva el tratamiento con Piqray. ³ Para la elevación de la bilirrubina total de grado 2, interrumpir la administración de Piqray hasta que haya una mejoría a grado ≤ 1 y reanudar la administración con la misma dosis si se observa una mejoría en ≤ 14 días, o bien reanudar la administración en el nivel de dosis inmediato inferior si hay una mejoría en >14 días.	

Consulte la información completa para la prescripción del fulvestrant, donde figuran directrices para modificar la dosis en caso de toxicidad y otros datos de interés sobre la seguridad del producto.

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121
www.invima.gov.co





Poblaciones especiales

Disfunción renal

Según el análisis farmacocinético poblacional, no es necesario ajustar la dosis en pacientes con disfunción renal leve o moderada. Se recomienda precaución en pacientes con disfunción renal severa, dada la falta de experiencia de uso de Piqray en esta población.

Disfunción hepática

Según los resultados de un estudio de disfunción hepática en sujetos no oncológicos con disfunción hepática, no es preciso ajustar la dosis en pacientes con disfunción hepática leve, moderada o severa (clase A, B o C de Child-Pugh, respectivamente).

Consulte la información completa para la prescripción del fulvestrant para modificar la dosis en caso de disfunción hepática.

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

No se han establecido la seguridad ni la eficacia de Piqray en pacientes pediátricos.

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

No es preciso ajustar la posología en pacientes mayores de 65 años.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021014800 emitido mediante Acta No. 12 de 2021 numeral 3.1.1.3 SEMNNIMB, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto versión Ref. No. 2020-PSB/GLC-1146-s de fecha de distribución el 23 de noviembre de 2020 allegado mediante radicado No. 20211057140
- Información para prescribir versión Ref. No. 2020-PSB/GLC-1146-s de fecha de distribución el 23 de noviembre de 2020 allegada mediante radicado No. 20211057140
- Declaración Sucinta: Ref. No. 2020-PSB/GLC-1146-s de fecha de distribución el 23 de noviembre de 2020 allegada mediante radicado No. 20211057140

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y teniendo en cuenta que el interesado no presentó respuesta satisfactoria al concepto del Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB numeral 3.1.1.3, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar la evaluación farmacológica de Alpelisib en la indicación “...en combinación con Fulvestrant para el tratamiento de mujeres postmenopáusicas, y hombres adultos, con cáncer de mama avanzado o metastásico con positividad de receptores hormonales (RH) y negatividad de receptores 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) y mutación PIK3CA después de progresión de la enfermedad a un régimen de tratamiento que incluyó terapia endocrina”, dado que si bien en el estudio pivotal SOLAR-1 se encontraron datos favorables en sobrevida libre de progresión en los pacientes con la mutación PIK3CA, el estudio no tuvo poder para demostrar diferencias en sobrevida global, se trata de un análisis de subgrupo. Si bien se observa una tendencia a un modesto efecto en sobrevida global, esta se acompaña de frecuentes eventos adversos que conducen a la suspensión del tratamiento en una proporción importante de pacientes. Adicionalmente, tampoco se evidencia mejoras en la calidad de vida.

3.1.1.2. ZEPOSIA® OZANIMOD 0.46 MG CÁPSULA DURA

Expediente : 20196820
Radicado : 20201258800 / 20211230648
Fecha : 02/11/2021
Interesado : Bristol Myers Squibb De Colombia S.A.

Composición:

Cada cápsula dura contiene 0.50 mg de Ozanimod (como clorhidrato) equivalente a 0.46 mg de Ozanimod base

Indicaciones:

ZEPOSIA está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con esclerosis múltiple remitenterecurrente con enfermedad activa, definida conforme a las características clínicas o de estudios por imágenes.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Estado de inmunodeficiencia.

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Pacientes que en los últimos 6 meses han presentado infarto de miocardio (IM), angina inestable, ictus, ataque isquémico transitorio (AIT), insuficiencia cardiaca descompensada que requiere hospitalización o insuficiencia cardiaca de clase III/IV según la Asociación de Cardiología de Nueva York (NYHA, por sus siglas en inglés).

Pacientes con antecedentes o presencia de bloqueo auriculoventricular (AV) de segundo grado de tipo II o bloqueo AV de tercer grado o síndrome de disfunción sinusal a menos que el paciente tenga un marcapasos operativo. Infecciones activas graves, infecciones activas crónicas como hepatitis y tuberculosis.

Neoplasias malignas activas.

Insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh).

Durante el embarazo y en mujeres en edad fértil que no utilicen un método anticonceptivo eficaz.

Precauciones y advertencias:

Infecciones

Riesgo de infecciones

ZEPOSIA provoca una disminución media en el recuento de linfocitos de sangre periférica al 45% del valor basal debido al secuestro reversible de linfocitos en los tejidos linfoides. Por lo tanto, ZEPOSIA puede aumentar la susceptibilidad a las infecciones, algunas de naturaleza grave. Se han producido infecciones mortales raras y potencialmente mortales en pacientes que reciben ZEPOSIA.

Obtener un hemograma completo (CBC) reciente (es decir, dentro de los 6 meses o después de la discontinuación del tratamiento previo para la esclerosis múltiple), incluyendo recuento de linfocitos, antes de iniciar tratamiento con ZEPOSIA.

Retrasar el inicio de ZEPOSIA en pacientes con una infección activa hasta que se resuelva la infección.

En el Estudio 1 y el Estudio 2, la tasa global de infecciones y la tasa de infecciones graves en pacientes tratados con ZEPOSIA fue similar a la de los pacientes que recibieron interferón (IFN) beta-1a (35% versus 34% y 1% versus 0.8%, respectivamente). ZEPOSIA aumentó el riesgo de infecciones virales del tracto respiratorio superior, infecciones del tracto urinario y herpes zóster.

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La proporción de pacientes que experimentaron recuentos de linfocitos inferiores a $0.2 \times 10^9/L$ fue del 3.3%. Por lo general, estos valores volvieron a ser superiores a $0.2 \times 10^9/L$ mientras los pacientes permanecían en tratamiento con ZEPOSIA. Después de discontinuar ZEPOSIA 0.92 mg, la mediana del tiempo para que los linfocitos de sangre periférica regresaran al rango normal fue de 30 días, con aproximadamente el 90% de los pacientes en el rango normal dentro de los 3 meses.

Considere la interrupción del tratamiento con ZEPOSIA si el paciente desarrolla una infección grave.

Debido a que la eliminación de ZEPOSIA después de la discontinuación puede tardar hasta 3 meses, continúe monitoreando a los pacientes por infecciones durante este período.

Infección por virus herpes

En el Estudio 1 y el Estudio 2, se reportó herpes zóster como reacción adversa en el 0.6% de los pacientes tratados con ZEPOSIA 0.92 mg y en el 0.2% de los pacientes que recibieron IFN beta-1a. Se han notificado casos de encefalitis por herpes simplex y meningitis por varicella zóster con moduladores del receptor de esfingosina 1-fosfato (S1P). Los pacientes sin antecedentes de varicela confirmados por un profesional de la salud, o sin documentación de un ciclo completo de vacunación contra el virus de la varicela zóster (VVZ), deben someterse a pruebas de detección de anticuerpos contra VVZ antes de iniciar ZEPOSIA (véase Vacunas a continuación).

Infección criptocócica

Se han notificado casos de meningitis criptocócica (MC) mortal e infecciones criptocócicas diseminadas con moduladores del receptor de S1P. Los médicos deben estar atentos a los síntomas o signos clínicos de MC. Los pacientes con síntomas o signos compatibles con una infección criptocócica deben someterse a una evaluación diagnóstica y un tratamiento rápidos. El tratamiento con ZEPOSIA debe suspenderse hasta que se haya descartado una infección criptocócica. Si se diagnostica MC, se debe iniciar el tratamiento adecuado.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva

La leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML) es una infección viral oportunista del cerebro causada por el virus JC (JCV) que se presenta típicamente en pacientes inmunocomprometidos, y que generalmente conduce a la muerte o discapacidad grave. Los síntomas típicos asociados con la PML son diversos, progresan durante días o semanas, e incluyen debilidad progresiva en un lado del cuerpo o torpeza de las extremidades, alteración de la visión, y cambios en el pensamiento, la memoria y la orientación que conducen a confusión y cambios de personalidad.

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se ha informado PML en pacientes tratados con moduladores del receptor de S1P y otras terapias para la esclerosis múltiple, y se ha asociado con algunos factores de riesgo (por ejemplo, pacientes inmunocomprometidos, politerapia con inmunosupresores). Los médicos deben estar atentos a los síntomas clínicos o hallazgos por resonancia magnética que puedan sugerir PML. Los hallazgos por resonancia magnética pueden ser evidentes antes que los signos o síntomas clínicos. Si se sospecha de PML, se debe suspender el tratamiento con ZEPOSIA hasta que se haya descartado la PML mediante una evaluación diagnóstica adecuada.

Si se confirma la PML, se debe interrumpir el tratamiento con ZEPOSIA.

Tratamiento previo y concomitante con terapias antineoplásicas, inmunosupresoras o inmunomoduladoras

En los estudios clínicos, los pacientes que recibieron ZEPOSIA no debían recibir tratamiento concomitante con terapias antineoplásicas, inmunosupresoras distintas de corticosteroides o inmunomoduladoras utilizadas para el tratamiento de la esclerosis múltiple (EM). Se espera que el uso concomitante de ZEPOSIA con cualquiera de estas terapias aumente el riesgo de inmunosupresión. Las terapias antineoplásicas, inmunomoduladoras o inmunosupresoras (incluidos los corticosteroides) deben coadministrarse con precaución debido al riesgo de efectos aditivos sobre el sistema inmunológico durante dicha terapia. Al pasar de medicamentos inmunosupresores a ZEPOSIA, considere la duración de sus efectos y su modo de acción para evitar efectos inmunosupresores aditivos no deseados.

Vacunas

Los pacientes sin antecedentes de varicela confirmados por un profesional de la salud o sin documentación de un ciclo completo de vacunación contra el VVZ deben someterse a pruebas de detección de anticuerpos contra el VVZ antes de iniciar tratamiento con ZEPOSIA. Se recomienda un ciclo completo de vacunación contra la varicela para pacientes con anticuerpos negativos antes de comenzar el tratamiento con ZEPOSIA, después de lo cual el inicio del tratamiento con ZEPOSIA debe posponerse durante 4 semanas para permitir que se produzca el efecto completo de la vacunación.

No se dispone de datos clínicos sobre la eficacia y la seguridad de las vacunas en pacientes que toman ZEPOSIA. Las vacunas pueden ser menos efectivas si se administran durante el tratamiento con ZEPOSIA.

Si se requieren inmunizaciones con vacunas de virus vivos atenuados, administrar al menos 1 mes antes del inicio de ZEPOSIA. Evite el uso de vacunas de virus vivos atenuados

Acta No. 09 de 2022 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



durante el tratamiento con ZEPOSIA y durante 3 meses después de finalizado dicho tratamiento.

Bradiarritmia y trastornos en la conducción auriculoventricular

Dado que el inicio de ZEPOSIA puede provocar una disminución transitoria de la frecuencia cardíaca y trastornos en la conducción auriculoventricular, se debe utilizar un esquema de titulación ascendente para alcanzar la dosis de mantenimiento de ZEPOSIA.

ZEPOSIA no se estudió en pacientes que tenían:

- Infarto de miocardio, angina inestable, accidente cerebrovascular, ataque isquémico transitorio o insuficiencia cardíaca descompensada que requirió hospitalización en los últimos 6 meses;
- Insuficiencia cardíaca Clase III / IV según la Asociación Cardiológica de Nueva York;
- Trastornos de la conducción o del ritmo cardíaco, incluyendo síndrome del nodo sinusal enfermo, prolongación significativa del intervalo QT ($QTcF > 450$ msec en hombres y > 470 msec en mujeres), factores de riesgo de prolongación del intervalo QT, u otras anormalidades de la conducción o afecciones cardíacas que, en opinión del médico tratante, podrían comprometer la salud del paciente;
- Otras afecciones cardíacas estables preexistentes sin autorización del cardiólogo;
- Apnea del sueño grave no tratada;
- Una frecuencia cardíaca en reposo de menos de 55 latidos por minuto (lpm) en condición basal.

Reducción de la frecuencia cardíaca

El inicio de ZEPOSIA puede causar una disminución transitoria de la frecuencia cardíaca. En el Estudio 1 y el Estudio 2, después de la dosis inicial de ZEPOSIA 0.23 mg, la mayor disminución media desde el valor basal en la frecuencia cardíaca de 1.2 lpm se produjo en la Hora 5 del Día 1, volviendo casi al valor basal en la Hora 6. Con una titulación ascendente continua, el efecto máximo de ozanimod en la frecuencia cardíaca se produjo el Día 8. No está clara la utilidad de realizar un monitoreo cardíaco con la primera dosis al iniciar ZEPOSIA en pacientes con características similares a las estudiadas en los ensayos clínicos de ZEPOSIA. No se observaron frecuencias cardíacas por debajo de 40 lpm. El inicio de ZEPOSIA sin titulación puede causar una mayor disminución de la frecuencia cardíaca.

En el Estudio 1 y el Estudio 2, se notificó bradicardia el día de inicio del tratamiento en el 0.6% de los pacientes tratados con ZEPOSIA en comparación con ningún paciente que recibió IFN beta-1a. Después del Día 1, la incidencia de bradicardia fue del 0.8% en los pacientes tratados con ZEPOSIA en comparación con 0.7% de los pacientes que recibieron IFN beta-1a.

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Trastornos en la conducción auriculoventricular

El inicio de ZEPOSIA puede provocar trastornos transitorios de la conducción auriculoventricular. Con exposiciones a ZEPOSIA superiores a la dosis recomendada sin titulación de dosis, se observaron bloqueos auriculoventriculares tipo 1 de primer y segundo grado en voluntarios sanos; sin embargo, en los Estudios 1 y 2 con titulación de dosis, no se notificaron bloqueos auriculoventriculares de segundo o tercer grado en pacientes tratados con ZEPOSIA.

Se debe buscar el concepto de un cardiólogo si se considera el tratamiento con ZEPOSIA, en los siguientes pacientes para decidir si es seguro iniciar el tratamiento y determinar la estrategia de monitorización más adecuada:

- Pacientes con prolongación significativa del intervalo QT ($QTcF > 450$ mseg en hombres y > 470 mseg en mujeres);
- Pacientes con arritmias que requieran tratamiento con fármacos antiarrítmicos de Clase 1a o Clase III;
- Pacientes con cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, antecedentes de paro cardíaco o infarto de miocardio, enfermedad cerebrovascular e hipertensión no controlada;
- Pacientes con antecedentes de bloqueo AV de segundo grado tipo Mobitz II o superior, síndrome del nodo sinusal enfermo, o bloqueo sinoauricular.

Lesión hepática

Pueden producirse elevaciones de las aminotransferasas en pacientes que reciben ZEPOSIA. Obtenga los niveles de enzimas hepáticas y bilirrubina, si no están disponibles recientemente (es decir, dentro de los últimos 6 meses), antes del inicio de ZEPOSIA.

En el Estudio 1 y el Estudio 2, se produjeron elevaciones de ALT en el rango de hasta 5 veces o más por encima del límite superior del rango normal (ULN, por sus siglas en inglés) en el 1.6% de los pacientes tratados con ZEPOSIA 0.92 mg y en el 1.3% de los pacientes que recibieron IFN beta-1a. En el rango de 3 veces ULN o más, se produjeron elevaciones en el 5.5% de los pacientes tratados con ZEPOSIA y en el 3.1% de los pacientes que recibieron IFN beta-1a. La mediana del tiempo hasta una elevación de 3 veces el ULN fue de 6 meses. La mayoría (79%) de los pacientes continuaron el tratamiento con ZEPOSIA y los valores regresaron a menos de 3 veces el ULN en aproximadamente 2-4 semanas.

En los ensayos clínicos, se suspendió ZEPOSIA por una elevación confirmada superior a 5 veces el ULN. En general, la tasa de discontinuación debido a elevaciones de las enzimas hepáticas fue del 1.1% de los pacientes tratados con ZEPOSIA 0.92 mg y del 0.8% de los pacientes que recibieron IFN beta-1a.

Acta No. 09 de 2022 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En los pacientes que desarrollen síntomas que sugieran disfunción hepática, como náuseas sin explicación, vómitos, dolor abdominal, fatiga, anorexia o ictericia y/u orina oscura, deben revisarse las enzimas hepáticas y debe suspenderse la administración de ZEPOSIA si se confirma un daño hepático significativo.

Las personas con niveles de AST o ALT superiores a 1.5 veces el ULN fueron excluidas del Estudio 1 y el Estudio 2. Aunque no hay datos para establecer que los pacientes con enfermedad hepática preexistente tengan un mayor riesgo de desarrollar valores elevados en las pruebas de la función hepática cuando toman ZEPOSIA, se debe tener precaución cuando se utiliza ZEPOSIA en pacientes con antecedentes de enfermedad hepática significativa.

Riesgo fetal

No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Según los estudios realizados en animales, ZEPOSIA puede causar daño fetal.

Debido a que lleva aproximadamente 3 meses la eliminación de ZEPOSIA del cuerpo, las mujeres en edad fértil deben usar un método anticonceptivo eficaz para evitar el embarazo durante el tratamiento y durante 3 meses después de suspender ZEPOSIA.

Aumento de la presión arterial

En el Estudio 1 y el Estudio 2, los pacientes tratados con ZEPOSIA tuvieron un aumento promedio de aproximadamente 1 a 2 mm Hg en la presión sistólica respecto de los pacientes que recibieron IFN beta- 1a, y ningún efecto sobre la presión diastólica. El aumento de la presión sistólica se detectó por primera vez después de aproximadamente 3 meses de tratamiento y persistió durante todo el tratamiento. Se notificó hipertensión como reacción adversa en el 3.9% de los pacientes tratados con ZEPOSIA 0.92 mg y en el 2.1% de los pacientes que recibieron IFN beta-1a. Dos pacientes tratados con ZEPOSIA en el Estudio 1 y un paciente tratado con interferón (IFN) beta-1a en el Estudio 2 experimentaron una crisis hipertensiva que no estuvo claramente influenciada por una medicación concomitante. Debe controlarse la presión arterial durante el tratamiento con ZEPOSIA y tratarse adecuadamente.

Ciertos alimentos que pueden contener cantidades muy altas (es decir, más de 150 mg) de tiramina podrían causar hipertensión grave debido a la posible interacción de tiramina en pacientes que toman ZEPOSIA, incluso en las dosis recomendadas. Debido a una mayor sensibilidad a la tiramina, se debe advertir a los pacientes que eviten los alimentos que contengan una gran cantidad de tiramina mientras toman ZEPOSIA.

Efectos respiratorios

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Zeposia se debe utilizar con precaución en pacientes con enfermedad respiratoria grave, fibrosis pulmonar y enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Se observaron reducciones dependientes de la dosis en el volumen espiratorio forzado absoluto durante 1 segundo (FEV1, por sus siglas en inglés) en pacientes tratados con ZEPOSIA luego de tan solo 3 meses de iniciado el tratamiento. En los análisis combinados del Estudio 1 y el Estudio 2, la disminución del FEV1 absoluto desde la condición basal en los pacientes tratados con ZEPOSIA en comparación con los pacientes que recibieron IFN beta-1a fue de 60 ml (IC del 95%: -100, -20) a los 12 meses. La diferencia media en el FEV1 porcentual predicho a los 12 meses entre los pacientes tratados con ZEPOSIA y los pacientes que recibieron IFN beta-1a fue del 1.9% (IC del 95%: -2.9, -0.8). También se observaron reducciones dependientes de la dosis en la capacidad vital forzada (FVC, por sus siglas en inglés) (valor absoluto y % predicho) en el Mes 3 en análisis combinados que compararon pacientes tratados con ZEPOSIA con pacientes que recibieron IFN beta-1a (60 ml, IC del 95% (-110, -10); 1.4%, IC del 95%: (-2.6, -0.2)), aunque no se observaron reducciones significativas en otros puntos temporales. No hay información suficiente para determinar la reversibilidad de la disminución del FEV1 o FVC después de la interrupción del fármaco. Un paciente interrumpió el tratamiento con ZEPOSIA debido a disnea. Se debe realizar una evaluación espirométrica de la función respiratoria durante el tratamiento con ZEPOSIA, si está clínicamente indicado.

Edema macular

Los moduladores de S1P, incluido ZEPOSIA, se han asociado con un mayor riesgo de edema macular.

En el Estudio 1 y el Estudio 2, se observó edema macular en el 0.3% de los pacientes tratados con ZEPOSIA y en el 0.3% de los pacientes que recibieron IFN beta-1a.

Se recomienda una evaluación oftálmica del fondo de ojo, incluida la mácula, en todos los pacientes en cualquier momento si hay algún cambio en la visión mientras toman ZEPOSIA.

No se ha evaluado la continuación del tratamiento con ZEPOSIA en pacientes con edema macular. La decisión sobre si se debe suspender o no ZEPOSIA debe tener en cuenta los posibles riesgos y beneficios para el paciente individual.

Edema macular en pacientes con antecedentes de uveítis o diabetes mellitus

Los pacientes con antecedentes de uveítis y los pacientes con antecedentes de diabetes mellitus tienen un mayor riesgo de edema macular durante el tratamiento con ZEPOSIA. La incidencia de edema macular también aumenta en pacientes con EM con antecedentes de uveítis. Además del examen de fondo de ojo, incluida la mácula, antes del tratamiento, los pacientes con EM y diabetes mellitus o antecedentes de uveítis deben someterse a exámenes de seguimiento periódicos.

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Síndrome de encefalopatía posterior reversible

Se han notificado casos raros de síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES, por sus siglas en inglés) en pacientes que recibieron un modulador del receptor de S1P. En ensayos clínicos controlados de ZEPOSIA, se informó un caso de PRES. Si un paciente tratado con ZEPOSIA desarrolla algún síntoma o signo neurológico o psiquiátrico inesperado (por ejemplo, déficit cognitivo, cambios de comportamiento, alteraciones visuales corticales, o cualquier otro síntoma o signo cortical neurológico), cualquier síntoma o signo que sugiera un aumento de la presión intracraneal, o deterioro neurológico acelerado, el médico debe programar de inmediato un examen físico y neurológico completo y debe considerar la realización de una resonancia magnética. Los síntomas de PRES suelen ser reversibles, pero pueden evolucionar hacia un accidente cerebrovascular isquémico o hemorragia cerebral. El retraso en el diagnóstico y el tratamiento puede dar lugar a secuelas neurológicas permanentes. Si se sospecha PRES, el tratamiento con ZEPOSIA debe discontinuarse.

Efectos inmunosupresores aditivos no deseados del tratamiento previo con fármacos inmunosupresores o inmunomoduladores

Cuando se cambia de medicamentos con efectos inmunitarios prolongados, se debe considerar la vida media y el modo de acción de estos medicamentos para evitar efectos inmunosupresores aditivos no deseados y, al mismo tiempo, minimizar el riesgo de reactivación de la enfermedad al iniciar ZEPOSIA.

No se recomienda iniciar tratamiento con ZEPOSIA después del tratamiento con alemtuzumab.

Aumento grave de la discapacidad después de suspender ZEPOSIA

Rara vez se ha informado de una exacerbación grave de la enfermedad, incluido un rebrote de la enfermedad, después de la suspensión de un modulador del receptor de S1P. Se debe considerar la posibilidad de una exacerbación grave de la enfermedad después de interrumpir el tratamiento con ZEPOSIA. Se debe observar a los pacientes para detectar un aumento severo de la discapacidad al suspender ZEPOSIA y se debe instituir el tratamiento adecuado, según sea necesario.

Efectos sobre el sistema inmunológico después de suspender ZEPOSIA

Después de suspender ZEPOSIA, la mediana del tiempo para que los linfocitos de sangre periférica regresen al rango normal fue de 30 días, con aproximadamente el 90% de los pacientes en el rango normal dentro de los 3 meses. El uso de inmunosupresores dentro de este período puede producir un efecto aditivo en el sistema inmunológico y, por lo tanto,

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



se debe tener precaución al iniciar otros medicamentos dentro de las 4 semanas posteriores a la última dosis de Zeposia.

Reacciones adversas:

Las siguientes reacciones adversas serias se describen en otras partes de la Información para Prescribir:

- Infecciones
- Bradiarritmia y trastornos en la conducción aurículoventricular
- Lesión hepática
- Riesgo fetal
- Aumento de la presión arterial
- Efectos respiratorios
- Edema macular
- Síndrome de encefalopatía posterior reversible
- Efectos inmunosupresores aditivos no deseados del tratamiento previo con fármacos inmunosupresores o inmunomoduladores
- Aumento grave de la discapacidad después de suspender ZEPOSIA
- Efectos sobre el sistema inmunológico después de suspender ZEPOSIA

Experiencia en estudios clínicos

Dado que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variables, 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 clínica.

La seguridad de ZEPOSIA se evaluó en dos estudios clínicos aleatorizados, a doble ciego, controlados con comparador activo, en los que 882 pacientes recibieron ZEPOSIA 0.92 mg

La Tabla 2 enumera las reacciones adversas que ocurrieron en al menos el 2% de los pacientes tratados con ZEPOSIA y en mayor porcentaje que con el comparador. Las reacciones adversas más comunes que ocurrieron en al menos el 4% de los pacientes tratados con ZEPOSIA y en mayor porcentaje que en los pacientes que recibieron IFN beta-1a fueron infección de las vías respiratorias superiores, elevación de enzimas hepáticas, hipotensión ortostática, infección del tracto urinario, dolor de espalda e hipertensión.

Tabla 2: Reacciones adversas con una incidencia de al menos 2% en pacientes tratados con ZEPOSIA y al menos 1% mayor que con IFN beta-1aa (Estudio 1 y Estudio 2 combinados)

Acta No. 09 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Reacciones adversas	Estudios 1 y 2	
	Zeposia 0.92 mg (n = 882) %	IFN beta-1a 30 mcg por vía intramuscular una vez por semana (n = 885) %
Infección de las vías respiratorias superiores ^b	26	23
Elevación de enzimas hepáticas ^c	10	5
Hipotensión ortostática	4	3
Infección del tracto urinario	4	3
Dolor de espalda	4	3
Hipertensión ^d	4	2
Dolor abdominal superior	2	1

^a Los datos no son una base adecuada para comparar tasas entre ZEPOSIA y el control activo.

^b Incluye los siguientes términos: nasofaringitis, infección del tracto respiratorio superior, faringitis, infección del tracto respiratorio, bronquitis, rinitis, infección viral del tracto respiratorio, infección viral del tracto respiratorio superior, rinorrea, traqueitis y laringitis.

^c Incluye los siguientes términos: aumento de alanina aminotransferasa, aumento de gamma-glutamyl transferasa, aumento de aspartato aminotransferasa, aumento de enzimas hepáticas, pruebas anormales de la función hepática y aumento de transaminasas.

^d Incluye hipertensión, hipertensión esencial e hipertensión ortostática.

Reducción de la frecuencia cardíaca

El inicio de ZEPOSIA puede causar una disminución transitoria de la frecuencia cardíaca.

Efectos respiratorios

Se observaron reducciones dependientes de la dosis en el FEV1 absoluto y la FVC en pacientes tratados con ZEPOSIA.

Neoplasias

Se reportaron neoplasias malignas, como melanoma, carcinoma de células basales, cáncer de mama y seminoma, con ZEPOSIA en los ensayos controlados con agente activo de ZEPOSIA. Se ha informado de un mayor riesgo de neoplasias cutáneas malignas con otro modulador del receptor de S1P.

Hipersensibilidad

Se ha notificado hipersensibilidad, incluidas erupciones cutáneas y urticaria, con ZEPOSIA en ensayos clínicos de EM controlados con agente activo.

Interacciones:

Acta No. 09 de 2022 SEMNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Terapias antineoplásicas, inmunomoduladoras o inmunosupresoras

ZEPOSIA no se ha estudiado en combinación con terapias antineoplásicas, inmunomoduladoras o inmunosupresoras. Se debe tener precaución durante la administración concomitante debido al riesgo de efectos inmunes aditivos durante dicha terapia y en las semanas posteriores a la administración.

Cuando se cambia de medicamentos con efectos inmunes prolongados, se debe considerar la vida media y el modo de acción de estos medicamentos para evitar efectos inmunosupresores aditivos no deseados.

Debido a las características y la duración de los efectos inmunosupresores de alemtuzumab, no se recomienda iniciar tratamiento con ZEPOSIA después de alemtuzumab.

Por lo general, ZEPOSIA puede iniciarse inmediatamente después de suspender el interferón beta o el acetato de glatirámico.

Fármacos antiarrítmicos, fármacos que prolongan el intervalo QT, fármacos que pueden disminuir la frecuencia cardíaca

ZEPOSIA no se ha estudiado en pacientes que toman fármacos que prolongan el intervalo QT.

Los fármacos antiarrítmicos de Clase Ia (por ejemplo, quinidina, procainamida) y Clase III (por ejemplo, amiodarona, sotalol) se han asociado con casos de Torsades de Pointes en pacientes con bradicardia. Si se considera el tratamiento con ZEPOSIA en estos pacientes, se debe buscar el concepto de un cardiólogo.

Debido a los posibles efectos aditivos sobre la frecuencia cardíaca, el tratamiento con ZEPOSIA generalmente no debe iniciarse en pacientes que son tratados simultáneamente con fármacos que prolongan el intervalo QT con propiedades arritmogénicas conocidas. Si se considera el inicio del tratamiento con ZEPOSIA en pacientes que toman fármacos que prolongan el intervalo QT, se debe buscar el concepto de un cardiólogo.

Vacunas

Durante el tratamiento con ZEPOSIA y hasta tres meses después de su discontinuación, las vacunas pueden ser menos efectivas. El uso de vacunas de virus vivos atenuados puede conllevar el riesgo de infección y, por lo tanto, deben evitarse durante el tratamiento con ZEPOSIA y hasta 3 meses después de la discontinuación del tratamiento con ZEPOSIA.

Acta No. 09 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Inhibidores potentes de CYP2C8

La coadministración de ZEPOSIA con inhibidores potentes de CYP2C8 aumenta la exposición de los metabolitos activos de ozanimod, lo que puede aumentar el riesgo de reacciones adversas a ZEPOSIA. Por lo tanto, no se recomienda la coadministración de ZEPOSIA con inhibidores potentes de CYP2C8 (por ejemplo, gemfibrozilo).

Inhibidores de la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP)

La coadministración de ZEPOSIA con inhibidores de BCRP aumenta la exposición de los metabolitos activos de ozanimod, lo que puede aumentar el riesgo de reacciones adversas a ZEPOSIA. Por lo tanto, no se recomienda la coadministración de ZEPOSIA con inhibidores de BCRP (por ejemplo, ciclosporina, eltrombopag).

Inductores potentes de CYP2C8

La coadministración de ZEPOSIA con inductores potentes de CYP2C8 (por ejemplo, rifampicina) reduce la exposición de los metabolitos activos principales de ozanimod, lo que puede disminuir la eficacia de ZEPOSIA. Por lo tanto, debe evitarse la coadministración de ZEPOSIA con inductores potentes de CYP2C8.

Inhibidores de monoamino oxidasa (MAO)

La coadministración de ZEPOSIA con inhibidores de MAO-B puede disminuir la exposición de los metabolitos activos de ozanimod. Además, los metabolitos de ozanimod pueden inhibir la MAO. No se ha estudiado la posibilidad de una interacción clínica con los inhibidores de MAO; sin embargo, el mayor riesgo de inhibición no selectiva de MAO puede provocar una crisis hipertensiva. Por lo tanto, la coadministración de ZEPOSIA con inhibidores de MAO (por ejemplo, selegilina, fenelzina, linezolid) está contraindicada. Deben transcurrir al menos 14 días entre la interrupción de ZEPOSIA y el inicio del tratamiento con inhibidores de MAO.

Fármacos adrenérgicos y serotoninérgicos

Debido a que un metabolito activo de ozanimod inhibe MAO-B in vitro, existe la posibilidad de que se produzcan reacciones adversas serias, incluida una crisis hipertensiva. Por lo tanto, no se recomienda la coadministración de ZEPOSIA con fármacos que pueden aumentar la norepinefrina o la serotonina [por ejemplo, drogas opioides, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI), inhibidores selectivos de la recaptación de norepinefrina (SNRI), tricíclicos, tiramina]. Monitorear a los pacientes para detectar hipertensión con el uso concomitante.

Drogas opioides

Acta No. 09 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se han precipitado reacciones graves, a veces mortales, con el uso concomitante de drogas opioides (por ejemplo, meperidina y sus derivados, metadona o tramadol) y MAOI, incluidos los inhibidores selectivos de MAO-B. Aunque un pequeño número de pacientes tratados con ZEPOSIA estuvieron expuestos concomitantemente a opioides, esta exposición no fue adecuada para descartar la posibilidad de una reacción adversa a raíz de la coadministración.

Fármacos serotoninérgicos

Aunque un pequeño número de pacientes tratados con ZEPOSIA estuvieron expuestos concomitantemente a medicamentos serotoninérgicos, esta exposición no fue adecuada para descartar la posibilidad de una reacción adversa a raíz de la coadministración.

Medicamentos simpaticomiméticos

El uso concomitante de ZEPOSIA con pseudoefedrina no potenció los efectos sobre la presión arterial. Sin embargo, se ha producido una crisis hipertensiva con la administración de ZEPOSIA solo y se ha informado crisis hipertensiva con la coadministración de otros inhibidores selectivos y no selectivos de MAO (por ejemplo, rasagilina) con medicamentos simpaticomiméticos.

Tiramina

La MAO en el tracto gastrointestinal y el hígado (principalmente tipo A) brinda protección contra amins exógenas (por ejemplo, tiramina). Si la tiramina se absorbiera intacta, podría provocar hipertensión grave, incluyendo crisis hipertensiva. Los alimentos añejados, fermentados, curados, ahumados y en escabeche que contienen grandes cantidades de amins exógenas (por ejemplo, queso curado, arenque en escabeche) pueden provocar la liberación de norepinefrina y provocar un aumento de la presión arterial (reacción de tiramina). Se debe advertir a los pacientes que eviten los alimentos que contengan una gran cantidad de tiramina mientras toman las dosis recomendadas de Zeposia.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Evaluaciones previas a la primera dosis de ZEPOSIA

Antes de iniciar el tratamiento con ZEPOSIA, evalúe lo siguiente:

Hemograma completo

Obtenga un hemograma completo (CBC, por sus siglas en inglés) reciente (es decir, dentro de los últimos 6 meses o después de la discontinuación de la terapia previa para la esclerosis múltiple), incluyendo recuento de linfocitos.

Evaluación cardíaca

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Obtenga un electrocardiograma (ECG) para determinar si hay anomalías de conducción preexistentes.

En pacientes con ciertas afecciones preexistentes, se debe buscar el concepto de un cardiólogo.

Pruebas de la función hepática

Obtenga niveles recientes (es decir, en los últimos 6 meses) de enzimas hepáticas y bilirrubina.

Evaluación oftalmológica

En pacientes con antecedentes de Diabetes Mellitus o uveítis se incrementa el riesgo de edema macular, obtenga una evaluación de fondo de ojo, incluida la mácula.

Medicamentos actuales o anteriores

- Si los pacientes están recibiendo terapias antineoplásicas, inmunosupresoras o inmunomoduladoras, o si existen antecedentes de uso previo de estos medicamentos, considere la posibilidad de efectos inmunosupresores aditivos no deseados antes de iniciar tratamiento con ZEPOSIA.

- Identifique si los pacientes están tomando medicamentos que puedan disminuir la frecuencia cardíaca o la conducción auriculoventricular.

Vacunas

Analizar a los pacientes para detectar anticuerpos contra el virus de la varicela zóster (VVZ) antes de iniciar ZEPOSIA; se recomienda la vacunación contra el VVZ de los pacientes con anticuerpos negativos antes de comenzar el tratamiento con ZEPOSIA.

Si se requieren inmunizaciones con vacunas de virus vivos atenuados, administrar al menos 1 mes antes del inicio de ZEPOSIA.

Dosis recomendada en adultos

Dosis de mantenimiento

Después de la titulación inicial (véase Inicio del Tratamiento), la dosis de mantenimiento recomendada de ZEPOSIA es de 0.92 mg por vía oral una vez al día a partir del Día 8.

Las cápsulas duras de ZEPOSIA deben tragarse enteras y pueden administrarse con o sin alimentos.

Inicio del tratamiento

Inicie ZEPOSIA con una titulación de 7 días, como se muestra en la Tabla 1.

Tabla 1: Esquema de titulación de dosis

Acta No. 09 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Días 1-4	0.23 mg una vez al día
Días 5-7	0.46 mg una vez al día
Día 8 en adelante	0.92 mg una vez al día

Reinicio de ZEPOSIA después de la interrupción del tratamiento

Si se omite una dosis de ZEPOSIA durante las primeras 2 semanas de tratamiento, reinicie el tratamiento con el esquema de titulación.

Si se omite una dosis de ZEPOSIA después de las primeras 2 semanas de tratamiento, continúe con el tratamiento según lo planeado.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 202101202 emitido mediante Acta No. 08 de 2021 numeral 3.1.1.11 SEMNNIMB, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto Versión Septiembre 2020 allegado mediante radicado No. 20211230648
- Información para prescribir Versión Septiembre 2020 allegado mediante radicado No. 20211230648

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado en respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta No. 08 de 2021, numeral 3.1.1.11., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición:

Cada cápsula dura contiene 0.50 mg de Ozanimod (como clorhidrato) equivalente a 0.46 mg de Ozanimod base

Indicaciones:

ZEPOSIA está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con esclerosis múltiple remitenterecurrente con enfermedad activa, definida conforme a las características clínicas o de estudios por imágenes.

Contraindicaciones:

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Estado de inmunodeficiencia.

Pacientes que en los últimos 6 meses han presentado infarto de miocardio (IM), angina inestable, ictus, ataque isquémico transitorio (AIT), insuficiencia cardiaca descompensada que requiere hospitalización o insuficiencia cardiaca de clase III/IV según la Asociación de Cardiología de Nueva York (NYHA, por sus siglas en inglés).

Pacientes con antecedentes o presencia de bloqueo auriculoventricular (AV) de segundo grado de tipo II o bloqueo AV de tercer grado o síndrome de disfunción sinusal a menos que el paciente tenga un marcapasos operativo. Infecciones activas graves, infecciones activas crónicas como hepatitis y tuberculosis.

Neoplasias malignas activas.

Insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh).

Durante el embarazo y en mujeres en edad fértil que no utilicen un método anticonceptivo eficaz.

Precauciones y advertencias:

Infecciones

Riesgo de infecciones

ZEPOSIA provoca una disminución media en el recuento de linfocitos de sangre periférica al 45% del valor basal debido al secuestro reversible de linfocitos en los tejidos linfoides. Por lo tanto, ZEPOSIA puede aumentar la susceptibilidad a las infecciones, algunas de naturaleza grave. Se han producido infecciones mortales raras y potencialmente mortales en pacientes que reciben ZEPOSIA.

Obtener un hemograma completo (CBC) reciente (es decir, dentro de los 6 meses o después de la discontinuación del tratamiento previo para la esclerosis múltiple), incluyendo recuento de linfocitos, antes de iniciar tratamiento con ZEPOSIA.

Retrasar el inicio de ZEPOSIA en pacientes con una infección activa hasta que se resuelva la infección.

En el Estudio 1 y el Estudio 2, la tasa global de infecciones y la tasa de infecciones graves en pacientes tratados con ZEPOSIA fue similar a la de los pacientes que recibieron interferón (IFN) beta-1a (35% versus 34% y 1% versus 0.8%,

Acta No. 09 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



respectivamente). ZEPOSIA aumentó el riesgo de infecciones virales del tracto respiratorio superior, infecciones del tracto urinario y herpes zóster.

La proporción de pacientes que experimentaron recuentos de linfocitos inferiores a $0.2 \times 10^9/L$ fue del 3.3%. Por lo general, estos valores volvieron a ser superiores a $0.2 \times 10^9/L$ mientras los pacientes permanecían en tratamiento con ZEPOSIA. Después de discontinuar ZEPOSIA 0.92 mg, la mediana del tiempo para que los linfocitos de sangre periférica regresaran al rango normal fue de 30 días, con aproximadamente el 90% de los pacientes en el rango normal dentro de los 3 meses.

Considere la interrupción del tratamiento con ZEPOSIA si el paciente desarrolla una infección grave.

Debido a que la eliminación de ZEPOSIA después de la discontinuación puede tardar hasta 3 meses, continúe monitoreando a los pacientes por infecciones durante este período.

Infección por virus herpes

En el Estudio 1 y el Estudio 2, se reportó herpes zóster como reacción adversa en el 0.6% de los pacientes tratados con ZEPOSIA 0.92 mg y en el 0.2% de los pacientes que recibieron IFN beta-1a. Se han notificado casos de encefalitis por herpes simplex y meningitis por varicella zóster con moduladores del receptor de esfingosina 1-fosfato (S1P).

Los pacientes sin antecedentes de varicela confirmados por un profesional de la salud, o sin documentación de un ciclo completo de vacunación contra el virus de la varicela zóster (VVZ), deben someterse a pruebas de detección de anticuerpos contra VVZ antes de iniciar ZEPOSIA (véase Vacunas a continuación).

Infección criptocócica

Se han notificado casos de meningitis criptocócica (MC) mortal e infecciones criptocócicas diseminadas con moduladores del receptor de S1P. Los médicos deben estar atentos a los síntomas o signos clínicos de MC. Los pacientes con síntomas o signos compatibles con una infección criptocócica deben someterse a una evaluación diagnóstica y un tratamiento rápidos. El tratamiento con ZEPOSIA debe suspenderse hasta que se haya descartado una infección criptocócica. Si se diagnostica MC, se debe iniciar el tratamiento adecuado.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva

La leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML) es una infección viral oportunista del cerebro causada por el virus JC (JCV) que se presenta típicamente en pacientes

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



inmunocomprometidos, y que generalmente conduce a la muerte o discapacidad grave. Los síntomas típicos asociados con la PML son diversos, progresan durante días o semanas, e incluyen debilidad progresiva en un lado del cuerpo o torpeza de las extremidades, alteración de la visión, y cambios en el pensamiento, la memoria y la orientación que conducen a confusión y cambios de personalidad.

Se ha informado PML en pacientes tratados con moduladores del receptor de S1P y otras terapias para la esclerosis múltiple, y se ha asociado con algunos factores de riesgo (por ejemplo, pacientes inmunocomprometidos, politerapia con inmunosupresores). Los médicos deben estar atentos a los síntomas clínicos o hallazgos por resonancia magnética que puedan sugerir PML. Los hallazgos por resonancia magnética pueden ser evidentes antes que los signos o síntomas clínicos. Si se sospecha de PML, se debe suspender el tratamiento con ZEPOSIA hasta que se haya descartado la PML mediante una evaluación diagnóstica adecuada.

Si se confirma la PML, se debe interrumpir el tratamiento con ZEPOSIA.

Tratamiento previo y concomitante con terapias antineoplásicas, inmunosupresoras o inmunomoduladoras

En los estudios clínicos, los pacientes que recibieron ZEPOSIA no debían recibir tratamiento concomitante con terapias antineoplásicas, inmunosupresoras distintas de corticosteroides o inmunomoduladoras utilizadas para el tratamiento de la esclerosis múltiple (EM). Se espera que el uso concomitante de ZEPOSIA con cualquiera de estas terapias aumente el riesgo de inmunosupresión. Las terapias antineoplásicas, inmunomoduladoras o inmunosupresoras (incluidos los corticosteroides) deben coadministrarse con precaución debido al riesgo de efectos aditivos sobre el sistema inmunológico durante dicha terapia. Al pasar de medicamentos inmunosupresores a ZEPOSIA, considere la duración de sus efectos y su modo de acción para evitar efectos inmunosupresores aditivos no deseados.

Vacunas

Los pacientes sin antecedentes de varicela confirmados por un profesional de la salud o sin documentación de un ciclo completo de vacunación contra el VVZ deben someterse a pruebas de detección de anticuerpos contra el VVZ antes de iniciar tratamiento con ZEPOSIA. Se recomienda un ciclo completo de vacunación contra la varicela para pacientes con anticuerpos negativos antes de comenzar el tratamiento con ZEPOSIA, después de lo cual el inicio del tratamiento con ZEPOSIA debe posponerse durante 4 semanas para permitir que se produzca el efecto completo de la vacunación.

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



No se dispone de datos clínicos sobre la eficacia y la seguridad de las vacunas en pacientes que toman ZEPOSIA. Las vacunas pueden ser menos efectivas si se administran durante el tratamiento con ZEPOSIA.

Si se requieren inmunizaciones con vacunas de virus vivos atenuados, administrar al menos 1 mes antes del inicio de ZEPOSIA. Evite el uso de vacunas de virus vivos atenuados durante el tratamiento con ZEPOSIA y durante 3 meses después de finalizado dicho tratamiento.

Bradiarritmia y trastornos en la conducción auriculoventricular

Dado que el inicio de ZEPOSIA puede provocar una disminución transitoria de la frecuencia cardíaca y trastornos en la conducción auriculoventricular, se debe utilizar un esquema de titulación ascendente para alcanzar la dosis de mantenimiento de ZEPOSIA.

ZEPOSIA no se estudió en pacientes que tenían:

- Infarto de miocardio, angina inestable, accidente cerebrovascular, ataque isquémico transitorio o insuficiencia cardíaca descompensada que requirió hospitalización en los últimos 6 meses;
- Insuficiencia cardíaca Clase III / IV según la Asociación Cardiológica de Nueva York;
- Trastornos de la conducción o del ritmo cardíaco, incluyendo síndrome del nodo sinusal enfermo, prolongación significativa del intervalo QT (QTcF > 450 mseg en hombres y > 470 mseg en mujeres), factores de riesgo de prolongación del intervalo QT, u otras anomalías de la conducción o afecciones cardíacas que, en opinión del médico tratante, podrían comprometer la salud del paciente;
- Otras afecciones cardíacas estables preexistentes sin autorización del cardiólogo;
- Apnea del sueño grave no tratada;
- Una frecuencia cardíaca en reposo de menos de 55 latidos por minuto (lpm) en condición basal.

Reducción de la frecuencia cardíaca

El inicio de ZEPOSIA puede causar una disminución transitoria de la frecuencia cardíaca. En el Estudio 1 y el Estudio 2, después de la dosis inicial de ZEPOSIA 0.23 mg, la mayor disminución media desde el valor basal en la frecuencia cardíaca de 1.2 lpm se produjo en la Hora 5 del Día 1, volviendo casi al valor basal en la Hora 6. Con una titulación ascendente continua, el efecto máximo de ozanimod en la frecuencia cardíaca se produjo el Día 8. No está clara la utilidad de realizar un monitoreo cardíaco con la primera dosis al iniciar ZEPOSIA en pacientes con características similares a las estudiadas en los ensayos clínicos de ZEPOSIA. No se observaron

Acta No. 09 de 2022 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



frecuencias cardíacas por debajo de 40 lpm. El inicio de ZEPOSIA sin titulación puede causar una mayor disminución de la frecuencia cardíaca.

En el Estudio 1 y el Estudio 2, se notificó bradicardia el día de inicio del tratamiento en el 0.6% de los pacientes tratados con ZEPOSIA en comparación con ningún paciente que recibió IFN beta-1a. Después del Día 1, la incidencia de bradicardia fue del 0.8% en los pacientes tratados con ZEPOSIA en comparación con 0.7% de los pacientes que recibieron IFN beta-1a.

Trastornos en la conducción auriculoventricular

El inicio de ZEPOSIA puede provocar trastornos transitorios de la conducción auriculoventricular. Con exposiciones a ZEPOSIA superiores a la dosis recomendada sin titulación de dosis, se observaron bloqueos auriculoventriculares tipo 1 de primer y segundo grado en voluntarios sanos; sin embargo, en los Estudios 1 y 2 con titulación de dosis, no se notificaron bloqueos auriculoventriculares de segundo o tercer grado en pacientes tratados con ZEPOSIA.

Se debe buscar el concepto de un cardiólogo si se considera el tratamiento con ZEPOSIA, en los siguientes pacientes para decidir si es seguro iniciar el tratamiento y determinar la estrategia de monitorización más adecuada:

- Pacientes con prolongación significativa del intervalo QT (QTcF > 450 mseg en hombres y > 470 mseg en mujeres);
- Pacientes con arritmias que requieran tratamiento con fármacos antiarrítmicos de Clase 1a o Clase III;
- Pacientes con cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, antecedentes de paro cardíaco o infarto de miocardio, enfermedad cerebrovascular e hipertensión no controlada;
- Pacientes con antecedentes de bloqueo AV de segundo grado tipo Mobitz II o superior, síndrome del nodo sinusal enfermo, o bloqueo sinoauricular.

Lesión hepática

Pueden producirse elevaciones de las aminotransferasas en pacientes que reciben ZEPOSIA. Obtenga los niveles de enzimas hepáticas y bilirrubina, si no están disponibles recientemente (es decir, dentro de los últimos 6 meses), antes del inicio de ZEPOSIA.

En el Estudio 1 y el Estudio 2, se produjeron elevaciones de ALT en el rango de hasta 5 veces o más por encima del límite superior del rango normal (ULN, por sus siglas en inglés) en el 1.6% de los pacientes tratados con ZEPOSIA 0.92 mg y en el 1.3% de los pacientes que recibieron IFN beta-1a. En el rango de 3 veces ULN o más, se produjeron elevaciones en el 5.5% de los pacientes tratados con ZEPOSIA y en el

Acta No. 09 de 2022 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



3.1% de los pacientes que recibieron IFN beta-1a. La mediana del tiempo hasta una elevación de 3 veces el ULN fue de 6 meses. La mayoría (79%) de los pacientes continuaron el tratamiento con ZEPOSIA y los valores regresaron a menos de 3 veces el ULN en aproximadamente 2-4 semanas.

En los ensayos clínicos, se suspendió ZEPOSIA por una elevación confirmada superior a 5 veces el ULN. En general, la tasa de discontinuación debido a elevaciones de las enzimas hepáticas fue del 1.1% de los pacientes tratados con ZEPOSIA 0.92 mg y del 0.8% de los pacientes que recibieron IFN beta-1a.

En los pacientes que desarrollen síntomas que sugieran disfunción hepática, como náuseas sin explicación, vómitos, dolor abdominal, fatiga, anorexia o ictericia y/u orina oscura, deben revisarse las enzimas hepáticas y debe suspenderse la administración de ZEPOSIA si se confirma un daño hepático significativo.

Las personas con niveles de AST o ALT superiores a 1.5 veces el ULN fueron excluidas del Estudio 1 y el Estudio 2. Aunque no hay datos para establecer que los pacientes con enfermedad hepática preexistente tengan un mayor riesgo de desarrollar valores elevados en las pruebas de la función hepática cuando toman ZEPOSIA, se debe tener precaución cuando se utiliza ZEPOSIA en pacientes con antecedentes de enfermedad hepática significativa.

Riesgo fetal

No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Según los estudios realizados en animales, ZEPOSIA puede causar daño fetal.

Debido a que lleva aproximadamente 3 meses la eliminación de ZEPOSIA del cuerpo, las mujeres en edad fértil deben usar un método anticonceptivo eficaz para evitar el embarazo durante el tratamiento y durante 3 meses después de suspender ZEPOSIA.

Aumento de la presión arterial

En el Estudio 1 y el Estudio 2, los pacientes tratados con ZEPOSIA tuvieron un aumento promedio de aproximadamente 1 a 2 mm Hg en la presión sistólica respecto de los pacientes que recibieron IFN beta- 1a, y ningún efecto sobre la presión diastólica. El aumento de la presión sistólica se detectó por primera vez después de aproximadamente 3 meses de tratamiento y persistió durante todo el tratamiento. Se notificó hipertensión como reacción adversa en el 3.9% de los pacientes tratados con ZEPOSIA 0.92 mg y en el 2.1% de los pacientes que recibieron IFN beta-1a. Dos pacientes tratados con ZEPOSIA en el Estudio 1 y un paciente tratado con interferón (IFN) beta-1a en el Estudio 2 experimentaron una crisis hipertensiva que no estuvo

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



claramente influenciada por una medicación concomitante. Debe controlarse la presión arterial durante el tratamiento con ZEPOSIA y tratarse adecuadamente.

Ciertos alimentos que pueden contener cantidades muy altas (es decir, más de 150 mg) de tiramina podrían causar hipertensión grave debido a la posible interacción de tiramina en pacientes que toman ZEPOSIA, incluso en las dosis recomendadas. Debido a una mayor sensibilidad a la tiramina, se debe advertir a los pacientes que eviten los alimentos que contengan una gran cantidad de tiramina mientras toman ZEPOSIA.

Efectos respiratorios

Zeposia se debe utilizar con precaución en pacientes con enfermedad respiratoria grave, fibrosis pulmonar y enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Se observaron reducciones dependientes de la dosis en el volumen espiratorio forzado absoluto durante 1 segundo (FEV1, por sus siglas en inglés) en pacientes tratados con ZEPOSIA luego de tan solo 3 meses de iniciado el tratamiento. En los análisis combinados del Estudio 1 y el Estudio 2, la disminución del FEV1 absoluto desde la condición basal en los pacientes tratados con ZEPOSIA en comparación con los pacientes que recibieron IFN beta-1a fue de 60 ml (IC del 95%: -100, -20) a los 12 meses. La diferencia media en el FEV1 porcentual predicho a los 12 meses entre los pacientes tratados con ZEPOSIA y los pacientes que recibieron IFN beta-1a fue del 1.9% (IC del 95%: -2.9, -0.8). También se observaron reducciones dependientes de la dosis en la capacidad vital forzada (FVC, por sus siglas en inglés) (valor absoluto y % predicho) en el Mes 3 en análisis combinados que compararon pacientes tratados con ZEPOSIA con pacientes que recibieron IFN beta-1a (60 ml, IC del 95% (-110, -10); 1.4%, IC del 95%: (-2.6, -0.2)), aunque no se observaron reducciones significativas en otros puntos temporales. No hay información suficiente para determinar la reversibilidad de la disminución del FEV1 o FVC después de la interrupción del fármaco. Un paciente interrumpió el tratamiento con ZEPOSIA debido a disnea. Se debe realizar una evaluación espirométrica de la función respiratoria durante el tratamiento con ZEPOSIA, si está clínicamente indicado.

Edema macular

Los moduladores de S1P, incluido ZEPOSIA, se han asociado con un mayor riesgo de edema macular.

En el Estudio 1 y el Estudio 2, se observó edema macular en el 0.3% de los pacientes tratados con ZEPOSIA y en el 0.3% de los pacientes que recibieron IFN beta-1a.

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se recomienda una evaluación oftálmica del fondo de ojo, incluida la mácula, en todos los pacientes en cualquier momento si hay algún cambio en la visión mientras toman ZEPOSIA.

No se ha evaluado la continuación del tratamiento con ZEPOSIA en pacientes con edema macular. La decisión sobre si se debe suspender o no ZEPOSIA debe tener en cuenta los posibles riesgos y beneficios para el paciente individual.

Edema macular en pacientes con antecedentes de uveítis o diabetes mellitus

Los pacientes con antecedentes de uveítis y los pacientes con antecedentes de diabetes mellitus tienen un mayor riesgo de edema macular durante el tratamiento con ZEPOSIA. La incidencia de edema macular también aumenta en pacientes con EM con antecedentes de uveítis. Además del examen de fondo de ojo, incluida la mácula, antes del tratamiento, los pacientes con EM y diabetes mellitus o antecedentes de uveítis deben someterse a exámenes de seguimiento periódicos.

Síndrome de encefalopatía posterior reversible

Se han notificado casos raros de síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES, por sus siglas en inglés) en pacientes que recibieron un modulador del receptor de S1P. En ensayos clínicos controlados de ZEPOSIA, se informó un caso de PRES. Si un paciente tratado con ZEPOSIA desarrolla algún síntoma o signo neurológico o psiquiátrico inesperado (por ejemplo, déficit cognitivo, cambios de comportamiento, alteraciones visuales corticales, o cualquier otro síntoma o signo cortical neurológico), cualquier síntoma o signo que sugiera un aumento de la presión intracraneal, o deterioro neurológico acelerado, el médico debe programar de inmediato un examen físico y neurológico completo y debe considerar la realización de una resonancia magnética. Los síntomas de PRES suelen ser reversibles, pero pueden evolucionar hacia un accidente cerebrovascular isquémico o hemorragia cerebral. El retraso en el diagnóstico y el tratamiento puede dar lugar a secuelas neurológicas permanentes. Si se sospecha PRES, el tratamiento con ZEPOSIA debe discontinuarse.

Efectos inmunosupresores aditivos no deseados del tratamiento previo con fármacos inmunosupresores o inmunomoduladores

Cuando se cambia de medicamentos con efectos inmunitarios prolongados, se debe considerar la vida media y el modo de acción de estos medicamentos para evitar efectos inmunosupresores aditivos no deseados y, al mismo tiempo, minimizar el riesgo de reactivación de la enfermedad al iniciar ZEPOSIA.

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



No se recomienda iniciar tratamiento con ZEPOSIA después del tratamiento con alemtuzumab.

Aumento grave de la discapacidad después de suspender ZEPOSIA

Rara vez se ha informado de una exacerbación grave de la enfermedad, incluido un rebrote de la enfermedad, después de la suspensión de un modulador del receptor de S1P. Se debe considerar la posibilidad de una exacerbación grave de la enfermedad después de interrumpir el tratamiento con ZEPOSIA. Se debe observar a los pacientes para detectar un aumento severo de la discapacidad al suspender ZEPOSIA y se debe instituir el tratamiento adecuado, según sea necesario.

Efectos sobre el sistema inmunológico después de suspender ZEPOSIA

Después de suspender ZEPOSIA, la mediana del tiempo para que los linfocitos de sangre periférica regresen al rango normal fue de 30 días, con aproximadamente el 90% de los pacientes en el rango normal dentro de los 3 meses. El uso de inmunosupresores dentro de este período puede producir un efecto aditivo en el sistema inmunológico y, por lo tanto, se debe tener precaución al iniciar otros medicamentos dentro de las 4 semanas posteriores a la última dosis de Zeposia.

Reacciones adversas:

Las siguientes reacciones adversas serias se describen en otras partes de la Información para Prescribir:

- Infecciones
- Bradiarritmia y trastornos en la conducción aurículoventricular
- Lesión hepática
- Riesgo fetal
- Aumento de la presión arterial
- Efectos respiratorios
- Edema macular
- Síndrome de encefalopatía posterior reversible
- Efectos inmunosupresores aditivos no deseados del tratamiento previo con fármacos inmunosupresores o inmunomoduladores
- Aumento grave de la discapacidad después de suspender ZEPOSIA
- Efectos sobre el sistema inmunológico después de suspender ZEPOSIA

Experiencia en estudios clínicos

Dado que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

La seguridad de ZEPOSIA se evaluó en dos estudios clínicos aleatorizados, a doble ciego, controlados con comparador activo, en los que 882 pacientes recibieron ZEPOSIA 0.92 mg

La Tabla 2 enumera las reacciones adversas que ocurrieron en al menos el 2% de los pacientes tratados con ZEPOSIA y en mayor porcentaje que con el comparador. Las reacciones adversas más comunes que ocurrieron en al menos el 4% de los pacientes tratados con ZEPOSIA y en mayor porcentaje que en los pacientes que recibieron IFN beta-1a fueron infección de las vías respiratorias superiores, elevación de enzimas hepáticas, hipotensión ortostática, infección del tracto urinario, dolor de espalda e hipertensión.

Tabla 2: Reacciones adversas con una incidencia de al menos 2% en pacientes tratados con ZEPOSIA y al menos 1% mayor que con IFN beta-1a (Estudio 1 y Estudio 2 combinados)

Reacciones adversas	Estudios 1 y 2	
	Zeposia 0.92 mg (n = 882) %	IFN beta-1a 30 mcg por vía intramuscular una vez por semana (n = 885) %
Infección de las vías respiratorias superiores ^b	26	23
Elevación de enzimas hepáticas ^c	10	5
Hipotensión ortostática	4	3
Infección del tracto urinario	4	3
Dolor de espalda	4	3
Hipertensión ^d	4	2
Dolor abdominal superior	2	1

^a Los datos no son una base adecuada para comparar tasas entre ZEPOSIA y el control activo.

^b Incluye los siguientes términos: nasofaringitis, infección del tracto respiratorio superior, faringitis, infección del tracto respiratorio, bronquitis, rinitis, infección viral del tracto respiratorio, infección viral del tracto respiratorio superior, rinorrea, traqueítis y laringitis.

^c Incluye los siguientes términos: aumento de alanina aminotransferasa, aumento de gamma-glutamyl transferasa, aumento de aspartato aminotransferasa, aumento de enzimas hepáticas, pruebas anormales de la función hepática y aumento de transaminasas.

^d Incluye hipertensión, hipertensión esencial e hipertensión ortostática.

Reducción de la frecuencia cardíaca

Acta No. 09 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



El inicio de ZEPOSIA puede causar una disminución transitoria de la frecuencia cardíaca.

Efectos respiratorios

Se observaron reducciones dependientes de la dosis en el FEV1 absoluto y la FVC en pacientes tratados con ZEPOSIA.

Neoplasias

Se reportaron neoplasias malignas, como melanoma, carcinoma de células basales, cáncer de mama y seminoma, con ZEPOSIA en los ensayos controlados con agente activo de ZEPOSIA. Se ha informado de un mayor riesgo de neoplasias cutáneas malignas con otro modulador del receptor de S1P.

Hipersensibilidad

Se ha notificado hipersensibilidad, incluidas erupciones cutáneas y urticaria, con ZEPOSIA en ensayos clínicos de EM controlados con agente activo.

Interacciones:

Terapias antineoplásicas, inmunomoduladoras o inmunosupresoras

ZEPOSIA no se ha estudiado en combinación con terapias antineoplásicas, inmunomoduladoras o inmunosupresoras. Se debe tener precaución durante la administración concomitante debido al riesgo de efectos inmunes aditivos durante dicha terapia y en las semanas posteriores a la administración.

Cuando se cambia de medicamentos con efectos inmunes prolongados, se debe considerar la vida media y el modo de acción de estos medicamentos para evitar efectos inmunosupresores aditivos no deseados.

Debido a las características y la duración de los efectos inmunosupresores de alemtuzumab, no se recomienda iniciar tratamiento con ZEPOSIA después de alemtuzumab.

Por lo general, ZEPOSIA puede iniciarse inmediatamente después de suspender el interferón beta o el acetato de glatirámico.

Fármacos antiarrítmicos, fármacos que prolongan el intervalo QT, fármacos que pueden disminuir la frecuencia cardíaca

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



ZEPOSIA no se ha estudiado en pacientes que toman fármacos que prolongan el intervalo QT.

Los fármacos antiarrítmicos de Clase Ia (por ejemplo, quinidina, procainamida) y Clase III (por ejemplo, amiodarona, sotalol) se han asociado con casos de Torsades de Pointes en pacientes con bradicardia. Si se considera el tratamiento con ZEPOSIA en estos pacientes, se debe buscar el concepto de un cardiólogo.

Debido a los posibles efectos aditivos sobre la frecuencia cardíaca, el tratamiento con ZEPOSIA generalmente no debe iniciarse en pacientes que son tratados simultáneamente con fármacos que prolongan el intervalo QT con propiedades arritmogénicas conocidas. Si se considera el inicio del tratamiento con ZEPOSIA en pacientes que toman fármacos que prolongan el intervalo QT, se debe buscar el concepto de un cardiólogo.

Vacunas

Durante el tratamiento con ZEPOSIA y hasta tres meses después de su discontinuación, las vacunas pueden ser menos efectivas. El uso de vacunas de virus vivos atenuados puede conllevar el riesgo de infección y, por lo tanto, deben evitarse durante el tratamiento con ZEPOSIA y hasta 3 meses después de la discontinuación del tratamiento con ZEPOSIA.

Inhibidores potentes de CYP2C8

La coadministración de ZEPOSIA con inhibidores potentes de CYP2C8 aumenta la exposición de los metabolitos activos de ozanimod, lo que puede aumentar el riesgo de reacciones adversas a ZEPOSIA. Por lo tanto, no se recomienda la coadministración de ZEPOSIA con inhibidores potentes de CYP2C8 (por ejemplo, gemfibrozilo).

Inhibidores de la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP)

La coadministración de ZEPOSIA con inhibidores de BCRP aumenta la exposición de los metabolitos activos de ozanimod, lo que puede aumentar el riesgo de reacciones adversas a ZEPOSIA. Por lo tanto, no se recomienda la coadministración de ZEPOSIA con inhibidores de BCRP (por ejemplo, ciclosporina, eltrombopag).

Inductores potentes de CYP2C8

La coadministración de ZEPOSIA con inductores potentes de CYP2C8 (por ejemplo, rifampicina) reduce la exposición de los metabolitos activos principales de ozanimod,



lo que puede disminuir la eficacia de ZEPOSIA. Por lo tanto, debe evitarse la coadministración de ZEPOSIA con inductores potentes de CYP2C8.

Inhibidores de monoamino oxidasa (MAO)

La coadministración de ZEPOSIA con inhibidores de MAO-B puede disminuir la exposición de los metabolitos activos de ozanimod. Además, los metabolitos de ozanimod pueden inhibir la MAO. No se ha estudiado la posibilidad de una interacción clínica con los inhibidores de MAO; sin embargo, el mayor riesgo de inhibición no selectiva de MAO puede provocar una crisis hipertensiva. Por lo tanto, la coadministración de ZEPOSIA con inhibidores de MAO (por ejemplo, selegilina, fenelzina, linezolid) está contraindicada. Deben transcurrir al menos 14 días entre la interrupción de ZEPOSIA y el inicio del tratamiento con inhibidores de MAO.

Fármacos adrenérgicos y serotoninérgicos

Debido a que un metabolito activo de ozanimod inhibe MAO-B in vitro, existe la posibilidad de que se produzcan reacciones adversas serias, incluida una crisis hipertensiva. Por lo tanto, no se recomienda la coadministración de ZEPOSIA con fármacos que pueden aumentar la norepinefrina o la serotonina [por ejemplo, drogas opioides, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI), inhibidores selectivos de la recaptación de norepinefrina (SNRI), tricíclicos, tiramina]. Monitorear a los pacientes para detectar hipertensión con el uso concomitante.

Drogas opioides

Se han precipitado reacciones graves, a veces mortales, con el uso concomitante de drogas opioides (por ejemplo, meperidina y sus derivados, metadona o tramadol) y MAOI, incluidos los inhibidores selectivos de MAO-B. Aunque un pequeño número de pacientes tratados con ZEPOSIA estuvieron expuestos concomitantemente a opioides, esta exposición no fue adecuada para descartar la posibilidad de una reacción adversa a raíz de la coadministración.

Fármacos serotoninérgicos

Aunque un pequeño número de pacientes tratados con ZEPOSIA estuvieron expuestos concomitantemente a medicamentos serotoninérgicos, esta exposición no fue adecuada para descartar la posibilidad de una reacción adversa a raíz de la coadministración.

Medicamentos simpaticomiméticos

El uso concomitante de ZEPOSIA con pseudoefedrina no potenció los efectos sobre la presión arterial. Sin embargo, se ha producido una crisis hipertensiva con la administración de ZEPOSIA solo y se ha informado crisis hipertensiva con la

Acta No. 09 de 2022 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



coadministración de otros inhibidores selectivos y no selectivos de MAO (por ejemplo, rasagilina) con medicamentos simpaticomiméticos.

Tiramina

La MAO en el tracto gastrointestinal y el hígado (principalmente tipo A) brinda protección contra aminas exógenas (por ejemplo, tiramina). Si la tiramina se absorbiera intacta, podría provocar hipertensión grave, incluyendo crisis hipertensiva. Los alimentos añejados, fermentados, curados, ahumados y en escabeche que contienen grandes cantidades de aminas exógenas (por ejemplo, queso curado, arenque en escabeche) pueden provocar la liberación de norepinefrina y provocar un aumento de la presión arterial (reacción de tiramina). Se debe advertir a los pacientes que eviten los alimentos que contengan una gran cantidad de tiramina mientras toman las dosis recomendadas de Zeposia.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Evaluaciones previas a la primera dosis de ZEPOSIA

Antes de iniciar el tratamiento con ZEPOSIA, evalúe lo siguiente:

Hemograma completo

Obtenga un hemograma completo (CBC, por sus siglas en inglés) reciente (es decir, dentro de los últimos 6 meses o después de la discontinuación de la terapia previa para la esclerosis múltiple), incluyendo recuento de linfocitos.

Evaluación cardíaca

Obtenga un electrocardiograma (ECG) para determinar si hay anomalías de conducción preexistentes.

En pacientes con ciertas afecciones preexistentes, se debe buscar el concepto de un cardiólogo.

Pruebas de la función hepática

Obtenga niveles recientes (es decir, en los últimos 6 meses) de enzimas hepáticas y bilirrubina.

Evaluación oftalmológica

En pacientes con antecedentes de Diabetes Mellitus o uveítis se incrementa el riesgo de edema macular, obtenga una evaluación de fondo de ojo, incluida la mácula.

Medicamentos actuales o anteriores

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Si los pacientes están recibiendo terapias antineoplásicas, inmunosupresoras o inmunomoduladoras, o si existen antecedentes de uso previo de estos medicamentos, considere la posibilidad de efectos inmunosupresores aditivos no deseados antes de iniciar tratamiento con ZEPOSIA.
- Identifique si los pacientes están tomando medicamentos que puedan disminuir la frecuencia cardíaca o la conducción auriculoventricular.

Vacunas

Analizar a los pacientes para detectar anticuerpos contra el virus de la varicela zóster (VVZ) antes de iniciar ZEPOSIA; se recomienda la vacunación contra el VVZ de los pacientes con anticuerpos negativos antes de comenzar el tratamiento con ZEPOSIA. Si se requieren inmunizaciones con vacunas de virus vivos atenuados, administrar al menos 1 mes antes del inicio de ZEPOSIA.

Dosis recomendada en adultos

Dosis de mantenimiento

Después de la titulación inicial (véase Inicio del Tratamiento), la dosis de mantenimiento recomendada de ZEPOSIA es de 0.92 mg por vía oral una vez al día a partir del Día 8.

Las cápsulas duras de ZEPOSIA deben tragarse enteras y pueden administrarse con o sin alimentos.

Inicio del tratamiento

Inicie ZEPOSIA con una titulación de 7 días, como se muestra en la Tabla 1.

Tabla 1: Esquema de titulación de dosis

Días 1-4	0.23 mg una vez al día
Días 5-7	0.46 mg una vez al día
Día 8 en adelante	0.92 mg una vez al día

Reinicio de ZEPOSIA después de la interrupción del tratamiento

Si se omite una dosis de ZEPOSIA durante las primeras 2 semanas de tratamiento, reinicie el tratamiento con el esquema de titulación.

Si se omite una dosis de ZEPOSIA después de las primeras 2 semanas de tratamiento, continúe con el tratamiento según lo planeado.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 19.18.0.0.N100

Acta No. 09 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



0.50 mg de Ozanimod (como clorhidrato) equivalente a 0.46 mg de Ozanimod base

Adicionalmente, la Sala encuentra que el perfil de eficacia y seguridad de este agente es similar a otros del grupo de moduladores de S1P (esfingosina 1-fosfato) ya disponibles en el mercado. Si bien hay diferencias químicas estructurales y en la selectividad sobre subtipos del receptor, esto no se traduce en diferencias significativas en la eficacia clínica. De hecho, la Sala encuentra que, con base en la evidencia disponible, el balance de eficacia/seguridad de esos agentes es similar. Por consiguiente, no recomienda la declaración de nueva entidad química para el principio activo Ozanimod, a la luz del párrafo del Artículo 1 del Decreto 2085 de 2002

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto Versión Septiembre 2020 y la información para prescribir Versión Septiembre 2020 allegados mediante radicado No. 20211230648.

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 1.0 del producto ZEPOSIA se considera que:

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

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

3.1.1.3. ZEPOSIA® 0.92 MG

Expediente : 20197529
Radicado : 20211029578
Fecha : 30/12/2021
Interesado : Bristol Myers Squibb De Colombia S.A.

Composición:

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Cada cápsula dura contiene 1 mg de Ozanimod (como clorhidrato) equivalente a 0.92 mg de Ozanimod base

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Indicaciones:

ZEPOSIA está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con esclerosis múltiple remitenterecurrente con enfermedad activa, definida conforme a las características clínicas o de estudios por imágenes.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Estado de inmunodeficiencia.

Pacientes que en los últimos 6 meses han presentado infarto de miocardio (IM), angina inestable, ictus, ataque isquémico transitorio (AIT), insuficiencia cardiaca descompensada que requiere hospitalización o insuficiencia cardiaca de clase III/IV según la Asociación de Cardiología de Nueva York (NYHA, por sus siglas en inglés).

Pacientes con antecedentes o presencia de bloqueo auriculoventricular (AV) de segundo grado de tipo II o bloqueo AV de tercer grado o síndrome de disfunción sinusal a menos que el paciente tenga un marcapasos operativo. Infecciones activas graves, infecciones activas crónicas como hepatitis y tuberculosis.

Neoplasias malignas activas.

Insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh).

Durante el embarazo y en mujeres en edad fértil que no utilicen un método anticonceptivo eficaz.

Precauciones y advertencias:

Infecciones

Riesgo de infecciones

ZEPOSIA provoca una disminución media en el recuento de linfocitos de sangre periférica al 45% del valor basal debido al secuestro reversible de linfocitos en los tejidos linfoides. Por lo tanto, ZEPOSIA puede aumentar la susceptibilidad a las infecciones, algunas de

Acta No. 09 de 2022 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



naturaleza grave. Se han producido infecciones mortales raras y potencialmente mortales en pacientes que reciben ZEPOSIA.

Obtener un hemograma completo (CBC) reciente (es decir, dentro de los 6 meses o después de la discontinuación del tratamiento previo para la esclerosis múltiple), incluyendo recuento de linfocitos, antes de iniciar tratamiento con ZEPOSIA.

Retrasar el inicio de ZEPOSIA en pacientes con una infección activa hasta que se resuelva la infección.

En el Estudio 1 y el Estudio 2, la tasa global de infecciones y la tasa de infecciones graves en pacientes tratados con ZEPOSIA fue similar a la de los pacientes que recibieron interferón (IFN) beta-1a (35% versus 34% y 1% versus 0.8%, respectivamente). ZEPOSIA aumentó el riesgo de infecciones virales del tracto respiratorio superior, infecciones del tracto urinario y herpes zóster.

La proporción de pacientes que experimentaron recuentos de linfocitos inferiores a $0.2 \times 10^9/L$ fue del 3.3%. Por lo general, estos valores volvieron a ser superiores a $0.2 \times 10^9/L$ mientras los pacientes permanecían en tratamiento con ZEPOSIA. Después de discontinuar ZEPOSIA 0.92 mg, la mediana del tiempo para que los linfocitos de sangre periférica regresaran al rango normal fue de 30 días, con aproximadamente el 90% de los pacientes en el rango normal dentro de los 3 meses.

Considere la interrupción del tratamiento con ZEPOSIA si el paciente desarrolla una infección grave.

Debido a que la eliminación de ZEPOSIA después de la discontinuación puede tardar hasta 3 meses, continúe monitoreando a los pacientes por infecciones durante este período.

Infección por virus herpes

En el Estudio 1 y el Estudio 2, se reportó herpes zóster como reacción adversa en el 0.6% de los pacientes tratados con ZEPOSIA 0.92 mg y en el 0.2% de los pacientes que recibieron IFN beta-1a. Se han notificado casos de encefalitis por herpes simplex y meningitis por varicella zóster con moduladores del receptor de esfingosina 1-fosfato (S1P). Los pacientes sin antecedentes de varicela confirmados por un profesional de la salud, o sin documentación de un ciclo completo de vacunación contra el virus de la varicela zóster (VVZ), deben someterse a pruebas de detección de anticuerpos contra VVZ antes de iniciar ZEPOSIA (véase Vacunas a continuación).

Infección criptocócica

Acta No. 09 de 2022 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se han notificado casos de meningitis criptocócica (MC) mortal e infecciones criptocócicas diseminadas con moduladores del receptor de S1P. Los médicos deben estar atentos a los síntomas o signos clínicos de MC. Los pacientes con síntomas o signos compatibles con una infección criptocócica deben someterse a una evaluación diagnóstica y un tratamiento rápidos. El tratamiento con ZEPOSIA debe suspenderse hasta que se haya descartado una infección criptocócica. Si se diagnostica MC, se debe iniciar el tratamiento adecuado.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva

La leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML) es una infección viral oportunista del cerebro causada por el virus JC (JCV) que se presenta típicamente en pacientes inmunocomprometidos, y que generalmente conduce a la muerte o discapacidad grave. Los síntomas típicos asociados con la PML son diversos, progresan durante días o semanas, e incluyen debilidad progresiva en un lado del cuerpo o torpeza de las extremidades, alteración de la visión, y cambios en el pensamiento, la memoria y la orientación que conducen a confusión y cambios de personalidad.

Se ha informado PML en pacientes tratados con moduladores del receptor de S1P y otras terapias para la esclerosis múltiple, y se ha asociado con algunos factores de riesgo (por ejemplo, pacientes inmunocomprometidos, politerapia con inmunosupresores). Los médicos deben estar atentos a los síntomas clínicos o hallazgos por resonancia magnética que puedan sugerir PML. Los hallazgos por resonancia magnética pueden ser evidentes antes que los signos o síntomas clínicos. Si se sospecha de PML, se debe suspender el tratamiento con ZEPOSIA hasta que se haya descartado la PML mediante una evaluación diagnóstica adecuada.

Si se confirma la PML, se debe interrumpir el tratamiento con ZEPOSIA.

Tratamiento previo y concomitante con terapias antineoplásicas, inmunosupresoras o inmunomoduladoras

En los estudios clínicos, los pacientes que recibieron ZEPOSIA no debían recibir tratamiento concomitante con terapias antineoplásicas, inmunosupresoras distintas de corticosteroides o inmunomoduladoras utilizadas para el tratamiento de la esclerosis múltiple (EM). Se espera que el uso concomitante de ZEPOSIA con cualquiera de estas terapias aumente el riesgo de inmunosupresión. Las terapias antineoplásicas, inmunomoduladoras o inmunosupresoras (incluidos los corticosteroides) deben coadministrarse con precaución debido al riesgo de efectos aditivos sobre el sistema inmunológico durante dicha terapia. Al pasar de medicamentos inmunosupresores a ZEPOSIA, considere la duración de sus efectos y su modo de acción para evitar efectos inmunosupresores aditivos no deseados.

Acta No. 09 de 2022 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Vacunas

Los pacientes sin antecedentes de varicela confirmados por un profesional de la salud o sin documentación de un ciclo completo de vacunación contra el VVZ deben someterse a pruebas de detección de anticuerpos contra el VVZ antes de iniciar tratamiento con ZEPOSIA. Se recomienda un ciclo completo de vacunación contra la varicela para pacientes con anticuerpos negativos antes de comenzar el tratamiento con ZEPOSIA, después de lo cual el inicio del tratamiento con ZEPOSIA debe posponerse durante 4 semanas para permitir que se produzca el efecto completo de la vacunación.

No se dispone de datos clínicos sobre la eficacia y la seguridad de las vacunas en pacientes que toman ZEPOSIA. Las vacunas pueden ser menos efectivas si se administran durante el tratamiento con ZEPOSIA.

Si se requieren inmunizaciones con vacunas de virus vivos atenuados, administrar al menos 1 mes antes del inicio de ZEPOSIA. Evite el uso de vacunas de virus vivos atenuados durante el tratamiento con ZEPOSIA y durante 3 meses después de finalizado dicho tratamiento.

Bradiarritmia y trastornos en la conducción auriculoventricular

Dado que el inicio de ZEPOSIA puede provocar una disminución transitoria de la frecuencia cardíaca y trastornos en la conducción auriculoventricular, se debe utilizar un esquema de titulación ascendente para alcanzar la dosis de mantenimiento de ZEPOSIA.

ZEPOSIA no se estudió en pacientes que tenían:

- Infarto de miocardio, angina inestable, accidente cerebrovascular, ataque isquémico transitorio o insuficiencia cardíaca descompensada que requirió hospitalización en los últimos 6 meses;
- Insuficiencia cardíaca Clase III / IV según la Asociación Cardiológica de Nueva York;
- Trastornos de la conducción o del ritmo cardíaco, incluyendo síndrome del nodo sinusal enfermo, prolongación significativa del intervalo QT (QTcF > 450 mseg en hombres y > 470 mseg en mujeres), factores de riesgo de prolongación del intervalo QT, u otras anormalidades de la conducción o afecciones cardíacas que, en opinión del médico tratante, podrían comprometer la salud del paciente;
- Otras afecciones cardíacas estables preexistentes sin autorización del cardiólogo;
- Apnea del sueño grave no tratada;
- Una frecuencia cardíaca en reposo de menos de 55 latidos por minuto (lpm) en condición basal.

Reducción de la frecuencia cardíaca

Acta No. 09 de 2022 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



El inicio de ZEPOSIA puede causar una disminución transitoria de la frecuencia cardíaca. En el Estudio 1 y el Estudio 2, después de la dosis inicial de ZEPOSIA 0.23 mg, la mayor disminución media desde el valor basal en la frecuencia cardíaca de 1.2 lpm se produjo en la Hora 5 del Día 1, volviendo casi al valor basal en la Hora 6. Con una titulación ascendente continua, el efecto máximo de ozanimod en la frecuencia cardíaca se produjo el Día 8. No está clara la utilidad de realizar un monitoreo cardíaco con la primera dosis al iniciar ZEPOSIA en pacientes con características similares a las estudiadas en los ensayos clínicos de ZEPOSIA. No se observaron frecuencias cardíacas por debajo de 40 lpm. El inicio de ZEPOSIA sin titulación puede causar una mayor disminución de la frecuencia cardíaca.

En el Estudio 1 y el Estudio 2, se notificó bradicardia el día de inicio del tratamiento en el 0.6% de los pacientes tratados con ZEPOSIA en comparación con ningún paciente que recibió IFN beta-1a. Después del Día 1, la incidencia de bradicardia fue del 0.8% en los pacientes tratados con ZEPOSIA en comparación con 0.7% de los pacientes que recibieron IFN beta-1a.

Trastornos en la conducción auriculoventricular

El inicio de ZEPOSIA puede provocar trastornos transitorios de la conducción auriculoventricular. Con exposiciones a ZEPOSIA superiores a la dosis recomendada sin titulación de dosis, se observaron bloqueos auriculoventriculares tipo 1 de primer y segundo grado en voluntarios sanos; sin embargo, en los Estudios 1 y 2 con titulación de dosis, no se notificaron bloqueos auriculoventriculares de segundo o tercer grado en pacientes tratados con ZEPOSIA.

Se debe buscar el concepto de un cardiólogo si se considera el tratamiento con ZEPOSIA, en los siguientes pacientes para decidir si es seguro iniciar el tratamiento y determinar la estrategia de monitorización más adecuada:

- Pacientes con prolongación significativa del intervalo QT ($QTcF > 450$ mseg en hombres y > 470 mseg en mujeres);
- Pacientes con arritmias que requieran tratamiento con fármacos antiarrítmicos de Clase 1a o Clase III;
- Pacientes con cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, antecedentes de paro cardíaco o infarto de miocardio, enfermedad cerebrovascular e hipertensión no controlada;
- Pacientes con antecedentes de bloqueo AV de segundo grado tipo Mobitz II o superior, síndrome del nodo sinusal enfermo, o bloqueo sinoauricular.

Lesión hepática

Acta No. 09 de 2022 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Pueden producirse elevaciones de las aminotransferasas en pacientes que reciben ZEPOSIA. Obtenga los niveles de enzimas hepáticas y bilirrubina, si no están disponibles recientemente (es decir, dentro de los últimos 6 meses), antes del inicio de ZEPOSIA.

En el Estudio 1 y el Estudio 2, se produjeron elevaciones de ALT en el rango de hasta 5 veces o más por encima del límite superior del rango normal (ULN, por sus siglas en inglés) en el 1.6% de los pacientes tratados con ZEPOSIA 0.92 mg y en el 1.3% de los pacientes que recibieron IFN beta-1a. En el rango de 3 veces ULN o más, se produjeron elevaciones en el 5.5% de los pacientes tratados con ZEPOSIA y en el 3.1% de los pacientes que recibieron IFN beta-1a. La mediana del tiempo hasta una elevación de 3 veces el ULN fue de 6 meses. La mayoría (79%) de los pacientes continuaron el tratamiento con ZEPOSIA y los valores regresaron a menos de 3 veces el ULN en aproximadamente 2-4 semanas.

En los ensayos clínicos, se suspendió ZEPOSIA por una elevación confirmada superior a 5 veces el ULN. En general, la tasa de discontinuación debido a elevaciones de las enzimas hepáticas fue del 1.1% de los pacientes tratados con ZEPOSIA 0.92 mg y del 0.8% de los pacientes que recibieron IFN beta-1a.

En los pacientes que desarrollen síntomas que sugieran disfunción hepática, como náuseas sin explicación, vómitos, dolor abdominal, fatiga, anorexia o ictericia y/u orina oscura, deben revisarse las enzimas hepáticas y debe suspenderse la administración de ZEPOSIA si se confirma un daño hepático significativo.

Las personas con niveles de AST o ALT superiores a 1.5 veces el ULN fueron excluidas del Estudio 1 y el Estudio 2. Aunque no hay datos para establecer que los pacientes con enfermedad hepática preexistente tengan un mayor riesgo de desarrollar valores elevados en las pruebas de la función hepática cuando toman ZEPOSIA, se debe tener precaución cuando se utiliza ZEPOSIA en pacientes con antecedentes de enfermedad hepática significativa.

Riesgo fetal

No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Según los estudios realizados en animales, ZEPOSIA puede causar daño fetal.

Debido a que lleva aproximadamente 3 meses la eliminación de ZEPOSIA del cuerpo, las mujeres en edad fértil deben usar un método anticonceptivo eficaz para evitar el embarazo durante el tratamiento y durante 3 meses después de suspender ZEPOSIA.

Aumento de la presión arterial

En el Estudio 1 y el Estudio 2, los pacientes tratados con ZEPOSIA tuvieron un aumento promedio de aproximadamente 1 a 2 mm Hg en la presión sistólica respecto de los pacientes que recibieron IFN beta-1a, y ningún efecto sobre la presión diastólica. El

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



aumento de la presión sistólica se detectó por primera vez después de aproximadamente 3 meses de tratamiento y persistió durante todo el tratamiento. Se notificó hipertensión como reacción adversa en el 3.9% de los pacientes tratados con ZEPOSIA 0.92 mg y en el 2.1% de los pacientes que recibieron IFN beta-1a. Dos pacientes tratados con ZEPOSIA en el Estudio 1 y un paciente tratado con interferón (IFN) beta-1a en el Estudio 2 experimentaron una crisis hipertensiva que no estuvo claramente influenciada por una medicación concomitante. Debe controlarse la presión arterial durante el tratamiento con ZEPOSIA y tratarse adecuadamente.

Ciertos alimentos que pueden contener cantidades muy altas (es decir, más de 150 mg) de tiramina podrían causar hipertensión grave debido a la posible interacción de tiramina en pacientes que toman ZEPOSIA, incluso en las dosis recomendadas. Debido a una mayor sensibilidad a la tiramina, se debe advertir a los pacientes que eviten los alimentos que contengan una gran cantidad de tiramina mientras toman ZEPOSIA.

Efectos respiratorios

Zeposia se debe utilizar con precaución en pacientes con enfermedad respiratoria grave, fibrosis pulmonar y enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Se observaron reducciones dependientes de la dosis en el volumen espiratorio forzado absoluto durante 1 segundo (FEV1, por sus siglas en inglés) en pacientes tratados con ZEPOSIA luego de tan solo 3 meses de iniciado el tratamiento. En los análisis combinados del Estudio 1 y el Estudio 2, la disminución del FEV1 absoluto desde la condición basal en los pacientes tratados con ZEPOSIA en comparación con los pacientes que recibieron IFN beta-1a fue de 60 ml (IC del 95%: -100, -20) a los 12 meses. La diferencia media en el FEV1 porcentual predicho a los 12 meses entre los pacientes tratados con ZEPOSIA y los pacientes que recibieron IFN beta-1a fue del 1.9% (IC del 95%: -2.9, -0.8). También se observaron reducciones dependientes de la dosis en la capacidad vital forzada (FVC, por sus siglas en inglés) (valor absoluto y % predicho) en el Mes 3 en análisis combinados que compararon pacientes tratados con ZEPOSIA con pacientes que recibieron IFN beta-1a (60 ml, IC del 95% (-110, -10); 1.4%, IC del 95%: (-2.6, -0.2)), aunque no se observaron reducciones significativas en otros puntos temporales. No hay información suficiente para determinar la reversibilidad de la disminución del FEV1 o FVC después de la interrupción del fármaco. Un paciente interrumpió el tratamiento con ZEPOSIA debido a disnea. Se debe realizar una evaluación espirométrica de la función respiratoria durante el tratamiento con ZEPOSIA, si está clínicamente indicado.

Edema macular

Los moduladores de S1P, incluido ZEPOSIA, se han asociado con un mayor riesgo de edema macular.

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En el Estudio 1 y el Estudio 2, se observó edema macular en el 0.3% de los pacientes tratados con ZEPOSIA y en el 0.3% de los pacientes que recibieron IFN beta-1a.

Se recomienda una evaluación oftálmica del fondo de ojo, incluida la mácula, en todos los pacientes en cualquier momento si hay algún cambio en la visión mientras toman ZEPOSIA.

No se ha evaluado la continuación del tratamiento con ZEPOSIA en pacientes con edema macular. La decisión sobre si se debe suspender o no ZEPOSIA debe tener en cuenta los posibles riesgos y beneficios para el paciente individual.

Edema macular en pacientes con antecedentes de uveítis o diabetes mellitus

Los pacientes con antecedentes de uveítis y los pacientes con antecedentes de diabetes mellitus tienen un mayor riesgo de edema macular durante el tratamiento con ZEPOSIA. La incidencia de edema macular también aumenta en pacientes con EM con antecedentes de uveítis. Además del examen de fondo de ojo, incluida la mácula, antes del tratamiento, los pacientes con EM y diabetes mellitus o antecedentes de uveítis deben someterse a exámenes de seguimiento periódicos.

Síndrome de encefalopatía posterior reversible

Se han notificado casos raros de síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES, por sus siglas en inglés) en pacientes que recibieron un modulador del receptor de S1P. En ensayos clínicos controlados de ZEPOSIA, se informó un caso de PRES. Si un paciente tratado con ZEPOSIA desarrolla algún síntoma o signo neurológico o psiquiátrico inesperado (por ejemplo, déficit cognitivo, cambios de comportamiento, alteraciones visuales corticales, o cualquier otro síntoma o signo cortical neurológico), cualquier síntoma o signo que sugiera un aumento de la presión intracraneal, o deterioro neurológico acelerado, el médico debe programar de inmediato un examen físico y neurológico completo y debe considerar la realización de una resonancia magnética. Los síntomas de PRES suelen ser reversibles, pero pueden evolucionar hacia un accidente cerebrovascular isquémico o hemorragia cerebral. El retraso en el diagnóstico y el tratamiento puede dar lugar a secuelas neurológicas permanentes. Si se sospecha PRES, el tratamiento con ZEPOSIA debe discontinuarse.

Efectos inmunosupresores aditivos no deseados del tratamiento previo con fármacos inmunosupresores o inmunomoduladores

Cuando se cambia de medicamentos con efectos inmunitarios prolongados, se debe considerar la vida media y el modo de acción de estos medicamentos para evitar efectos inmunosupresores aditivos no deseados y, al mismo tiempo, minimizar el riesgo de reactivación de la enfermedad al iniciar ZEPOSIA.

Acta No. 09 de 2022 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



No se recomienda iniciar tratamiento con ZEPOSIA después del tratamiento con alemtuzumab.

Aumento grave de la discapacidad después de suspender ZEPOSIA

Rara vez se ha informado de una exacerbación grave de la enfermedad, incluido un rebrote de la enfermedad, después de la suspensión de un modulador del receptor de S1P. Se debe considerar la posibilidad de una exacerbación grave de la enfermedad después de interrumpir el tratamiento con ZEPOSIA. Se debe observar a los pacientes para detectar un aumento severo de la discapacidad al suspender ZEPOSIA y se debe instituir el tratamiento adecuado, según sea necesario.

Efectos sobre el sistema inmunológico después de suspender ZEPOSIA

Después de suspender ZEPOSIA, la mediana del tiempo para que los linfocitos de sangre periférica regresen al rango normal fue de 30 días, con aproximadamente el 90% de los pacientes en el rango normal dentro de los 3 meses. El uso de inmunosupresores dentro de este período puede producir un efecto aditivo en el sistema inmunológico y, por lo tanto, se debe tener precaución al iniciar otros medicamentos dentro de las 4 semanas posteriores a la última dosis de Zeposia.

Reacciones adversas:

Las siguientes reacciones adversas serias se describen en otras partes de la Información para Prescribir:

- Infecciones
- Bradiarritmia y trastornos en la conducción aurículoventricular
- Lesión hepática
- Riesgo fetal
- Aumento de la presión arterial
- Efectos respiratorios
- Edema macular
- Síndrome de encefalopatía posterior reversible
- Efectos inmunosupresores aditivos no deseados del tratamiento previo con fármacos inmunosupresores o inmunomoduladores
- Aumento grave de la discapacidad después de suspender ZEPOSIA
- Efectos sobre el sistema inmunológico después de suspender ZEPOSIA

Experiencia en estudios clínicos

Dado que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

La seguridad de ZEPOSIA se evaluó en dos estudios clínicos aleatorizados, a doble ciego, controlados con comparador activo, en los que 882 pacientes recibieron ZEPOSIA 0.92 mg

La Tabla 2 enumera las reacciones adversas que ocurrieron en al menos el 2% de los pacientes tratados con ZEPOSIA y en mayor porcentaje que con el comparador. Las reacciones adversas más comunes que ocurrieron en al menos el 4% de los pacientes tratados con ZEPOSIA y en mayor porcentaje que en los pacientes que recibieron IFN beta-1a fueron infección de las vías respiratorias superiores, elevación de enzimas hepáticas, hipotensión ortostática, infección del tracto urinario, dolor de espalda e hipertensión.

Tabla 2: Reacciones adversas con una incidencia de al menos 2% en pacientes tratados con ZEPOSIA y al menos 1% mayor que con IFN beta-1aa (Estudio 1 y Estudio 2 combinados)

Reacciones adversas	Estudios 1 y 2	
	Zeposia 0.92 mg (n = 882) %	IFN beta-1a 30 mcg por vía intramuscular una vez por semana (n = 885) %
Infección de las vías respiratorias superiores ^b	26	23
Elevación de enzimas hepáticas ^c	10	5
Hipotensión ortostática	4	3
Infección del tracto urinario	4	3
Dolor de espalda	4	3
Hipertensión ^d	4	2
Dolor abdominal superior	2	1

^a Los datos no son una base adecuada para comparar tasas entre ZEPOSIA y el control activo.

^b Incluye los siguientes términos: nasofaringitis, infección del tracto respiratorio superior, faringitis, infección del tracto respiratorio, bronquitis, rinitis, infección viral del tracto respiratorio, infección viral del tracto respiratorio superior, rinorrea, traqueítis y laringitis.

^c Incluye los siguientes términos: aumento de alanina aminotransferasa, aumento de gamma-glutamyl transferasa, aumento de aspartato aminotransferasa, aumento de enzimas hepáticas, pruebas anormales de la función hepática y aumento de transaminasas.

^d Incluye hipertensión, hipertensión esencial e hipertensión ortostática.

Reducción de la frecuencia cardíaca

El inicio de ZEPOSIA puede causar una disminución transitoria de la frecuencia cardíaca.

Efectos respiratorios

Acta No. 09 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se observaron reducciones dependientes de la dosis en el FEV1 absoluto y la FVC en pacientes tratados con ZEPOSIA.

Neoplasias

Se reportaron neoplasias malignas, como melanoma, carcinoma de células basales, cáncer de mama y seminoma, con ZEPOSIA en los ensayos controlados con agente activo de ZEPOSIA. Se ha informado de un mayor riesgo de neoplasias cutáneas malignas con otro modulador del receptor de S1P.

Hipersensibilidad

Se ha notificado hipersensibilidad, incluidas erupciones cutáneas y urticaria, con ZEPOSIA en ensayos clínicos de EM controlados con agente activo.

Interacciones:

Terapias antineoplásicas, inmunomoduladoras o inmunosupresoras

ZEPOSIA no se ha estudiado en combinación con terapias antineoplásicas, inmunomoduladoras o inmunosupresoras. Se debe tener precaución durante la administración concomitante debido al riesgo de efectos inmunes aditivos durante dicha terapia y en las semanas posteriores a la administración.

Cuando se cambia de medicamentos con efectos inmunes prolongados, se debe considerar la vida media y el modo de acción de estos medicamentos para evitar efectos inmunosupresores aditivos no deseados.

Debido a las características y la duración de los efectos inmunosupresores de alemtuzumab, no se recomienda iniciar tratamiento con ZEPOSIA después de alemtuzumab.

Por lo general, ZEPOSIA puede iniciarse inmediatamente después de suspender el interferón beta o el acetato de glatirámico.

Fármacos antiarrítmicos, fármacos que prolongan el intervalo QT, fármacos que pueden disminuir la frecuencia cardíaca

ZEPOSIA no se ha estudiado en pacientes que toman fármacos que prolongan el intervalo QT.

Acta No. 09 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Los fármacos antiarrítmicos de Clase Ia (por ejemplo, quinidina, procainamida) y Clase III (por ejemplo, amiodarona, sotalol) se han asociado con casos de Torsades de Pointes en pacientes con bradicardia. Si se considera el tratamiento con ZEPOSIA en estos pacientes, se debe buscar el concepto de un cardiólogo.

Debido a los posibles efectos aditivos sobre la frecuencia cardíaca, el tratamiento con ZEPOSIA generalmente no debe iniciarse en pacientes que son tratados simultáneamente con fármacos que prolongan el intervalo QT con propiedades arritmogénicas conocidas. Si se considera el inicio del tratamiento con ZEPOSIA en pacientes que toman fármacos que prolongan el intervalo QT, se debe buscar el concepto de un cardiólogo.

Vacunas

Durante el tratamiento con ZEPOSIA y hasta tres meses después de su discontinuación, las vacunas pueden ser menos efectivas. El uso de vacunas de virus vivos atenuados puede conllevar el riesgo de infección y, por lo tanto, deben evitarse durante el tratamiento con ZEPOSIA y hasta 3 meses después de la discontinuación del tratamiento con ZEPOSIA.

Inhibidores potentes de CYP2C8

La coadministración de ZEPOSIA con inhibidores potentes de CYP2C8 aumenta la exposición de los metabolitos activos de ozanimod, lo que puede aumentar el riesgo de reacciones adversas a ZEPOSIA. Por lo tanto, no se recomienda la coadministración de ZEPOSIA con inhibidores potentes de CYP2C8 (por ejemplo, gemfibrozilo).

Inhibidores de la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP)

La coadministración de ZEPOSIA con inhibidores de BCRP aumenta la exposición de los metabolitos activos de ozanimod, lo que puede aumentar el riesgo de reacciones adversas a ZEPOSIA. Por lo tanto, no se recomienda la coadministración de ZEPOSIA con inhibidores de BCRP (por ejemplo, ciclosporina, eltrombopag).

Inductores potentes de CYP2C8

La coadministración de ZEPOSIA con inductores potentes de CYP2C8 (por ejemplo, rifampicina) reduce la exposición de los metabolitos activos principales de ozanimod, lo que puede disminuir la eficacia de ZEPOSIA. Por lo tanto, debe evitarse la coadministración de ZEPOSIA con inductores potentes de CYP2C8.

Inhibidores de monoamino oxidasa (MAO)

La coadministración de ZEPOSIA con inhibidores de MAO-B puede disminuir la exposición de los metabolitos activos de ozanimod. Además, los metabolitos de ozanimod pueden

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



inhibir la MAO. No se ha estudiado la posibilidad de una interacción clínica con los inhibidores de MAO; sin embargo, el mayor riesgo de inhibición no selectiva de MAO puede provocar una crisis hipertensiva. Por lo tanto, la coadministración de ZEPOSIA con inhibidores de MAO (por ejemplo, selegilina, fenelzina, linezolid) está contraindicada. Deben transcurrir al menos 14 días entre la interrupción de ZEPOSIA y el inicio del tratamiento con inhibidores de MAO.

Fármacos adrenérgicos y serotoninérgicos

Debido a que un metabolito activo de ozanimod inhibe MAO-B in vitro, existe la posibilidad de que se produzcan reacciones adversas serias, incluida una crisis hipertensiva. Por lo tanto, no se recomienda la coadministración de ZEPOSIA con fármacos que pueden aumentar la norepinefrina o la serotonina [por ejemplo, drogas opioides, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI), inhibidores selectivos de la recaptación de norepinefrina (SNRI), tricíclicos, tiramina]. Monitorear a los pacientes para detectar hipertensión con el uso concomitante.

Drogas opioides

Se han precipitado reacciones graves, a veces mortales, con el uso concomitante de drogas opioides (por ejemplo, meperidina y sus derivados, metadona o tramadol) y MAOI, incluidos los inhibidores selectivos de MAO-B. Aunque un pequeño número de pacientes tratados con ZEPOSIA estuvieron expuestos concomitantemente a opioides, esta exposición no fue adecuada para descartar la posibilidad de una reacción adversa a raíz de la coadministración.

Fármacos serotoninérgicos

Aunque un pequeño número de pacientes tratados con ZEPOSIA estuvieron expuestos concomitantemente a medicamentos serotoninérgicos, esta exposición no fue adecuada para descartar la posibilidad de una reacción adversa a raíz de la coadministración.

Medicamentos simpaticomiméticos

El uso concomitante de ZEPOSIA con pseudoefedrina no potenció los efectos sobre la presión arterial. Sin embargo, se ha producido una crisis hipertensiva con la administración de ZEPOSIA solo y se ha informado crisis hipertensiva con la coadministración de otros inhibidores selectivos y no selectivos de MAO (por ejemplo, rasagilina) con medicamentos simpaticomiméticos.

Tiramina

La MAO en el tracto gastrointestinal y el hígado (principalmente tipo A) brinda protección contra aminas exógenas (por ejemplo, tiramina). Si la tiramina se absorbiera intacta, podría provocar hipertensión grave, incluyendo crisis hipertensiva. Los alimentos añejados, fermentados, curados, ahumados y en escabeche que contienen grandes cantidades de

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



aminas exógenas (por ejemplo, queso curado, arenque en escabeche) pueden provocar la liberación de norepinefrina y provocar un aumento de la presión arterial (reacción de tiramina). Se debe advertir a los pacientes que eviten los alimentos que contengan una gran cantidad de tiramina mientras toman las dosis recomendadas de Zeposia.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Evaluaciones previas a la primera dosis de ZEPOSIA

Antes de iniciar el tratamiento con ZEPOSIA, evalúe lo siguiente:

Hemograma completo

Obtenga un hemograma completo (CBC, por sus siglas en inglés) reciente (es decir, dentro de los últimos 6 meses o después de la discontinuación de la terapia previa para la esclerosis múltiple), incluyendo recuento de linfocitos.

Evaluación cardíaca

Obtenga un electrocardiograma (ECG) para determinar si hay anomalías de conducción preexistentes.

En pacientes con ciertas afecciones preexistentes, se debe buscar el concepto de un cardiólogo.

Pruebas de la función hepática

Obtenga niveles recientes (es decir, en los últimos 6 meses) de enzimas hepáticas y bilirrubina.

Evaluación oftalmológica

En pacientes con antecedentes de Diabetes Mellitus o uveítis se incrementa el riesgo de edema macular, obtenga una evaluación de fondo de ojo, incluida la mácula.

Medicamentos actuales o anteriores

- Si los pacientes están recibiendo terapias antineoplásicas, inmunosupresoras o inmunomoduladoras, o si existen antecedentes de uso previo de estos medicamentos, considere la posibilidad de efectos inmunosupresores aditivos no deseados antes de iniciar tratamiento con ZEPOSIA.

- Identifique si los pacientes están tomando medicamentos que puedan disminuir la frecuencia cardíaca o la conducción auriculoventricular.

Vacunas

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Analizar a los pacientes para detectar anticuerpos contra el virus de la varicela zóster (VVZ) antes de iniciar ZEPOSIA; se recomienda la vacunación contra el VVZ de los pacientes con anticuerpos negativos antes de comenzar el tratamiento con ZEPOSIA.

Si se requieren inmunizaciones con vacunas de virus vivos atenuados, administrar al menos 1 mes antes del inicio de ZEPOSIA.

Dosis recomendada en adultos

Dosis de mantenimiento

Después de la titulación inicial (véase Inicio del Tratamiento), la dosis de mantenimiento recomendada de ZEPOSIA es de 0.92 mg por vía oral una vez al día a partir del Día 8.

Las cápsulas duras de ZEPOSIA deben tragarse enteras y pueden administrarse con o sin alimentos.

Inicio del tratamiento

Inicie ZEPOSIA con una titulación de 7 días, como se muestra en la Tabla 1.

Tabla 1: Esquema de titulación de dosis

Días 1-4	0.23 mg una vez al día
Días 5-7	0.46 mg una vez al día
Día 8 en adelante	0.92 mg una vez al día

Reinicio de ZEPOSIA después de la interrupción del tratamiento

Si se omite una dosis de ZEPOSIA durante las primeras 2 semanas de tratamiento, reinicie el tratamiento con el esquema de titulación.

Si se omite una dosis de ZEPOSIA después de las primeras 2 semanas de tratamiento, continúe con el tratamiento según lo planeado.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 202101202 emitido mediante Acta No. 08 de 2021 numeral 3.1.1.10 SEMNNIMB, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto Versión Septiembre 2020 allegado mediante radicado No. 20211029578
- Información para prescribir Versión Septiembre 2020 allegado mediante radicado No. 20211029578

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado en respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta No. 08 de 2021, numeral 3.1.1.10., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición:

Cada cápsula dura contiene 1 mg de Ozanimod (como clorhidrato) equivalente a 0.92 mg de Ozanimod base

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Indicaciones:

ZEPOSIA está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con esclerosis múltiple remitente recurrente con enfermedad activa, definida conforme a las características clínicas o de estudios por imágenes.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Estado de inmunodeficiencia.

Pacientes que en los últimos 6 meses han presentado infarto de miocardio (IM), angina inestable, ictus, ataque isquémico transitorio (AIT), insuficiencia cardíaca descompensada que requiere hospitalización o insuficiencia cardíaca de clase III/IV según la Asociación de Cardiología de Nueva York (NYHA, por sus siglas en inglés).

Pacientes con antecedentes o presencia de bloqueo auriculoventricular (AV) de segundo grado de tipo II o bloqueo AV de tercer grado o síndrome de disfunción sinusal a menos que el paciente tenga un marcapasos operativo. Infecciones activas graves, infecciones activas crónicas como hepatitis y tuberculosis.

Neoplasias malignas activas.

Insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh).

Durante el embarazo y en mujeres en edad fértil que no utilicen un método anticonceptivo eficaz.

Acta No. 09 de 2022 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Precauciones y advertencias:

Infecciones

Riesgo de infecciones

ZEPOSIA provoca una disminución media en el recuento de linfocitos de sangre periférica al 45% del valor basal debido al secuestro reversible de linfocitos en los tejidos linfoides. Por lo tanto, ZEPOSIA puede aumentar la susceptibilidad a las infecciones, algunas de naturaleza grave. Se han producido infecciones mortales raras y potencialmente mortales en pacientes que reciben ZEPOSIA.

Obtener un hemograma completo (CBC) reciente (es decir, dentro de los 6 meses o después de la discontinuación del tratamiento previo para la esclerosis múltiple), incluyendo recuento de linfocitos, antes de iniciar tratamiento con ZEPOSIA.

Retrasar el inicio de ZEPOSIA en pacientes con una infección activa hasta que se resuelva la infección.

En el Estudio 1 y el Estudio 2, la tasa global de infecciones y la tasa de infecciones graves en pacientes tratados con ZEPOSIA fue similar a la de los pacientes que recibieron interferón (IFN) beta-1a (35% versus 34% y 1% versus 0.8%, respectivamente). ZEPOSIA aumentó el riesgo de infecciones virales del tracto respiratorio superior, infecciones del tracto urinario y herpes zóster.

La proporción de pacientes que experimentaron recuentos de linfocitos inferiores a $0.2 \times 10^9/L$ fue del 3.3%. Por lo general, estos valores volvieron a ser superiores a $0.2 \times 10^9/L$ mientras los pacientes permanecían en tratamiento con ZEPOSIA. Después de discontinuar ZEPOSIA 0.92 mg, la mediana del tiempo para que los linfocitos de sangre periférica regresaran al rango normal fue de 30 días, con aproximadamente el 90% de los pacientes en el rango normal dentro de los 3 meses.

Considere la interrupción del tratamiento con ZEPOSIA si el paciente desarrolla una infección grave.

Debido a que la eliminación de ZEPOSIA después de la discontinuación puede tardar hasta 3 meses, continúe monitoreando a los pacientes por infecciones durante este período.

Infección por virus herpes

En el Estudio 1 y el Estudio 2, se reportó herpes zóster como reacción adversa en el 0.6% de los pacientes tratados con ZEPOSIA 0.92 mg y en el 0.2% de los pacientes

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



que recibieron IFN beta-1a. Se han notificado casos de encefalitis por herpes simplex y meningitis por varicella zóster con moduladores del receptor de esfingosina 1-fosfato (S1P).

Los pacientes sin antecedentes de varicela confirmados por un profesional de la salud, o sin documentación de un ciclo completo de vacunación contra el virus de la varicela zóster (VVZ), deben someterse a pruebas de detección de anticuerpos contra VVZ antes de iniciar ZEPOSIA (véase Vacunas a continuación).

Infección criptocócica

Se han notificado casos de meningitis criptocócica (MC) mortal e infecciones criptocócicas diseminadas con moduladores del receptor de S1P. Los médicos deben estar atentos a los síntomas o signos clínicos de MC. Los pacientes con síntomas o signos compatibles con una infección criptocócica deben someterse a una evaluación diagnóstica y un tratamiento rápidos. El tratamiento con ZEPOSIA debe suspenderse hasta que se haya descartado una infección criptocócica. Si se diagnostica MC, se debe iniciar el tratamiento adecuado.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva

La leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML) es una infección viral oportunista del cerebro causada por el virus JC (JCV) que se presenta típicamente en pacientes inmunocomprometidos, y que generalmente conduce a la muerte o discapacidad grave. Los síntomas típicos asociados con la PML son diversos, progresan durante días o semanas, e incluyen debilidad progresiva en un lado del cuerpo o torpeza de las extremidades, alteración de la visión, y cambios en el pensamiento, la memoria y la orientación que conducen a confusión y cambios de personalidad.

Se ha informado PML en pacientes tratados con moduladores del receptor de S1P y otras terapias para la esclerosis múltiple, y se ha asociado con algunos factores de riesgo (por ejemplo, pacientes inmunocomprometidos, politerapia con inmunosupresores). Los médicos deben estar atentos a los síntomas clínicos o hallazgos por resonancia magnética que puedan sugerir PML. Los hallazgos por resonancia magnética pueden ser evidentes antes que los signos o síntomas clínicos. Si se sospecha de PML, se debe suspender el tratamiento con ZEPOSIA hasta que se haya descartado la PML mediante una evaluación diagnóstica adecuada.

Si se confirma la PML, se debe interrumpir el tratamiento con ZEPOSIA.

Tratamiento previo y concomitante con terapias antineoplásicas, inmunosupresoras o inmunomoduladoras

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En los estudios clínicos, los pacientes que recibieron ZEPOSIA no debían recibir tratamiento concomitante con terapias antineoplásicas, inmunosupresoras distintas de corticosteroides o inmunomoduladoras utilizadas para el tratamiento de la esclerosis múltiple (EM). Se espera que el uso concomitante de ZEPOSIA con cualquiera de estas terapias aumente el riesgo de inmunosupresión. Las terapias antineoplásicas, inmunomoduladoras o inmunosupresoras (incluidos los corticosteroides) deben coadministrarse con precaución debido al riesgo de efectos aditivos sobre el sistema inmunológico durante dicha terapia. Al pasar de medicamentos inmunosupresores a ZEPOSIA, considere la duración de sus efectos y su modo de acción para evitar efectos inmunosupresores aditivos no deseados.

Vacunas

Los pacientes sin antecedentes de varicela confirmados por un profesional de la salud o sin

documentación de un ciclo completo de vacunación contra el VVZ deben someterse a pruebas de detección de anticuerpos contra el VVZ antes de iniciar tratamiento con ZEPOSIA. Se recomienda un ciclo completo de vacunación contra la varicela para pacientes con anticuerpos negativos antes de comenzar el tratamiento con ZEPOSIA, después de lo cual el inicio del tratamiento con ZEPOSIA debe posponerse durante 4 semanas para permitir que se produzca el efecto completo de la vacunación.

No se dispone de datos clínicos sobre la eficacia y la seguridad de las vacunas en pacientes que toman ZEPOSIA. Las vacunas pueden ser menos efectivas si se administran durante el tratamiento con ZEPOSIA.

Si se requieren inmunizaciones con vacunas de virus vivos atenuados, administrar al menos 1 mes antes del inicio de ZEPOSIA. Evite el uso de vacunas de virus vivos atenuados durante el tratamiento con ZEPOSIA y durante 3 meses después de finalizado dicho tratamiento.

Bradiarritmia y trastornos en la conducción auriculoventricular

Dado que el inicio de ZEPOSIA puede provocar una disminución transitoria de la frecuencia cardíaca y trastornos en la conducción auriculoventricular, se debe utilizar un esquema de titulación ascendente para alcanzar la dosis de mantenimiento de ZEPOSIA.

ZEPOSIA no se estudió en pacientes que tenían:

- **Infarto de miocardio, angina inestable, accidente cerebrovascular, ataque isquémico transitorio o insuficiencia cardíaca descompensada que requirió hospitalización en los últimos 6 meses;**

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Insuficiencia cardíaca Clase III / IV según la Asociación Cardiológica de Nueva York;
- Trastornos de la conducción o del ritmo cardíaco, incluyendo síndrome del nodo sinusal enfermo, prolongación significativa del intervalo QT (QTcF > 450 mseg en hombres y > 470 mseg en mujeres), factores de riesgo de prolongación del intervalo QT, u otras anormalidades de la conducción o afecciones cardíacas que, en opinión del médico tratante, podrían comprometer la salud del paciente;
- Otras afecciones cardíacas estables preexistentes sin autorización del cardiólogo;
- Apnea del sueño grave no tratada;
- Una frecuencia cardíaca en reposo de menos de 55 latidos por minuto (lpm) en condición basal.

Reducción de la frecuencia cardíaca

El inicio de ZEPOSIA puede causar una disminución transitoria de la frecuencia cardíaca. En el Estudio 1 y el Estudio 2, después de la dosis inicial de ZEPOSIA 0.23 mg, la mayor disminución media desde el valor basal en la frecuencia cardíaca de 1.2 lpm se produjo en la Hora 5 del Día 1, volviendo casi al valor basal en la Hora 6. Con una titulación ascendente continua, el efecto máximo de ozanimod en la frecuencia cardíaca se produjo el Día 8. No está clara la utilidad de realizar un monitoreo cardíaco con la primera dosis al iniciar ZEPOSIA en pacientes con características similares a las estudiadas en los ensayos clínicos de ZEPOSIA. No se observaron frecuencias cardíacas por debajo de 40 lpm. El inicio de ZEPOSIA sin titulación puede causar una mayor disminución de la frecuencia cardíaca.

En el Estudio 1 y el Estudio 2, se notificó bradicardia el día de inicio del tratamiento en el 0.6% de los pacientes tratados con ZEPOSIA en comparación con ningún paciente que recibió IFN beta-1a. Después del Día 1, la incidencia de bradicardia fue del 0.8% en los pacientes tratados con ZEPOSIA en comparación con 0.7% de los pacientes que recibieron IFN beta-1a.

Trastornos en la conducción auriculoventricular

El inicio de ZEPOSIA puede provocar trastornos transitorios de la conducción auriculoventricular. Con exposiciones a ZEPOSIA superiores a la dosis recomendada sin titulación de dosis, se observaron bloqueos auriculoventriculares tipo 1 de primer y segundo grado en voluntarios sanos; sin embargo, en los Estudios 1 y 2 con titulación de dosis, no se notificaron bloqueos auriculoventriculares de segundo o tercer grado en pacientes tratados con ZEPOSIA.

Se debe buscar el concepto de un cardiólogo si se considera el tratamiento con ZEPOSIA, en los siguientes pacientes para decidir si es seguro iniciar el tratamiento y determinar la estrategia de monitorización más adecuada:

Acta No. 09 de 2022 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Pacientes con prolongación significativa del intervalo QT (QTcF > 450 mseg en hombres y > 470 mseg en mujeres);
- Pacientes con arritmias que requieran tratamiento con fármacos antiarrítmicos de Clase 1a o Clase III;
- Pacientes con cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, antecedentes de paro cardíaco o infarto de miocardio, enfermedad cerebrovascular e hipertensión no controlada;
- Pacientes con antecedentes de bloqueo AV de segundo grado tipo Mobitz II o superior, síndrome del nodo sinusal enfermo, o bloqueo sinoauricular.

Lesión hepática

Pueden producirse elevaciones de las aminotransferasas en pacientes que reciben ZEPOSIA. Obtenga los niveles de enzimas hepáticas y bilirrubina, si no están disponibles recientemente (es decir, dentro de los últimos 6 meses), antes del inicio de ZEPOSIA.

En el Estudio 1 y el Estudio 2, se produjeron elevaciones de ALT en el rango de hasta 5 veces o más por encima del límite superior del rango normal (ULN, por sus siglas en inglés) en el 1.6% de los pacientes tratados con ZEPOSIA 0.92 mg y en el 1.3% de los pacientes que recibieron IFN beta-1a. En el rango de 3 veces ULN o más, se produjeron elevaciones en el 5.5% de los pacientes tratados con ZEPOSIA y en el 3.1% de los pacientes que recibieron IFN beta-1a. La mediana del tiempo hasta una elevación de 3 veces el ULN fue de 6 meses. La mayoría (79%) de los pacientes continuaron el tratamiento con ZEPOSIA y los valores regresaron a menos de 3 veces el ULN en aproximadamente 2-4 semanas.

En los ensayos clínicos, se suspendió ZEPOSIA por una elevación confirmada superior a 5 veces el ULN. En general, la tasa de discontinuación debido a elevaciones de las enzimas hepáticas fue del 1.1% de los pacientes tratados con ZEPOSIA 0.92 mg y del 0.8% de los pacientes que recibieron IFN beta-1a.

En los pacientes que desarrollen síntomas que sugieran disfunción hepática, como náuseas sin explicación, vómitos, dolor abdominal, fatiga, anorexia o ictericia y/u orina oscura, deben revisarse las enzimas hepáticas y debe suspenderse la administración de ZEPOSIA si se confirma un daño hepático significativo.

Las personas con niveles de AST o ALT superiores a 1.5 veces el ULN fueron excluidas del Estudio 1 y el Estudio 2. Aunque no hay datos para establecer que los pacientes con enfermedad hepática preexistente tengan un mayor riesgo de desarrollar valores elevados en las pruebas de la función hepática cuando toman ZEPOSIA, se debe tener precaución cuando se utiliza ZEPOSIA en pacientes con antecedentes de enfermedad hepática significativa.

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Riesgo fetal

No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Según los estudios realizados en animales, ZEPOSIA puede causar daño fetal.

Debido a que lleva aproximadamente 3 meses la eliminación de ZEPOSIA del cuerpo, las mujeres en edad fértil deben usar un método anticonceptivo eficaz para evitar el embarazo durante el tratamiento y durante 3 meses después de suspender ZEPOSIA.

Aumento de la presión arterial

En el Estudio 1 y el Estudio 2, los pacientes tratados con ZEPOSIA tuvieron un aumento promedio de aproximadamente 1 a 2 mm Hg en la presión sistólica respecto de los pacientes que recibieron IFN beta- 1a, y ningún efecto sobre la presión diastólica. El aumento de la presión sistólica se detectó por primera vez después de aproximadamente 3 meses de tratamiento y persistió durante todo el tratamiento. Se notificó hipertensión como reacción adversa en el 3.9% de los pacientes tratados con ZEPOSIA 0.92 mg y en el 2.1% de los pacientes que recibieron IFN beta-1a. Dos pacientes tratados con ZEPOSIA en el Estudio 1 y un paciente tratado con interferón (IFN) beta-1a en el Estudio 2 experimentaron una crisis hipertensiva que no estuvo claramente influenciada por una medicación concomitante. Debe controlarse la presión arterial durante el tratamiento con ZEPOSIA y tratarse adecuadamente.

Ciertos alimentos que pueden contener cantidades muy altas (es decir, más de 150 mg) de tiramina podrían causar hipertensión grave debido a la posible interacción de tiramina en pacientes que toman ZEPOSIA, incluso en las dosis recomendadas. Debido a una mayor sensibilidad a la tiramina, se debe advertir a los pacientes que eviten los alimentos que contengan una gran cantidad de tiramina mientras toman ZEPOSIA.

Efectos respiratorios

Zeposia se debe utilizar con precaución en pacientes con enfermedad respiratoria grave, fibrosis pulmonar y enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Se observaron reducciones dependientes de la dosis en el volumen espiratorio forzado absoluto durante 1 segundo (FEV1 , por sus siglas en inglés) en pacientes tratados con ZEPOSIA luego de tan solo 3 meses de iniciado el tratamiento. En los análisis combinados del Estudio 1 y el Estudio 2, la disminución del FEV1 absoluto desde la condición basal en los pacientes tratados con ZEPOSIA en comparación con los pacientes que recibieron IFN beta-1a fue de 60 ml (IC del 95%: -100, -20) a los 12 meses. La diferencia media en el FEV1 porcentual predicho a los 12 meses entre los pacientes tratados con ZEPOSIA y los pacientes que recibieron IFN beta-1a fue del

Acta No. 09 de 2022 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



1.9% (IC del 95%: -2.9, -0.8). También se observaron reducciones dependientes de la dosis en la capacidad vital forzada (FVC, por sus siglas en inglés) (valor absoluto y % predicho) en el Mes 3 en análisis combinados que compararon pacientes tratados con ZEPOSIA con pacientes que recibieron IFN beta-1a (60 ml, IC del 95% (-110, -10); 1.4%, IC del 95%: (-2.6, -0.2)), aunque no se observaron reducciones significativas en otros puntos temporales. No hay información suficiente para determinar la reversibilidad de la disminución del FEV1 o FVC después de la interrupción del fármaco. Un paciente interrumpió el tratamiento con ZEPOSIA debido a disnea. Se debe realizar una evaluación espirométrica de la función respiratoria durante el tratamiento con ZEPOSIA, si está clínicamente indicado.

Edema macular

Los moduladores de S1P, incluido ZEPOSIA, se han asociado con un mayor riesgo de edema macular.

En el Estudio 1 y el Estudio 2, se observó edema macular en el 0.3% de los pacientes tratados con ZEPOSIA y en el 0.3% de los pacientes que recibieron IFN beta-1a.

Se recomienda una evaluación oftálmica del fondo de ojo, incluida la mácula, en todos los pacientes en cualquier momento si hay algún cambio en la visión mientras toman ZEPOSIA.

No se ha evaluado la continuación del tratamiento con ZEPOSIA en pacientes con edema macular. La decisión sobre si se debe suspender o no ZEPOSIA debe tener en cuenta los posibles riesgos y beneficios para el paciente individual.

Edema macular en pacientes con antecedentes de uveítis o diabetes mellitus

Los pacientes con antecedentes de uveítis y los pacientes con antecedentes de diabetes mellitus tienen un mayor riesgo de edema macular durante el tratamiento con ZEPOSIA. La incidencia de edema macular también aumenta en pacientes con EM con antecedentes de uveítis. Además del examen de fondo de ojo, incluida la mácula, antes del tratamiento, los pacientes con EM y diabetes mellitus o antecedentes de uveítis deben someterse a exámenes de seguimiento periódicos.

Síndrome de encefalopatía posterior reversible

Se han notificado casos raros de síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES, por sus siglas en inglés) en pacientes que recibieron un modulador del receptor de S1P. En ensayos clínicos controlados de ZEPOSIA, se informó un caso de PRES. Si un paciente tratado con ZEPOSIA desarrolla algún síntoma o signo neurológico o psiquiátrico inesperado (por ejemplo, déficit cognitivo, cambios de comportamiento, alteraciones visuales corticales, o cualquier otro síntoma o signo

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



cortical neurológico), cualquier síntoma o signo que sugiera un aumento de la presión intracraneal, o deterioro neurológico acelerado, el médico debe programar de inmediato un examen físico y neurológico completo y debe considerar la realización de una resonancia magnética. Los síntomas de PRES suelen ser reversibles, pero pueden evolucionar hacia un accidente cerebrovascular isquémico o hemorragia cerebral. El retraso en el diagnóstico y el tratamiento puede dar lugar a secuelas neurológicas permanentes. Si se sospecha PRES, el tratamiento con ZEPOSIA debe discontinuarse.

Efectos inmunosupresores aditivos no deseados del tratamiento previo con fármacos inmunosupresores o inmunomoduladores

Cuando se cambia de medicamentos con efectos inmunitarios prolongados, se debe considerar la vida media y el modo de acción de estos medicamentos para evitar efectos inmunosupresores aditivos no deseados y, al mismo tiempo, minimizar el riesgo de reactivación de la enfermedad al iniciar ZEPOSIA.

No se recomienda iniciar tratamiento con ZEPOSIA después del tratamiento con alemtuzumab.

Aumento grave de la discapacidad después de suspender ZEPOSIA

Rara vez se ha informado de una exacerbación grave de la enfermedad, incluido un rebrote de la enfermedad, después de la suspensión de un modulador del receptor de S1P. Se debe considerar la posibilidad de una exacerbación grave de la enfermedad después de interrumpir el tratamiento con ZEPOSIA. Se debe observar a los pacientes para detectar un aumento severo de la discapacidad al suspender ZEPOSIA y se debe instituir el tratamiento adecuado, según sea necesario.

Efectos sobre el sistema inmunológico después de suspender ZEPOSIA

Después de suspender ZEPOSIA, la mediana del tiempo para que los linfocitos de sangre periférica regresen al rango normal fue de 30 días, con aproximadamente el 90% de los pacientes en el rango normal dentro de los 3 meses. El uso de inmunosupresores dentro de este período puede producir un efecto aditivo en el sistema inmunológico y, por lo tanto, se debe tener precaución al iniciar otros medicamentos dentro de las 4 semanas posteriores a la última dosis de Zeposia.

Reacciones adversas:

Las siguientes reacciones adversas serias se describen en otras partes de la Información para Prescribir:

Acta No. 09 de 2022 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Infecciones
- Bradicardia y trastornos en la conducción aurículoventricular
- Lesión hepática
- Riesgo fetal
- Aumento de la presión arterial
- Efectos respiratorios
- Edema macular
- Síndrome de encefalopatía posterior reversible
- Efectos inmunosupresores aditivos no deseados del tratamiento previo con fármacos inmunosupresores o inmunomoduladores
- Aumento grave de la discapacidad después de suspender ZEPOSIA
- Efectos sobre el sistema inmunológico después de suspender ZEPOSIA

Experiencia en estudios clínicos

Dado que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variables, 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 clínica.

La seguridad de ZEPOSIA se evaluó en dos estudios clínicos aleatorizados, a doble ciego, controlados con comparador activo, en los que 882 pacientes recibieron ZEPOSIA 0.92 mg

La Tabla 2 enumera las reacciones adversas que ocurrieron en al menos el 2% de los pacientes tratados con ZEPOSIA y en mayor porcentaje que con el comparador. Las reacciones adversas más comunes que ocurrieron en al menos el 4% de los pacientes tratados con ZEPOSIA y en mayor porcentaje que en los pacientes que recibieron IFN beta-1a fueron infección de las vías respiratorias superiores, elevación de enzimas hepáticas, hipotensión ortostática, infección del tracto urinario, dolor de espalda e hipertensión.

Tabla 2: Reacciones adversas con una incidencia de al menos 2% en pacientes tratados con ZEPOSIA y al menos 1% mayor que con IFN beta-1a (Estudio 1 y Estudio 2 combinados)

Reacciones adversas	Estudios 1 y 2	
	Zeposia 0.92 mg (n = 882) %	IFN beta-1a 30 mcg por vía intramuscular una vez por semana (n = 885) %
Infección de las vías respiratorias superiores ^b	26	23

Acta No. 09 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Elevación de enzimas hepáticas ^c	10	5
Hipotensión ortostática	4	3
Infección del tracto urinario	4	3
Dolor de espalda	4	3
Hipertensión ^d	4	2
Dolor abdominal superior	2	1

^a Los datos no son una base adecuada para comparar tasas entre ZEPOSIA y el control activo.

^b Incluye los siguientes términos: nasofaringitis, infección del tracto respiratorio superior, faringitis, infección del tracto respiratorio, bronquitis, rinitis, infección viral del tracto respiratorio, infección viral del tracto respiratorio superior, rinorrea, traqueítis y laringitis.

^c Incluye los siguientes términos: aumento de alanina aminotransferasa, aumento de gamma-glutamyl transferasa, aumento de aspartato aminotransferasa, aumento de enzimas hepáticas, pruebas anormales de la función hepática y aumento de transaminasas.

^d Incluye hipertensión, hipertensión esencial e hipertensión ortostática.

Reducción de la frecuencia cardíaca

El inicio de ZEPOSIA puede causar una disminución transitoria de la frecuencia cardíaca.

Efectos respiratorios

Se observaron reducciones dependientes de la dosis en el FEV1 absoluto y la FVC en pacientes tratados con ZEPOSIA.

Neoplasias

Se reportaron neoplasias malignas, como melanoma, carcinoma de células basales, cáncer de mama y seminoma, con ZEPOSIA en los ensayos controlados con agente activo de ZEPOSIA. Se ha informado de un mayor riesgo de neoplasias cutáneas malignas con otro modulador del receptor de S1P.

Hipersensibilidad

Se ha notificado hipersensibilidad, incluidas erupciones cutáneas y urticaria, con ZEPOSIA en ensayos clínicos de EM controlados con agente activo.

Interacciones:

Terapias antineoplásicas, inmunomoduladoras o inmunosupresoras

ZEPOSIA no se ha estudiado en combinación con terapias antineoplásicas, inmunomoduladoras o inmunosupresoras. Se debe tener precaución durante la administración concomitante debido al riesgo de efectos inmunes aditivos durante dicha terapia y en las semanas posteriores a la administración.

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Cuando se cambia de medicamentos con efectos inmunes prolongados, se debe considerar la vida media y el modo de acción de estos medicamentos para evitar efectos inmunosupresores aditivos no deseados.

Debido a las características y la duración de los efectos inmunosupresores de alemtuzumab, no se recomienda iniciar tratamiento con ZEPOSIA después de alemtuzumab.

Por lo general, ZEPOSIA puede iniciarse inmediatamente después de suspender el interferón beta o el acetato de glatirámico.

Fármacos antiarrítmicos, fármacos que prolongan el intervalo QT, fármacos que pueden disminuir la frecuencia cardíaca

ZEPOSIA no se ha estudiado en pacientes que toman fármacos que prolongan el intervalo QT.

Los fármacos antiarrítmicos de Clase Ia (por ejemplo, quinidina, procainamida) y Clase III (por ejemplo, amiodarona, sotalol) se han asociado con casos de Torsades de Pointes en pacientes con bradicardia. Si se considera el tratamiento con ZEPOSIA en estos pacientes, se debe buscar el concepto de un cardiólogo.

Debido a los posibles efectos aditivos sobre la frecuencia cardíaca, el tratamiento con ZEPOSIA generalmente no debe iniciarse en pacientes que son tratados simultáneamente con fármacos que prolongan el intervalo QT con propiedades arritmogénicas conocidas. Si se considera el inicio del tratamiento con ZEPOSIA en pacientes que toman fármacos que prolongan el intervalo QT, se debe buscar el concepto de un cardiólogo.

Vacunas

Durante el tratamiento con ZEPOSIA y hasta tres meses después de su discontinuación, las vacunas pueden ser menos efectivas. El uso de vacunas de virus vivos atenuados puede conllevar el riesgo de infección y, por lo tanto, deben evitarse durante el tratamiento con ZEPOSIA y hasta 3 meses después de la discontinuación del tratamiento con ZEPOSIA.

Inhibidores potentes de CYP2C8

La coadministración de ZEPOSIA con inhibidores potentes de CYP2C8 aumenta la exposición de los metabolitos activos de ozanimod, lo que puede aumentar el riesgo de reacciones adversas a ZEPOSIA. Por lo tanto, no se recomienda la

Acta No. 09 de 2022 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



coadministración de ZEPOSIA con inhibidores potentes de CYP2C8 (por ejemplo, gemfibrozilo).

Inhibidores de la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP)

La coadministración de ZEPOSIA con inhibidores de BCRP aumenta la exposición de los metabolitos activos de ozanimod, lo que puede aumentar el riesgo de reacciones adversas a ZEPOSIA. Por lo tanto, no se recomienda la coadministración de ZEPOSIA con inhibidores de BCRP (por ejemplo, ciclosporina, eltrombopag).

Inductores potentes de CYP2C8

La coadministración de ZEPOSIA con inductores potentes de CYP2C8 (por ejemplo, rifampicina) reduce la exposición de los metabolitos activos principales de ozanimod, lo que puede disminuir la eficacia de ZEPOSIA. Por lo tanto, debe evitarse la coadministración de ZEPOSIA con inductores potentes de CYP2C8.

Inhibidores de monoamino oxidasa (MAO)

La coadministración de ZEPOSIA con inhibidores de MAO-B puede disminuir la exposición de los metabolitos activos de ozanimod. Además, los metabolitos de ozanimod pueden inhibir la MAO. No se ha estudiado la posibilidad de una interacción clínica con los inhibidores de MAO; sin embargo, el mayor riesgo de inhibición no selectiva de MAO puede provocar una crisis hipertensiva. Por lo tanto, la coadministración de ZEPOSIA con inhibidores de MAO (por ejemplo, selegilina, fenelzina, linezolid) está contraindicada. Deben transcurrir al menos 14 días entre la interrupción de ZEPOSIA y el inicio del tratamiento con inhibidores de MAO.

Fármacos adrenérgicos y serotoninérgicos

Debido a que un metabolito activo de ozanimod inhibe MAO-B in vitro, existe la posibilidad de que se produzcan reacciones adversas serias, incluida una crisis hipertensiva. Por lo tanto, no se recomienda la coadministración de ZEPOSIA con fármacos que pueden aumentar la norepinefrina o la serotonina [por ejemplo, drogas opioides, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI), inhibidores selectivos de la recaptación de norepinefrina (SNRI), tricíclicos, tiramina]. Monitorear a los pacientes para detectar hipertensión con el uso concomitante.

Drogas opioides

Se han precipitado reacciones graves, a veces mortales, con el uso concomitante de drogas opioides (por ejemplo, meperidina y sus derivados, metadona o tramadol) y MAOI, incluidos los inhibidores selectivos de MAO-B. Aunque un pequeño número de pacientes tratados con ZEPOSIA estuvieron expuestos concomitantemente a

Acta No. 09 de 2022 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



opioides, esta exposición no fue adecuada para descartar la posibilidad de una reacción adversa a raíz de la coadministración.

Fármacos serotoninérgicos

Aunque un pequeño número de pacientes tratados con ZEPOSIA estuvieron expuestos concomitantemente a medicamentos serotoninérgicos, esta exposición no fue adecuada para descartar la posibilidad de una reacción adversa a raíz de la coadministración.

Medicamentos simpaticomiméticos

El uso concomitante de ZEPOSIA con pseudoefedrina no potenció los efectos sobre la presión arterial. Sin embargo, se ha producido una crisis hipertensiva con la administración de ZEPOSIA solo y se ha informado crisis hipertensiva con la coadministración de otros inhibidores selectivos y no selectivos de MAO (por ejemplo, rasagilina) con medicamentos simpaticomiméticos.

Tiramina

La MAO en el tracto gastrointestinal y el hígado (principalmente tipo A) brinda protección contra aminas exógenas (por ejemplo, tiramina). Si la tiramina se absorbiera intacta, podría provocar hipertensión grave, incluyendo crisis hipertensiva. Los alimentos añejados, fermentados, curados, ahumados y en escabeche que contienen grandes cantidades de aminas exógenas (por ejemplo, queso curado, arenque en escabeche) pueden provocar la liberación de norepinefrina y provocar un aumento de la presión arterial (reacción de tiramina). Se debe advertir a los pacientes que eviten los alimentos que contengan una gran cantidad de tiramina mientras toman las dosis recomendadas de Zeposia.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Evaluaciones previas a la primera dosis de ZEPOSIA

Antes de iniciar el tratamiento con ZEPOSIA, evalúe lo siguiente:

Hemograma completo

Obtenga un hemograma completo (CBC, por sus siglas en inglés) reciente (es decir, dentro de los últimos 6 meses o después de la discontinuación de la terapia previa para la esclerosis múltiple), incluyendo recuento de linfocitos.

Evaluación cardíaca

Obtenga un electrocardiograma (ECG) para determinar si hay anomalías de conducción preexistentes.

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En pacientes con ciertas afecciones preexistentes, se debe buscar el concepto de un cardiólogo.

Pruebas de la función hepática

Obtenga niveles recientes (es decir, en los últimos 6 meses) de enzimas hepáticas y bilirrubina.

Evaluación oftalmológica

En pacientes con antecedentes de Diabetes Mellitus o uveítis se incrementa el riesgo de edema macular, obtenga una evaluación de fondo de ojo, incluida la mácula.

Medicamentos actuales o anteriores

- Si los pacientes están recibiendo terapias antineoplásicas, inmunosupresoras o inmunomoduladoras, o si existen antecedentes de uso previo de estos medicamentos, considere la posibilidad de efectos inmunosupresores aditivos no deseados antes de iniciar tratamiento con ZEPOSIA.

- Identifique si los pacientes están tomando medicamentos que puedan disminuir la frecuencia cardíaca o la conducción auriculoventricular.

Vacunas

Analizar a los pacientes para detectar anticuerpos contra el virus de la varicela zóster (VVZ) antes de iniciar ZEPOSIA; se recomienda la vacunación contra el VVZ de los pacientes con anticuerpos negativos antes de comenzar el tratamiento con ZEPOSIA. Si se requieren inmunizaciones con vacunas de virus vivos atenuados, administrar al menos 1 mes antes del inicio de ZEPOSIA.

Dosis recomendada en adultos

Dosis de mantenimiento

Después de la titulación inicial (véase Inicio del Tratamiento), la dosis de mantenimiento recomendada de ZEPOSIA es de 0.92 mg por vía oral una vez al día a partir del Día 8.

Las cápsulas duras de ZEPOSIA deben tragarse enteras y pueden administrarse con o sin alimentos.

Inicio del tratamiento

Inicie ZEPOSIA con una titulación de 7 días, como se muestra en la Tabla 1.

Tabla 1: Esquema de titulación de dosis



Días 1-4	0.23 mg una vez al día
Días 5-7	0.46 mg una vez al día
Día 8 en adelante	0.92 mg una vez al día

Reinicio de ZEPOSIA después de la interrupción del tratamiento

Si se omite una dosis de ZEPOSIA durante las primeras 2 semanas de tratamiento, reinicie el tratamiento con el esquema de titulación.

Si se omite una dosis de ZEPOSIA después de las primeras 2 semanas de tratamiento, continúe con el tratamiento según lo planeado.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 19.18.0.0.N100

1 mg de Ozanimod (como clorhidrato) equivalente a 0.92 mg de Ozanimod base

Adicionalmente, la Sala encuentra que el perfil de eficacia y seguridad de este agente es similar a otros del grupo de moduladores de S1P (esfingosina 1-fosfato) ya disponibles en el mercado. Si bien hay diferencias químicas estructurales y en la selectividad sobre subtipos del receptor, esto no se traduce en diferencias significativas en la eficacia clínica. De hecho, la Sala encuentra que, con base en la evidencia disponible, el balance de eficacia/seguridad de esos agentes es similar. Por consiguiente, no recomienda la declaración de nueva entidad química para el principio activo Ozanimod, a la luz del parágrafo del Artículo 1 del Decreto 2085 de 2002

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto Versión Septiembre 2020 y la información para prescribir Versión Septiembre 2020 allegados mediante radicado No. 20211029578.

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 1.0 del producto ZEPOSIA se considera que:

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

Los reportes de eventos adversos se deben presentar a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos - Grupo de Farmacovigilancia mediante el

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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

3.1.2 Medicamentos biológicos

3.1.2.1. ADAKVEO® 10MG/ML CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN DE INFUSIÓN

Expediente : 20190627
Radicado : 20201189820 / 20211026222 / 20211215081 / 20211232548
Fecha : 04/11/2021
Interesado : Novartis De Colombia S.A.

Composición:

Cada mL contiene 10 mg de Crizanlizumab

Forma farmacéutica: Concentrado para solución de infusión

Indicaciones:

Adakveo está indicado para reducir la frecuencia de crisis vasooclusivas (CV) en pacientes adultos y pediátricos mayores de 16 años con enfermedad de células falciformes (drepanocitosis).

Contraindicaciones: Adakveo está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al Crizanlizumab o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Reacciones relacionadas con la infusión

En los estudios clínicos, se observaron reacciones relacionadas con la infusión (que se definen como aquellas que suceden en un plazo de 24 horas) en dos (1,8%) pacientes tratados con 5 mg/kg de Adakveo. Debe vigilarse la presencia de signos y síntomas de reacciones relacionadas con la infusión en los pacientes.

Interferencia en las pruebas analíticas: recuentos automáticos de plaquetas

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se ha observado interferencia en los recuentos automáticos de plaquetas (agregación plaquetaria) en los pacientes tratados con Adakveo en los estudios clínicos, en especial cuando se utilizaron tubos con EDTA (ácido etilendiaminotetracético). Esto puede generar un recuento de plaquetas no evaluable, o bien un recuento reducido falso. No hay indicios de que Adakveo reduzca las plaquetas circulantes ni que tenga un efecto agregante in vivo.

A fin de reducir la posible interferencia en las pruebas analíticas, se recomienda realizar la prueba lo antes posible (en un plazo de cuatro horas luego de haber obtenido la muestra de sangre) o utilizar tubos con citrato. Cuando sea necesario, puede estimarse la cifra de plaquetas a partir de un frotis de sangre periférica.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil toxicológico

Se ha evaluado la seguridad de Adakveo en 175 pacientes con drepanocitosis (de cualquier genotipo, incluso HbSS, HbSC, Hb β 0-talasemia y Hb β +-talasemia) en dos estudios: el estudio pivotal SUSTAIN, aleatorizado, con doble enmascaramiento, comparativo con placebo y de 52 semanas de duración (N = 66 con la dosis de 5 mg/kg y N = 64 con la dosis de 2,5 mg/kg); y un estudio de farmacocinética/farmacodinámica y seguridad, sin enmascaramiento y con un solo grupo (N = 45 con la dosis de 5 mg/kg). Entre los 111 pacientes expuestos a la dosis recomendada (5 mg/kg), la mediana (mín.-máx.) de la duración de la exposición fue de 46 semanas (4-58 semanas). De esos 111 pacientes, 75 (68%) recibieron el tratamiento combinado con HC (HU). La biterapia con Adakveo y HC (HU) no produjo ninguna diferencia significativa en el perfil toxicológico.

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia ($\geq 10\%$ de los pacientes) fueron dolor de espalda, náuseas, pirexia y artralgia en el grupo de 5 mg/kg de Adakveo. La mayoría de las reacciones adversas fueron de leves a moderadas (grado 1 o 2). Se observaron eventos severos de pirexia y artralgia (un caso cada uno [0,9%], ambos de grado 3).

No se notificó ninguna suspensión del tratamiento debida a reacciones adversas con la dosis de 5 mg/kg de Adakveo.

Resumen tabulado de las reacciones adversas de los estudios clínicos

Las reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos (tabla 1) se presentan según la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones se clasifican por orden decreciente de frecuencia. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan por orden de gravedad decreciente. Además, para cada reacción adversa se indica la categoría de frecuencia correspondiente según la convención siguiente (CIOMS III): muy frecuente ($\geq 1/10$);

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

frecuente (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuente (de $\geq 1/1000$ a $< 1/100$); rara (de $\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$); muy rara ($< 1/10\ 000$).

Tabla 1 Porcentaje de pacientes con reacciones adversas en los estudios clínicos

Reacciones adversas	SUSTAIN Adakveo 5 mg/kg <i>N</i> = 66 <i>n</i> (%)	SUSTAIN Placebo <i>N</i> = 62 <i>n</i> (%)	Conjunto de datos de seguridad Adakveo 5 mg/kg <i>N</i> = 111 <i>n</i> (%)	Categoría de frecuencia*
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Dolor orofaríngeo	4 (6,1)	1 (1,6)	4 (3,6)	Frecuente
Trastornos gastrointestinales				
Náuseas	12 (18,2)	7 (11,3)	18 (16,2)	Muy frecuente
Dolor abdominal**	8 (12,1)	3 (4,8)	10 (9,0)	Frecuente
Diarrea	7 (10,6)	2 (3,2)	9 (8,1)	Frecuente
Vómitos	5 (7,6)	3 (4,8)	6 (5,4)	Frecuente
Reacciones adversas	SUSTAIN Adakveo 5 mg/kg <i>N</i> = 66 <i>n</i> (%)	SUSTAIN Placebo <i>N</i> = 62 <i>n</i> (%)	Conjunto de datos de seguridad Adakveo 5 mg/kg <i>N</i> = 111 <i>n</i> (%)	Categoría de frecuencia*
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Prurito**	5 (7,6)	3 (4,8)	8 (7,2)	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				
Dolor de espalda	10 (15,2)	7 (11,3)	17 (15,3)	Muy frecuente
Artralgia	12 (18,2)	5 (8,1)	16 (14,4)	Muy frecuente
Dolor torácico musculoesquelético	5 (7,6)	0 (0,0)	5 (4,5)	Frecuente
Mialgia	5 (7,6)	0 (0,0)	5 (4,5)	Frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración				
Pirexia (fiebre)	7 (10,6)	4 (6,5)	16 (14,4)	Muy frecuente
Reacciones en la zona de infusión**	1 (1,5)	1 (1,6)	3 (2,7)	Frecuente
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos				
Reacciones relacionadas con la infusión	2 (3,0)	0 (0,0)	2 (1,8)	Frecuente

* Frecuencia obtenida a partir del conjunto de datos de seguridad (SUSTAIN + A2202) con la dosis de 5 mg/kg.

** Los grupos a continuación (en negrita) engloban los siguientes términos preferentes del MedDRA.

Dolor abdominal: dolor abdominal, dolor en la parte superior del abdomen, dolor en la parte inferior del abdomen, molestias abdominales y dolor a la palpación del abdomen.

Prurito: prurito y prurito vulvovaginal.

Reacciones en la zona de infusión: extravasación en la zona de infusión, dolor en la zona de infusión e inflamación en la zona de infusión.

Descripción de reacciones adversas de interés

Inmunogenia

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

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

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

www.invima.gov.co





En los estudios clínicos, se detectaron transitoriamente anticuerpos contra el crizanlizumab generados por el tratamiento en uno de los 111 pacientes (0,9%) que recibieron la dosis de 5 mg/kg de Adakveo.

No hubo indicios de alteración de la farmacocinética ni el perfil toxicológico con la aparición de anticuerpos contra el crizanlizumab.

Interacciones:

No se han investigado las interacciones entre el crizanlizumab y otros medicamentos en estudios especializados.

Los anticuerpos monoclonales no son metabolizados por las enzimas del citocromo P450 (CYP450). Por lo tanto, no se prevé que los medicamentos que son sustratos, inhibidores o inductores del CYP450 afecten la farmacocinética del crizanlizumab. En los estudios clínicos, la HC (HU) no afectó la farmacocinética del crizanlizumab en los pacientes.

Tampoco se prevé que haya ningún efecto en la exposición a los medicamentos coadministrados, teniendo en cuenta las vías metabólicas de los anticuerpos monoclonales.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Posología

Población destinataria general

Pacientes mayores de 16 años

La dosis recomendada de Adakveo es de 5 mg/kg administrados en un período de 30 minutos mediante infusión intravenosa (i.v.) en las semanas 0 y 2 y, en lo sucesivo, cada cuatro semanas.

Adakveo puede administrarse solo o con hidroxycarbamida (hidroxiurea) (HC o HU).

Poblaciones especiales

Disfunción renal

No se han realizado estudios en pacientes con disfunción renal.

Disfunción hepática

No se han realizado estudios en pacientes con disfunción hepática.

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Pacientes pediátricos menores de 16 años

No se han establecido la seguridad ni la eficacia de Adakveo en pacientes pediátricos menores de 16 años. No se recomienda el uso de Adakveo en este grupo etario.

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

No se han realizado estudios en pacientes mayores de 65 años.

Modo de administración

La administración de Adakveo debe llevarla a cabo un profesional sanitario. Antes de la administración, es necesario diluir Adakveo con cloruro de sodio al 0,9% o glucosa al 5%; la dosis se calcula en función del peso corporal. La solución diluida de Adakveo debe administrarse con un filtro en línea estéril, apirógeno y de 0,2 µm mediante infusión i.v. durante un período de 30 minutos. No debe administrarse mediante inyección i.v. ni en bolo. Si se olvida una dosis, Adakveo debe administrarse cuanto antes.

- Si Adakveo se administra en un plazo de dos semanas luego de la dosis olvidada, debe continuarse la administración conforme al esquema posológico original del paciente.
- Si Adakveo se administra una vez pasadas las dos semanas luego de la dosis olvidada, debe continuarse la administración cada cuatro semanas.

Para obtener información sobre la preparación, véase el apartado instrucciones de uso y manipulación.

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021012332 emitido mediante Acta No. 08 de 2021 numeral 3.1.2.3, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto Ref. No. N/A de fecha de distribución del 15 de julio de 2019 allegado mediante radicado No. 20211215081
- Información para prescribir Ref. No. N/A de fecha de distribución del 15 de julio de 2019 allegado mediante radicado No. 20211215081
- Declaración sucinta Ref. No.: N/A de fecha de distribución del 07 de Julio de 2020 allegado mediante radicado No. 20211215081

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado en respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta No. 08 de 2021, numeral 3.1.2.3., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información así:

Composición:

Cada mL contiene 10 mg de Crizanlizumab

Forma farmacéutica: Concentrado para solución de infusión

Indicaciones:

Como terapia de adición a hidroxiurea cuando haya respuesta insuficiente o en monoterapia cuando haya intolerancia a hidroxiurea, para reducir la frecuencia de crisis vasooclusivas (CVO) recurrentes en pacientes adultos y pediátricos mayores de 16 años con enfermedad de células falciformes (drepanocitosis).

Contraindicaciones: Adakveo está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al Crizanlizumab o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Reacciones relacionadas con la infusión

En los estudios clínicos, se observaron reacciones relacionadas con la infusión (que se definen como aquellas que suceden en un plazo de 24 horas) en dos (1,8%) pacientes tratados con 5 mg/kg de Adakveo. Debe vigilarse la presencia de signos y síntomas de reacciones relacionadas con la infusión en los pacientes.

Interferencia en las pruebas analíticas: recuentos automáticos de plaquetas

Se ha observado interferencia en los recuentos automáticos de plaquetas (agregación plaquetaria) en los pacientes tratados con Adakveo en los estudios clínicos, en especial cuando se utilizaron tubos con EDTA (ácido etilendiaminotetracético). Esto puede generar un recuento de plaquetas no evaluable, o bien un recuento reducido falso. No hay indicios de que Adakveo reduzca las plaquetas circulantes ni que tenga un efecto agregante in vivo.

A fin de reducir la posible interferencia en las pruebas analíticas, se recomienda realizar la prueba lo antes posible (en un plazo de cuatro horas luego de haber

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



obtenido la muestra de sangre) o utilizar tubos con citrato. Cuando sea necesario, puede estimarse la cifra de plaquetas a partir de un frotis de sangre periférica.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil toxicológico

Se ha evaluado la seguridad de Adakveo en 175 pacientes con drepanocitosis (de cualquier genotipo, incluso HbSS, HbSC, Hb β 0-talasemia y Hb β + -talasemia) en dos estudios: el estudio pivotal SUSTAIN, aleatorizado, con doble enmascaramiento, comparativo con placebo y de 52 semanas de duración (N = 66 con la dosis de 5 mg/kg y N = 64 con la dosis de 2,5 mg/kg); y un estudio de farmacocinética/farmacodinámica y seguridad, sin enmascaramiento y con un solo grupo (N = 45 con la dosis de 5 mg/kg). Entre los 111 pacientes expuestos a la dosis recomendada (5 mg/kg), la mediana (mín.-máx.) de la duración de la exposición fue de 46 semanas (4-58 semanas). De esos 111 pacientes, 75 (68%) recibieron el tratamiento combinado con HC (HU). La biterapia con Adakveo y HC (HU) no produjo ninguna diferencia significativa en el perfil toxicológico.

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia ($\geq 10\%$ de los pacientes) fueron dolor de espalda, náuseas, pirexia y artralgia en el grupo de 5 mg/kg de Adakveo. La mayoría de las reacciones adversas fueron de leves a moderadas (grado 1 o 2). Se observaron eventos severos de pirexia y artralgia (un caso cada uno [0,9%], ambos de grado 3).

No se notificó ninguna suspensión del tratamiento debida a reacciones adversas con la dosis de 5 mg/kg de Adakveo.

Resumen tabulado de las reacciones adversas de los estudios clínicos

Las reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos (tabla 1) se presentan según la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones se clasifican por orden decreciente de frecuencia. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan por orden de gravedad decreciente. Además, para cada reacción adversa se indica la categoría de frecuencia correspondiente según la convención siguiente (CIOMS III): muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuente (de $\geq 1/1000$ a $< 1/100$); rara (de $\geq 1/10\,000$ a $< 1/1000$); muy rara ($< 1/10\,000$).

Tabla 1 Porcentaje de pacientes con reacciones adversas en los estudios clínicos

Acta No. 09 de 2022 SEMNINMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Reacciones adversas	SUSTAIN Adakveo 5 mg/kg N = 66 n (%)	SUSTAIN Placebo N = 62 n (%)	Conjunto de datos de seguridad Adakveo 5 mg/kg N = 111 n (%)	Categoría de frecuencia*
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Dolor orofaríngeo	4 (6,1)	1 (1,6)	4 (3,6)	Frecuente
Trastornos gastrointestinales				
Náuseas	12 (18,2)	7 (11,3)	18 (16,2)	Muy frecuente
Dolor abdominal**	8 (12,1)	3 (4,8)	10 (9,0)	Frecuente
Diarrea	7 (10,6)	2 (3,2)	9 (8,1)	Frecuente
Vómitos	5 (7,6)	3 (4,8)	6 (5,4)	Frecuente
Reacciones adversas	SUSTAIN Adakveo 5 mg/kg N = 66 n (%)	SUSTAIN Placebo N = 62 n (%)	Conjunto de datos de seguridad Adakveo 5 mg/kg N = 111 n (%)	Categoría de frecuencia*
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Prurito**	5 (7,6)	3 (4,8)	8 (7,2)	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				
Dolor de espalda	10 (15,2)	7 (11,3)	17 (15,3)	Muy frecuente
Artralgia	12 (18,2)	5 (8,1)	16 (14,4)	Muy frecuente
Dolor torácico musculoesquelético	5 (7,6)	0 (0,0)	5 (4,5)	Frecuente
Mialgia	5 (7,6)	0 (0,0)	5 (4,5)	Frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración				
Pirexia (fiebre)	7 (10,6)	4 (6,5)	16 (14,4)	Muy frecuente
Reacciones en la zona de infusión**	1 (1,5)	1 (1,6)	3 (2,7)	Frecuente
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos				
Reacciones relacionadas con la infusión	2 (3,0)	0 (0,0)	2 (1,8)	Frecuente

* Frecuencia obtenida a partir del conjunto de datos de seguridad (SUSTAIN + A2202) con la dosis de 5 mg/kg.

** Los grupos a continuación (en negrita) engloban los siguientes términos preferentes del MedDRA.

Dolor abdominal: dolor abdominal, dolor en la parte superior del abdomen, dolor en la parte inferior del abdomen, molestias abdominales y dolor a la palpación del abdomen.

Prurito: prurito y prurito vulvovaginal.

Reacciones en la zona de infusión: extravasación en la zona de infusión, dolor en la zona de infusión e inflamación en la zona de infusión.

Descripción de reacciones adversas de interés

Inmunogenia

En los estudios clínicos, se detectaron transitoriamente anticuerpos contra el crizanlizumab generados por el tratamiento en uno de los 111 pacientes (0,9%) que recibieron la dosis de 5 mg/kg de Adakveo.

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121
www.invima.gov.co





No hubo indicios de alteración de la farmacocinética ni el perfil toxicológico con la aparición de anticuerpos contra el crizanlizumab.

Interacciones:

No se han investigado las interacciones entre el crizanlizumab y otros medicamentos en estudios especializados.

Los anticuerpos monoclonales no son metabolizados por las enzimas del citocromo P450 (CYP450). Por lo tanto, no se prevé que los medicamentos que son sustratos, inhibidores o inductores del CYP450 afecten la farmacocinética del crizanlizumab. En los estudios clínicos, la HC (HU) no afectó la farmacocinética del crizanlizumab en los pacientes.

Tampoco se prevé que haya ningún efecto en la exposición a los medicamentos coadministrados, teniendo en cuenta las vías metabólicas de los anticuerpos monoclonales.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Posología

Población destinataria general

Pacientes mayores de 16 años

La dosis recomendada de Adakveo es de 5 mg/kg administrados en un período de 30 minutos mediante infusión intravenosa (i.v.) en las semanas 0 y 2 y, en lo sucesivo, cada cuatro semanas.

Adakveo puede administrarse solo o con hidroxycarbamida (hidroxiurea) (HC o HU).

Poblaciones especiales

Disfunción renal

No se han realizado estudios en pacientes con disfunción renal.

Disfunción hepática

No se han realizado estudios en pacientes con disfunción hepática.

Pacientes pediátricos menores de 16 años

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



No se han establecido la seguridad ni la eficacia de Adakveo en pacientes pediátricos menores de 16 años. No se recomienda el uso de Adakveo en este grupo etario.

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

No se han realizado estudios en pacientes mayores de 65 años.

Modo de administración

La administración de Adakveo debe llevarla a cabo un profesional sanitario. Antes de la administración, es necesario diluir Adakveo con cloruro de sodio al 0,9% o glucosa al 5%; la dosis se calcula en función del peso corporal. La solución diluida de Adakveo debe administrarse con un filtro en línea estéril, apirógeno y de 0,2 µm mediante infusión i.v. durante un período de 30 minutos. No debe administrarse mediante inyección i.v. ni en bolo.

Si se olvida una dosis, Adakveo debe administrarse cuanto antes.

- Si Adakveo se administra en un plazo de dos semanas luego de la dosis olvidada, debe

continuarse la administración conforme al esquema posológico original del paciente.

- Si Adakveo se administra una vez pasadas las dos semanas luego de la dosis olvidada, debe continuarse la administración cada cuatro semanas.

Para obtener información sobre la preparación, véase el apartado instrucciones de uso y manipulación.

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

La Sala recomienda incluir Crizanlizumab en la Norma farmacológica 17.9.0.0.N50.

La Sala aclara que en la norma farmacológica 17.9.0.0.N50. se debe reemplazar el texto “Se retira. Para reducir las complicaciones agudas de la anemia falciforme”, por “se acepta para la prevención de crisis venooclusivas en pacientes con anemia de células falciformes”, en la cual también debe estar incluida HIDROXICARBAMIDA (hidroxiurea) CÁPSULAS 500 mg.

Adicionalmente, la información farmacológica del presente concepto es la que debe figurar en el inserto, la información para prescribir, declaración sucinta y demás documentos que formen parte del producto.

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 1.0 del producto ADAKVEO. se considera que:

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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

Finalmente, la Sala recomienda declarar el principio activo Crizanlizumab como una nueva entidad química a la luz del Artículo 1 del Decreto 2085 de 2002. Por lo tanto, recomienda la protección a que hace referencia dicho Decreto.

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

3.2. MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS COMPETIDORES (Registro Sanitario Nuevo)

3.2.1. ERELZI®

Expediente : 20192039
Radicado : 20201207327 / 20211229799
Fecha : 29/10/2021
Interesado : Sandoz GMBH

Composición: Cada 0.5ml contiene 25 mg de Etanercept

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Documento)

Artritis reumatoide

ERELZI® está indicado para reducir los signos y síntomas e inhibir la progresión del daño estructural en pacientes con artritis reumatoide (AR) activa moderada a severa. ERELZI® puede iniciarse en combinación con metotrexato o ser utilizado solo.

ERELZI® puede utilizarse solo o en combinación con metotrexato para el tratamiento de la AR activa en adultos cuando la respuesta a uno o más medicamentos antirreumáticos

Acta No. 09 de 2022 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



modificadores de la enfermedad (DMARD) ha sido inadecuada, incluido el metotrexato (a menos que esté contraindicado).

Artritis juvenil idiopática

Etanercept está indicado para el tratamiento de la artritis idiopática juvenil (AIJ) de curso poliarticular en niños y adolescentes a partir de los 2 años de edad cuando la respuesta a uno o más DMARD ha sido inadecuada. Tratamiento de poliartritis (factor reumatoide positivo o negativo) y oligoartritis prolongada en niños y adolescentes a partir de los 2 años que han presentado una respuesta inadecuada o intolerancia al metotrexato.

Tratamiento de la artritis psoriásica en adolescentes a partir de los 12 años que han presentado una respuesta inadecuada o intolerancia al metotrexato. Tratamiento de artritis relacionada con entesitis en adolescentes a partir de los 12 años que han presentado una respuesta inadecuada o intolerancia a la terapia convencional.

Artritis psoriásica

ERELZI® está indicado para reducir los signos y síntomas e inhibir la progresión del daño estructural de la artritis activa en pacientes con artritis psoriásica.

ERELZI® puede ser usado en combinación con metotrexato en pacientes que no responden adecuadamente al metotrexato solo.

Espondiloartritis axial

Espondilitis anquilosante (EA)

ERELZI® está indicado para reducir los signos y síntomas en pacientes con espondilitis anquilosante. Espondiloartritis axial no radiográfica ERELZI® está indicado para el tratamiento de adultos con espondiloartritis axial no radiográfica severa con indicios objetivos de inflamación indicados por la PCR elevada y/o indicios en IRM, que hayan tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional o presenten intolerancia a ella.

Psoriasis en placas

ERELZI® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos (mayores de 18 años) con psoriasis en placas crónica de moderada a severa, que sean candidatos para la terapia sistémica o fototerapia.

Psoriasis pediátrica en placas

Acta No. 09 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



ERELZI® está indicado para el tratamiento de la psoriasis en placas severa en niños y adolescentes de 6 años en adelante que se han controlado inadecuadamente utilizando otras terapias sistémicas o fototerapias o que no toleran esta clase de terapias.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al etanercept o a cualquier componente del producto. Sepsis o riesgo de sepsis.

El tratamiento con ERELZI® no debe ser iniciado en pacientes con infecciones activas serias, incluyendo infecciones crónicas o localizadas

Precauciones y advertencias:

Infecciones:

Durante la utilización de Erelzi® se han reportado infecciones serias, que incluyen sepsis y tuberculosis (TB). Algunas de estas infecciones han sido mortales. Estas infecciones se produjeron por bacterias, micobacterias, hongos, virus y parásitos (incluidos protozoos).

También se han reportado infecciones oportunistas (incluidas listeriosis y legionelosis).

Los pacientes que desarrollen una infección nueva mientras reciben tratamiento con Etanercept deben ser monitorizados cuidadosamente. La administración de Etanercept debe discontinuarse si el paciente desarrolla una infección seria. Debe tenerse especial cautela cuando se considere el uso de Etanercept en pacientes con historia de infecciones crónicas, recurrentes o con condiciones subyacentes que puedan predisponer el paciente a infecciones.

Tratamiento concurrente con anakinra: La administración concomitante de Etanercept y anakinra ha sido asociada con aumento del riesgo de infecciones serias y neutropenia. No se ha demostrado aumento de los beneficios clínicos de esta combinación, por lo que su uso no es recomendado.

Tratamiento concurrente con abatacept: En estudios clínicos, la administración concomitante de abatacept y Etanercept ha mostrado un incremento en la incidencia de eventos adversos serios. Esta combinación no ha demostrado un incremento en los beneficios clínicos, por lo tanto no se recomienda su uso.

Granulomatosis de Wegener: En un estudio controlado con placebo con 180 pacientes que padecían de Granulomatosis de Wegener, la adición de etanercept al tratamiento estándar (incluidas la ciclofosfamida y altas dosis de esteroides) no fue más efectiva que el tratamiento estándar solo. El grupo de pacientes que recibieron Etanercept experimentaron más neoplasias no cutáneas de varios tipos, que el grupo de pacientes que recibieron el

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



tratamiento estándar solo. No está recomendado el uso de etanercept para el tratamiento de la Granulomatosis de Wegener.

Hepatitis alcohólica: En un estudio con 48 pacientes hospitalizados tratados con Etanercept o placebo por hepatitis alcohólica moderada a severa [puntaje medio de acuerdo con el Modelo de Enfermedad Hepática Terminal (MELD) = 25], Etanercept no fue eficaz y después de 6 meses la tasa de mortalidad en los pacientes tratados con Etanercept fue significativamente más alta.

Los pacientes mayores de 65 años de edad y los que toman inmunosupresores concomitantes pueden estar en mayor riesgo de infección.

La terapia empírica antifúngica debe considerarse en pacientes con riesgo de infecciones fúngicas invasivas que desarrollan una enfermedad sistémica grave.

Existe un posible riesgo de aparición de linfoma hepatoesplénico de células T y cáncer de piel diferentes a melanomas con el uso de los inhibidores de los factores de necrosis tumoral.

Información adicional para los pacientes:

- Los Bloqueadores TNF alfa pueden disminuir la capacidad del sistema inmunológico para combatir infecciones.
- Los pacientes deben informar a su médico si están siendo tratados por una infección o si tienen infecciones que reaparecen.
- Los pacientes deben leer la guía del Medicamento que acompaña a su receta para un bloqueador de un TNF alfa
- Los pacientes deben comunicarse con su profesional de la salud si tienen preguntas o inquietudes acerca de los bloqueadores TNF alfa

Información adicional para los profesionales de la salud

**** Los pacientes tratados con bloqueadores de TNF alfa están en mayor riesgo de desarrollar infecciones serias que pueden afectar múltiples órganos produciendo así una hospitalización o incluso la muerte.**

****El riesgo de infección con los patógenos bacterianos Legionella y Listeria se debe añadir a las advertencias para toda la clase de los bloqueadores del TNF.**

**** Los riesgos y los beneficios de los bloqueadores de TNF alfa se deben considerar antes de iniciar el tratamiento en pacientes con infección crónica o recurrente y en pacientes con condiciones subyacentes que puedan predisponer a la infección.**

****Pacientes mayores de 65 años de edad y los pacientes que toman inmunosupresores concomitantes pueden estar en mayor riesgo de infección.**

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



****Antes de iniciar los bloqueadores de TNF alfa y periódicamente durante el tratamiento, los pacientes deben ser evaluados para la tuberculosis activa y prueba de la infección latente.**

****Los pacientes deben ser monitorizados para detectar signos y síntomas de las infecciones graves mientras está tomando bloqueadores de TNF alfa**

****La terapia empírica anti fúngica debe ser considerada en pacientes con riesgo de infecciones fúngicas invasivas que desarrollan una enfermedad sistémica grave.**

****Los profesionales sanitarios deben animar a los pacientes a leer la Guía del Medicamento que acompaña a su receta para un bloqueador de TNF.**

Precauciones

Reacciones alérgicas: Se han reportado reacciones alérgicas asociadas con la administración de Etanercept. Si ocurre cualquier reacción alérgica o anafiláctica, la terapia con Etanercept debe discontinuarse inmediatamente.

Inmunosupresión: Las terapias anti-TNF, como Etanercept, pueden afectar las defensas huésped contra infecciones y los neoplasias malignas debido a que el TNF actúa como mediador en el proceso inflamatorio y en la modulación de la respuesta celular inmune.

Neoplasias malignas y trastornos linfoproliferativos

Tumores malignos sólidos y hematopoyéticos (excluidos cánceres de piel) Se han recibido reportes durante el período post-comercialización sobre neoplasias malignas que afectan varios sitios. En las fases controladas de los estudios clínicos con antagonistas-TNF, se observaron más casos de linfoma en pacientes que recibieron un antagonista-TNF comparados con los pacientes de control. Sin embargo, la aparición de casos fue poco frecuente, y el período de investigación de los pacientes del grupo placebo fue menor que el de los pacientes que recibieron la terapia con el antagonista-TNF. Se informaron casos de leucemia en pacientes tratados con antagonistas TNF, existe un riesgo incrementado de eventos de linfoma y leucemia en pacientes con artritis reumatoide con enfermedad inflamatoria de alta actividad y de larga duración, la cual complica la estimación del riesgo. Análisis posteriores de los ensayos clínicos de artritis reumatoide con Etanercept no han confirmado ni excluido aumento del riesgo de neoplasias malignas.

Las neoplasias malignas (en particular los linfomas de Hodgkin y no Hodgkin) algunas mortales, se han reportado en niños y adolescentes que recibieron tratamiento con antagonistas del TNF incluido Etanercept. La mayoría de los pacientes estaban recibiendo simultáneamente inmunosupresores.

Con base en el conocimiento actual, no se puede descartar un posible riesgo para el desarrollo de linfomas u otro tipo de tumores malignos hematopoyéticos o sólidos en pacientes tratados con antagonistas del TNF.

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Cánceres de piel

Se han reportado cánceres de piel melanocítico y no melanocítico (CPNM) en pacientes tratados con antagonistas del TNF que incluían a Etanercept. Se han reportado muy infrecuentemente casos poscomercialización de carcinoma de células de Merkel en pacientes tratados con etanercept. Se recomiendan exámenes periódicos de la piel para todos los pacientes con mayor riesgo de cáncer de piel. Al combinar los resultados de las partes controladas de los estudios clínicos con Etanercept, comparados con el grupo de placebo, la mayoría de los casos de CPNM se observaron en pacientes que recibían Etanercept, en particular los pacientes con psoriasis.

Reacciones hematológicas:

Han sido reportados raros casos de pancitopenia y muy raros casos de anemia aplásica, algunos casos con desenlace mortal en pacientes tratados con Etanercept. Se debe ejercer especial precaución en pacientes tratados con Etanercept con historia previa de discrasias sanguíneas. Todos los pacientes deben ser alertados que si desarrollan síntomas o signos que sugieran discrasia sanguínea o infecciones (ejemplo: fiebre persistente, dolor de garganta, hematomas, hemorragia, palidez) durante el tratamiento con Etanercept deberán consultar al médico en forma inmediata. Se deberá investigar a estos pacientes en forma urgente incluyéndose un cuadro hemático completo entre las medidas diagnósticas. Si se confirmara la presencia de una discrasia sanguínea se deberá discontinuar la administración de Etanercept.

Formación de autoanticuerpos: El tratamiento con Etanercept puede estar asociado con la formación de anticuerpos autoinmunes.

Vacunas: En un estudio clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en pacientes con artritis psoriásica, 184 pacientes recibieron también una vacuna neumocócica polisacárida multivalente a la semana 4. En este estudio, la mayoría de los pacientes con artritis psoriásica recibiendo Etanercept tuvieron respuesta inmune de células B luego de recibir la vacuna neumocócica polisacárida, pero los títulos en conjunto fueron moderadamente menores y menos pacientes aumentaron al doble los títulos en comparación con los que no recibían Etanercept. Se desconoce la significancia clínica de este hallazgo. No se deben administrar vacunas con gérmenes vivos concomitantemente con Etanercept. Si es posible, el paciente pediátrico debe actualizar sus inmunizaciones de acuerdo a las guías locales vigentes antes de comenzar la terapia con Etanercept.

Trastornos neurológicos:

Aunque no se han realizado estudios clínicos doble ciego que evalúen la terapia de etanercept en pacientes con esclerosis múltiple, ensayos clínicos con otros antagonistas del TNF en pacientes con esta condición han mostrado aumentos en la actividad de la enfermedad. Se han presentado raros reportes de desórdenes desmielinizantes del sistema nervioso central (SNC) en pacientes tratados con Etanercept. Adicionalmente, se han presentado reportes raros de polineuropatías periféricas desmielinizantes (incluido el

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



síndrome de Guillain- Barré). Se recomienda una evaluación cuidadosa del riesgo/beneficio, incluyendo una evaluación neurológica, cuando se realiza una terapia con Etanercept a pacientes con enfermedades desmielinizantes del SNC de reciente aparición o preexistente; o a aquellos que se considera se encuentran en un riesgo aumentado para desarrollar enfermedades desmielinizantes.

Insuficiencia cardíaca congestiva:

Durante el período post-comercialización, se han recibido reportes sobre el empeoramiento de la insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), con y sin factores precipitantes identificables en pacientes que están recibiendo Etanercept. También ha habido reportes raros (<0,1%) de nueva aparición de ICC, incluida ICC en pacientes sin preexistencia conocida de enfermedad cardiovascular. Algunos de estos pacientes tienen menos de 50 años de edad. Dos estudios clínicos a gran escala que evaluaban el uso de Etanercept en el tratamiento de ICC, fueron terminados anticipadamente debido a una falta de eficacia. Aunque no son concluyentes, los datos de uno de estos estudios sugieren una posible tendencia hacia el empeoramiento de la ICC en aquellos pacientes asignados al tratamiento con Etanercept. Además, un estudio clínico que evalúa el uso del infliximab (un anticuerpo monoclonal que se une al TNF alfa) en el tratamiento de ICC se terminó de manera temprana debido al incremento en la mortalidad de los pacientes tratados con infliximab. Los médicos deberían tener precaución cuando usen Etanercept en pacientes que también presenten ICC.

Infecciones:

Los pacientes deben ser evaluados en cuanto a infecciones antes, durante y después del tratamiento con Etanercept, teniendo en cuenta que el promedio de la vida media de eliminación del Etanercept es de 80 horas (desviación estándar de 28 horas; rango de 7 a 300 horas). En pacientes que se encontraban recibiendo Etanercept se han reportado infecciones oportunistas que incluyen infecciones fúngicas invasivas. En algunos casos las infecciones fúngicas y otras infecciones oportunistas no se han reconocido lo que ha conllevado a demoras en el tratamiento apropiado y, en algunas ocasiones, incluso a la muerte. En muchos de los reportes, los pacientes estaban recibiendo también medicamentos concomitantes que incluían inmunosupresores.

Durante la evaluación de los pacientes para determinar si existe infección, los médicos deben considerar el riesgo del paciente para infecciones oportunistas relevantes (por ejemplo: la exposición a micosis endémica).

Reactivación de la hepatitis B:

Se ha reportado la reactivación de la hepatitis B en pacientes que fueron infectados con el virus de hepatitis B (VHB) con anterioridad y que recibieron agentes anti-TNF incluyendo Etanercept de manera concomitante. La mayoría de estos reportes han ocurrido en pacientes quienes se encontraban recibiendo concomitantemente otros medicamentos supresores del sistema inmune, los cuales pueden también contribuir a la reactivación de

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



la hepatitis B. Los pacientes con riesgo de infección del VHB deben ser evaluados para evidencia previa de infección del VHB antes del inicio de la terapia anti-TNF.

Debe tenerse precaución cuando Etanercept sea administrado en pacientes que presentaron infección del VHB con anterioridad. Estos pacientes deben ser monitoreados para detectar signos y síntomas de infección activa del VHB.

Empeoramiento de la hepatitis C:

Se han presentado reportes de empeoramiento de la hepatitis C en pacientes que recibían Etanercept, aunque una relación de causalidad con Etanercept no ha sido establecida.

Tuberculosis

En pacientes que recibieron agentes bloqueadores del TNF incluyendo Etanercept, se ha observado tuberculosis (incluyendo la presentación diseminada o extra pulmonar). La tuberculosis se puede deber a la reactivación de la infección latente o a una nueva infección. Antes del inicio de la terapia con Etanercept, cualquier paciente con riesgo incrementado de tuberculosis debe ser evaluado para la infección activa o latente. La profilaxis de la tuberculosis latente debe ser iniciada antes de la terapia con Etanercept. Algunos pacientes negativos para TB latente antes de recibir Etanercept han desarrollado TB activa. Los médicos deben monitorear a los pacientes que reciben Etanercept para establecer la presencia de signos y síntomas de TB activa, incluyendo los pacientes negativos para infección latente de TB. Las directrices locales que apliquen deben ser consultadas. Pacientes con artritis reumatoide parecen tener una tasa incrementada de tuberculosis.

Hipoglicemia en pacientes tratados por diabetes:

Se han presentado reportes de hipoglicemia después del inicio de Etanercept en pacientes que están recibiendo medicamentos para la diabetes, en algunos de estos pacientes es necesaria la reducción del medicamento antidiabético.

Enfermedad intestinal inflamatoria (EII) en pacientes con artritis idiopática juvenil (AIJ):

Se han presentado reportes de EII en pacientes con AIJ tratados con Etanercept, el cual no es efectivo para el tratamiento de la EII. Una relación causal con Etanercept no es clara debido a que las manifestaciones clínicas de inflamación intestinal se han observado también en pacientes con AIJ no tratados.

Reacciones adversas:

Pacientes adultos: La proporción de pacientes que discontinuaron el tratamiento debido a los eventos adversos en estudios clínicos controlados en pacientes con artritis reumatoide fue el mismo tanto en los grupos de Etanercept como en los de placebo.

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Reacciones en el sitio de inyección: Los pacientes en estudios clínicos controlados tratados con Etanercept tuvieron una incidencia significativamente mayor de reacciones en el sitio de inyección (eritema y/o prurito, dolor o tumefacción) comparado con el grupo de pacientes tratado con placebo. La frecuencia de las reacciones en el sitio de inyección fue mayor durante el primer mes de tratamiento y subsecuentemente disminuyó en frecuencia. En los ensayos clínicos, estas reacciones fueron generalmente transitorias con una duración media de 4 días. Algunos pacientes que experimentaron reacciones en el sitio de inyección también experimentaron reacciones en sitios previos de inyección. Durante la experiencia post-comercialización, el sangrado en el sitio de inyección y los hematomas también han sido observados durante la terapia con Etanercept.

Infecciones: Se han reportado infecciones serias y mortales; los patógenos reportados incluyen bacterias, micobacterias (incluyendo tuberculosis), virus y hongos. Se han reportado también infecciones oportunistas, incluidas infecciones invasivas por hongos, parásitos (incluidos los protozoos), virus (incluido el herpes zoster), bacterianas (incluidas infecciones por *Listeria* y *Legionella*) e infecciones micobacterianas atípicas). Las infecciones fúngicas invasivas más comúnmente informadas incluían *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* e *Histoplasma*. En estudios clínicos controlados en pacientes con artritis reumatoide tratados con Etanercept, las tasas de infecciones reportadas como serias (mortales, potencialmente mortales, que requieren hospitalización o antibióticos intravenosos) y no serias, fueron similares para Etanercept y para el placebo cuando se ajustó para la duración de la exposición. De las infecciones del tracto respiratorio superior fueron las infecciones no serias las más frecuentemente reportadas. Datos de un estudio clínico en pacientes con sepsis establecida sugirieron que el tratamiento con Etanercept puede incrementar la mortalidad en estos pacientes.

Neoplasias malignas y trastornos linfoproliferativos: En el período post-comercialización se han recibido reportes sobre neoplasias malignas que afectan varios sitios. Se han reportado neoplasias malignas en un estudio clínico de pacientes en tratamiento por Granulomatosis de Wegener.

Enfermedad pulmonar intersticial: En estudios clínicos controlados de etanercept a través de todas las indicaciones, la frecuencia (proporción de incidencia) de enfermedad pulmonar intersticial en pacientes que reciben etanercept sin metotrexato de manera concomitante fue 0,06% (frecuencia rara). En los ensayos clínicos controlados que permitían el tratamiento concomitante con etanercept y metotrexato, la frecuencia (proporción de incidencia) de la enfermedad pulmonar intersticial fue de 0,47% (frecuencia poco común). Ha habido reportes post comercialización de enfermedad pulmonar intersticial (incluyendo neumonitis y fibrosis pulmonar), algunos de los cuales han tenido resultados fatales.

Aumento de las enzimas hepáticas En los periodos de doble ciego de los ensayos clínicos controlados de etanercept con todas las indicaciones, la frecuencia (proporción de incidencia) de eventos adversos de aumento de las enzimas hepáticas en pacientes que recibían etanercept de manera no concomitante con metotrexato fue del 0,54% (frecuencia

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



poco común). En los periodos de doble ciego de los ensayos clínicos controlados que permitieron el tratamiento concomitante con etanercept y metotrexato, la frecuencia (proporción de incidencia) de eventos adversos de aumento de las enzimas hepáticas fue del 4,18% (frecuencia común).

Hepatitis autoinmune: En pruebas clínicas controladas de etanercept con todas las indicaciones, la frecuencia (proporción de incidencia) de hepatitis autoinmune en pacientes recibiendo etanercept sin metotrexato concomitante fue de 0.02% (frecuencia rara). En las pruebas clínicas controladas que permitieron el tratamiento concomitante con etanercept y metotrexato, la frecuencia (proporción de incidencia) de hepatitis autoinmune fue de 0.24% (frecuencia poco común). **Autoanticuerpos** En estudios controlados, el porcentaje de pacientes que desarrollaron nuevos anticuerpos antinucleares positivos ANA (>1:40), anticuerpos nuevos positivos contra la doble cadena del ADN y anticuerpos nuevos anticardiolipina, fue mayor en pacientes tratados con Etanercept que en los pacientes tratados con placebo. Es desconocido el impacto del tratamiento a largo plazo con Etanercept en el desarrollo de enfermedades autoinmunes.

Han sido descritos en pacientes reportes de eventos raros, incluyendo aquellos con factor reumatoide (RA) positivo, que han desarrollado autoanticuerpos adicionales junto con un síndrome lúpico o erupción compatible con lupus cutáneo subagudo o lupus discoide por la presentación clínica y biopsia.

Interacciones:

Tratamiento concurrente con anakinra: Los pacientes tratados con Etanercept y anakinra presentaron una tasa mayor de infecciones serias al compararlos con pacientes que fueron tratados únicamente con Etanercept (datos históricos).

Además, en un estudio doble ciego, controlado con placebo en pacientes que recibían de base metotrexato, se observó una tasa más alta de infecciones serias y neutropenia en los pacientes tratados con Etanercept y anakinra versus los pacientes tratados con Etanercept únicamente.

Tratamiento concurrente con abatacept:

En estudios clínicos, la administración concomitante de abatacept y Etanercept ha mostrado un incremento en la incidencia de eventos adversos serios. Esta combinación no ha demostrado un incremento en los beneficios clínicos, por lo tanto no se recomienda su uso.

Tratamiento concurrente con sulfasalazina:

En un estudio clínico se adicionó Etanercept a pacientes recibiendo dosis establecidas de sulfasalazina. Los pacientes del grupo de tratamiento combinado tuvieron una disminución

Acta No. 09 de 2022 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



estadísticamente significativa en el recuento de glóbulos blancos en comparación con el grupo tratado con Etanercept solo o sulfasalazina sola. No se conoce la significancia clínica de este hallazgo.

Sin interacciones

En las pruebas clínicas de pacientes adultos con artritis reumatoide no se observó ninguna interacción cuando Etanercept fue administrado con glucocorticoides, salicilatos (excepto sulfasalazina), medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), analgésicos o metotrexato. El metotrexato no tiene efecto en la farmacocinética de Etanercept. No se observaron interacciones farmacocinéticas medicamentosas de importancia clínica en estudios con digoxina y warfarina.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Uso en adultos:

Artritis Reumatoide, Artritis Psoriásica, Espondilitis Anquilosante y Espondiloartritis Axial no Radiográfica:

Pacientes de 18 años de edad o mayores: 50 mg de Etanercept administrados una vez a la semana, en dosis única como inyección subcutánea o como dos inyecciones de 25 mg (administradas aproximadamente al mismo tiempo) o 25 mg de Etanercept dos veces a la semana (72 a 96 horas de diferencia) como inyección subcutánea. En adultos, el tratamiento con metotrexato, glucocorticoides, salicilatos, medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINES) o analgésicos puede continuar durante el tratamiento con Etanercept. Veinticinco mg administrados una vez por semana da una respuesta más lenta y pueden ser menos efectivos.

Psoriasis en Placas: La dosis de Etanercept es de 50 mg una vez a la semana. Se pueden alcanzar mayores respuestas si se inicia con una dosis de 50 mg suministrada dos veces a la semana por hasta 12 semanas, seguidas, por una dosis de 50 mg una vez a la semana o 25 mg dos veces a la semana. Los pacientes adultos se pueden tratar intermitente o continuamente, con base en el criterio médico y las necesidades específicas del paciente. El tratamiento se debe discontinuar en pacientes que no presentan ninguna respuesta después de 12 semanas. Durante la utilización intermitente, los ciclos del tratamiento posteriores al ciclo inicial deben utilizar una dosis de 50 mg una vez a la semana o 25 mg dos veces a la semana.

Población pediátrica:

La dosificación de Etanercept en pacientes pediátricos se basa en el peso corporal. Los pacientes que pesan menos de 62,5 kg se deben dosificar de forma exacta por mg/kg (para

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



información sobre dosificación en indicaciones específicas ver más adelante). Los pacientes que pesan 62,5 kg o más se pueden dosificar utilizando una jeringa precargada de dosis fija o un autoinyector.

Artritis idiopática juvenil (2 años de edad y mayores)

Niños (2-18 años) 0,4 mg/kg (hasta un máximo de 25 mg por dosis) dos veces por semana (con un intervalo de 72 a 96 horas entre las dosis), o 0,8 mg/kg (hasta un máximo de 50 mg por dosis) una vez por semana. En niños, el tratamiento con glucocorticoides, medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINES) o analgésicos se puede continuar durante el tratamiento con Etanercept.

Etanercept no ha sido estudiado aún en niños < 2 años.

Psoriasis pediátrica en placas (6 años de edad y mayores)

Niños (6 – 18 años) 0,8 mg/kg (hasta un máximo de 50 mg por dosis) una vez a la semana hasta por 24 semanas. El tratamiento se debe descontinuar en los pacientes que no presentan respuesta al tratamiento después de 12 semanas. Si está indicado el retratamiento con Etanercept, se debe acatar la recomendación anterior relacionada con la duración del tratamiento. La dosis debe ser de 0,8 mg/kg (hasta un máximo de 50 mg por dosis) una vez a la semana.

Ancianos (con 65 años de edad o mayores): No se requiere ajuste de la dosis.

Deterioro renal: No se requiere ajuste de la dosis.

Deterioro hepático: No se requiere ajuste de la dosis.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021011786 emitido mediante Acta No. 04 de 2021 numeral 3.2.3 SEMNNIMB, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión 1 allegado mediante radicado No. 20201207327

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado en respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta No. 04 de 2021, numeral 3.2.3., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar por aspectos del Plan de Gestión de Riesgo (PGR) que se detallarán en el acto administrativo.

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



**3.2.2. BIOVEN MONO 5% INMUNOGLOBULINA HUMANA NORMAL
SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN**

Expediente : 20197309
Radicado : 20211026714 / 20211231761
Fecha : 03/11/2021
Interesado : Aspigen Incorporated

Composición:

Cada ml contiene 0.05 g de fracción proteica inmunológicamente activa de inmunoglobulina G

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

Terapia de reemplazo

Síndromes de inmunodeficiencia primaria como:

- agammaglobulinemia e hipogammaglobulinemia congénitas;
- inmunodeficiencia común variable;
- inmunodeficiencia combinada severa;
- Síndrome de Wiskott-Aldrich;
- Hipogammaglobulinemia transitoria en niños.

Síndromes de inmunodeficiencia secundaria como:

- infecciones bacterianas graves recurrentes en niños con VIH/SIDA;
- citopenia de diferente génesis (leucemia aguda y crónica, anemia aplásica, afecciones posteriores a la terapia citostática);
- formas graves de infecciones bacterianas-tóxicas y virales en adultos y niños (incluidas las complicaciones quirúrgicas acompañadas de bacteriemia y afecciones septicopérmicas y en preparación de pacientes quirúrgicos para la cirugía);
- tratamiento de profilaxis e infecciones de bebés prematuros con bajo peso al nacer;
- hipogammaglobulinemia después de un alotrasplante de médula ósea.

Terapia de inmunomodulación:

- púrpura trombocitopénica idiopática;
- Síndrome de Guillain-Barré;

Acta No. 09 de 2022 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Síndrome de Kawasaki;
- Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica;
- Miopatía inflamatoria;
- Granulomatosis de Wegener;
- Dermatomiositis;
- Enfermedades sistémicas del tejido conectivo (artritis reumatoide).

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a alguno de los componentes del producto. Hipersensibilidad a inmunoglobulinas homólogas, especialmente en casos muy raros de deficiencia de IgA, mientras que el paciente tiene anticuerpos contra IgA. La administración de inmunoglobulina está contraindicada en pacientes con antecedentes de reacciones alérgicas graves a productos proteicos de la sangre humana. Se recomiendan agentes antihistamínicos para pacientes que padecen enfermedades alérgicas o susceptibles a reacciones alérgicas, mientras se realice la infusión de inmunoglobulina durante los próximos 8 días. El producto solo debe prescribirse a pacientes con enfermedades sistémicas inmunopatológicas (enfermedades inmunitarias de la sangre, colagenosis y nefrita) después de un consejo médico profesional. Durante un proceso alérgico agudo, el producto solo puede administrarse después de una conclusión positiva por parte del alergólogo, que se basa en los signos vitales.

Precauciones y advertencias:

Precaución especial. Bioven Mono solo debe administrarse en un centro clínico utilizando una técnica aséptica. El producto médico debe mantenerse a una temperatura de (20 ± 2) °C durante al menos 2 horas antes de la infusión. La solución debe ser de transparente a ligeramente opalescente, de incolora a ligeramente amarillenta. No utilice soluciones que estén turbias o que tengan depósitos. Debe utilizarse un sistema de infusión independiente para el producto.

Reacciones adversas:

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: anemia, linfadenopatía, hemólisis, leucopenia, anemia hemolítica.

Trastornos del sistema inmunológico: hipersensibilidad, shock anafiláctico, reacción anafiláctica, reacción anafilactoide, angioedema, edema facial.

Desordenes endocrinos: anomalía de la función tiroidea.

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Trastornos del sistema nervioso: dolor de cabeza, trastorno de la circulación cerebral, meningitis aséptica, migraña, mareos, parestesia, hipoestesia, amnesia, sensación de ardor, disartria, disgeusia, trastorno del equilibrio, ataque isquémico transitorio, escalofríos.

Desórdenes psiquiátricos: agitación, ansiedad, insomnio;

Trastornos cardíacos: infarto de miocardio, taquicardia, palpitaciones, cianosis.

Trastornos vasculares: insuficiencia circulatoria periférica, hipotensión, hipertensión, escalofrío periférico, flebitis, trombosis venosa profunda.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: insuficiencia respiratoria, embolia pulmonar, edema pulmonar, broncoespasmo, disnea, tos, aumento de la frecuencia respiratoria, rinorrea, asma, congestión nasal, edema orofaríngeo, dolor faringolaríngeo.

Desórdenes gastrointestinales: náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: eccema, urticaria, erupción cutánea, erupción eritematosa, dermatitis, prurito, alopecia, sudor frío, reacción de fotosensibilidad, sudoración nocturna.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: dolor de espalda, dolor en las extremidades, artralgia, espasmos musculares, clonus, -mialgia.

Trastornos renales y urinarios: insuficiencia renal aguda, proteinuria.

Trastornos oculares: conjuntivitis, dolor ocular, edema ocular.

Trastornos del oído: vértigo, líquido en el oído medio.

Desórdenes generales y condiciones administrativas del sitio: fiebre, síntomas similares a los de la influenza, debilidad, malestar en el pecho, dolor, opresión en el pecho, astenia, malestar, edema periférico, sensación de fiebre, fatiga, rigor, sofocos, hiperemia, hiperhidrosis; reacciones en el lugar de administración, que incluyen dolor, hipersensibilidad, hiperemia, edema, flebitis, prurito.

Pruebas de laboratorio: aumento de las enzimas hepáticas, falsos positivos de glucosa en sangre, aumento de creatinina en sangre, aumento del colesterol en sangre, aumento de urea, hematocrito reducido, recuento reducido de glóbulos rojos, prueba de Coombs directa positiva (AGT), saturación de oxígeno reducida.

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Infecciones e infestaciones: bronquitis, nasofaringitis, sinusitis crónica, micosis, infección, infección renal, sinusitis, infección del tracto respiratorio superior, infección del tracto urinario, infección bacteriana del tracto urinario.

Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos: contusión, lesión pulmonar aguda relacionada con la transfusión.

Población pediátrica: Se espera que la frecuencia, el tipo y la gravedad de las reacciones adversas en los niños sean los mismos que en los adultos.

Interacciones:

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción. El tratamiento con el producto puede combinarse con otros medicamentos.

Vacunas de virus vivos atenuados

La administración de inmunoglobulina puede afectar durante un período de al menos 6 semanas y hasta 3 meses la eficacia de las vacunas con virus vivos atenuados como el sarampión, la rubéola, la parotitis epidémica y la varicela.

Después de la administración de este producto, debe haber un intervalo de 3 meses antes de la vacunación con vacunas de virus vivos atenuados. En el caso del sarampión, este deterioro puede persistir hasta por 1 año. Por lo tanto, los pacientes que reciben la vacuna contra el sarampión deben someterse a una comprobación del título de anticuerpos.

Después de la vacunación, el producto debe administrarse no antes de 2 semanas. Si Bioven mono se ha administrado antes, se debe repetir la vacunación contra el sarampión o las paperas. La vacunación contra otras infecciones se puede realizar en cualquier momento antes o después de la inyección del producto.

Interferencia con las pruebas serológicas

Después de la inyección de inmunoglobulina, el nivel de elevación transitoria de los diversos anticuerpos transferidos pasivamente en el torrente sanguíneo del paciente puede dar como resultado resultados falsos positivos de las pruebas serológicas.

La transmisión pasiva de anticuerpos a antígenos de eritrocitos, por ejemplo, A, B o D, puede interferir con algunas pruebas serológicas de aloanticuerpos contra RBC (por ejemplo, prueba de Coombs), recuento de reticulocitos y haptoglobina.

Prueba de glucosa en sangre

Acta No. 09 de 2022 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Algunos tipos de sistemas de análisis de glucosa en sangre (por ejemplo, los basados en los métodos de glucosa deshidrogenasa pirroloquinolina quinona (GDH-PQQ) o glucosa-colorante-oxidoreductasa) pueden interpretar falsamente la maltosa contenida en el producto como glucosa. Esto puede arrojar lecturas de glucosa falsamente elevadas durante una infusión y, en consecuencia, la administración inadecuada de insulina, produciendo una hipoglucemia potencialmente mortal. Además, los casos de hipoglucemia verdadera pueden no recibir tratamiento si el estado hipoglucémico está enmascarado por lecturas de glucosa falsamente elevadas.

Con respecto a que, mientras se administra Bioven mono u otros productos que contienen maltosa parenteral, la medición de la glucosa en sangre debe realizarse con un método específico de glucosa únicamente.

La información del producto del sistema de análisis de glucosa en sangre, incluida la de las tiras reactivas, debe revisarse cuidadosamente para determinar si el sistema es apropiado para su uso con productos parenterales que contengan maltosa. Si existe alguna duda, comuníquese con el fabricante del sistema de prueba para determinar si el sistema es apropiado para su uso con productos parenterales que contienen maltosa.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Posología y forma de administración. El producto debe administrarse por vía intravenosa por método de goteo. La velocidad de infusión para niños debe ser de 0.08-0.5 ml/min dependiendo del peso corporal, para adultos, 1-1.5 ml/min.

Una administración más rápida puede provocar una reacción colaptoide. Durante la agammaglobulinemia o hipogammaglobulinemia congénita y otros síndromes de deficiencia primaria, incluida la inmunodeficiencia combinada grave, síndrome de Wiscott-Oldrich, inmunodeficiencia variable común, hipogammaglobulinemia transitoria en niños, 8-10 ml (0.4-0.5 g)/kg (dosis mínima 4 ml (0.2 g)/kg, dosis máxima 16 ml (0.8 g)/kg) cada 3-4 semanas, la selección de la dosis se realizará individualmente dependiendo de la gravedad del síndrome infeccioso (la IgG sérica de 5 g/l se considera óptima, pero no menos de 3-4 g/l).

Terapia de sustitución en inmunodeficiencias secundarias: 4- 8 ml (0.2-0.4 g)/kg cada 3-4 semanas. Infecciones bacterianas graves recurrentes en niños con VIH/SIDA; 8 ml (0.4 g)/kg cada 3-4 semanas.

Citopenia de diferentes orígenes (leucemia aguda y crónica, anemia aplásica, condición tras terapia citotóxica): 4-8 ml (0.2-0.4 g)/kg/día durante 4-5 días o 20 ml (1 g)/kg/día durante 2 días.

Acta No. 09 de 2022 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Formas graves de infecciones bacterianas-tóxicas y virales en adultos y niños (incluidas las complicaciones quirúrgicas acompañadas de bacteriemia y afecciones septicopérmicas y en preparación de pacientes quirúrgicos para la cirugía): 8 ml (0.4 g)/kg/día durante 1 a 4 días.

Durante el trasplante alogénico de médula ósea, 4-8 ml (0.2- 0.4 g)/kg/día cada 3-4 semanas hasta que se estabilicen las pruebas clínicas de los niveles de IgG.

Púrpura trombocitopénica idiopática: durante 2-5 días o 4-8 ml (0.2-0.4 g)/kg/día o 16-20 ml (0.8-1.0 g)/kg/día el día 1 y, si es necesario, el día 3 .

Síndrome de Guillain-Barré, neuropatía inflamatoria crónica (descomposición de la vaina de mielina), miopatía general, granulomatosis de Wegener: 8 ml (0.4 g)/kg/día durante 3-7 días, si es necesario, se pueden repetir ciclos de tratamiento de 5 días con 4- intervalos semanales.

Dermatomiositis: 20 ml (1 g)/kg/día durante 3-5 días.

Enfermedades sistémicas del tejido conectivo (artritis reumatoide): 4-10 ml (0.2-0.5 g)/kg/día durante 5 días.

Síndrome de Kawasaki: 20-40 ml (1-2 g)/kg en dosis iguales durante 2-5 días o 40 ml (2 g)/kg en una sola dosis (complemento a la terapia con ácido acetilsalicílico).

Profilaxis y tratamiento de las infecciones del lactante prematuro con bajo peso al nacer: 3-8 ml (0.15-0.4 g)/kg el día 2 o 3 de vida (en la primera etapa) y en la semana 2 o 3 de vida (en la segunda etapa).

Niños. El producto puede utilizarse con fines pediátricos (ver sección "Posología y forma de administración").

Sobredosis. La sobredosis puede provocar una sobrecarga de líquidos e hiperviscosidad, especialmente en pacientes de riesgo, incluidos pacientes de edad avanzada o pacientes con insuficiencia renal

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021003712 emitido mediante Acta No. 08 de 2021 numeral 3.2.6 SEMNNIMB, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Evaluación farmacológica
- Inserto versión 1.3.1 allegado mediante radicado No. 20211026714

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado en respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta No. 08 de 2021, numeral 3.2.6., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar por aspectos de calidad que se detallarán en el acto administrativo.

3.2.3. REMSIMA SOLUCIÓN INYECTABLE

Expediente : 20193243
Radicado : 20201222397 / 20211234208
Fecha : 05/11/2021
Interesado : Celltrion Healthcare CO. LTD

Composición:

Cada jeringa precargada de 1 mL contiene 120 mg de Infliximab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Artritis reumatoide

Remsima, combinado con metotrexato, está indicado para la reducción de signos y síntomas, así como para la mejora en la función física en:

Pacientes adultos con enfermedad activa cuando la respuesta a los medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME), incluido el metotrexato, ha sido inadecuada.

Pacientes adultos con enfermedad activa y progresiva grave no tratada previamente con metotrexato u otros FARME.

En estas poblaciones de pacientes, se ha demostrado una reducción en la velocidad de progresión de la lesión articular, según lo medido por radiografías

Enfermedad de Crohn

Remsima está indicado para:

El tratamiento de la enfermedad de Crohn moderadamente a gravemente activa, en pacientes adultos que no han respondido pese a un ciclo completo y adecuado de terapia

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



con un corticosteroide y/o un inmunosupresor; o que son intolerantes a o tienen contraindicaciones médicas para tales terapias.

El tratamiento de la enfermedad de Crohn activa fistulizante, en pacientes adultos que no han respondido pese a un ciclo completo y adecuado de terapia con tratamiento convencional (que incluye antibióticos, drenaje y terapia inmunosupresora).

Colitis ulcerosa

Remsima está indicado para el tratamiento de colitis ulcerosa moderadamente a gravemente activa en pacientes adultos que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional que incluye corticosteroides y 6-mercaptopurina (6-MP) o azatioprina (AZA), o que son intolerantes a o tienen contraindicaciones para tales terapias.

Espondilitis anquilosante

Remsima está indicado para el tratamiento de la espondilitis anquilosante activa grave, en pacientes adultos que han respondido inadecuadamente a la terapia convencional.

Artritis psoriásica

Remsima está indicado para el tratamiento de la artritis psoriásica activa y progresiva en pacientes adultos cuando la respuesta a la terapia con FARME previa ha sido inadecuada. Remsima debe administrarse combinado con metotrexato o por sí solo en pacientes que muestran intolerancia al metotrexato o para quienes está contraindicado el metotrexato.

Infliximab ha demostrado mejorar la función física en pacientes con artritis psoriásica y reducir la velocidad de progresión de la lesión articular periférica según lo medido por radiografías en pacientes con subtipos simétricos poliarticulares de la enfermedad.

Psoriasis

Remsima está indicado para el tratamiento de las psoriasis en placa moderada a grave en pacientes adultos que no han respondido a, o que tienen una contraindicación a, o son intolerantes a otra terapia sistémica que incluye ciclosporina, metotrexato o psoraleno ultravioleta A (PUVA).

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo, a otras proteínas murinas o a cualquiera de los excipientes.

Pacientes con tuberculosis u otras infecciones graves como sepsis, abscesos e infecciones oportunistas

Pacientes con insuficiencia cardíaca moderada o grave (clase III/IV de la NYHA)

Precauciones y advertencias:

Acta No. 09 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Trazabilidad

Para mejorar la trazabilidad de productos medicinales biológicos, el nombre comercial y el número de lote del producto administrado deben registrarse claramente.

Reacción de inyección sistémica/reacción localizada en el sitio de la inyección/hipersensibilidad

Infliximab se ha asociado con reacciones de inyección sistémicas, shock anafiláctico y reacciones de hipersensibilidad retardada

Pueden aparecer reacciones agudas, incluidas reacciones anafilácticas, durante (en segundos) o a las pocas horas después de la administración de infliximab. Si se presentan reacciones agudas, se debe buscar tratamiento médico inmediatamente. Por esta razón, las primeras administraciones intravenosas deben realizarse en lugares donde se disponga inmediatamente de equipos de emergencia, como adrenalina, antihistamínicos, corticosteroides y una vía aérea artificial. Los pacientes pueden ser tratados previamente con, por ejemplo, un antihistamínico, hidrocortisona y/o paracetamol para prevenir efectos leves y transitorios.

Las reacciones localizadas en el sitio de la inyección, predominantemente de naturaleza leve a moderada, incluyeron las siguientes reacciones limitadas al sitio de la inyección: eritema, dolor, prurito, inflamación, induración, contusiones, hematoma, edema, frío, parestesia, irritación, erupción cutánea, úlcera, urticaria, hemorragia y sarna, que se asociaron con el tratamiento subcutáneo de infliximab. La mayoría de estas reacciones pueden presentarse inmediatamente o dentro de las 24 horas después de la inyección subcutánea. La mayoría de estas reacciones se resolvieron espontáneamente sin ningún tratamiento.

Se pueden desarrollar anticuerpos a infliximab y se han asociado con un aumento en la frecuencia de las reacciones a la perfusión cuando se administra por perfusión intravenosa. Una baja proporción de las reacciones a la perfusión fueron reacciones alérgicas graves. También se ha observado una asociación entre el desarrollo de anticuerpos a infliximab y la reducción de la duración de la respuesta con infliximab administrado por vía intravenosa. La administración concomitante de inmunomoduladores se ha asociado con una menor incidencia de anticuerpos a infliximab y en el caso de infliximab administrado por vía intravenosa, una reducción en la frecuencia de las reacciones a la perfusión. El efecto de la terapia inmunomoduladora concomitante fue más profundo en los pacientes tratados episódicamente que en los pacientes que recibieron terapia de mantenimiento. Los pacientes que dejan de tomar inmunosupresores antes o durante el tratamiento con infliximab tienen mayor riesgo de desarrollar estos anticuerpos. Los anticuerpos a infliximab no siempre se pueden detectar en las muestras de suero. Si se producen reacciones

Acta No. 09 de 2022 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



graves, se debe administrar un tratamiento sintomático y no se debe administrar más infliximab.

Se han descrito reacciones de hipersensibilidad tardía en ensayos clínicos. Los datos disponibles indican un riesgo elevado de hipersensibilidad retardada a medida que aumentan los intervalos sin infliximab. Se debe aconsejar a los pacientes que busquen asesoramiento médico inmediato si experimentan alguna reacción adversa. Si los pacientes se vuelven a tratar después de un periodo prolongado, debe hacerse un seguimiento riguroso de los pacientes para detectar signos y síntomas de hipersensibilidad retardada.

Infecciones

Debe hacerse un seguimiento riguroso de los pacientes para detectar infecciones, incluida la tuberculosis, antes, durante y después del tratamiento con infliximab. Debido a que la eliminación de infliximab puede tomar hasta seis meses, el seguimiento debe continuar durante este periodo. No se debe administrar tratamiento adicional con infliximab si el paciente desarrolla una infección grave o sepsis.

Se debe tener cautela al considerar el uso de infliximab en pacientes con infecciones crónicas o un antecedente de infecciones recurrentes, incluyendo terapia inmunosupresora concomitante. Se debe aconsejar a los pacientes que eviten la exposición a posibles factores de riesgo de infección, según corresponda.

El factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) media la inflamación y modula las respuestas inmunitarias celulares.

Los datos experimentales muestran que el TNF α es esencial para la eliminación de las infecciones intracelulares. La experiencia clínica muestra que las defensas del paciente contra la infección están comprometidas en algunos pacientes tratados con infliximab.

Debe tenerse en cuenta que la supresión del TNF α puede ocultar síntomas de infección como la fiebre. El reconocimiento temprano de las presentaciones clínicas atípicas de infecciones graves y de las presentaciones clínicas típicas de infecciones raras e inusuales es fundamental para minimizar los retrasos en el diagnóstico y el tratamiento.

Los pacientes que toman inhibidores del TNF son más susceptibles a infecciones graves.

Se ha observado tuberculosis, infecciones bacterianas, incluida sepsis y neumonía, fúngicas invasivas, virales y otras infecciones oportunistas en pacientes tratados con infliximab. Algunas de estas infecciones han sido fatales; las infecciones oportunistas reportadas con mayor frecuencia con una tasa de mortalidad > 5 % incluyen neumocistosis, candidiasis, listeriosis y aspergilosis.

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Debe hacerse un seguimiento riguroso de los pacientes que desarrollan una nueva infección mientras están en tratamiento con infliximab y someterse a una evaluación de diagnóstico completa. Si un paciente desarrolla una nueva infección grave o sepsis, se debe suspender la administración de infliximab, y se debe iniciar una terapia antimicrobiana o antifúngica apropiada hasta que la infección esté controlada.

Tuberculosis

Se han notificado casos de tuberculosis activa en pacientes que recibían infliximab. Debe tenerse en cuenta que en la mayoría de estos informes, la tuberculosis era extrapulmonar y se presentaba como una enfermedad local o diseminada.

Antes de comenzar el tratamiento con infliximab, todos los pacientes deben ser evaluados para detectar tanto tuberculosis activa como inactiva ("latente"). Esta evaluación debe incluir antecedentes médicos detallados con un antecedente personal de tuberculosis o posible contacto previo con la tuberculosis y terapia inmunosupresora previa y/o actual. Se deben realizar pruebas de detección adecuadas (por ejemplo, una prueba cutánea de tuberculina, una radiografía de tórax y/o una valoración de liberación de interferón gamma) en todos los pacientes (pueden aplicarse recomendaciones locales). Se recomienda que la realización de estas pruebas se registre en la tarjeta de recordatorio para el paciente. Se recuerda a quienes receten medicamentos sobre el riesgo de obtener resultados falsos negativos de la prueba cutánea de tuberculina, especialmente en pacientes gravemente enfermos o inmunocomprometidos.

Si se diagnostica tuberculosis activa, no se debe iniciar el tratamiento con infliximab. Si se sospecha de tuberculosis latente, se debe consultar a un médico con experiencia en el tratamiento de la tuberculosis. En todas las situaciones que se describen a continuación, se debe considerar muy detenidamente el balance riesgo/ beneficio de la terapia con infliximab.

Si se diagnostica tuberculosis inactiva ("latente"), el tratamiento de la tuberculosis latente debe iniciarse con un tratamiento antituberculoso antes de la iniciación de infliximab, y de acuerdo con las recomendaciones locales.

En los pacientes que tienen varios o significativos factores de riesgo para la tuberculosis y tienen una prueba negativa para la tuberculosis latente, se debe considerar la terapia antituberculosa antes de la iniciación de infliximab.

El uso de la terapia antituberculosa también debe considerarse antes de la iniciación de infliximab en pacientes con antecedentes de tuberculosis latente o activa en los que no se puede confirmar un tratamiento adecuado.

Se han reportado algunos casos de tuberculosis activa en pacientes tratados con infliximab durante y después del tratamiento de la tuberculosis latente.

Acta No. 09 de 2022 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se debe informar a todos los pacientes para que busquen asesoramiento médico si aparecen signos/síntomas que sugieran la presencia de tuberculosis (por ejemplo, tos persistente, emaciación/pérdida de peso, fiebre baja) durante el tratamiento con infliximab o después de este.

Infecciones fúngicas invasoras

En los pacientes tratados con infliximab, se debe sospechar de una infección fúngica invasora como aspergilosis, candidiasis, neumocistosis, histoplasmosis, coccidioidomicosis o blastomicosis si desarrollan una enfermedad sistémica grave, y se debe consultar a un médico con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de infecciones fúngicas invasoras en una etapa temprana al investigar a estos pacientes.

Las infecciones fúngicas invasoras pueden presentarse como enfermedades diseminadas en lugar de localizadas, y las pruebas de antígenos y anticuerpos pueden ser negativas en algunos pacientes con infección activa. Se debe considerar un tratamiento antifúngico empírico apropiado mientras se realiza un diagnóstico, teniendo en cuenta tanto el riesgo de infección fúngica grave como los riesgos del tratamiento antifúngico.

Para los pacientes que han residido o viajado a regiones donde las infecciones fúngicas invasoras como la histoplasmosis, coccidioidomicosis o blastomicosis son endémicas, se deben considerar cuidadosamente los beneficios y riesgos del tratamiento con infliximab antes de iniciar una terapia con infliximab.

Enfermedad de Crohn fistulizante

Los pacientes con enfermedad de Crohn fistulizante con fístulas supurativas agudas no deben iniciar la terapia con infliximab hasta que se haya excluido una fuente de posible infección, específicamente abscesos

Reactivación de la hepatitis B (VHB)

La reactivación de la hepatitis B se ha producido en pacientes que reciben un antagonista del TNF, incluido infliximab, que son portadores crónicos de este virus. Algunos casos han tenido resultados fatales. Los pacientes deben someterse a una prueba de infección del VHB antes de iniciar el tratamiento con infliximab.

Para los pacientes que tuvieron un resultado positivo en la prueba de infección de VHB, se recomienda consultar con un médico con experiencia en el tratamiento de la hepatitis B.

Debe hacerse un seguimiento riguroso de los portadores del VHB que requieren tratamiento con infliximab para detectar signos y síntomas de infección activa por VHB durante la terapia y durante varios meses después de su finalización.

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



No se dispone de datos adecuados sobre el tratamiento de pacientes que son portadores de VHB con terapia antiviral junto con la terapia antagonista del TNF para prevenir la reactivación del VHB. Se recomienda interrumpir el tratamiento con infliximab en pacientes que desarrollen una reactivación del VHB e iniciar una terapia antiviral eficaz con un tratamiento de soporte apropiado.

Eventos hepatobiliares

Se han observado casos de ictericia y hepatitis no infecciosa, algunos con características de hepatitis autoinmune, en la experiencia posterior a la comercialización de infliximab. Se han presentado casos aislados de insuficiencia hepática derivada de un trasplante de hígado o muerte. Los pacientes con síntomas o signos de disfunción hepática deben someterse a una evaluación para ver si hay daño hepático. Si la ictericia y/o ALT se eleva ≥ 5 veces por encima del límite normal, se debe interrumpir el uso de infliximab y se debe llevar a cabo una investigación exhaustiva sobre la anormalidad.

Administración simultánea del inhibidor del TNF-alfa y anakinra

Las infecciones graves y la neutropenia se observaron en estudios clínicos con el uso simultáneo de anakinra y otro agente inhibidor del TNF α , etanercept, sin ningún beneficio clínico añadido en comparación con etanercept solo. Debido a la naturaleza de las reacciones adversas observadas en la combinación del etanercept y la terapia con anakinra, la combinación de la anakinra y otros agentes inhibidores del TNF α también puede producir toxicidades similares. Por lo tanto, no se recomienda la combinación de infliximab y anakinra.

Administración simultánea del inhibidor del TNF-alfa y abatacept

En estudios clínicos, la administración simultánea de antagonistas del TNF y abatacept se ha asociado con un mayor riesgo de infecciones, incluidas las infecciones graves, en comparación con los antagonistas del TNF solos, sin un mayor beneficio clínico. No se recomienda la combinación de infliximab y abatacept.

Administración simultánea con otras terapias biológicas

No existe información suficiente con respecto al uso concomitante del infliximab con otras terapias biológicas utilizadas para tratar las mismas afecciones que infliximab.

No se recomienda el uso concomitante de infliximab con estos productos biológicos debido a la posibilidad de un mayor riesgo de infección y otras posibles interacciones farmacológicas.

Cambio entre los FARME biológicos

Se debe tener cuidado y se debe continuar con el seguimiento de los pacientes al cambiar de un producto biológico a otro, ya que la superposición de la actividad biológica puede aumentar aún más el riesgo de reacciones adversas, incluida la infección.

Acta No. 09 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Vacunas

Se recomienda que los pacientes, si es posible, se pongan al día con todas las vacunas de acuerdo con las pautas actuales de vacunación antes de iniciar la terapia con Remsima. Los pacientes que toman infliximab pueden recibir vacunas simultáneas, excepto las vacunas de microorganismos vivos

En un subconjunto de 90 pacientes adultos con artritis reumatoide del estudio ASPIRE, una proporción similar de pacientes de cada grupo de tratamiento (metotrexato plus: placebo [n = 17], 3 mg/kg [n = 27] o 6 mg/kg de infliximab [n = 46]) duplicó de forma efectiva los títulos de una vacuna neumocócica polivalente, lo que indica que infliximab no interfiere con las respuestas inmunológicas humorales independientes de las células T. Sin embargo, los estudios de la bibliografía publicada en diversas indicaciones (p. ej., artritis reumatoide, psoriasis, enfermedad de Crohn) sugieren que las vacunas inactivadas recibidas durante el tratamiento con terapias anti-TNF, incluido infliximab, pueden provocar una respuesta inmunitaria más baja que en los pacientes que no reciben terapia anti-TNF.

Vacunas de microorganismos vivos/agentes infecciosos terapéuticos

En los pacientes que reciben terapia anti-TNF, se dispone de datos limitados sobre la respuesta a la vacunación con vacunas de microorganismos vivos o sobre la transmisión secundaria de la infección por las mismas vacunas. El uso de vacunas de microorganismos vivos puede resultar en infecciones clínicas, incluidas las infecciones diseminadas.

No se recomienda la administración simultánea de vacunas de microorganismos vivos con infliximab.

Se ha reportado un resultado fatal en infantes expuestos a infliximab en el útero, debido a una infección por el Bacillus Calmette-Guérin (BCG) luego de la administración de la vacuna BCG después del nacimiento. Se recomienda un periodo de espera de al menos seis meses después del nacimiento antes de la administración de vacunas de microorganismos vivos a infantes expuestos a infliximab en el útero.

Otros usos de agentes infecciosos terapéuticos como las bacterias vivas atenuadas (p. ej., la instilación de la vejiga con BCG para el tratamiento del cáncer) podrían dar lugar a infecciones clínicas, incluidas las infecciones diseminadas.

Se recomienda que los agentes infecciosos terapéuticos no se administren simultáneamente con infliximab.

Procesos autoinmunes

La deficiencia relativa del TNF α causada por la terapia anti-TNF puede dar como resultado el inicio de un proceso autoinmune. Si un paciente desarrolla síntomas que sugieren un síndrome similar al lupus luego del tratamiento con infliximab y son positivo para



anticuerpos anti-ADN de doble cadena, no se debe seguir administrando el tratamiento con infliximab

Trastornos neurológicos

El uso de agentes inhibidores del TNF, como infliximab, se ha asociado con casos de nueva aparición o exacerbación de síntomas clínicos y/o evidencia radiográfica de trastornos desmielinizantes del sistema nervioso central, incluida la esclerosis múltiple y trastornos desmielinizantes, incluido el síndrome de Guillain-Barré.

En pacientes con trastornos desmielinizantes preexistentes o de aparición reciente, se deben considerar cuidadosamente los beneficios y riesgos del tratamiento anti-TNF antes del inicio de la terapia con infliximab. Si se desarrollan estos trastornos se debe considerar la interrupción del tratamiento con infliximab.

Neoplasias y trastornos linfoproliferativos

En las partes controladas de los estudios clínicos de los agentes inhibidores del TNF, se han observado más casos de neoplasias, incluido el linfoma, entre los pacientes que reciben un inhibidor del TNF en comparación con los pacientes de control. Durante los estudios clínicos de infliximab en todas las indicaciones aprobadas, la incidencia de linfoma en los pacientes tratados con infliximab fue mayor de lo esperado en la población general, pero la incidencia de linfoma fue rara. En el contexto posterior a la comercialización, se han reportado casos de leucemia en pacientes tratados con un antagonista del TNF. Existe un mayor riesgo basal de desarrollar linfoma y leucemia en pacientes con artritis reumatoide con una enfermedad inflamatoria, altamente activa y de larga duración, lo que complica la estimación del riesgo.

En un estudio clínico exploratorio que evaluó el uso de infliximab en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) moderada a grave, se reportaron más neoplasias en pacientes tratados con infliximab en comparación con pacientes de control. Todos los pacientes tenían antecedentes de tabaquismo en exceso. Se debe tener precaución al considerar el tratamiento de pacientes con mayor riesgo de neoplasia debido al tabaquismo en exceso.

Con el conocimiento actual, no se puede excluir un riesgo de desarrollo de linfomas u otras neoplasias en pacientes tratados con un agente inhibidor del TNF. Se debe tener precaución al considerar una terapia con el inhibidor del TNF para los pacientes con un antecedente de neoplasia o al considerar continuar el tratamiento en pacientes que desarrollen una neoplasia.

También se debe tener precaución en pacientes con psoriasis y con antecedentes médicos de tratamiento inmunosupresor extensivo o tratamiento prolongado con PUVA.

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Aunque la administración subcutánea no está indicada para niños menores de 18 años, se debe tener en cuenta que se han reportado neoplasias, algunas fatales, entre niños, adolescentes y adultos jóvenes (hasta 22 años) tratados con agentes inhibidores del TNF (inicio de la terapia a los ≤ 18 años), incluido infliximab en el contexto posterior a la comercialización. Aproximadamente la mitad de los casos fueron linfomas. Los otros casos representaban una variedad de diferentes neoplasias e incluyeron neoplasias raras normalmente asociadas con la inmunosupresión. No se puede excluir un riesgo para el desarrollo de neoplasias en pacientes tratados con inhibidores del TNF.

Se han reportado casos de linfoma hepatoesplénico de células T (HSTCL) posterior a la comercialización en pacientes tratados con agentes inhibidores del TNF, incluido infliximab. Este tipo raro de linfoma de células T tiene un curso muy agresivo de la enfermedad y generalmente es fatal. Casi todos los pacientes habían recibido tratamiento con AZA o 6-MP concomitantemente o inmediatamente antes de un inhibidor del TNF. La gran mayoría de los casos de infliximab se han producido en pacientes con enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa y la mayoría se reportaron en hombres adolescentes o adultos jóvenes. Se debe considerar cuidadosamente el riesgo potencial con la combinación de AZA o 6-MP e infliximab. No se puede excluir un riesgo para el desarrollo de linfoma hepatoesplénico de células T en pacientes tratados con infliximab.

Se ha reportado sobre el melanoma y el carcinoma de células de Merkel en pacientes tratados con terapia inhibidora del TNF, incluido infliximab. Se recomienda un examen periódico de la piel, especialmente en pacientes con factores de riesgo para cáncer de piel.

Un estudio de cohortes retrospectivo basado en la población que utilizó datos obtenidos de los registros nacionales de salud de Suecia encontró una incidencia elevada de cáncer de cuello uterino en mujeres con artritis reumatoide tratadas con infliximab en comparación con pacientes sin tratamiento biológico previo o con la población en general, incluidas las mujeres mayores de 60 años. Se deben continuar las pruebas de detección periódicas en las mujeres tratadas con infliximab, incluidas aquellas mayores de 60 años.

Todos los pacientes con colitis ulcerosa que tienen un mayor riesgo de displasia o carcinoma de colon (por ejemplo, pacientes con colitis ulcerosa de larga evolución o colangitis esclerosante primaria) o que tenían antecedentes de displasia o carcinoma de colon deben someterse a pruebas de detección de displasia a intervalos regulares antes de la terapia y durante todo el curso de su enfermedad. Esta evaluación debe incluir colonoscopia y biopsias según las recomendaciones locales. Los datos actuales no indican que el tratamiento con infliximab influya en el riesgo de desarrollar displasia o cáncer de colon.

Dado que no se ha determinado la posibilidad de un mayor riesgo de desarrollo de cáncer en pacientes con displasia recién diagnosticada tratados con infliximab, el médico debe

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



considerar cuidadosamente el riesgo y los beneficios de la terapia continua para los pacientes individuales.

Insuficiencia cardíaca

Infliximab debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca leve (clase I/II de la NYHA).

Debehacerse un seguimiento riguroso de los pacientes e infliximab no debe continuarse en pacientes que desarrollan síntomas nuevos o de empeoramiento de insuficiencia cardíaca.

Reacciones hematológicas

Se han reportado casos de pancitopenia, leucopenia, neutropenia y trombocitopenia en pacientes que reciben inhibidores del TNF, incluido infliximab. Se debe recomendar a todos los pacientes que busquen atención médica inmediata si desarrollan signos y presentan síntomas indicativos de discrasias sanguíneas (p. ej., fiebre persistente, contusiones, hemorragia, palidez). La interrupción de la terapia con infliximab debe considerarse en pacientes con anomalías hematológicas significativas confirmadas.

Otros

Existe una experiencia limitada en cuanto a la seguridad del tratamiento con infliximab en pacientes que se han sometido a procedimientos quirúrgicos, incluida la artroplastia. La vida media larga de infliximab debe tenerse en cuenta si se planifica un procedimiento quirúrgico. Debe hacerse un seguimiento riguroso del paciente que requiere cirugía mientras recibe infliximab para detectar infecciones y deben tomarse las medidas apropiadas.

La falta de respuesta al tratamiento de la enfermedad de Crohn puede indicar la presencia de una estenosis fibrótica fija que puede requerir tratamiento quirúrgico. No hay signos que sugieran que infliximab empeore o cause estenosis fibrótica.

Poblaciones especiales

Pacientes ancianos

La incidencia de infecciones graves en pacientes tratados con infliximab mayores de 65 años fue mayor que en los menores de 65 años. Algunos de esos casos tuvieron resultados fatales. Se debe prestar especial atención al riesgo de infección al tratar a pacientes ancianos.

Contenido de sorbitol

Remsima contiene 45 mg de sorbitol por 1 ml (en cada dosis de 120 mg).

Reacciones adversas:

En la tabla 1 se enumeran las RAM basadas en la experiencia de los estudios clínicos, así como las reacciones adversas, algunas de ellas con resultados fatales, reportadas por la experiencia posterior a la comercialización.

Acta No. 09 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Dentro de las clasificaciones por sistemas de órganos, las reacciones adversas se enumeran bajo los títulos de frecuencia utilizando las siguientes categorías: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$); muy raras ($< 1/10,000$), desconocidas (no se puede estimar con base en la información disponible).

Dentro de cada agrupación de frecuencia, se presentan los efectos no deseados ordenados en forma decreciente según su gravedad.

Tabla 1

Reacciones adversas en los estudios clínicos y en la experiencia posterior a la comercialización de infliximab intravenoso

Infecciones e infestaciones

Muy frecuentes: infección viral (p. ej., influenza, infección por el virus del herpes).

Frecuentes: infecciones bacterianas (p. ej., sepsis, celulitis, abscesos).

Poco frecuentes: tuberculosis, infecciones fúngicas (p. ej., candidiasis, onicomicosis).

Raras: meningitis, infecciones oportunistas (como infecciones fúngicas invasoras [neumocistosis, histoplasmosis, aspergilosis, coccidioidomicosis, criptococosis, blastomicosis], infecciones bacterianas

[micobacterias atípicas, listeriosis, salmonelosis] e infecciones virales [citomegalovirus]), infecciones

parasitarias, reactivación de la hepatitis B.

Desconocidas: infección por fallo de la vacuna (después de la exposición a infliximab en el útero)*.

Neoplasmas benignos, malignos y no especificados (incluyendo quistes y pólipos)

Raras: linfoma, linfoma no Hodgkin, enfermedad de Hodgkin, leucemia, melanoma, cáncer de cuello uterino.

Desconocidas: linfoma hepatoesplénico de células T (principalmente en adolescentes y hombres adultos jóvenes con enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), carcinoma de células de Merkel.

Trastornos del sistema sanguíneo y linfático

Frecuentes: neutropenia, leucopenia, anemia, linfadenopatía.

Poco frecuentes: trombocitopenia, linfopenia, linfocitosis.

Raras: agranulocitosis (incluidos los infantes expuestos a infliximab en el útero), púrpura trombocitopénica trombótica, pancitopenia, anemia hemolítica, púrpura trombocitopénica idiopática.

Trastornos del sistema inmunitario

Frecuentes: síntoma respiratorio alérgico.

Poco frecuentes: reacción anafiláctica, síndrome similar al lupus, enfermedad del suero o reacción semejante a la enfermedad del suero.

Raras shock anafiláctico, vasculitis, reacción similar a la sarcoidosis

Acta No. 09 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Trastornos psiquiátricos

Frecuentes: depresión, insomnio.

Poco frecuentes: amnesia, agitación, confusión, somnolencia, nerviosismo.

Raras: apatía.

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: dolor de cabeza.

Frecuentes: vértigo, mareos, hipoestesia, parestesia.

Poco frecuentes: convulsiones, neuropatía.

Raras: mielitis transversa, trastornos desmielinizantes del sistema nervioso central (enfermedad y neurosis óptica similares a la esclerosis múltiple), trastornos desmielinizantes periféricos (como el síndrome de Guillain-Barré, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica y neuropatía motora multifocal).

Trastornos oculares

Frecuentes conjuntivitis

Poco frecuentes queratitis, edema periorbitario, orzuelo

Raras endoftalmitis

Desconocidas pérdida transitoria de la visión que ocurre durante o dentro de las 2 horas de la perfusión

Trastornos cardíacos

Frecuentes taquicardia, palpitaciones Poco frecuentes insuficiencia cardíaca (nueva aparición o

empeoramiento), arritmia, síncope, bradicardia

Raras cianosis, derrame pericárdico

Desconocidas isquemia miocárdica/infarto de miocardio

Trastornos vasculares

Frecuentes hipotensión, hipertensión, equimosis, sofocos, enrojecimiento

Poco frecuentes isquemia periférica, tromboflebitis, hematoma

Raras insuficiencia circulatoria, petequia, vasoespasmo.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Muy frecuentes: infección del tracto respiratorio superior, sinusitis

Frecuentes: infección del tracto respiratorio inferior (p. ej., bronquitis, neumonía), disnea, epistaxis

Poco frecuentes: edema pulmonar, broncoespasmo, pleuresía, derrame pleural

Raras enfermedad pulmonar intersticial (incluyendo enfermedad rápidamente progresiva, fibrosis pulmonar y neumonitis).

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: dolor abdominal, náuseas

Frecuentes: hemorragia gastrointestinal, diarrea, dispepsia, reflujo gastroesofágico, estreñimiento

Poco frecuentes: perforación intestinal, estenosis intestinal, diverticulitis, pancreatitis, queilitis.

Trastornos hepatobiliares

Acta No. 09 de 2022 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Frecuentes: función hepática anormal, aumento de transaminasas.

Poco frecuentes: hepatitis, daño hepatocelular, colecistitis.

Raras: hepatitis autoinmune, ictericia.

Desconocidas: insuficiencia hepática.

Trastornos de la piel y de tejidos subcutáneos

Frecuentes: nueva aparición o empeoramiento de la psoriasis, incluida la psoriasis pustulosa (principalmente

palmar y plantar), urticaria, erupción cutánea, prurito, hiperhidrosis, piel seca, dermatitis fúngica, eczema,

alopecia.

Poco frecuentes: erupción bullosa, seborrea, rosácea, papiloma cutáneo, hiperqueratosis, pigmentación anormal de la piel.

Raras: necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens- Johnson, eritema multiforme, furunculosis, dermatosis bullar lineal de IgA (linear IgA bullous dermatosis, LABD), reacciones liquenoides, pustulosis exantegénica aguda generalizada (PEAG).

Desconocidas: empeoramiento de los síntomas de la dermatomiositis.

Trastornos de tejidos musculoesqueléticos y conjuntivos

Frecuentes: artralgia, mialgia, dolor de espalda.

Trastornos renales y urinarios

Frecuentes: infección del tracto urinario.

Poco frecuentes: pielonefritis.

Trastornos del sistema reproductivo y de la mama

Poco frecuentes: vaginitis.

Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración

Muy frecuentes: reacción adversa relacionada con la perfusión, dolor.

Frecuentes: dolor en el pecho, fatiga, fiebre, reacción en el sitio de la inyección, escalofríos, edema.

Poco frecuentes: problemas de cicatrización.

Raras: lesión granulomatosa.

Investigaciones

Poco frecuentes: autoanticuerpos positivos.

Raras: factor anormal del complemento.* incluida la tuberculosis bovina (infección por BCG diseminada)

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacciones.

En la artritis reumatoide, la artritis psoriásica y los pacientes con enfermedad de Crohn, hay indicios de que el uso concomitante de metotrexato y otros inmunomoduladores reduce la formación de anticuerpos contra infliximab y aumenta las concentraciones plasmáticas de infliximab. Sin embargo, los resultados son inciertos debido a las limitaciones de los métodos utilizados para los análisis de suero de infliximab y anticuerpos contra infliximab.

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Los corticosteroides no parecen afectar la farmacocinética de infliximab en un grado clínicamente relevante.

No se recomienda la combinación de infliximab con otras terapias biológicas utilizadas para tratar las mismas afecciones que infliximab, incluidas anakinra y abatacept.

Se recomienda que las vacunas de microorganismos vivos no se administren simultáneamente con infliximab. También se recomienda que no se administren vacunas de microorganismos vivos a los infantes tras la exposición a infliximab en el útero durante al menos 6 meses después del nacimiento.

Se recomienda que los agentes infecciosos terapéuticos no se administren simultáneamente con infliximab.

Vía de administración: Subcutánea
Dosificación y grupo etario:

Posología
Adultos (≥ 18 años)

Artritis reumatoide

El tratamiento con Remsima administrado por vía subcutánea debe iniciarse como terapia de mantenimiento 4 semanas después de la última administración de dos perfusiones intravenosas de 3 mg/kg de infliximab con 2 semanas de diferencia. La dosis recomendada para la formulación subcutánea de Remsima es de 120 mg una vez cada 2 semanas.

Remsima debe administrarse concomitantemente con metotrexato.

Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica generalmente se logra dentro de las 12 semanas de tratamiento. La terapia continua debe ser cuidadosamente reconsiderada en pacientes que no muestran signos de beneficio terapéutico dentro de las primeras 12 semanas de tratamiento.

Enfermedad de Crohn moderadamente a gravemente activa

El tratamiento con Remsima administrado por vía subcutánea debe iniciarse como terapia de mantenimiento 4 semanas después de la última administración de dos perfusiones intravenosas de 5 mg/kg de infliximab con 2 semanas de diferencia. La dosis recomendada para la formulación subcutánea de Remsima es de 120 mg una vez cada 2 semanas. Si un paciente no responde después de 2 dosis de perfusiones intravenosas, no se debe dar tratamiento adicional con infliximab. Los datos disponibles no respaldan un tratamiento

Acta No. 09 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



adicional con infliximab en pacientes que no responden dentro de 6 semanas de la perfusión inicial.

En los pacientes que responden, la dosis de mantenimiento recomendada para la formulación subcutánea de Remsima es de 120 mg una vez cada 2 semanas a partir de las 4 semanas después de la última perfusión intravenosa.

Aunque faltan datos comparativos, los datos limitados en los pacientes que inicialmente respondieron a la perfusión intravenosa de 5 mg/kg de infliximab o a la inyección subcutánea de 120 mg de infliximab, pero que perdieron la respuesta, indican que algunos pacientes pueden recuperar la respuesta con la escalada de la dosis, y se puede considerar la posibilidad de aumentar la dosis a 240 mg.

La terapia continua debe ser cuidadosamente reconsiderada en pacientes que no muestran signos de beneficio terapéutico después del ajuste de la dosis.

Enfermedad de Crohn activa fistulizante

Remsima 120 mg administrados con inyección subcutánea 4 semanas después de la última administración de dos perfusiones intravenosas de 5 mg/kg de infliximab con 2 semanas de diferencia. Si un paciente no responde después de 6 dosis (es decir, 2 perfusiones intravenosas y 4 inyecciones subcutáneas), no se debe dar tratamiento adicional con infliximab.

En los pacientes que responden, la dosis de mantenimiento recomendada para la formulación subcutánea de Remsima es de 120 mg una vez cada 2 semanas después de las 6 dosis.

Aunque faltan datos comparativos, los datos limitados en los pacientes que inicialmente respondieron a la perfusión intravenosa de 5 mg/kg de infliximab o a la inyección subcutánea de 120 mg de infliximab, pero que perdieron la respuesta, indican que algunos pacientes pueden recuperar la respuesta con la escalada de la dosis, y se puede considerar la posibilidad de aumentar la dosis a 240 mg. La terapia continua debe ser cuidadosamente reconsiderada en pacientes que no muestran signos de beneficio terapéutico después del ajuste de la dosis.

En la enfermedad de Crohn, la experiencia con la readministración si los signos y síntomas de la enfermedad reaparecen es limitada y se carece de datos comparativos sobre el beneficio/riesgo de las estrategias alternativas para el tratamiento continuo

Colitis ulcerosa

El tratamiento con Remsima administrado por vía subcutánea debe iniciarse como terapia de mantenimiento 4 semanas después de la última administración de dos perfusiones

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



intravenosas de 5 mg/kg de infliximab con 2 semanas de diferencia. La dosis recomendada para la formulación subcutánea de Remsima es de 120 mg una vez cada 2 semanas.

Aunque faltan datos comparativos, los datos limitados en los pacientes que inicialmente respondieron a la perfusión intravenosa de 5 mg/kg de infliximab o a la inyección subcutánea de 120 mg de infliximab, pero que perdieron la respuesta, indican que algunos pacientes pueden recuperar la respuesta con la escalada de la dosis, y se puede considerar la posibilidad de aumentar la dosis a 240 mg.

Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica generalmente se logra dentro de las 14 semanas de tratamiento, es decir, 2 perfusiones intravenosas y 4 inyecciones subcutáneas. La terapia continua debe ser cuidadosamente reconsiderada en pacientes que no muestran signos de beneficio terapéutico dentro de este periodo.

Espondilitis anquilosante

El tratamiento con Remsima administrado por vía subcutánea debe iniciarse como terapia de mantenimiento 4 semanas después de la última administración de dos perfusiones intravenosas de 5 mg/kg de infliximab con 2 semanas de diferencia. Si un paciente no responde a las 6 semanas (es decir, después de 2 perfusiones intravenosas), no se debe dar tratamiento adicional con infliximab.

Artritis psoriásica

El tratamiento con Remsima administrado por vía subcutánea debe iniciarse como terapia de mantenimiento 4 semanas después de la última administración de dos perfusiones intravenosas de 5 mg/kg de infliximab con 2 semanas de diferencia.

Psoriasis

El tratamiento con Remsima administrado por vía subcutánea debe iniciarse como terapia de mantenimiento 4 semanas después de la última administración de dos perfusiones intravenosas de 5 mg/kg de infliximab con 2 semanas de diferencia. Si un paciente no responde después de 14 semanas (es decir, 2 perfusiones intravenosas y 5 inyecciones subcutáneas), no se debe dar tratamiento adicional con infliximab.

Readministración para la enfermedad de Crohn y la artritis reumatoide

De la experiencia con infliximab intravenoso, si los signos y síntomas de la enfermedad reaparecen, se puede readministrar infliximab dentro de las 16 semanas posteriores a la última administración. En estudios clínicos con infliximab intravenoso, las reacciones de hipersensibilidad retardada han sido poco frecuentes y se han presentado después de intervalos sin infliximab inferiores a 1 año. No se ha determinado la seguridad y eficacia de la readministración tras un intervalo sin infliximab de más de 16 semanas. Esto se aplica tanto a los pacientes con enfermedad de Crohn como a los pacientes con artritis reumatoide.

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Readministración para la colitis ulcerosa

De la experiencia con infliximab intravenoso, no se ha determinado la seguridad y eficacia de la readministración, salvo cada 8 semanas.

Readministración para la espondilitis anquilosante

De la experiencia con infliximab intravenoso, no se ha determinado la seguridad y eficacia de la readministración, salvo cada 6 a 8 semanas.

Readministración para la artritis psoriásica

De la experiencia con infliximab intravenoso, no se ha determinado la seguridad y eficacia de la readministración, salvo cada 8 semanas.

Readministración para la psoriasis

La experiencia limitada de la repetición del tratamiento con una dosis única de infliximab intravenoso para la psoriasis tras un intervalo de 20 semanas sugiere una eficacia reducida y una mayor incidencia de reacciones a la perfusión leves a moderadas cuando se compara con el esquema de inducción inicial.

La experiencia limitada de la repetición del tratamiento de infliximab intravenoso después de un brote de la enfermedad mediante un esquema de reinducción sugiere una mayor incidencia de reacciones a la perfusión, incluidas las graves, al compararlas con un tratamiento de mantenimiento con infliximab vía intravenosa de 8 semanas.

Readministración a través de las indicaciones

En caso de que se interrumpa la terapia de mantenimiento y exista la necesidad de reiniciar el tratamiento, no se recomienda el uso de un esquema de reinducción de infliximab intravenoso. En esta situación, se debe reiniciar la administración de infliximab en una dosis única de formulación subcutánea de Remsima seguida de las recomendaciones de dosis de mantenimiento descritas anteriormente.

Cambio a y de la formulación subcutánea de Remsima en todas las indicaciones.

Al cambiar de la terapia de mantenimiento de la formulación intravenosa de infliximab a la formulación subcutánea de Remsima, la formulación subcutánea puede administrarse 8 semanas después de la última administración de las perfusiones intravenosas de infliximab.

No hay información suficiente con respecto al cambio de pacientes que recibieron perfusiones intravenosas de infliximab superiores a 3 mg/kg para la artritis reumatoide o 5 mg/kg para la enfermedad de Crohn cada 8 semanas a la formulación subcutánea de Remsima.

No se dispone de información sobre el cambio de pacientes de la formulación subcutánea a la formulación intravenosa de Remsima.

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Dosis omitida

Si los pacientes omiten una inyección de la formulación subcutánea de Remsima, se les debe indicar que tomen la dosis omitida inmediatamente en caso de que esto ocurra dentro de los 7 días de la dosis omitida, y que luego permanezcan en su horario de dosificación original cada dos semanas. Si la dosis se retrasa por 8 días o más, los pacientes deben ser instruidos para no recibir la dosis omitida, esperar hasta la siguiente dosis programada, y luego permanecer en su horario de dosificación original cada dos semanas.

Poblaciones especiales

Pacientes ancianos

No se han realizado estudios específicos de infliximab en pacientes ancianos. No se observaron diferencias importantes relacionadas con la edad en la eliminación o el volumen de distribución en los estudios clínicos con formulaciones intravenosas de infliximab y se espera lo mismo para la formulación subcutánea. No es necesario ajustar la dosis. Para obtener más información sobre la seguridad de infliximab en pacientes ancianos.

Insuficiencia renal y/o hepática

Infliximab no se ha estudiado en estas poblaciones de pacientes. No se pueden hacer recomendaciones de dosis.

Población pediátrica

Aún no se ha determinado la seguridad y eficacia de la terapia subcutánea de Remsima en niños menores de 18 años. No hay datos disponibles. Por lo tanto, se recomienda el uso subcutáneo de Remsima solo en adultos.

Método de administración

La solución inyectable de Remsima 120 mg en jeringa o en pluma precargada se administra únicamente por inyección subcutánea. En el prospecto encontrará las instrucciones de uso completas. Para las dos perfusiones intravenosas iniciales, los pacientes pueden pretratarse con, por ejemplo, un antihistamínico, hidrocortisona y/o paracetamol y la velocidad de perfusión puede reducirse para disminuir el riesgo de reacciones relacionadas con la perfusión, especialmente si se han producido reacciones relacionadas con la perfusión previamente. El médico debe garantizar un seguimiento adecuado de los pacientes para cualquier reacción de inyección sistémica y reacción localizada en el sitio de la inyección después de la administración de la inyección subcutánea inicial.

Condición de venta:

Venta con fórmula médica.

Uso institucional

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021012366 emitido mediante Acta No. 06 de 2021 numeral 3.2.3 SEMNNIMB, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto LM144207-LE001, LM144307-LE001, LM144107-LE001 allegados mediante radicado No. 20201222397
- Información para prescribir Versión V.200207, allegado mediante radicado No. 20201222397
- Tarjeta de información para el paciente LM144207-PA001, LM144307-PA001, LM144107-PA001 allegados mediante radicado No. 20201222397
- Instructivo de uso Versión 1, allegado mediante radicado No. 20201036011

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado en respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta No. 06 de 2021, numeral 3.2.3., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado da respuesta satisfactoria, pero la Sala aclara que la nueva forma farmacéutica deberá aplicarse como terapia de mantenimiento, no de inicio, donde procede la forma intravenosa. Por consiguiente, la información farmacológica se aprueba así:

Composición:

Cada jeringa precargada de 1 mL contiene 120 mg de Infliximab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Como terapia de mantenimiento en:

Artritis reumatoide

Remsima, combinado con metotrexato, está indicado para la reducción de signos y síntomas, así como para la mejora en la función física en:

Pacientes adultos con enfermedad activa cuando la respuesta a los medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME), incluido el metotrexato, ha sido inadecuada.

Pacientes adultos con enfermedad activa y progresiva grave no tratada previamente con metotrexato u otros FARME.

En estas poblaciones de pacientes, se ha demostrado una reducción en la velocidad de progresión de la lesión articular, según lo medido por radiografías

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Enfermedad de Crohn

Remsima está indicado para:

El tratamiento de la enfermedad de Crohn moderadamente a gravemente activa, en pacientes adultos que no han respondido pese a un ciclo completo y adecuado de terapia con un corticosteroide y/o un inmunosupresor; o que son intolerantes a o tienen contraindicaciones médicas para tales terapias.

El tratamiento de la enfermedad de Crohn activa fistulizante, en pacientes adultos que no han respondido pese a un ciclo completo y adecuado de terapia con tratamiento convencional (que incluye antibióticos, drenaje y terapia inmunosupresora).

Colitis ulcerosa

Remsima está indicado para el tratamiento de colitis ulcerosa moderadamente a gravemente activa en pacientes adultos que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional que incluye corticosteroides y 6-mercaptopurina (6-MP) o azatioprina (AZA), o que son intolerantes a o tienen contraindicaciones para tales terapias.

Espondilitis anquilosante

Remsima está indicado para el tratamiento de la espondilitis anquilosante activa grave, en pacientes adultos que han respondido inadecuadamente a la terapia convencional.

Artritis psoriásica

Remsima está indicado para el tratamiento de la artritis psoriásica activa y progresiva en pacientes adultos cuando la respuesta a la terapia con FARME previa ha sido inadecuada

Remsima debe administrarse combinado con metotrexato o por sí solo en pacientes que muestran intolerancia al metotrexato o para quienes está contraindicado el metotrexato.

Infliximab ha demostrado mejorar la función física en pacientes con artritis psoriásica y reducir la velocidad de progresión de la lesión articular periférica según lo medido por radiografías en pacientes con subtipos simétricos poliarticulares de la enfermedad.

Psoriasis

Remsima está indicado para el tratamiento de las psoriasis en placa moderada a grave en pacientes adultos que no han respondido a, o que tienen una

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



contraindicación a, o son intolerantes a otra terapia sistémica que incluye ciclosporina, metotrexato o psoraleno ultravioleta A (PUVA).

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo, a otras proteínas murinas o a cualquiera de los excipientes.

Pacientes con tuberculosis u otras infecciones graves como sepsis, abscesos e infecciones oportunistas

Pacientes con insuficiencia cardíaca moderada o grave (clase III/IV de la NYHA)

Precauciones y advertencias:

Trazabilidad

Para mejorar la trazabilidad de productos medicinales biológicos, el nombre comercial y el número de lote del producto administrado deben registrarse claramente.

Reacción de inyección sistémica/reacción localizada en el sitio de la inyección/hipersensibilidad

Infliximab se ha asociado con reacciones de inyección sistémicas, shock anafiláctico y reacciones de hipersensibilidad retardada

Pueden aparecer reacciones agudas, incluidas reacciones anafilácticas, durante (en segundos) o a las pocas horas después de la administración de infliximab. Si se presentan reacciones agudas, se debe buscar tratamiento médico inmediatamente. Por esta razón, las primeras administraciones intravenosas deben realizarse en lugares donde se disponga inmediatamente de equipos de emergencia, como adrenalina, antihistamínicos, corticosteroides y una vía aérea artificial. Los pacientes pueden ser tratados previamente con, por ejemplo, un antihistamínico, hidrocortisona y/o paracetamol para prevenir efectos leves y transitorios.

Las reacciones localizadas en el sitio de la inyección, predominantemente de naturaleza leve a moderada, incluyeron las siguientes reacciones limitadas al sitio de la inyección: eritema, dolor, prurito, inflamación, induración, contusiones, hematoma, edema, frío, parestesia, irritación, erupción cutánea, úlcera, urticaria, hemorragia y sarna, que se asociaron con el tratamiento subcutáneo de infliximab. La mayoría de estas reacciones pueden presentarse inmediatamente o dentro de las 24 horas después de la inyección subcutánea. La mayoría de estas reacciones se resolvieron espontáneamente sin ningún tratamiento.

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se pueden desarrollar anticuerpos a infliximab y se han asociado con un aumento en la frecuencia de las reacciones a la perfusión cuando se administra por perfusión intravenosa. Una baja proporción de las reacciones a la perfusión fueron reacciones alérgicas graves. También se ha observado una asociación entre el desarrollo de anticuerpos a infliximab y la reducción de la duración de la respuesta con infliximab administrado por vía intravenosa. La administración concomitante de inmunomoduladores se ha asociado con una menor incidencia de anticuerpos a infliximab y en el caso de infliximab administrado por vía intravenosa, una reducción en la frecuencia de las reacciones a la perfusión. El efecto de la terapia inmunomoduladora concomitante fue más profundo en los pacientes tratados episódicamente que en los pacientes que recibieron terapia de mantenimiento. Los pacientes que dejan de tomar inmunosupresores antes o durante el tratamiento con infliximab tienen mayor riesgo de desarrollar estos anticuerpos. Los anticuerpos a infliximab no siempre se pueden detectar en las muestras de suero. Si se producen reacciones graves, se debe administrar un tratamiento sintomático y no se debe administrar más infliximab.

Se han descrito reacciones de hipersensibilidad tardía en ensayos clínicos. Los datos disponibles indican un riesgo elevado de hipersensibilidad retardada a medida que aumentan los intervalos sin infliximab. Se debe aconsejar a los pacientes que busquen asesoramiento médico inmediato si experimentan alguna reacción adversa. Si los pacientes se vuelven a tratar después de un periodo prolongado, debe hacerse un seguimiento riguroso de los pacientes para detectar signos y síntomas de hipersensibilidad retardada.

Infecciones

Debe hacerse un seguimiento riguroso de los pacientes para detectar infecciones, incluida la tuberculosis, antes, durante y después del tratamiento con infliximab. Debido a que la eliminación de infliximab puede tomar hasta seis meses, el seguimiento debe continuar durante este período. No se debe administrar tratamiento adicional con infliximab si el paciente desarrolla una infección grave o sepsis.

Se debe tener cautela al considerar el uso de infliximab en pacientes con infecciones crónicas o un antecedente de infecciones recurrentes, incluyendo terapia inmunosupresora concomitante. Se debe aconsejar a los pacientes que eviten la exposición a posibles factores de riesgo de infección, según corresponda.

El factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) media la inflamación y modula las respuestas inmunitarias celulares.

Los datos experimentales muestran que el TNF α es esencial para la eliminación de las infecciones intracelulares. La experiencia clínica muestra que las defensas del

Acta No. 09 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



paciente contra la infección están comprometidas en algunos pacientes tratados con infliximab.

Debe tenerse en cuenta que la supresión del TNF α puede ocultar síntomas de infección como la fiebre. El reconocimiento temprano de las presentaciones clínicas atípicas de infecciones graves y de las presentaciones clínicas típicas de infecciones raras e inusuales es fundamental para minimizar los retrasos en el diagnóstico y el tratamiento.

Los pacientes que toman inhibidores del TNF son más susceptibles a infecciones graves.

Se ha observado tuberculosis, infecciones bacterianas, incluida sepsis y neumonía, fúngicas invasivas, virales y otras infecciones oportunistas en pacientes tratados con infliximab. Algunas de estas infecciones han sido fatales; las infecciones oportunistas reportadas con mayor frecuencia con una tasa de mortalidad > 5 % incluyen neumocistosis, candidiasis, listeriosis y aspergilosis.

Debe hacerse un seguimiento riguroso de los pacientes que desarrollan una nueva infección mientras están en tratamiento con infliximab y someterse a una evaluación de diagnóstico completa. Si un paciente desarrolla una nueva infección grave o sepsis, se debe suspender la administración de infliximab, y se debe iniciar una terapia antimicrobiana o antifúngica apropiada hasta que la infección esté controlada.

Tuberculosis

Se han notificado casos de tuberculosis activa en pacientes que recibían infliximab. Debe tenerse en cuenta que en la mayoría de estos informes, la tuberculosis era extrapulmonar y se presentaba como una enfermedad local o diseminada.

Antes de comenzar el tratamiento con infliximab, todos los pacientes deben ser evaluados para detectar tanto tuberculosis activa como inactiva ("latente"). Esta evaluación debe incluir antecedentes médicos detallados con un antecedente personal de tuberculosis o posible contacto previo con la tuberculosis y terapia inmunosupresora previa y/o actual. Se deben realizar pruebas de detección adecuadas (por ejemplo, una prueba cutánea de tuberculina, una radiografía de tórax y/o una valoración de liberación de interferón gamma) en todos los pacientes (pueden aplicarse recomendaciones locales). Se recomienda que la realización de estas pruebas se registre en la tarjeta de recordatorio para el paciente. Se recuerda a quienes recetan medicamentos sobre el riesgo de obtener resultados falsos negativos de la prueba cutánea de tuberculina, especialmente en pacientes gravemente enfermos o inmunocomprometidos.

Acta No. 09 de 2022 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Si se diagnostica tuberculosis activa, no se debe iniciar el tratamiento con infliximab. Si se sospecha de tuberculosis latente, se debe consultar a un médico con experiencia en el tratamiento de la tuberculosis. En todas las situaciones que se describen a continuación, se debe considerar muy detenidamente el balance riesgo/beneficio de la terapia con infliximab.

Si se diagnostica tuberculosis inactiva (“latente”), el tratamiento de la tuberculosis latente debe iniciarse con un tratamiento antituberculoso antes de la iniciación de infliximab, y de acuerdo con las recomendaciones locales.

En los pacientes que tienen varios o significativos factores de riesgo para la tuberculosis y tienen una prueba negativa para la tuberculosis latente, se debe considerar la terapia antituberculosa antes de la iniciación de infliximab.

El uso de la terapia antituberculosa también debe considerarse antes de la iniciación de infliximab en pacientes con antecedentes de tuberculosis latente o activa en los que no se puede confirmar un tratamiento adecuado.

Se han reportado algunos casos de tuberculosis activa en pacientes tratados con infliximab durante y después del tratamiento de la tuberculosis latente.

Se debe informar a todos los pacientes para que busquen asesoramiento médico si aparecen signos/síntomas que sugieran la presencia de tuberculosis (por ejemplo, tos persistente, emaciación/pérdida de peso, fiebre baja) durante el tratamiento con infliximab o después de este.

Infecciones fúngicas invasoras

En los pacientes tratados con infliximab, se debe sospechar de una infección fúngica invasora como aspergilosis, candidiasis, neumocistosis, histoplasmosis, coccidioidomicosis o blastomicosis si desarrollan una enfermedad sistémica grave, y se debe consultar a un médico con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de infecciones fúngicas invasoras en una etapa temprana al investigar a estos pacientes.

Las infecciones fúngicas invasoras pueden presentarse como enfermedades diseminadas en lugar de localizadas, y las pruebas de antígenos y anticuerpos pueden ser negativas en algunos pacientes con infección activa. Se debe considerar un tratamiento antifúngico empírico apropiado mientras se realiza un diagnóstico, teniendo en cuenta tanto el riesgo de infección fúngica grave como los riesgos del tratamiento antifúngico.

Para los pacientes que han residido o viajado a regiones donde las infecciones fúngicas invasoras como la histoplasmosis, coccidioidomicosis o blastomicosis son

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



endémicas, se deben considerar cuidadosamente los beneficios y riesgos del tratamiento con infliximab antes de iniciar una terapia con infliximab.

Enfermedad de Crohn fistulizante

Los pacientes con enfermedad de Crohn fistulizante con fístulas supurativas agudas no deben iniciar la terapia con infliximab hasta que se haya excluido una fuente de posible infección, específicamente abscesos

Reactivación de la hepatitis B (VHB)

La reactivación de la hepatitis B se ha producido en pacientes que reciben un antagonista del TNF, incluido infliximab, que son portadores crónicos de este virus. Algunos casos han tenido resultados fatales. Los pacientes deben someterse a una prueba de infección del VHB antes de iniciar el tratamiento con infliximab.

Para los pacientes que tuvieron un resultado positivo en la prueba de infección de VHB, se recomienda consultar con un médico con experiencia en el tratamiento de la hepatitis B.

Debe hacerse un seguimiento riguroso de los portadores del VHB que requieren tratamiento con infliximab para detectar signos y síntomas de infección activa por VHB durante la terapia y durante varios meses después de su finalización.

No se dispone de datos adecuados sobre el tratamiento de pacientes que son portadores de VHB con terapia antiviral junto con la terapia antagonista del TNF para prevenir la reactivación del VHB. Se recomienda interrumpir el tratamiento con infliximab en pacientes que desarrollen una reactivación del VHB e iniciar una terapia antiviral eficaz con un tratamiento de soporte apropiado.

Eventos hepatobiliares

Se han observado casos de ictericia y hepatitis no infecciosa, algunos con características de hepatitis autoinmune, en la experiencia posterior a la comercialización de infliximab. Se han presentado casos aislados de insuficiencia hepática derivada de un trasplante de hígado o muerte. Los pacientes con síntomas o signos de disfunción hepática deben someterse a una evaluación para ver si hay daño hepático. Si la ictericia y/o ALT se eleva ≥ 5 veces por encima del límite normal, se debe interrumpir el uso de infliximab y se debe llevar a cabo una investigación exhaustiva sobre la anormalidad.

Administración simultánea del inhibidor del TNF-alfa y anakinra

Las infecciones graves y la neutropenia se observaron en estudios clínicos con el uso simultáneo de anakinra y otro agente inhibidor del TNF α , etanercept, sin ningún beneficio clínico añadido en comparación con etanercept solo. Debido a la naturaleza de las reacciones adversas observadas en la combinación del etanercept y la terapia

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



con anakinra, la combinación de la anakinra y otros agentes inhibidores del TNF α también puede producir toxicidades similares. Por lo tanto, no se recomienda la combinación de infliximab y anakinra.

Administración simultánea del inhibidor del TNF-alfa y abatacept

En estudios clínicos, la administración simultánea de antagonistas del TNF y abatacept se ha asociado con un mayor riesgo de infecciones, incluidas las infecciones graves, en comparación con los antagonistas del TNF solos, sin un mayor beneficio clínico. No se recomienda la combinación de infliximab y abatacept.

Administración simultánea con otras terapias biológicas

No existe información suficiente con respecto al uso concomitante del infliximab con otras terapias biológicas utilizadas para tratar las mismas afecciones que infliximab.

No se recomienda el uso concomitante de infliximab con estos productos biológicos debido a la posibilidad de un mayor riesgo de infección y otras posibles interacciones farmacológicas.

Cambio entre los FARME biológicos

Se debe tener cuidado y se debe continuar con el seguimiento de los pacientes al cambiar de un producto biológico a otro, ya que la superposición de la actividad biológica puede aumentar aún más el riesgo de reacciones adversas, incluida la infección.

Vacunas

Se recomienda que los pacientes, si es posible, se pongan al día con todas las vacunas de acuerdo con las pautas actuales de vacunación antes de iniciar la terapia con Remsima. Los pacientes que toman infliximab pueden recibir vacunas simultáneas, excepto las vacunas de microorganismos vivos

En un subconjunto de 90 pacientes adultos con artritis reumatoide del estudio ASPIRE, una proporción similar de pacientes de cada grupo de tratamiento (metotrexato plus: placebo [n = 17], 3 mg/kg [n = 27] o 6 mg/kg de infliximab [n = 46]) duplicó de forma efectiva los títulos de una vacuna neumocócica polivalente, lo que indica que infliximab no interfiere con las respuestas inmunológicas humorales independientes de las células T. Sin embargo, los estudios de la bibliografía publicada en diversas indicaciones (p. ej., artritis reumatoide, psoriasis, enfermedad de Crohn) sugieren que las vacunas inactivadas recibidas durante el tratamiento con terapias anti-TNF, incluido infliximab, pueden provocar una respuesta inmunitaria más baja que en los pacientes que no reciben terapia anti-TNF.

Vacunas de microorganismos vivos/agentes infecciosos terapéuticos

Acta No. 09 de 2022 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En los pacientes que reciben terapia anti-TNF, se dispone de datos limitados sobre la respuesta a la vacunación con vacunas de microorganismos vivos o sobre la transmisión secundaria de la infección por las mismas vacunas. El uso de vacunas de microorganismos vivos puede resultar en infecciones clínicas, incluidas las infecciones diseminadas.

No se recomienda la administración simultánea de vacunas de microorganismos vivos con infliximab.

Se ha reportado un resultado fatal en infantes expuestos a infliximab en el útero, debido a una infección por el *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG) luego de la administración de la vacuna BCG después del nacimiento. Se recomienda un periodo de espera de al menos seis meses después del nacimiento antes de la administración de vacunas de microorganismos vivos a infantes expuestos a infliximab en el útero.

Otros usos de agentes infecciosos terapéuticos como las bacterias vivas atenuadas (p. ej., la instilación de la vejiga con BCG para el tratamiento del cáncer) podrían dar lugar a infecciones clínicas, incluidas las infecciones diseminadas.

Se recomienda que los agentes infecciosos terapéuticos no se administren simultáneamente con infliximab.

Procesos autoinmunes

La deficiencia relativa del TNF α causada por la terapia anti-TNF puede dar como resultado el inicio de un proceso autoinmune. Si un paciente desarrolla síntomas que sugieren un síndrome similar al lupus luego del tratamiento con infliximab y son positivo para anticuerpos anti-ADN de doble cadena, no se debe seguir administrando el tratamiento con infliximab

Trastornos neurológicos

El uso de agentes inhibidores del TNF, como infliximab, se ha asociado con casos de nueva aparición o exacerbación de síntomas clínicos y/o evidencia radiográfica de trastornos desmielinizantes del sistema nervioso central, incluida la esclerosis múltiple y trastornos desmielinizantes, incluido el síndrome de Guillain-Barré.

En pacientes con trastornos desmielinizantes preexistentes o de aparición reciente, se deben considerar cuidadosamente los beneficios y riesgos del tratamiento anti-TNF antes del inicio de la terapia con infliximab. Si se desarrollan estos trastornos se debe considerar la interrupción del tratamiento con infliximab.

Neoplasias y trastornos linfoproliferativos

En las partes controladas de los estudios clínicos de los agentes inhibidores del TNF, se han observado más casos de neoplasias, incluido el linfoma, entre los pacientes

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



que reciben un inhibidor del TNF en comparación con los pacientes de control. Durante los estudios clínicos de infliximab en todas las indicaciones aprobadas, la incidencia de linfoma en los pacientes tratados con infliximab fue mayor de lo esperado en la población general, pero la incidencia de linfoma fue rara. En el contexto posterior a la comercialización, se han reportado casos de leucemia en pacientes tratados con un antagonista del TNF. Existe un mayor riesgo basal de desarrollar linfoma y leucemia en pacientes con artritis reumatoide con una enfermedad inflamatoria, altamente activa y de larga duración, lo que complica la estimación del riesgo.

En un estudio clínico exploratorio que evaluó el uso de infliximab en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) moderada a grave, se reportaron más neoplasias en pacientes tratados con infliximab en comparación con pacientes de control. Todos los pacientes tenían antecedentes de tabaquismo en exceso. Se debe tener precaución al considerar el tratamiento de pacientes con mayor riesgo de neoplasia debido al tabaquismo en exceso.

Con el conocimiento actual, no se puede excluir un riesgo de desarrollo de linfomas u otras neoplasias en pacientes tratados con un agente inhibidor del TNF. Se debe tener precaución al considerar una terapia con el inhibidor del TNF para los pacientes con un antecedente de neoplasia o al considerar continuar el tratamiento en pacientes que desarrollen una neoplasia.

También se debe tener precaución en pacientes con psoriasis y con antecedentes médicos de tratamiento inmunosupresor extensivo o tratamiento prolongado con PUVA.

Aunque la administración subcutánea no está indicada para niños menores de 18 años, se debe tener en cuenta que se han reportado neoplasias, algunas fatales, entre niños, adolescentes y adultos jóvenes (hasta 22 años) tratados con agentes inhibidores del TNF (inicio de la terapia a los ≤ 18 años), incluido infliximab en el contexto posterior a la comercialización. Aproximadamente la mitad de los casos fueron linfomas. Los otros casos representaban una variedad de diferentes neoplasias e incluyeron neoplasias raras normalmente asociadas con la inmunosupresión. No se puede excluir un riesgo para el desarrollo de neoplasias en pacientes tratados con inhibidores del TNF.

Se han reportado casos de linfoma hepatoesplénico de células T (HSTCL) posterior a la comercialización en pacientes tratados con agentes inhibidores del TNF, incluido infliximab. Este tipo raro de linfoma de células T tiene un curso muy agresivo de la enfermedad y generalmente es fatal. Casi todos los pacientes habían recibido tratamiento con AZA o 6-MP concomitantemente o inmediatamente antes de un inhibidor del TNF. La gran mayoría de los casos de infliximab se han producido en

Acta No. 09 de 2022 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



pacientes con enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa y la mayoría se reportaron en hombres adolescentes o adultos jóvenes. Se debe considerar cuidadosamente el riesgo potencial con la combinación de AZA o 6-MP e infliximab. No se puede excluir un riesgo para el desarrollo de linfoma hepatoesplénico de células T en pacientes tratados con infliximab.

Se ha reportado sobre el melanoma y el carcinoma de células de Merkel en pacientes tratados con terapia inhibidora del TNF, incluido infliximab. Se recomienda un examen periódico de la piel, especialmente en pacientes con factores de riesgo para cáncer de piel.

Un estudio de cohortes retrospectivo basado en la población que utilizó datos obtenidos de los registros nacionales de salud de Suecia encontró una incidencia elevada de cáncer de cuello uterino en mujeres con artritis reumatoide tratadas con infliximab en comparación con pacientes sin tratamiento biológico previo o con la población en general, incluidas las mujeres mayores de 60 años. Se deben continuar las pruebas de detección periódicas en las mujeres tratadas con infliximab, incluidas aquellas mayores de 60 años.

Todos los pacientes con colitis ulcerosa que tienen un mayor riesgo de displasia o carcinoma de colon (por ejemplo, pacientes con colitis ulcerosa de larga evolución o colangitis esclerosante primaria) o que tenían antecedentes de displasia o carcinoma de colon deben someterse a pruebas de detección de displasia a intervalos regulares antes de la terapia y durante todo el curso de su enfermedad. Esta evaluación debe incluir colonoscopia y biopsias según las recomendaciones locales. Los datos actuales no indican que el tratamiento con infliximab influya en el riesgo de desarrollar displasia o cáncer de colon.

Dado que no se ha determinado la posibilidad de un mayor riesgo de desarrollo de cáncer en pacientes con displasia recién diagnosticada tratados con infliximab, el médico debe considerar cuidadosamente el riesgo y los beneficios de la terapia continua para los pacientes individuales.

Insuficiencia cardíaca

Infliximab debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca leve (clase I/II de la NYHA).

Debe hacerse un seguimiento riguroso de los pacientes e infliximab no debe continuarse en pacientes que desarrollan síntomas nuevos o de empeoramiento de insuficiencia cardíaca.

Reacciones hematológicas

Acta No. 09 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se han reportado casos de pancitopenia, leucopenia, neutropenia y trombocitopenia en pacientes que reciben inhibidores del TNF, incluido infliximab. Se debe recomendar a todos los pacientes que busquen atención médica inmediata si desarrollan signos y presentan síntomas indicativos de discrasias sanguíneas (p. ej., fiebre persistente, contusiones, hemorragia, palidez). La interrupción de la terapia con infliximab debe considerarse en pacientes con anomalías hematológicas significativas confirmadas.

Otros

Existe una experiencia limitada en cuanto a la seguridad del tratamiento con infliximab en pacientes que se han sometido a procedimientos quirúrgicos, incluida la artroplastia. La vida media larga de infliximab debe tenerse en cuenta si se planifica un procedimiento quirúrgico. Debe hacerse un seguimiento riguroso del paciente que requiere cirugía mientras recibe infliximab para detectar infecciones y deben tomarse las medidas apropiadas.

La falta de respuesta al tratamiento de la enfermedad de Crohn puede indicar la presencia de una estenosis fibrótica fija que puede requerir tratamiento quirúrgico. No hay signos que sugieran que infliximab empeore o cause estenosis fibrótica.

Poblaciones especiales

Pacientes ancianos

La incidencia de infecciones graves en pacientes tratados con infliximab mayores de 65 años fue mayor que en los menores de 65 años. Algunos de esos casos tuvieron resultados fatales. Se debe prestar especial atención al riesgo de infección al tratar a pacientes ancianos.

Contenido de sorbitol

Remsima contiene 45 mg de sorbitol por 1 ml (en cada dosis de 120 mg).

Reacciones adversas:

En la tabla 1 se enumeran las RAM basadas en la experiencia de los estudios clínicos, así como las reacciones adversas, algunas de ellas con resultados fatales, reportadas por la experiencia posterior a la comercialización.

Dentro de las clasificaciones por sistemas de órganos, las reacciones adversas se enumeran bajo los títulos de frecuencia utilizando las siguientes categorías: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$); muy raras ($< 1/10,000$), desconocidas (no se puede estimar con base en la información disponible).

Dentro de cada agrupación de frecuencia, se presentan los efectos no deseados ordenados en forma decreciente según su gravedad.

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Tabla 1

Reacciones adversas en los estudios clínicos y en la experiencia posterior a la comercialización de infliximab intravenoso

Infecciones e infestaciones

Muy frecuentes: infección viral (p. ej., influenza, infección por el virus del herpes).

Frecuentes: infecciones bacterianas (p. ej., sepsis, celulitis, abscesos).

Poco frecuentes: tuberculosis, infecciones fúngicas (p. ej., candidiasis, onicomycosis).

Raras: meningitis, infecciones oportunistas (como infecciones fúngicas invasoras [neumocistosis, histoplasmosis, aspergilosis, coccidioidomicosis, criptococosis, blastomicosis], infecciones bacterianas [micobacterias atípicas, listeriosis, salmonelosis] e infecciones virales [citomegalovirus]), infecciones parasitarias, reactivación de la hepatitis B.

Desconocidas: infección por fallo de la vacuna (después de la exposición a infliximab en el útero)*.

Neoplasmas benignos, malignos y no especificados (incluyendo quistes y pólipos)

Raras: linfoma, linfoma no Hodgkin, enfermedad de Hodgkin, leucemia, melanoma, cáncer de cuello uterino.

Desconocidas: linfoma hepatoesplénico de células T (principalmente en adolescentes y hombres adultos jóvenes con enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), carcinoma de células de Merkel.

Trastornos del sistema sanguíneo y linfático

Frecuentes: neutropenia, leucopenia, anemia, linfadenopatía.

Poco frecuentes: trombocitopenia, linfopenia, linfocitosis.

Raras: agranulocitosis (incluidos los infantes expuestos a infliximab en el útero), púrpura trombocitopénica trombótica, pancitopenia, anemia hemolítica, púrpura trombocitopénica idiopática.

Trastornos del sistema inmunitario

Frecuentes: síntoma respiratorio alérgico.

Poco frecuentes: reacción anafiláctica, síndrome similar al lupus, enfermedad del suero o reacción semejante a la enfermedad del suero.

Raras shock anafiláctico, vasculitis, reacción similar a la sarcoidosis

Trastornos psiquiátricos

Frecuentes: depresión, insomnio.

Poco frecuentes: amnesia, agitación, confusión, somnolencia, nerviosismo.

Raras: apatía.

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: dolor de cabeza.

Frecuentes: vértigo, mareos, hipoestesia, parestesia.

Poco frecuentes: convulsiones, neuropatía.

Acta No. 09 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Raras: mielitis transversa, trastornos desmielinizantes del sistema nervioso central (enfermedad y neurosis óptica similares a la esclerosis múltiple), trastornos desmielinizantes periféricos (como el síndrome de Guillain-Barré, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica y neuropatía motora multifocal).

Trastornos oculares

Frecuentes conjuntivitis

Poco frecuentes queratitis, edema periorbitario, orzuelo

Raras endoftalmitis

Desconocidas pérdida transitoria de la visión que ocurre durante o dentro de las 2 horas de la perfusión

Trastornos cardíacos

Frecuentes taquicardias, palpitaciones **Poco frecuentes** insuficiencia cardíaca (nueva aparición o empeoramiento), arritmia, síncope, bradicardia

Raras cianosis, derrame pericárdico

Desconocidas isquemia miocárdica/infarto de miocardio

Trastornos vasculares

Frecuentes hipotensión, hipertensión, equimosis, sofocos, enrojecimiento

Poco frecuentes isquemia periférica, tromboflebitis, hematoma

Raras insuficiencia circulatoria, petequia, vasoespasmos.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Muy frecuentes: infección del tracto respiratorio superior, sinusitis

Frecuentes: infección del tracto respiratorio inferior (p. ej., bronquitis, neumonía), disnea, epistaxis.

Poco frecuentes: edema pulmonar, broncoespasmo, pleuresía, derrame pleural

Raras enfermedad pulmonar intersticial (incluyendo enfermedad rápidamente progresiva, fibrosis pulmonar y neumonitis).

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: dolor abdominal, náuseas

Frecuentes: hemorragia gastrointestinal, diarrea, dispepsia, reflujo gastroesofágico, estreñimiento

Poco frecuentes: perforación intestinal, estenosis intestinal, diverticulitis, pancreatitis, queilitis.

Trastornos hepatobiliares

Frecuentes: función hepática anormal, aumento de transaminasas.

Poco frecuentes: hepatitis, daño hepatocelular, colecistitis.

Raras: hepatitis autoinmune, ictericia.

Desconocidas: insuficiencia hepática.

Trastornos de la piel y de tejidos subcutáneos

Frecuentes: nueva aparición o empeoramiento de la psoriasis, incluida la psoriasis pustulosa (principalmente palmar y plantar), urticaria, erupción cutánea, prurito, hiperhidrosis, piel seca, dermatitis fúngica, eczema, alopecia.

Poco frecuentes: erupción bullosa, seborrea, rosácea, papiloma cutáneo, hiperqueratosis, pigmentación anormal de la piel.

Acta No. 09 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Raras: necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens- Johnson, eritema multiforme, furunculosis, dermatosis bullar lineal de IgA (linear IgA bullous dermatosis, LABD), reacciones liquenoides, pustulosis exantegénica aguda generalizada (PEAG).

Desconocidas: empeoramiento de los síntomas de la dermatomiositis.

Trastornos de tejidos musculoesqueléticos y conjuntivos

Frecuentes: artralgia, mialgia, dolor de espalda.

Trastornos renales y urinarios

Frecuentes: infección del tracto urinario.

Poco frecuentes: pielonefritis.

Trastornos del sistema reproductivo y de la mama

Poco frecuentes: vaginitis.

Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración

Muy frecuentes: reacción adversa relacionada con la perfusión, dolor.

Frecuentes: dolor en el pecho, fatiga, fiebre, reacción en el sitio de la inyección, escalofríos, edema.

Poco frecuentes: problemas de cicatrización.

Raras: lesión granulomatosa.

Investigaciones

Poco frecuentes: autoanticuerpos positivos.

Raras: factor anormal del complemento.* incluida la tuberculosis bovina (infección por BCG diseminada)

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacciones.

En la artritis reumatoide, la artritis psoriásica y los pacientes con enfermedad de Crohn, hay indicios de que el uso concomitante de metotrexato y otros inmunomoduladores reduce la formación de anticuerpos contra infliximab y aumenta las concentraciones plasmáticas de infliximab. Sin embargo, los resultados son inciertos debido a las limitaciones de los métodos utilizados para los análisis de suero de infliximab y anticuerpos contra infliximab.

Los corticosteroides no parecen afectar la farmacocinética de infliximab en un grado clínicamente relevante.

No se recomienda la combinación de infliximab con otras terapias biológicas utilizadas para tratar las mismas afecciones que infliximab, incluidas anakinra y abatacept.

Se recomienda que las vacunas de microorganismos vivos no se administren simultáneamente con infliximab. También se recomienda que no se administren

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



vacunas de microorganismos vivos a los infantes tras la exposición a infliximab en el útero durante al menos 6 meses después del nacimiento.

Se recomienda que los agentes infecciosos terapéuticos no se administren simultáneamente con infliximab.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y grupo etario:

Posología

Adultos (≥ 18 años)

Artritis reumatoide

El tratamiento con Remsima administrado por vía subcutánea debe iniciarse como terapia de mantenimiento 4 semanas después de la última administración de dos perfusiones intravenosas de 3 mg/kg de infliximab con 2 semanas de diferencia. La dosis recomendada para la formulación subcutánea de Remsima es de 120 mg una vez cada 2 semanas.

Remsima debe administrarse concomitantemente con metotrexato.

Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica generalmente se logra dentro de las 12 semanas de tratamiento. La terapia continua debe ser cuidadosamente reconsiderada en pacientes que no muestran signos de beneficio terapéutico dentro de las primeras 12 semanas de tratamiento.

Enfermedad de Crohn moderadamente a gravemente activa

El tratamiento con Remsima administrado por vía subcutánea debe iniciarse como terapia de mantenimiento 4 semanas después de la última administración de dos perfusiones intravenosas de 5 mg/kg de infliximab con 2 semanas de diferencia. La dosis recomendada para la formulación subcutánea de Remsima es de 120 mg una vez cada 2 semanas. Si un paciente no responde después de 2 dosis de perfusiones intravenosas, no se debe dar tratamiento adicional con infliximab. Los datos disponibles no respaldan un tratamiento adicional con infliximab en pacientes que no responden dentro de 6 semanas de la perfusión inicial.

En los pacientes que responden, la dosis de mantenimiento recomendada para la formulación subcutánea de Remsima es de 120 mg una vez cada 2 semanas a partir de las 4 semanas después de la última perfusión intravenosa.

Aunque faltan datos comparativos, los datos limitados en los pacientes que inicialmente respondieron a la perfusión intravenosa de 5 mg/kg de infliximab o a la inyección subcutánea de 120 mg de infliximab, pero que perdieron la respuesta,

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



indican que algunos pacientes pueden recuperar la respuesta con la escalada de la dosis, y se puede considerar la posibilidad de aumentar la dosis a 240 mg.

La terapia continua debe ser cuidadosamente reconsiderada en pacientes que no muestran signos de beneficio terapéutico después del ajuste de la dosis.

Enfermedad de Crohn activa fistulizante

Remsima 120 mg administrados con inyección subcutánea 4 semanas después de la última administración de dos perfusiones intravenosas de 5 mg/kg de infliximab con 2 semanas de diferencia. Si un paciente no responde después de 6 dosis (es decir, 2 perfusiones intravenosas y 4 inyecciones subcutáneas), no se debe dar tratamiento adicional con infliximab.

En los pacientes que responden, la dosis de mantenimiento recomendada para la formulación subcutánea de Remsima es de 120 mg una vez cada 2 semanas después de las 6 dosis.

Aunque faltan datos comparativos, los datos limitados en los pacientes que inicialmente respondieron a la perfusión intravenosa de 5 mg/kg de infliximab o a la inyección subcutánea de 120 mg de infliximab, pero que perdieron la respuesta, indican que algunos pacientes pueden recuperar la respuesta con la escalada de la dosis, y se puede considerar la posibilidad de aumentar la dosis a 240 mg. La terapia continua debe ser cuidadosamente reconsiderada en pacientes que no muestran signos de beneficio terapéutico después del ajuste de la dosis.

En la enfermedad de Crohn, la experiencia con la readministración si los signos y síntomas de la enfermedad reaparecen es limitada y se carece de datos comparativos sobre el beneficio/riesgo de las estrategias alternativas para el tratamiento continuo

Colitis ulcerosa

El tratamiento con Remsima administrado por vía subcutánea debe iniciarse como terapia de mantenimiento 4 semanas después de la última administración de dos perfusiones intravenosas de 5 mg/kg de infliximab con 2 semanas de diferencia. La dosis recomendada para la formulación subcutánea de Remsima es de 120 mg una vez cada 2 semanas.

Aunque faltan datos comparativos, los datos limitados en los pacientes que inicialmente respondieron a la perfusión intravenosa de 5 mg/kg de infliximab o a la inyección subcutánea de 120 mg de infliximab, pero que perdieron la respuesta, indican que algunos pacientes pueden recuperar la respuesta con la escalada de la dosis, y se puede considerar la posibilidad de aumentar la dosis a 240 mg.

Acta No. 09 de 2022 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica generalmente se logra dentro de las 14 semanas de tratamiento, es decir, 2 perfusiones intravenosas y 4 inyecciones subcutáneas. La terapia continua debe ser cuidadosamente reconsiderada en pacientes que no muestran signos de beneficio terapéutico dentro de este periodo.

Espondilitis anquilosante

El tratamiento con Remsima administrado por vía subcutánea debe iniciarse como terapia de mantenimiento 4 semanas después de la última administración de dos perfusiones intravenosas de 5 mg/kg de infliximab con 2 semanas de diferencia. Si un paciente no responde a las 6 semanas (es decir, después de 2 perfusiones intravenosas), no se debe dar tratamiento adicional con infliximab.

Artritis psoriásica

El tratamiento con Remsima administrado por vía subcutánea debe iniciarse como terapia de mantenimiento 4 semanas después de la última administración de dos perfusiones intravenosas de 5 mg/kg de infliximab con 2 semanas de diferencia.

Psoriasis

El tratamiento con Remsima administrado por vía subcutánea debe iniciarse como terapia de mantenimiento 4 semanas después de la última administración de dos perfusiones intravenosas de 5 mg/kg de infliximab con 2 semanas de diferencia. Si un paciente no responde después de 14 semanas (es decir, 2 perfusiones intravenosas y 5 inyecciones subcutáneas), no se debe dar tratamiento adicional con infliximab.

Readministración para la enfermedad de Crohn y la artritis reumatoide

De la experiencia con infliximab intravenoso, si los signos y síntomas de la enfermedad reaparecen, se puede readministrar infliximab dentro de las 16 semanas posteriores a la última administración. En estudios clínicos con infliximab intravenoso, las reacciones de hipersensibilidad retardada han sido poco frecuentes y se han presentado después de intervalos sin infliximab inferiores a 1 año. No se ha determinado la seguridad y eficacia de la readministración tras un intervalo sin infliximab de más de 16 semanas. Esto se aplica tanto a los pacientes con enfermedad de Crohn como a los pacientes con artritis reumatoide.

Readministración para la colitis ulcerosa

De la experiencia con infliximab intravenoso, no se ha determinado la seguridad y eficacia de la readministración, salvo cada 8 semanas.

Readministración para la espondilitis anquilosante

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



De la experiencia con infliximab intravenoso, no se ha determinado la seguridad y eficacia de la readministración, salvo cada 6 a 8 semanas.

Readministración para la artritis psoriásica

De la experiencia con infliximab intravenoso, no se ha determinado la seguridad y eficacia de la readministración, salvo cada 8 semanas.

Readministración para la psoriasis

La experiencia limitada de la repetición del tratamiento con una dosis única de infliximab intravenoso para la psoriasis tras un intervalo de 20 semanas sugiere una eficacia reducida y una mayor incidencia de reacciones a la perfusión leves a moderadas cuando se compara con el esquema de inducción inicial.

La experiencia limitada de la repetición del tratamiento de infliximab intravenoso después de un brote de la enfermedad mediante un esquema de reinducción sugiere una mayor incidencia de reacciones a la perfusión, incluidas las graves, al compararlas con un tratamiento de mantenimiento con infliximab vía intravenosa de 8 semanas.

Readministración a través de las indicaciones

En caso de que se interrumpa la terapia de mantenimiento y exista la necesidad de reiniciar el tratamiento, no se recomienda el uso de un esquema de reinducción de infliximab intravenoso. En esta situación, se debe reiniciar la administración de infliximab en una dosis única de formulación subcutánea de Remsima seguida de las recomendaciones de dosis de mantenimiento descritas anteriormente.

Cambio a y de la formulación subcutánea de Remsima en todas las indicaciones.

Al cambiar de la terapia de mantenimiento de la formulación intravenosa de infliximab a la formulación subcutánea de Remsima, la formulación subcutánea puede administrarse 8 semanas después de la última administración de las perfusiones intravenosas de infliximab.

No hay información suficiente con respecto al cambio de pacientes que recibieron perfusiones intravenosas de infliximab superiores a 3 mg/kg para la artritis reumatoide o 5 mg/kg para la enfermedad de Crohn cada 8 semanas a la formulación subcutánea de Remsima.

No se dispone de información sobre el cambio de pacientes de la formulación subcutánea a la formulación intravenosa de Remsima.

Dosis omitida

Si los pacientes omiten una inyección de la formulación subcutánea de Remsima, se les debe indicar que tomen la dosis omitida inmediatamente en caso de que esto

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



ocurra dentro de los 7 días de la dosis omitida, y que luego permanezcan en su horario de dosificación original cada dos semanas. Si la dosis se retrasa por 8 días o más, los pacientes deben ser instruidos para no recibir la dosis omitida, esperar hasta la siguiente dosis programada, y luego permanecer en su horario de dosificación original cada dos semanas.

Poblaciones especiales

Pacientes ancianos

No se han realizado estudios específicos de infliximab en pacientes ancianos. No se observaron diferencias importantes relacionadas con la edad en la eliminación o el volumen de distribución en los estudios clínicos con formulaciones intravenosas de infliximab y se espera lo mismo para la formulación subcutánea. No es necesario ajustar la dosis. Para obtener más información sobre la seguridad de infliximab en pacientes ancianos.

Insuficiencia renal y/o hepática

Infliximab no se ha estudiado en estas poblaciones de pacientes. No se pueden hacer recomendaciones de dosis.

Población pediátrica

Aún no se ha determinado la seguridad y eficacia de la terapia subcutánea de Remsima en niños menores de 18 años. No hay datos disponibles. Por lo tanto, se recomienda el uso subcutáneo de Remsima solo en adultos.

Método de administración

La solución inyectable de Remsima 120 mg en jeringa o en pluma precargada se administra únicamente por inyección subcutánea. En el prospecto encontrará las instrucciones de uso completas. Para las dos perfusiones intravenosas iniciales, los pacientes pueden pretratarse con, por ejemplo, un antihistamínico, hidrocortisona y/o paracetamol y la velocidad de perfusión puede reducirse para disminuir el riesgo de reacciones relacionadas con la perfusión, especialmente si se han producido reacciones relacionadas con la perfusión previamente. El médico debe garantizar un seguimiento adecuado de los pacientes para cualquier reacción de inyección sistémica y reacción localizada en el sitio de la inyección después de la administración de la inyección subcutánea inicial.

Condición de venta:

Venta con fórmula médica.

Uso institucional

Norma farmacológica: 5.2.0.0.N10, 8.1.13.0.N30 y 13.1.16.0.N10

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Adicionalmente, la información farmacológica del presente concepto es la que debe figurar en el inserto, la información para prescribir, la tarjeta de información e instructivo de uso y demás documentos que formen parte del producto.

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 1 del producto REMSIMA SOLUCIÓN INYECTABLE se considera que:

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

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

3.2.4. KANJINTI®

Expediente : 20194635
Radicado : 20201244655 / 20211207955
Fecha : 11/10/2021
Interesado : Amgen Biotecnologica S.A.S.

Composición:

Cada vial contiene 420 mg de Trastuzumab, anticuerpo monoclonal IgG1 humanizado producido por células de mamífero (Ovario de hámster chino) cultivadas en suspensión y purificadas por cromatografía de afinidad e intercambio iónico incluyendo inactivación viral específica y procedimientos de eliminación.

La solución reconstituida de KANJINTI contiene 21 mg/mL de trastuzumab.

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para solución para infusión.

Indicaciones:

a) Cáncer de mama

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Cáncer de mama metastásico (CMM)

KANJINTI está indicado para el tratamiento de pacientes con CMM con sobreexpresión de HER2:

- en monoterapia en los que hayan recibido previamente uno o más regímenes de quimioterapia contra su enfermedad metastásica;
- en politerapia con paclitaxel o docetaxel en los que no hayan recibido previamente quimioterapia contra su enfermedad metastásica;
- en politerapia con un inhibidor de la aromatasa en los que presenten CMM con positividad de receptores hormonales.

Cáncer de mama precoz (CMP)

KANJINTI está indicado para el tratamiento del cáncer de mama precoz (incipiente) HER2-positivo:

- tras cirugía, quimioterapia (neoadyuvante o adyuvante) y radioterapia (si procede);
- tras quimioterapia adyuvante con doxorubicina y ciclofosfamida, en combinación con paclitaxel o docetaxel;
- en combinación con quimioterapia adyuvante consistente en docetaxel y carboplatino;
- en combinación con quimioterapia neoadyuvante seguida de KANJINTI adyuvante en el cáncer de mama localmente avanzado (incluido el cáncer inflamatorio) o tumores > 2 cm de diámetro.

b) Cáncer gástrico avanzado (CGA)

KANJINTI en combinación con capecitabina o 5-fluorouracilo IV y un derivado del platino está indicado como tratamiento de pacientes con adenocarcinoma del estómago o de la unión gastroesofágica HER2positivo que no hayan recibido previamente tratamiento anticanceroso de su enfermedad metastásica.

Contraindicaciones:

KANJINTI está contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a trastuzumab o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

El tratamiento con KANJINTI debe iniciarse únicamente bajo la supervisión de un médico especializado en el tratamiento de pacientes oncológicos.

Reacciones relacionadas con la infusión o la administración

Acta No. 09 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Tras la administración de trastuzumab se han observado reacciones relacionadas con la infusión (RRIs) y reacciones relacionadas con la administración (RRAs). Es posible que, desde el punto de vista clínico, resulte difícil distinguir las RRIs y las RRAs de las reacciones de hipersensibilidad. La premedicación puede reducir el riesgo de las RRIs y de RRAs.

Entre las RRIs y las RRAs graves que se han notificado con la administración de trastuzumab se encuentran las siguientes: disnea, hipotensión, sibilancias, broncospasmo, taquicardia, saturación de oxígeno reducida y dificultad respiratoria, taquiarritmia supraventricular y urticaria.

Se debe vigilar a los pacientes para detectar posibles RRIs y RRAs. La interrupción de la infusión IV puede ayudar a controlar dichos síntomas; la infusión se puede reanudar cuando remitan los síntomas. Estos síntomas pueden tratarse con un analgésico y antipirético, como la meperidina (petidina) o paracetamol, o con un antihistamínico, como la difenhidramina. Las reacciones graves se han tratado satisfactoriamente con medidas de apoyo, como la administración de oxígeno, agonistas adrenérgicos β y corticosteroides. En raras ocasiones, estas reacciones han tenido un desenlace mortal. Los pacientes que padecen disnea en reposo debido al cáncer avanzado o a enfermedades concomitantes pueden tener mayor riesgo de sufrir una reacción mortal a la infusión. Por ello hay que tratar a estos pacientes con extrema precaución, sopesando en cada caso los riesgos y los posibles beneficios.

Reacciones pulmonares:

Se han descrito eventos pulmonares graves con el uso de trastuzumab por vía IV después de la comercialización. Estos eventos a veces tienen un desenlace mortal y pueden formar parte de una RRI o ser una reacción retardada. Asimismo, se han referido casos de neumopatía intersticial, como infiltrados pulmonares, síndrome de dificultad respiratoria aguda, neumonía, neumonitis, derrame pleural, dificultad respiratoria, edema pulmonar agudo e insuficiencia respiratoria.

Entre los factores de riesgo asociados a la neumopatía intersticial se encuentran la administración previa o concomitante de otras terapias antineoplásicas asociadas a la neumopatía intersticial, como los taxanos, la gemcitabina, la vinorelbina y la radioterapia. Los pacientes con disnea en reposo debida a complicaciones del cáncer avanzado o a enfermedades concomitantes pueden tener mayor riesgo de eventos pulmonares. Por consiguiente, no se debe administrar KANJINTI a estos pacientes.

Disfunción cardíaca:

Consideraciones generales

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Los pacientes tratados con trastuzumab pueden tener mayor riesgo de sufrir una insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) (clase II-IV de la clasificación de la New York Heart Association [NYHA]) o una disfunción cardíaca asintomática. Estos eventos se han observado en pacientes tratados con trastuzumab en monoterapia o en combinación con taxanos después de una quimioterapia que contenía antraciclinas (doxorubicina o epirubicina). Su intensidad puede ser moderada o grave, y se ha asociado con el fallecimiento. Además, se debe tener especial precaución al tratar a pacientes con riesgo cardíaco elevado (por ejemplo: pacientes con hipertensión arterial, arteriopatía coronaria documentada, insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), disfunción diastólica, edad avanzada).

Las simulaciones del modelo farmacocinético (FC) poblacional indican que trastuzumab puede persistir en la circulación hasta 7 meses después de suspender el tratamiento con KANJINTI.

Los pacientes que reciben antraciclinas tras interrumpir el tratamiento con KANJINTI posiblemente tienen también un mayor riesgo de disfunción cardíaca. En la medida de lo posible, los médicos evitarán la terapia con antraciclinas hasta 7 meses después de concluida la administración de KANJINTI.

Si se utilizan antraciclinas, se controlará estrechamente la función cardíaca del paciente.

Los pacientes aptos para el tratamiento con KANJINTI, sobre todo los que hayan recibido previamente alguna antraciclina, deben someterse a una evaluación cardíaca inicial que comprenda la anamnesis y la exploración física, electrocardiograma (ECG), ecocardiograma o ventriculografía isotópica (MUGA). El seguimiento clínico puede facilitar la identificación de los pacientes que desarrollen una disfunción cardíaca, incluidos los signos y síntomas de ICC. La evaluación del estado cardíaco, tal como se realiza antes de comenzar el tratamiento, se repetirá cada 3 meses durante el mismo y cada 6 meses tras su finalización, hasta que hayan transcurrido 24 meses desde la última administración de KANJINTI.

Si el porcentaje de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) cae 10 puntos respecto al valor inicial o hasta un valor $< 50\%$, se suspenderá la administración de KANJINTI y se repetirá la evaluación de la FEVI en un plazo de 3 semanas aproximadamente. Si la FEVI no mejora o incluso empeora, o si el paciente ha presentado una ICC importante desde el punto de vista clínico, se planteará decididamente la suspensión de KANJINTI, a no ser que se considere que los beneficios superan a los riesgos en el paciente afectado.

Se debe controlar con mayor frecuencia (por ejemplo, cada 6- 8 semanas) a los pacientes que presenten una disfunción cardíaca asintomática. Si muestran una reducción mantenida de la función ventricular izquierda pero siguen estando asintomáticos, el médico debe plantearse la posibilidad de suspender el tratamiento si no se evidencia ningún beneficio clínico con KANJINTI.

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



No se ha estudiado prospectivamente la seguridad de la reanudación o la continuación del tratamiento con trastuzumab en pacientes que hayan sufrido una disfunción cardíaca. Si durante el tratamiento con KANJINTI desarrolla el paciente una insuficiencia cardíaca sintomática, se debe administrar el tratamiento habitual para esta afección. En los ensayos clínicos fundamentales, la mayoría de los pacientes con insuficiencia cardíaca o disfunción cardíaca asintomática mejoraron con el tratamiento habitual de la insuficiencia cardíaca, consistente en un inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) o un bloqueante de los receptores de la angiotensina y un bloqueante adrenérgico β .

La mayoría de los pacientes con síntomas cardíacos que mostraban signos del beneficio clínico de trastuzumab prosiguieron el tratamiento sin sufrir nuevos eventos cardíacos clínicos.

Cáncer de mama metastásico (CMM)

No debe administrarse concomitantemente KANJINTI y antraciclinas en el tratamiento del CMM.

Cáncer de mama precoz (CMP)

En las pacientes con CMP, la evaluación del estado cardíaco, tal como se realiza antes de comenzar el tratamiento, se repetirá cada 3 meses durante el mismo y cada 6 meses tras su conclusión, hasta que hayan transcurrido 24 meses desde la última administración de KANJINTI. Se recomienda prolongar la vigilancia de las pacientes que reciban quimioterapia con antraciclinas, evaluando su estado una vez al año hasta que hayan transcurrido 5 años desde la última administración de KANJINTI, o durante más tiempo si se observa un descenso continuo de la FEVI.

Se excluyó de los estudios clínicos con trastuzumab como tratamiento adyuvante del cáncer de mama a las pacientes con antecedentes de infarto de miocardio, angina de pecho que requiriese medicación, insuficiencia cardíaca congestiva (clase II-IV según la clasificación de la NYHA) o antecedentes de esta afección, otras miocardiopatías, arritmia cardíaca que precisara medicación, valvulopatía cardíaca clínicamente significativa, hipertensión arterial mal controlada (podían participar las pacientes con hipertensión arterial controlada con la medicación habitual) o derrame pericárdico con efectos hemodinámicos.

Tratamiento adyuvante

KANJINTI y las antraciclinas no deben administrarse concomitantemente en el tratamiento adyuvante. En pacientes con CMP se observó un aumento de la incidencia de episodios cardíacos sintomáticos y asintomáticos cuando trastuzumab IV se administró después de la quimioterapia con antraciclinas, en comparación con la administración con un régimen sin antraciclinas, como el docetaxel y el carboplatino.

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La incidencia fue más pronunciada cuando trastuzumab se administró concomitantemente con taxanos que cuando se administró de forma secuencial con taxanos.

Independientemente del régimen utilizado, la mayoría de los eventos cardíacos sintomáticos tuvieron lugar en los 18 primeros meses.

Los factores de riesgo de eventos cardíacos identificados en cuatro estudios a gran escala del uso en el tratamiento adyuvante fueron los siguientes: edad avanzada (> 50 años), FEVI inicial baja y en descenso (< 55%), FEVI baja antes o después de iniciar el tratamiento con paclitaxel, el tratamiento con trastuzumab y uso previo o concomitante de antihipertensores. En pacientes que recibieron trastuzumab tras concluir la quimioterapia adyuvante, el riesgo de disfunción cardíaca se asoció a una elevada dosis acumulada de antraciclinas administrada antes de comenzar el tratamiento con trastuzumab y a un índice de masa corporal (IMC) alto (IMC > 25 kg/m²).

Tratamiento neoadyuvante-adyuvante

En pacientes con CMP aptas para recibir tratamiento neoadyuvante-adyuvante se usará KANJINTI junto con antraciclinas con precaución, y siempre y cuando no hayan recibido quimioterapia previamente. La dosis acumulada máxima de los regímenes terapéuticos con antraciclinas en dosis bajas no debe sobrepasar los 180 mg/m² (doxorubicina) o 360 mg/m² (epirubicina).

Si la paciente ha recibido concomitantemente antraciclinas en dosis bajas y KANJINTI como tratamiento neoadyuvante, no se debe administrar ninguna quimioterapia antineoplásica adicional después de la cirugía.

La experiencia clínica en el tratamiento neoadyuvante-adyuvante es limitada en pacientes mayores de 65 años.

Alcohol bencílico

El alcohol bencílico, utilizado como conservante en el agua bacteriostática para inyectables de los viales multidosis de 420 mg, se ha asociado con toxicidad en recién nacidos y niños de hasta 3 años. Cuando se vaya a administrar KANJINTI a un paciente con hipersensibilidad conocida al alcohol bencílico, se debe reconstituir con agua para inyectables y utilizar una sola dosis por vial de KANJINTI. Se desechará el contenido que no se haya utilizado.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Entre las reacciones adversas más graves y/o frecuentes comunicadas hasta la fecha con el uso de trastuzumab se encuentran disfunción cardíaca, reacciones relacionadas con la

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



infusión, hematotoxicidad (en particular neutropenia), infecciones y eventos adversos pulmonares.

Tabla de reacciones adversas

En esta sección, se definen las siguientes categorías de frecuencia: 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). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

En la Tabla 1 se presentan las reacciones adversas notificadas en relación con el uso de trastuzumab intravenoso, solo o en combinación con quimioterapia, en ensayos clínicos pivotaes y en la fase de poscomercialización.

Todos los términos incluidos se basan en los porcentajes más altos observados en los ensayos clínicos pivotaes.

Tabla 1: Reacciones Adversas Notificadas con Trastuzumab Intravenoso en Monoterapia o en Combinación con Quimioterapia en los Ensayos Clínicos Pivotaes y en la Poscomercialización



Sistema de clasificación de órganos	Reacción adversa	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Infección	Muy frecuentes
	Nasofaringitis	Muy frecuentes
	Sepsis neutropénica	Frecuentes
	Cistitis	Frecuentes
	Herpes zoster	Frecuentes
	Gripe	Frecuentes
	Sinusitis	Frecuentes
	Infección cutánea	Frecuentes
	Rinitis	Frecuentes
	Infección del tracto respiratorio superior	Frecuentes
	Infección del tracto	Frecuentes
	Erisipela	Frecuentes
	Celulitis	Frecuentes
	Faringitis	Frecuentes
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. Quistes y pólipos)	Sepsis	Poco frecuentes
	Progresión de la neoplasia maligna	Frecuencia no conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Progresión de la neoplasia	Frecuencia no conocida
	Neutropenia febril	Muy frecuentes
	Anemia	Muy frecuentes
	Neutropenia	Muy frecuentes
	Disminución del recuento de células blancas/Leucopenia	Muy frecuentes
	Trombocitopenia	Muy frecuentes
	Hipoprotrombinemia	Frecuencia no conocida
	Trombocitopenia inmune	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad	Frecuentes
	*Reacción anafiláctica	Frecuencia no conocida
	*Shock anafiláctico	Frecuencia no conocida

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Disminución de peso/Pérdida de peso	Muy frecuentes
	Anorexia	Muy frecuentes
	Hipercalcemia	Frecuencia no conocida
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	Muy frecuentes
	Ansiedad	Frecuentes
	Depresión	Frecuentes
	Alteración del	Frecuentes
Trastornos del sistema nervioso	¹ Temblor	Muy frecuentes
	Vértigo	Muy frecuentes
	Cefalea	Muy frecuentes
	Parestesia	Muy frecuentes
	Disgeusia	Muy frecuentes
	Neuropatía periférica	Frecuentes
	Hipertonía	Frecuentes
	Somnolencia	Frecuentes
	Ataxia	Frecuentes
	Paresia	Raras
Trastornos oculares	Edema cerebral	Frecuencia no conocida
	Conjuntivitis	Muy frecuentes
	Aumento del lagrimeo	Muy frecuentes
	Sequedad ocular	Frecuentes
	Papiloedema	Frecuencia no conocida
Trastornos del oído y del laberinto	Hemorragia retinal	Frecuencia no conocida
	Sordera	Poco frecuentes
Trastornos cardíacos	¹ Disminución de la presión sanguínea	Muy frecuentes
	¹ Aumento de la presión sanguínea	Muy frecuentes
	¹ Latido irregular del corazón	Muy frecuentes
	¹ Palpitaciones	Muy frecuentes
	¹ Aleteo cardíaco	Muy frecuentes
	Disminución de la fracción de eyección*	Muy frecuentes
	*Falla cardíaca (congestiva)	Frecuentes
	**Taquiarritmia supraventricular	Frecuentes
	Cardiomiopatía	Frecuentes
	Derrame pericárdico	Poco frecuentes
	Shock cardiogénico	Frecuencia no conocida
	Pericarditis	Frecuencia no conocida

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121
www.invima.gov.co





MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

	Bradicardia	Frecuencia no conocida
	Ritmo de galope	Frecuencia no conocida
Trastornos vasculares	Sofocos	Muy frecuentes
	*Hipotensión	Frecuentes
	Vasodilatación	Frecuentes
	*Sibilancia	Muy frecuentes
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	*Disnea	Muy frecuentes
	Tos	Muy frecuentes
	Epistaxis	Muy frecuentes
	Rinorrea	Muy frecuentes
	*Neumonía	Frecuentes
	Asma	Frecuentes
	Alteración pulmonar	Frecuentes
	*Derrame pleural	Frecuentes
	Neumonitis	Raras
	*Fibrosis pulmonar	Frecuencia no conocida
	*Dificultad respiratoria	Frecuencia no conocida
	*Fallo respiratorio	Frecuencia no conocida
	*Infiltración pulmonar	Frecuencia no conocida
	*Edema pulmonar agudo	Frecuencia no conocida
	*Síndrome de dificultad respiratoria	Frecuencia no conocida
	*Broncoespasmo	Frecuencia no conocida
	*Hipoxia	Frecuencia no conocida
	*Descenso en la saturación de oxígeno	Frecuencia no conocida
	Edema laríngeo	Frecuencia no conocida
	Ortopnea	Frecuencia no conocida
	Edema pulmonar	Frecuencia no conocida
	Enfermedad pulmonar intersticial	Frecuencia no conocida
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Muy frecuentes
	Vómitos	Muy frecuentes
	Náuseas	Muy frecuentes
	*Inflamación labial	Muy frecuentes
	Dolor abdominal	Muy frecuentes
	Dispepsia	Muy frecuentes
	Estreñimiento	Muy frecuentes
	Estomatitis	Muy frecuentes
	Hemorroides	Frecuentes
	Xerostomía	Frecuentes

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Trastornos hepatobiliares	Lesión traumática hepatocelular	Frecuentes
	Hepatitis	Frecuentes
	Dolor a la palpación del hígado	Frecuentes
	Ictericia	Raras
	Fallo hepático	Frecuencia no conocida
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Eritema	Muy frecuentes
	Rash	Muy frecuentes
	Inflamación facial	Muy frecuentes
	Alopecia	Muy frecuentes
	Alteración de las uñas	Muy frecuentes
	Síndrome de eritrodismetesis palmoplantar	Muy frecuentes
	Acné	Frecuentes
	Xerodermia	Frecuentes
	Equimosis	Frecuentes
	Hiperhidrosis	Frecuentes
	Erupción maculopapular	Frecuentes
	Prurito	Frecuentes
	Onicoclasia	Frecuentes
	Dermatitis	Frecuentes
	Urticaria	Poco frecuentes
	Angioedema	Frecuencia no conocida
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia	Muy frecuentes
	Tensión muscular	Muy frecuentes
	Mialgia	Muy frecuentes
	Artritis	Frecuentes
	Dolor de espalda	Frecuentes
	Dolor óseo	Frecuentes
	Espasmos musculares	Frecuentes
	Dolor de cuello	Frecuentes
Trastornos renales y urinarios	Dolor en una extremidad	Frecuentes
	Trastorno renal	Frecuentes
	Glomerulonefritis membranosa	Frecuencia no conocida
	Glomerulonefropatía	Frecuencia no conocida
Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales	Fallo renal	Frecuencia no conocida
	Oligohidramnios	Frecuencia no conocida
	Hipoplasia renal	Frecuencia no conocida

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



	Hipoplasia pulmonar	Frecuencia no conocida
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Inflamación de la mama /mastitis	Frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Astenia	Muy frecuentes
	Dolor torácico	Muy frecuentes
	Escalofrío	Muy frecuentes
	Fatiga	Muy frecuentes
	Síntomas gripales	Muy frecuentes
	Reacción relacionada con la infusión	Muy frecuentes
	Dolor	Muy frecuentes
	Pirexia	Muy frecuentes
	Inflamación de la mucosa	Muy frecuentes
	Edema periférico	Muy frecuentes
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Malestar	Frecuentes
	Edema	Frecuentes

* Indica reacciones adversas reportadas que han sido asociadas a un desenlace de muerte.

¹ Indica reacciones adversas reportadas que han sido en su mayoría asociadas con reacciones relacionadas con la infusión. Los porcentajes específicos para estas reacciones no están disponibles.

* Observado con la quimioterapia combinada seguida de antraciclinas y combinado con taxanos.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Disfunción cardíaca

La insuficiencia cardíaca congestiva (NYHA Clase II-IV) es una reacción adversa común a trastuzumab y se ha asociado a un desenlace de muerte (ver sección 4.4). Se han observado signos y síntomas de disfunción cardíaca tales como disnea, ortopnea, aumento de la tos, edema pulmonar, galope S3 o disminución de la fracción de eyección ventricular en los pacientes tratados con trastuzumab (ver sección 4.4).

En 3 ensayos clínicos pivotaes de trastuzumab adyuvante administrado en combinación con quimioterapia, la incidencia de disfunción cardíaca grado 3/4 (concretamente insuficiencia cardíaca congestiva sintomática) fue similar a la de los pacientes que recibieron quimioterapia sola (i.e. no recibieron trastuzumab) y en pacientes a los que se

Acta No. 09 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



les administró trastuzumab secuencialmente después de un taxano (0,3%- 0,4%). La tasa fue mayor en los pacientes a los que se les administró trastuzumab simultáneamente con un taxano (2,0%). En el tratamiento neoadyuvante, la experiencia de la administración simultánea de trastuzumab con esquemas de antraciclinas a dosis bajas es limitada (ver sección 4.4).

Cuando se administró trastuzumab tras terminar la quimioterapia adyuvante, se observó fallo cardíaco NYHA clase III-IV en un 0,6% de los pacientes en el grupo de un año después de una mediana de seguimiento de 12 meses. En el estudio BO16348, después de una mediana de seguimiento de 8 años, la incidencia de ICC grave (NYHA Clase III y IV) tras 1 año de tratamiento en el brazo de trastuzumab fue de 0,8%, y la tasa de disfunción ventricular izquierda asintomática y sintomática leve fue de 4,6%.

La reversibilidad de la ICC grave (definida como una secuencia de al menos dos valores consecutivos de FEVI $\geq$ 50% después de un evento) fue evidente para el 71,4% de los pacientes tratados con trastuzumab. La reversibilidad de la disfunción ventricular izquierda asintomática y sintomática leve se demostró para el 79,5% de las pacientes.

Aproximadamente un 17% de los eventos relacionados con disfunción cardíaca, ocurrieron después de terminar con trastuzumab.

En los ensayos pivotaes en metástasis de trastuzumab intravenoso, la incidencia de alteración cardíaca varió entre 9% y 12% cuando se dio en combinación con paclitaxel comparado con 1% a 4% para paclitaxel solo. En monoterapia, la incidencia fue 6% a 9%.

La tasa mayor de disfunción cardíaca se observó en los pacientes que estaban recibiendo trastuzumab simultáneamente con antraciclinas/ciclofosfamida (27%), y fue significativamente mayor que con antraciclinas/ciclofosfamida sola (7% a 10%). En un ensayo posterior con monitorización prospectiva de la función cardíaca, la incidencia de ICC sintomática fue de 2,2% en los pacientes que estaban recibiendo trastuzumab y docetaxel, comparado con 0% en los pacientes que recibían solo docetaxel.

La mayoría de los pacientes (79%) que desarrollaron disfunción cardíaca en estos ensayos experimentaron una mejoría después de recibir el estándar de tratamiento para la ICC.

Reacciones a la infusión, reacciones de tipo alérgico e hipersensibilidad

Se estima que aproximadamente el 40% de los pacientes tratados con trastuzumab presentarán alguna reacción relacionada con la infusión. Sin embargo, la mayoría de estas reacciones son de intensidad leve a moderada (sistema de graduación NCI-CTC) y tienden a ocurrir al inicio del tratamiento, i.e. en la primera, segunda o tercera infusión, reduciéndose su frecuencia en las infusiones posteriores.

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Estas reacciones incluyen escalofríos, fiebre, disnea, hipotensión, sibilancias, broncoespasmo, taquicardia, disminución de la saturación de oxígeno, dificultad respiratoria, rash, náuseas, vómitos y cefalea (ver sección 4.4). La tasa de reacciones relacionadas a la infusión de todos los niveles varía entre los ensayos dependiendo de la indicación, metodología de la recolección de datos y si trastuzumab fue administrado simultáneamente con quimioterapia o como monoterapia.

Las reacciones anafilácticas graves que requieren intervención inmediata adicional pueden ocurrir durante la primera o segunda infusión de trastuzumab (ver sección 4.4) y han sido asociadas con un desenlace de muerte. Se han observado reacciones anafilactoides en casos aislados.

Hematotoxicidad

Muy frecuentemente ocurre neutropenia febril, leucopenia, anemia, trombocitopenia y neutropenia. No se conoce la frecuencia de aparición de la hipoprotrombinemia. El riesgo de neutropenia puede verse ligeramente incrementado cuando trastuzumab se administra con docetaxel seguido de un tratamiento con antraciclina.

Reacciones pulmonares

Se producen reacciones adversas pulmonares graves con el uso de trastuzumab y se han asociado a un desenlace mortal.

Estas incluyen entre otras: infiltrados pulmonares, síndrome de dificultad respiratoria aguda, neumonía, neumonitis, derrame pleural, dificultad respiratoria, edema pulmonar agudo e insuficiencia respiratoria (ver sección 4.4).

Inmunogenicidad

En el estudio (BO22227) neoadyuvante-adyuvante del CMP, a una mediana de seguimiento superior a 70 meses, el 10,1% (30/296) de los pacientes tratados con trastuzumab intravenoso desarrollaron anticuerpos frente a trastuzumab. Se detectaron anticuerpos anti-trastuzumab neutralizantes en muestras posteriores a las iniciales en 2 de 30 pacientes del brazo de trastuzumab intravenoso.

No se conoce la relevancia clínica de estos anticuerpos. La presencia de anticuerpos anti-trastuzumab no tiene impacto en la farmacocinética, la eficacia (determinada por la respuesta patológica completa [pCR, por sus siglas en inglés] y la supervivencia libre de eventos [EFS, por sus siglas en inglés]) y la seguridad determinada por la aparición de reacciones relacionadas con la administración (RRAs) de trastuzumab intravenoso.

No hay datos disponibles de inmunogenicidad para trastuzumab en cáncer gástrico.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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

Interacciones:

No se han realizado estudios formales de interacciones de medicamentos. No se han observado interacciones clínicamente significativas entre trastuzumab y los medicamentos concomitantes usados en los ensayos clínicos.

La administración de docetaxel, carboplatino o anastrozol con trastuzumab no pareció afectar la farmacocinética de trastuzumab.

La exposición a paclitaxel y doxorubicina (y sus principales metabolitos 6- α hidroxil-paclitaxel, AP, y doxorubicinol, DOL) no se alteró por la presencia de trastuzumab.

Sin embargo, trastuzumab podría aumentar la exposición total de un metabolito de la doxorubicina, (7- deoxi-13 dihidro-doxorubicinona, D7D). La bioactividad de D7D y el impacto clínico del aumento de este metabolito no estaba claro. No se observó ningún efecto de doxorubicina y paclitaxel sobre la farmacocinética de trastuzumab.

Los resultados de un subestudio de la farmacocinética de capecitabina y cisplatino administrados con o sin trastuzumab sugirieron que la exposición a los metabolitos bioactivos de capecitabina (p. ej., 5-FU) no estaba afectada por la administración concomitante de cisplatino, ni por la administración concomitante de cisplatino más trastuzumab.

Sin embargo, la capecitabina por sí misma mostró concentraciones más altas y una semivida mayor cuando se combinaba con trastuzumab. Los datos también sugirieron que la farmacocinética de cisplatino no estaba afectada por el uso concomitante de capecitabina ni por el uso concomitante de capecitabina más trastuzumab.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Se debe evitar KANJINTI durante el embarazo a menos que el beneficio potencial para la madre supere el riesgo potencial para el feto. En el periodo poscomercialización se han notificado casos de retraso del crecimiento renal y/o insuficiencia renal en el feto, asociado con oligohidramnios, algunos asociados con hipoplasia pulmonar fetal mortal, en mujeres embarazadas en tratamiento con trastuzumab. Se debe advertir a las mujeres en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con KANJINTI y durante 7 meses después de finalizar el tratamiento. Si se produjera un embarazo, se debe advertir a la paciente, acerca de la posibilidad de daño fetal. Si se trata a una mujer

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



embarazada con KANJINTI, o si una paciente queda embarazada durante el tratamiento con KANJINTI o durante los 7 meses posteriores a la última dosis de KANJINTI, es recomendable realizar un seguimiento estrecho por un equipo multidisciplinario. No se conoce si trastuzumab puede afectar la capacidad reproductiva. No se ha evidenciado alguna alteración de la fertilidad o daño al feto en los estudios de reproducción en animales.

Lactancia

Se desconoce si trastuzumab se secreta en la leche humana.

Dado que la IgG1 humana se secreta en la leche humana, y el potencial de daño para el niño es desconocido, se debe evitar la lactancia durante el tratamiento con KANJINTI y durante los 7 meses después de la última dosis.

Fertilidad

No hay datos disponibles de la fertilidad. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas Trastuzumab puede tener una influencia menor sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas (ver sección 4.8). Se advertirá a los pacientes que sufran síntomas relacionados con la infusión (ver sección 4.4) que no deben conducir ni utilizar máquinas hasta que desaparezcan los síntomas.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Es obligatorio realizar el test para estudiar el HER2 antes de iniciar la terapia. El tratamiento con KANJINTI únicamente debe iniciarse por un especialista con experiencia en la administración de quimioterapia citotóxica (ver sección 4.4) y únicamente debe ser administrado por un profesional sanitario.

La formulación de KANJINTI intravenoso no está prevista para la administración subcutánea y se debe administrar solamente mediante infusión intravenosa.

Para evitar errores de medicación, es importante comprobar las etiquetas de los viales para asegurar que el medicamento que se está preparando y administrando es KANJINTI (trastuzumab) y no trastuzumab emtansina.

La dosis de inicio de KANJINTI se debe administrar como infusión intravenosa durante 90 minutos. No administrar como pulso o bolo intravenoso. La infusión intravenosa de KANJINTI debe ser administrada por un profesional sanitario entrenado en el manejo de anafilaxis y con un kit de emergencia disponible. Si la dosis de inicio es bien tolerada, las dosis siguientes pueden administrarse en infusión de 30 minutos.

Acta No. 09 de 2022 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se debe observar a los pacientes durante al menos seis horas desde el comienzo de la primera infusión y durante dos horas desde el comienzo de las siguientes infusiones, para detectar síntomas tales como fiebre y escalofríos u otros síntomas relacionados con la infusión (ver secciones 4.4 y 4.8). La interrupción de la infusión puede ayudar a controlar estos síntomas. Puede reanudarse la infusión cuando los síntomas disminuyan.

Cáncer de mama metastásico

Pauta semanal

Dosis de inicio: La dosis de inicio recomendada de KANJINTI es de 4 mg/kg de peso corporal administrada en una infusión IV durante 90 minutos.

Dosis de mantenimiento: La dosis IV semanal de mantenimiento recomendada de KANJINTI es de 2 mg/kg de peso corporal, comenzando una semana después de la dosis de inicio.

Pauta alternativa cada 3 semanas

La dosis IV de inicio recomendada es de 8 mg/kg de peso corporal. La dosis de mantenimiento recomendada es de 6 mg/kg de peso corporal administrada en infusión IV durante 90 minutos, cada tres semanas, comenzando tres semanas después de la dosis de inicio.

Administración en combinación con paclitaxel o docetaxel

En los estudios pivotaes de trastuzumab, el paclitaxel o el docetaxel fue administrado el día siguiente tras la dosis de inicio de trastuzumab (para información acerca de las dosis, ver la información para prescribir de paclitaxel o docetaxel) e inmediatamente tras las dosis siguientes de trastuzumab si la dosis precedente de trastuzumab fue bien tolerada.

Administración en combinación con un inhibidor de la aromatasa

En un estudio pivotal de trastuzumab, se administró trastuzumab junto con anastrozol desde el día 1. No hubo restricciones acerca de cómo administrar en el tiempo trastuzumab y anastrozol (para información acerca de la dosis, ver la información para prescribir de anastrozol o de otros inhibidores de la aromatasa).

Cáncer de mama precoz

Pauta semanal y cada 3 semanas

En la pauta cada tres semanas la dosis de inicio recomendada de KANJINTI es de 8 mg/kg de peso corporal. La dosis de mantenimiento recomendada de KANJINTI es de 6 mg/kg de peso corporal cada tres semanas, comenzando tres semanas después de la dosis de inicio.

En la pauta semanal se debe administrar una dosis (inicial de 4 mg/kg seguida de 2 mg/kg cada semana) de forma concomitante con paclitaxel tras quimioterapia con doxorubicina y ciclofosfamida.

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Cáncer gástrico avanzado

Pauta cada 3 semanas

La dosis de inicio recomendada es de 8 mg/kg de peso corporal. La dosis de mantenimiento recomendada es de 6 mg/kg de peso corporal cada tres semanas, comenzando tres semanas después de la dosis de inicio.

Duración del tratamiento

- Los pacientes con CMM deben ser tratados con KANJINTI hasta progresión de la enfermedad.
- Los pacientes con CMP deben ser tratados con KANJINTI durante 1 año o hasta recaída de la enfermedad, lo que ocurra primero; no se recomienda prolongar el tratamiento en CMP más de un año.
- Los pacientes con CGA deben ser tratados con KANJINTI hasta progresión de la enfermedad.

Dosis omitidas

Si al paciente no se le ha administrado alguna de las dosis de KANJINTI y ha transcurrido una semana o menos, debe administrársele tan pronto como sea posible la dosis habitual de mantenimiento (pauta semanal: 2 mg/kg; pauta cada 3 semanas: 6 mg/kg). No hay que esperar al siguiente ciclo planeado. Las dosis de mantenimiento posteriores (pauta semanal: 2 mg/kg; pauta cada 3 semanas: 6 mg/kg) se deben administrar 7 días o 21 días después, de acuerdo con la pauta semanal o con la pauta cada tres semanas, respectivamente.

Si al paciente no se le ha administrado alguna de las dosis de KANJINTI y ha transcurrido más de una semana, debe volver a administrársele la dosis inicial durante aproximadamente 90 minutos (pauta semanal: 4 mg/kg; pauta cada 3 semanas: 8 mg/kg) tan pronto como sea posible. Las dosis de mantenimiento posteriores de KANJINTI (pauta semanal:

2 mg/kg; pauta cada 3 semanas: 6 mg/kg respectivamente) se deben administrar 7 días o 21 días después, de acuerdo con la pauta semanal o con la pauta cada tres semanas, respectivamente.

Reducción de dosis

Durante los ensayos clínicos no se efectuó ninguna reducción de dosis de trastuzumab. Los pacientes pueden continuar la terapia durante los periodos reversibles de mielosupresión inducida por quimioterapéuticos, pero deben ser cuidadosamente monitorizados para detectar posibles complicaciones debidas a neutropenia durante estos periodos.

Se deben considerar las instrucciones específicas sobre la reducción o retrasos de la dosis de la quimioterapia.

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Si el porcentaje de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) desciende ≥ 10 puntos respecto al valor inicial y hasta por debajo del 50%, el tratamiento debe ser suspendido y repetir la evaluación de la FEVI después de aproximadamente 3 semanas. Si la FEVI no ha mejorado o ha disminuido más, o si se ha desarrollado insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) sintomática se debe considerar seriamente interrumpir el tratamiento con KANJINTI, a menos que los beneficios para un paciente concreto sean considerados mayores que los riesgos. Tales pacientes deben ser derivados para su evaluación y seguimiento por un cardiólogo.

Poblaciones especiales

No se han realizado estudios farmacocinéticos específicos en pacientes de edad avanzada ni en pacientes con insuficiencia renal o hepática. En un análisis farmacocinético de la población, la edad y la insuficiencia renal no afectaban la biodisponibilidad de trastuzumab.

Población pediátrica

No hay un uso relevante de trastuzumab en la población pediátrica. No se ha estudiado la seguridad y la eficacia de trastuzumab en la población pediátrica.

Precauciones especiales de conservación

Conservar en refrigeración (de 2°C a 8°C).

Para las condiciones de conservación tras la apertura del medicamento, ver sección 5.4.

Solución reconstituida

- Viales de 150 mg y 420 mg de un solo uso

Tras la reconstitución con agua estéril para inyección, la solución reconstituida es física y químicamente estable durante 48 horas de 2°C a 8°C. Cualquier resto de solución reconstituida debe ser descartado.

Las soluciones de KANJINTI para infusión intravenosa son física y químicamente estables en bolsas de cloruro de polivinilo, polietileno o polipropileno que contengan solución inyectable de 9 mg/mL (0,9%) de cloruro de sodio, durante 24 horas a temperatura no superior a 30°C.

Desde un punto de vista microbiológico, la solución reconstituida y la solución para infusión de KANJINTI deben ser empleadas inmediatamente. El producto no está diseñado para ser conservado tras la reconstitución y dilución a menos que estas tengan lugar en condiciones asépticas controladas y validadas. Si no se emplea inmediatamente, el tiempo de conservación en uso y las condiciones de dicha conservación serán responsabilidad del usuario.

La solución reconstituida no se debe congelar.

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Viales de 420 mg de varios usos

Después de la reconstitución con agua bacteriostática para inyección la solución reconstituida de KANJINTI 420 mg, es estable por 28 días si se almacena de 2°C a 8°C en un refrigerador. Luego de 28 días, toda solución reconstituida restante se debe descartar.

KANJINTI debe reconstituirse con agua estéril para inyección cuando vaya a administrarse a un paciente con hipersensibilidad conocida al alcohol bencílico. Si KANJINTI se reconstituye con agua estéril para inyección, sólo se debe usar una dosis por vial y la porción que no se haya utilizado deberá ser descartada.

Las soluciones de KANJINTI para infusión intravenosa son física y químicamente estables en bolsas de cloruro de polivinilo, polietileno o polipropileno que contengan solución inyectable de 9 mg/mL (0,9%) de cloruro de sodio, durante 24 horas a temperatura no superior a 30°C.

La solución reconstituida no se debe congelar.

Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones
Se deben emplear métodos asépticos adecuados.

Reconstitución

KANJINTI se debe manejar cuidadosamente durante la reconstitución. La producción de espuma excesiva durante la reconstitución o la agitación de la solución reconstituida puede causar problemas con la cantidad de KANJINTI que se pueda extraer del vial.

- Instrucciones para reconstitución del vial de 150 mg de un solo uso

Cada vial de KANJINTI se reconstituye con 7,2 mL de agua estéril para inyección (no suministrada). Esto produce una solución de 7,4 mL para uso en una dosis única que contiene alrededor de 21 mg/mL de trastuzumab, a un pH de aproximadamente 6,1. Se debe evitar el empleo de otros disolventes para reconstitución.

- Instrucciones para reconstitución del vial de 420 mg de un solo uso

Cada vial de KANJINTI se reconstituye con 20 mL de agua estéril para inyección (no suministrada). Esto produce una solución de 21 mL para uso en una dosis única que contiene alrededor de 21 mg/mL de trastuzumab, a un pH de aproximadamente 6,1. Se debe evitar el empleo de otros disolventes para reconstitución.

- Instrucciones para reconstitución del vial de 420 mg de varios usos

Cada vial de KANJINTI se reconstituye con 20 mL de agua bacteriostática para inyección que contiene alcohol bencílico al 1,1% (suministrada). Esto produce una solución de 21 mL para uso en una dosis múltiple que contiene alrededor de 21 mg/mL de trastuzumab, a un pH de aproximadamente 6,1. Se debe evitar el empleo de otros disolventes para

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



reconstitución, excepto agua estéril para inyección en pacientes con hipersensibilidad conocida al alcohol bencílico.

Instrucciones para reconstitución

1) Con una jeringa estéril, inyecte lentamente el volumen apropiado (como se indica abajo) de agua estéril para inyección (vial de un solo uso) o agua bacteriostática para inyección (vial de varios usos) en el vial que contiene KANJINTI liofilizado, dirigiendo el flujo hacia el liofilizado.

2) Mueva el vial en círculos con suavidad para ayudar la reconstitución. ¡NO LO AGITE!
La formación de una ligera espuma tras la reconstitución es usual. Deje el vial en reposo durante aproximadamente 5 minutos. KANJINTI reconstituido es una solución transparente de incolora a amarillo pálido y debe estar esencialmente exenta de partículas visibles.

Dilución de la solución reconstituida

Se determinará el volumen de solución requerida:

- con base en la dosis inicial de 4 mg de trastuzumab/kg de peso corporal o dosis semanales subsiguientes de 2 mg de trastuzumab/kg de peso corporal:

Volumen (mL) = Peso corporal (kg) x dosis (4 mg/kg dosis inicial o 2 mg/kg para dosis de mantenimiento) 21 (mg/mL, concentración de la solución reconstituida)

- con base en la dosis inicial de 8 mg de trastuzumab/kg de peso corporal o dosis cada 3 semanas de 6 mg de trastuzumab/kg de peso corporal:

Volumen (mL) = Peso corporal (kg) x dosis (8 mg/kg dosis inicial o 6 mg/kg para dosis de mantenimiento) 21 (mg/mL, concentración de la solución reconstituida)

La cantidad apropiada de solución se deberá extraer del vial y añadirse a una bolsa de infusión que contenga 250 mL de cloruro de sodio al 0,9%. No se deben emplear soluciones de glucosa (ver sección 5.2). La bolsa debe invertirse suavemente para mezclar la solución y evitar la formación de espuma.

Antes de su administración, los medicamentos parenterales deben ser inspeccionados visualmente para detectar partículas y decoloración. Se debe administrar la infusión inmediatamente después de haber sido preparada. Si la dilución es aséptica, puede conservarse 24 horas (no conservar por encima de 30°C).

La eliminación del medicamento no utilizado o materiales de desecho se realizará de acuerdo con la normativa local.

No se han observado incompatibilidades entre KANJINTI y bolsas de cloruro de polivinilo, polietileno o polipropileno.

Puede ser que no todas las presentaciones descritas sean comercializadas.

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021012367 emitido mediante Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB, numeral 3.2.5, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia

- Evaluación farmacológica
- Inserto Versión 1, de agosto de 2020 allegado mediante radicado No. 20201244655
- Información para prescribir Versión 1, de agosto de 2020 allegado mediante radicado No. 20201244655

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado en respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta No. 06 de 2021, numeral 3.2.5., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición:

Cada vial contiene 420 mg de Trastuzumab, anticuerpo monoclonal IgG1 humanizado producido por células de mamífero (Ovario de hámster chino) cultivadas en suspensión y purificadas por cromatografía de afinidad e intercambio iónico incluyendo inactivación viral específica y procedimientos de eliminación.

La solución reconstituida de KANJINTI contiene 21 mg/mL de trastuzumab.

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para solución para infusión.

Indicaciones:

a) Cáncer de mama

Cáncer de mama metastásico (CMM)

KANJINTI está indicado para el tratamiento de pacientes con CMM con sobreexpresión de HER2:

- en monoterapia en los que hayan recibido previamente uno o más regímenes de quimioterapia contra su enfermedad metastásica;
- en politerapia con paclitaxel o docetaxel en los que no hayan recibido previamente quimioterapia contra su enfermedad metastásica;

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- en politerapia con un inhibidor de la aromatasas en los que presenten CMM con positividad de receptores hormonales.

Cáncer de mama precoz (CMP)

KANJINTI está indicado para el tratamiento del cáncer de mama precoz (incipiente) **HER2- positivo:**

- tras cirugía, quimioterapia (neoadyuvante o adyuvante) y radioterapia (si procede);
- tras quimioterapia adyuvante con doxorubicina y ciclofosfamida, en combinación con paclitaxel o docetaxel;
- en combinación con quimioterapia adyuvante consistente en docetaxel y carboplatino;
- en combinación con quimioterapia neoadyuvante seguida de **KANJINTI** adyuvante en el cáncer de mama localmente avanzado (incluido el cáncer inflamatorio) o tumores > 2 cm de diámetro.

b) Cáncer gástrico avanzado (CGA)

KANJINTI en combinación con capecitabina o 5-fluorouracilo IV y un derivado del platino está indicado como tratamiento de pacientes con adenocarcinoma del estómago o de la unión gastroesofágica **HER2positivo** que no hayan recibido previamente tratamiento anticanceroso de su enfermedad metastásica.

Contraindicaciones:

KANJINTI está contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a trastuzumab o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

El tratamiento con **KANJINTI** debe iniciarse únicamente bajo la supervisión de un médico especializado en el tratamiento de pacientes oncológicos.

Reacciones relacionadas con la infusión o la administración

Tras la administración de trastuzumab se han observado reacciones relacionadas con la infusión (RRIs) y reacciones relacionadas con la administración (RRAs). Es posible que, desde el punto de vista clínico, resulte difícil distinguir las RRIs y las RRAs de las reacciones de hipersensibilidad. La premedicación puede reducir el riesgo de las RRIs y de RRAs.

Entre las RRIs y las RRAs graves que se han notificado con la administración de trastuzumab se encuentran las siguientes: disnea, hipotensión, sibilancias,

Acta No. 09 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



broncospasmo, taquicardia, saturación de oxígeno reducida y dificultad respiratoria, taquiarritmia supraventricular y urticaria.

Se debe vigilar a los pacientes para detectar posibles RRI y RRAs. La interrupción de la infusión IV puede ayudar a controlar dichos síntomas; la infusión se puede reanudar cuando remitan los síntomas. Estos síntomas pueden tratarse con un analgésico y antipirético, como la meperidina (petidina) o paracetamol, o con un antihistamínico, como la difenhidramina. Las reacciones graves se han tratado satisfactoriamente con medidas de apoyo, como la administración de oxígeno, agonistas adrenérgicos β y corticosteroides. En raras ocasiones, estas reacciones han tenido un desenlace mortal. Los pacientes que padecen disnea en reposo debido al cáncer avanzado o a enfermedades concomitantes pueden tener mayor riesgo de sufrir una reacción mortal a la infusión. Por ello hay que tratar a estos pacientes con extrema precaución, sopesando en cada caso los riesgos y los posibles beneficios.

Reacciones pulmonares:

Se han descrito eventos pulmonares graves con el uso de trastuzumab por vía IV después de la comercialización. Estos eventos a veces tienen un desenlace mortal y pueden formar

parte de una RRI o ser una reacción retardada. Asimismo, se han referido casos de neumopatía intersticial, como infiltrados pulmonares, síndrome de dificultad respiratoria aguda, neumonía, neumonitis, derrame pleural, dificultad respiratoria, edema pulmonar agudo e insuficiencia respiratoria.

Entre los factores de riesgo asociados a la neumopatía intersticial se encuentran la administración previa o concomitante de otras terapias antineoplásicas asociadas a la neumopatía intersticial, como los taxanos, la gemcitabina, la vinorelbina y la radioterapia. Los pacientes con disnea en reposo debida a complicaciones del cáncer avanzado o a enfermedades concomitantes pueden tener mayor riesgo de eventos pulmonares. Por consiguiente, no se debe administrar KANJINTI a estos pacientes.

Disfunción cardíaca:

Consideraciones generales

Los pacientes tratados con trastuzumab pueden tener mayor riesgo de sufrir una insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) (clase II-IV de la clasificación de la New York Heart Association [NYHA]) o una disfunción cardíaca asintomática. Estos eventos se han observado en pacientes tratados con trastuzumab en monoterapia o en combinación con taxanos después de una quimioterapia que contenía antraciclinas (doxorubicina o epirubicina). Su intensidad puede ser moderada o grave, y se ha asociado con el fallecimiento. Además, se debe tener especial precaución al tratar a pacientes con riesgo cardíaco elevado (por ejemplo: pacientes con hipertensión

Acta No. 09 de 2022 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



arterial, arteriopatía coronaria documentada, insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), disfunción diastólica, edad avanzada).

Las simulaciones del modelo farmacocinético (FC) poblacional indican que trastuzumab puede persistir en la circulación hasta 7 meses después de suspender el tratamiento con KANJINTI.

Los pacientes que reciben antraciclinas tras interrumpir el tratamiento con KANJINTI posiblemente tienen también un mayor riesgo de disfunción cardíaca. En la medida de lo posible, los médicos evitarán la terapia con antraciclinas hasta 7 meses después de concluida la administración de KANJINTI.

Si se utilizan antraciclinas, se controlará estrechamente la función cardíaca del paciente.

Los pacientes aptos para el tratamiento con KANJINTI, sobre todo los que hayan recibido previamente alguna antraciclina, deben someterse a una evaluación cardíaca inicial que comprenda la anamnesis y la exploración física, electrocardiograma (ECG), ecocardiograma o ventriculografía isotópica (MUGA). El seguimiento clínico puede facilitar la identificación de los pacientes que desarrollen una disfunción cardíaca, incluidos los signos y síntomas de ICC. La evaluación del estado cardíaco, tal como se realiza antes de comenzar el tratamiento, se repetirá cada 3 meses durante el mismo y cada 6 meses tras su finalización, hasta que hayan transcurrido 24 meses desde la última administración de KANJINTI.

Si el porcentaje de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) cae 10 puntos respecto al valor inicial o hasta un valor < 50%, se suspenderá la administración de KANJINTI y se repetirá la evaluación de la FEVI en un plazo de 3 semanas aproximadamente. Si la FEVI no mejora o incluso empeora, o si el paciente ha presentado una ICC importante desde el punto de vista clínico, se planteará decididamente la suspensión de KANJINTI, a no ser que se considere que los beneficios superan a los riesgos en el paciente afectado.

Se debe controlar con mayor frecuencia (por ejemplo, cada 6- 8 semanas) a los pacientes que presenten una disfunción cardíaca asintomática. Si muestran una reducción mantenida de la función ventricular izquierda pero siguen estando asintomáticos, el médico debe plantearse la posibilidad de suspender el tratamiento si no se evidencia ningún beneficio clínico con KANJINTI.

No se ha estudiado prospectivamente la seguridad de la reanudación o la continuación del tratamiento con trastuzumab en pacientes que hayan sufrido una disfunción cardíaca. Si durante el tratamiento con KANJINTI desarrolla el paciente una insuficiencia cardíaca sintomática, se debe administrar el tratamiento habitual para esta afección. En los ensayos clínicos fundamentales, la mayoría de los pacientes con insuficiencia cardíaca o disfunción cardíaca asintomática mejoraron con el tratamiento habitual de la insuficiencia cardíaca, consistente en un inhibidor

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) o un bloqueante de los receptores de la angiotensina y un bloqueante adrenérgico β .

La mayoría de los pacientes con síntomas cardíacos que mostraban signos del beneficio clínico de trastuzumab prosiguieron el tratamiento sin sufrir nuevos eventos cardíacos clínicos.

Cáncer de mama metastásico (CMM)

No debe administrarse concomitantemente KANJINTI y antraciclinas en el tratamiento del CMM.

Cáncer de mama precoz (CMP)

En las pacientes con CMP, la evaluación del estado cardíaco, tal como se realiza antes de comenzar el tratamiento, se repetirá cada 3 meses durante el mismo y cada 6 meses tras su conclusión, hasta que hayan transcurrido 24 meses desde la última administración de KANJINTI. Se recomienda prolongar la vigilancia de las pacientes que reciban quimioterapia con antraciclinas, evaluando su estado una vez al año hasta que hayan transcurrido 5 años desde la última administración de KANJINTI, o durante más tiempo si se observa un descenso continuo de la FEVI.

Se excluyó de los estudios clínicos con trastuzumab como tratamiento adyuvante del cáncer de mama a las pacientes con antecedentes de infarto de miocardio, angina de pecho que requiriese medicación, insuficiencia cardíaca congestiva (clase II-IV según la clasificación de la NYHA) o antecedentes de esta afección, otras miocardiopatías, arritmia cardíaca que precisara medicación, valvulopatía cardíaca clínicamente significativa, hipertensión arterial mal controlada (podían participar las pacientes con hipertensión arterial controlada con la medicación habitual) o derrame pericárdico con efectos hemodinámicos.

Tratamiento adyuvante

KANJINTI y las antraciclinas no deben administrarse concomitantemente en el tratamiento adyuvante. En pacientes con CMP se observó un aumento de la incidencia de episodios cardíacos sintomáticos y asintomáticos cuando trastuzumab IV se administró después de la quimioterapia con antraciclinas, en comparación con la administración con un régimen sin antraciclinas, como el docetaxel y el carboplatino.

La incidencia fue más pronunciada cuando trastuzumab se administró concomitantemente con taxanos que cuando se administró de forma secuencial con taxanos.

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Independientemente del régimen utilizado, la mayoría de los eventos cardíacos sintomáticos tuvieron lugar en los 18 primeros meses.

Los factores de riesgo de eventos cardíacos identificados en cuatro estudios a gran escala del uso en el tratamiento adyuvante fueron los siguientes: edad avanzada (> 50 años), FEVI inicial baja y en descenso (< 55%), FEVI baja antes o después de iniciar el tratamiento con paclitaxel, el tratamiento con trastuzumab y uso previo o concomitante de antihipertensores. En pacientes que recibieron trastuzumab tras concluir la quimioterapia adyuvante, el riesgo de disfunción cardíaca se asoció a una elevada dosis acumulada de antraciclinas administrada antes de comenzar el tratamiento con trastuzumab y a un índice de masa corporal (IMC) alto (IMC > 25 kg/m²).

Tratamiento neoadyuvante-adyuvante

En pacientes con CMP aptas para recibir tratamiento neoadyuvante-adyuvante se usará KANJINTI junto con antraciclinas con precaución, y siempre y cuando no hayan recibido quimioterapia previamente. La dosis acumulada máxima de los regímenes terapéuticos con antraciclinas en dosis bajas no debe sobrepasar los 180 mg/m² (doxorubicina) o 360 mg/m² (epirubicina).

Si la paciente ha recibido concomitantemente antraciclinas en dosis bajas y KANJINTI como tratamiento neoadyuvante, no se debe administrar ninguna quimioterapia antineoplásica adicional después de la cirugía.

La experiencia clínica en el tratamiento neoadyuvante-adyuvante es limitada en pacientes mayores de 65 años.

Alcohol bencílico

El alcohol bencílico, utilizado como conservante en el agua bacteriostática para inyectables de los viales multidosis de 420 mg, se ha asociado con toxicidad en recién nacidos y niños de hasta 3 años. Cuando se vaya a administrar KANJINTI a un paciente con hipersensibilidad conocida al alcohol bencílico, se debe reconstituir con agua para inyectables y utilizar una sola dosis por vial de KANJINTI. Se desechará el contenido que no se haya utilizado.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Entre las reacciones adversas más graves y/o frecuentes comunicadas hasta la fecha con el uso de trastuzumab se encuentran disfunción cardíaca, reacciones relacionadas con la infusión, hematotoxicidad (en particular neutropenia), infecciones y eventos adversos pulmonares.

Acta No. 09 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Tabla de reacciones adversas

En esta sección, se definen las siguientes categorías de frecuencia: 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). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se

presentan en orden decreciente de gravedad.

En la Tabla 1 se presentan las reacciones adversas notificadas en relación con el uso de trastuzumab intravenoso, solo o en combinación con quimioterapia, en ensayos clínicos pivotaes y en la fase de poscomercialización.

Todos los términos incluidos se basan en los porcentajes más altos observados en los ensayos clínicos pivotaes.

Tabla 1: Reacciones Adversas Notificadas con Trastuzumab Intravenoso en Monoterapia o en Combinación con Quimioterapia en los Ensayos Clínicos Pivotaes y en la Poscomercialización



Sistema de clasificación de órganos	Reacción adversa	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Infección	Muy frecuentes
	Nasofaringitis	Muy frecuentes
	Sepsis neutropénica	Frecuentes
	Cistitis	Frecuentes
	Herpes zoster	Frecuentes
	Gripe	Frecuentes
	Sinusitis	Frecuentes
	Infección cutánea	Frecuentes
	Rinitis	Frecuentes
	Infección del tracto respiratorio superior	Frecuentes
	Infección del tracto	Frecuentes
	Erisipela	Frecuentes
	Celulitis	Frecuentes
	Faringitis	Frecuentes
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. Quistes y pólipos)	Sepsis	Poco frecuentes
	Progresión de la neoplasia maligna	Frecuencia no conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Progresión de la neoplasia	Frecuencia no conocida
	Neutropenia febril	Muy frecuentes
	Anemia	Muy frecuentes
	Neutropenia	Muy frecuentes
	Disminución del recuento de células blancas/Leucopenia	Muy frecuentes
	Trombocitopenia	Muy frecuentes
	Hipoprotrombinemia	Frecuencia no conocida
	Trombocitopenia inmune	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad	Frecuentes
	*Reacción anafiláctica	Frecuencia no conocida
	*Shock anafiláctico	Frecuencia no conocida

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Disminución de peso/Pérdida de peso	Muy frecuentes
	Anorexia	Muy frecuentes
	Hipercalcemia	Frecuencia no conocida
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	Muy frecuentes
	Ansiedad	Frecuentes
	Depresión	Frecuentes
	Alteración del	Frecuentes
Trastornos del sistema nervioso	¹ Temblor	Muy frecuentes
	Vértigo	Muy frecuentes
	Cefalea	Muy frecuentes
	Parestesia	Muy frecuentes
	Disgeusia	Muy frecuentes
	Neuropatía periférica	Frecuentes
	Hipertonía	Frecuentes
	Somnolencia	Frecuentes
	Ataxia	Frecuentes
	Paresia	Raras
Trastornos oculares	Edema cerebral	Frecuencia no conocida
	Conjuntivitis	Muy frecuentes
	Aumento del lagrimeo	Muy frecuentes
	Sequedad ocular	Frecuentes
	Papiloedema	Frecuencia no conocida
Trastornos del oído y del laberinto	Hemorragia retinal	Frecuencia no conocida
	Sordera	Poco frecuentes
Trastornos cardíacos	¹ Disminución de la presión sanguínea	Muy frecuentes
	¹ Aumento de la presión sanguínea	Muy frecuentes
	¹ Latido irregular del corazón	Muy frecuentes
	¹ Palpitaciones	Muy frecuentes
	¹ Aleteo cardíaco	Muy frecuentes
	Disminución de la fracción de eyección*	Muy frecuentes
	*Falla cardíaca (congestiva)	Frecuentes
	**Taquiarritmia supraventricular	Frecuentes
	Cardiomiopatía	Frecuentes
	Derrame pericárdico	Poco frecuentes
	Shock cardiogénico	Frecuencia no conocida
	Pericarditis	Frecuencia no conocida

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121
www.invima.gov.co





MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

	Bradicardia	Frecuencia no conocida
	Ritmo de galope	Frecuencia no conocida
Trastornos vasculares	Sofocos	Muy frecuentes
	*Hipotensión	Frecuentes
	Vasodilatación	Frecuentes
	*Sibilancia	Muy frecuentes
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	*Disnea	Muy frecuentes
	Tos	Muy frecuentes
	Epistaxis	Muy frecuentes
	Rinorrea	Muy frecuentes
	*Neumonía	Frecuentes
	Asma	Frecuentes
	Alteración pulmonar	Frecuentes
	*Derrame pleural	Frecuentes
	Neumonitis	Raras
	*Fibrosis pulmonar	Frecuencia no conocida
	*Dificultad respiratoria	Frecuencia no conocida
	*Fallo respiratorio	Frecuencia no conocida
	*Infiltración pulmonar	Frecuencia no conocida
	*Edema pulmonar agudo	Frecuencia no conocida
	*Síndrome de dificultad respiratoria	Frecuencia no conocida
	*Broncoespasmo	Frecuencia no conocida
	*Hipoxia	Frecuencia no conocida
	*Descenso en la saturación de oxígeno	Frecuencia no conocida
	Edema laríngeo	Frecuencia no conocida
	Ortopnea	Frecuencia no conocida
	Edema pulmonar	Frecuencia no conocida
	Enfermedad pulmonar intersticial	Frecuencia no conocida
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Muy frecuentes
	Vómitos	Muy frecuentes
	Náuseas	Muy frecuentes
	*Inflamación labial	Muy frecuentes
	Dolor abdominal	Muy frecuentes
	Dispepsia	Muy frecuentes
	Estreñimiento	Muy frecuentes
	Estomatitis	Muy frecuentes
	Hemorroides	Frecuentes
	Xerostomía	Frecuentes

Acta No. 09 de 2022 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121
www.invima.gov.co





MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Trastornos hepatobiliares	Lesión traumática hepatocelular	Frecuentes
	Hepatitis	Frecuentes
	Dolor a la palpación del hígado	Frecuentes
	Ictericia	Raras
	Fallo hepático	Frecuencia no conocida
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Eritema	Muy frecuentes
	Rash	Muy frecuentes
	¹ Inflamación facial	Muy frecuentes
	Alopecia	Muy frecuentes
	Alteración de las uñas	Muy frecuentes
	Síndrome de eritrodismestesia palmoplantar	Muy frecuentes
	Acné	Frecuentes
	Xerodermia	Frecuentes
	Equimosis	Frecuentes
	Hiperhidrosis	Frecuentes
	Erupción maculopapular	Frecuentes
	Prurito	Frecuentes
	Onicoclasia	Frecuentes
	Dermatitis	Frecuentes
	Urticaria	Poco frecuentes
	Angioedema	Frecuencia no conocida
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia	Muy frecuentes
	¹ Tensión muscular	Muy frecuentes
	Mialgia	Muy frecuentes
	Artritis	Frecuentes
	Dolor de espalda	Frecuentes
	Dolor óseo	Frecuentes
	Espasmos musculares	Frecuentes
	Dolor de cuello	Frecuentes
Trastornos renales y urinarios	Dolor en una extremidad	Frecuentes
	Trastorno renal	Frecuentes
	Glomerulonefritis membranosa	Frecuencia no conocida
	Glomerulonefropatía	Frecuencia no conocida
Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales	Fallo renal	Frecuencia no conocida
	Oligohidramnios	Frecuencia no conocida
	Hipoplasia renal	Frecuencia no conocida

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



	Hipoplasia pulmonar	Frecuencia no conocida
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Inflamación de la mama /mastitis	Frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Astenia	Muy frecuentes
	Dolor torácico	Muy frecuentes
	Escalofrío	Muy frecuentes
	Fatiga	Muy frecuentes
	Síntomas gripales	Muy frecuentes
	Reacción relacionada con la infusión	Muy frecuentes
	Dolor	Muy frecuentes
	Pirexia	Muy frecuentes
	Inflamación de la mucosa	Muy frecuentes
	Edema periférico	Muy frecuentes
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Malestar	Frecuentes
	Edema	Frecuentes
	Contusión	Frecuentes

* Indica reacciones adversas reportadas que han sido asociadas a un desenlace de muerte.

¹ Indica reacciones adversas reportadas que han sido en su mayoría asociadas con reacciones relacionadas con la infusión. Los porcentajes específicos para estas reacciones no están disponibles.

* Observado con la quimioterapia combinada seguida de antraciclinas y combinado con taxanos.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Disfunción cardíaca

La insuficiencia cardíaca congestiva (NYHA Clase II-IV) es una reacción adversa común a trastuzumab y se ha asociado a un desenlace de muerte (ver sección 4.4). Se han observado signos y síntomas de disfunción cardíaca tales como disnea, ortopnea, aumento de la tos, edema pulmonar, galope S3 o disminución de la fracción de eyección ventricular en los pacientes tratados con trastuzumab (ver sección 4.4).

En 3 ensayos clínicos pivotaes de trastuzumab adyuvante administrado en combinación con quimioterapia, la incidencia de disfunción cardíaca grado 3/4 (concretamente insuficiencia cardíaca congestiva sintomática) fue similar a la de los pacientes que recibieron quimioterapia sola (i.e. no recibieron trastuzumab) y en

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



pacientes a los que se les administró trastuzumab secuencialmente después de un taxano (0,3%- 0,4%). La tasa fue mayor en los pacientes a los que se les administró trastuzumab simultáneamente con un taxano (2,0%). En el tratamiento neoadyuvante, la experiencia de la administración simultánea de trastuzumab con esquemas de antraciclinas a dosis bajas es limitada (ver sección 4.4).

Cuando se administró trastuzumab tras terminar la quimioterapia adyuvante, se observó fallo cardíaco NYHA clase III-IV en un 0,6% de los pacientes en el grupo de un año después de una mediana de seguimiento de 12 meses. En el estudio BO16348, después de una mediana de seguimiento de 8 años, la incidencia de ICC grave (NYHA Clase III y IV) tras 1 año de tratamiento en el brazo de trastuzumab fue de 0,8%, y la tasa de disfunción ventricular izquierda asintomática y sintomática leve fue de 4,6%.

La reversibilidad de la ICC grave (definida como una secuencia de al menos dos valores consecutivos de FEVI $\geq$ 50% después de un evento) fue evidente para el 71,4% de los pacientes tratados con trastuzumab. La reversibilidad de la disfunción ventricular izquierda asintomática y sintomática leve se demostró para el 79,5% de las pacientes.

Aproximadamente un 17% de los eventos relacionados con disfunción cardíaca, ocurrieron después de terminar con trastuzumab.

En los ensayos pivotaes en metástasis de trastuzumab intravenoso, la incidencia de alteración cardíaca varió entre 9% y 12% cuando se dio en combinación con paclitaxel comparado con 1% a 4% para paclitaxel solo. En monoterapia, la incidencia fue 6% a 9%.

La tasa mayor de disfunción cardíaca se observó en los pacientes que estaban recibiendo trastuzumab simultáneamente con antraciclinas/ciclofosfamida (27%), y fue significativamente mayor que con antraciclinas/ciclofosfamida sola (7% a 10%). En un ensayo posterior con monitorización prospectiva de la función cardíaca, la incidencia de ICC sintomática fue de 2,2% en los pacientes que estaban recibiendo trastuzumab y docetaxel, comparado con 0% en los pacientes que recibían solo docetaxel.

La mayoría de los pacientes (79%) que desarrollaron disfunción cardíaca en estos ensayos experimentaron una mejoría después de recibir el estándar de tratamiento para la ICC.

Reacciones a la infusión, reacciones de tipo alérgico e hipersensibilidad

Se estima que aproximadamente el 40% de los pacientes tratados con trastuzumab presentarán alguna reacción relacionada con la infusión. Sin embargo, la mayoría de estas

Acta No. 09 de 2022 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



reacciones son de intensidad leve a moderada (sistema de graduación NCI-CTC) y tienden a ocurrir al inicio del tratamiento, i.e. en la primera, segunda o tercera infusión, reduciéndose su frecuencia en las infusiones posteriores.

Estas reacciones incluyen escalofríos, fiebre, disnea, hipotensión, sibilancias, broncoespasmo, taquicardia, disminución de la saturación de oxígeno, dificultad respiratoria, rash, náuseas, vómitos y cefalea (ver sección 4.4). La tasa de reacciones relacionadas a la infusión de todos los niveles varía entre los ensayos dependiendo de la indicación, metodología de la recolección de datos y si trastuzumab fue administrado simultáneamente con quimioterapia o como monoterapia.

Las reacciones anafilácticas graves que requieren intervención inmediata adicional pueden ocurrir durante la primera o segunda infusión de trastuzumab (ver sección 4.4) y han sido asociadas con un desenlace de muerte. Se han observado reacciones anafilactoides en casos aislados.

Hematotoxicidad

Muy frecuentemente ocurre neutropenia febril, leucopenia, anemia, trombocitopenia y neutropenia. No se conoce la frecuencia de aparición de la hipoprotrombinemia. El riesgo de neutropenia puede verse ligeramente incrementado cuando trastuzumab se administra con docetaxel seguido de un tratamiento con antraciclina.

Reacciones pulmonares

Se producen reacciones adversas pulmonares graves con el uso de trastuzumab y se han asociado a un desenlace mortal.

Estas incluyen entre otras: infiltrados pulmonares, síndrome de dificultad respiratoria aguda, neumonía, neumonitis, derrame pleural, dificultad respiratoria, edema pulmonar agudo e insuficiencia respiratoria (ver sección 4.4).

Inmunogenicidad

En el estudio (BO22227) neoadyuvante-adyuvante del CMP, a una mediana de seguimiento superior a 70 meses, el 10,1% (30/296) de los pacientes tratados con trastuzumab intravenoso desarrollaron anticuerpos frente a trastuzumab. Se detectaron anticuerpos anti-trastuzumab neutralizantes en muestras posteriores a las iniciales en 2 de 30 pacientes del brazo de trastuzumab intravenoso.

No se conoce la relevancia clínica de estos anticuerpos. La presencia de anticuerpos anti-trastuzumab no tiene impacto en la farmacocinética, la eficacia (determinada por la respuesta patológica completa [pCR, por sus siglas en inglés] y la supervivencia libre de eventos [EFS, por sus siglas en inglés]) y la seguridad determinada por la aparición de reacciones relacionadas con la administración (RRAs) de trastuzumab intravenoso.

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



No hay datos disponibles de inmunogenicidad para trastuzumab en cáncer gástrico.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

Interacciones:

No se han realizado estudios formales de interacciones de medicamentos. No se han observado interacciones clínicamente significativas entre trastuzumab y los medicamentos concomitantes usados en los ensayos clínicos.

La administración de docetaxel, carboplatino o anastrozol con trastuzumab no pareció afectar la farmacocinética de trastuzumab.

La exposición a paclitaxel y doxorubicina (y sus principales metabolitos 6- α hidroxil-paclitaxel, AP, y doxorubicinol, DOL) no se alteró por la presencia de trastuzumab.

Sin embargo, trastuzumab podría aumentar la exposición total de un metabolito de la doxorubicina, (7- deoxi-13 dihidro-doxorubicinona, D7D). La bioactividad de D7D y el impacto clínico del aumento de este metabolito no estaba claro. No se observó ningún efecto de doxorubicina y paclitaxel sobre la farmacocinética de trastuzumab.

Los resultados de un subestudio de la farmacocinética de capecitabina y cisplatino administrados con o sin trastuzumab sugirieron que la exposición a los metabolitos bioactivos de capecitabina (p. ej., 5-FU) no estaba afectada por la administración concomitante de cisplatino, ni por la administración concomitante de cisplatino más trastuzumab.

Sin embargo, la capecitabina por sí misma mostró concentraciones más altas y una semivida mayor cuando se combinaba con trastuzumab. Los datos también sugirieron que la farmacocinética de cisplatino no estaba afectada por el uso concomitante de capecitabina ni por el uso concomitante de capecitabina más trastuzumab.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Se debe evitar KANJINTI durante el embarazo a menos que el beneficio potencial para la madre supere el riesgo potencial para el feto. En el periodo poscomercialización se han notificado casos de retraso del crecimiento renal y/o insuficiencia renal en el

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



feto, asociado con oligohidramnios, algunos asociados con hipoplasia pulmonar fetal mortal, en mujeres embarazadas en tratamiento con trastuzumab. Se debe advertir a las mujeres en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con KANJINTI y durante 7 meses después de finalizar el tratamiento. Si se produjera un embarazo, se debe advertir a la paciente, acerca de la posibilidad de daño fetal. Si se trata a una mujer embarazada con KANJINTI, o si una paciente queda embarazada durante el tratamiento con KANJINTI o durante los 7 meses posteriores a la última dosis de KANJINTI, es recomendable realizar un seguimiento estrecho por un equipo multidisciplinario. No se conoce si trastuzumab puede afectar la capacidad reproductiva. No se ha evidenciado alguna alteración de la fertilidad o daño al feto en los estudios de reproducción en animales.

Lactancia

Se desconoce si trastuzumab se secreta en la leche humana.

Dado que la IgG1 humana se secreta en la leche humana, y el potencial de daño para el niño es desconocido, se debe evitar la lactancia durante el tratamiento con KANJINTI y durante los 7 meses después de la última dosis.

Fertilidad

No hay datos disponibles de la fertilidad. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas Trastuzumab puede tener una influencia menor sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas (ver sección 4.8). Se advertirá a los pacientes que sufran síntomas relacionados con la infusión (ver sección 4.4) que no deben conducir ni utilizar máquinas hasta que desaparezcan los síntomas.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Es obligatorio realizar el test para estudiar el HER2 antes de iniciar la terapia. El tratamiento con KANJINTI únicamente debe iniciarse por un especialista con experiencia en la administración de quimioterapia citotóxica (ver sección 4.4) y únicamente debe ser administrado por un profesional sanitario.

La formulación de KANJINTI intravenoso no está prevista para la administración subcutánea y se debe administrar solamente mediante infusión intravenosa.

Para evitar errores de medicación, es importante comprobar las etiquetas de los viales para asegurar que el medicamento que se está preparando y administrando es KANJINTI (trastuzumab) y no trastuzumab emtansina.

Acta No. 09 de 2022 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La dosis de inicio de KANJINTI se debe administrar como infusión intravenosa durante 90 minutos. No administrar como pulso o bolo intravenoso. La infusión intravenosa de KANJINTI debe ser administrada por un profesional sanitario entrenado en el manejo de anafilaxis y con un kit de emergencia disponible. Si la dosis de inicio es bien tolerada, las dosis siguientes pueden administrarse en infusión de 30 minutos.

Se debe observar a los pacientes durante al menos seis horas desde el comienzo de la primera infusión y durante dos horas desde el comienzo de las siguientes infusiones, para detectar síntomas tales como fiebre y escalofríos u otros síntomas relacionados con la infusión (ver secciones 4.4 y 4.8). La interrupción de la infusión puede ayudar a controlar estos síntomas. Puede reanudarse la infusión cuando los síntomas disminuyan.

Cáncer de mama metastásico

Pauta semanal

Dosis de inicio: La dosis de inicio recomendada de KANJINTI es de 4 mg/kg de peso corporal administrada en una infusión IV durante 90 minutos.

Dosis de mantenimiento: La dosis IV semanal de mantenimiento recomendada de KANJINTI es de 2 mg/kg de peso corporal, comenzando una semana después de la dosis de inicio.

Pauta alternativa cada 3 semanas

La dosis IV de inicio recomendada es de 8 mg/kg de peso corporal. La dosis de mantenimiento recomendada es de 6 mg/kg de peso corporal administrada en infusión IV durante 90 minutos, cada tres semanas, comenzando tres semanas después de la dosis de inicio.

Administración en combinación con paclitaxel o docetaxel

En los estudios pivotaes de trastuzumab, el paclitaxel o el docetaxel fue administrado el día siguiente tras la dosis de inicio de trastuzumab (para información acerca de las dosis, ver la información para prescribir de paclitaxel o docetaxel) e inmediatamente tras las dosis siguientes de trastuzumab si la dosis precedente de trastuzumab fue bien tolerada.

Administración en combinación con un inhibidor de la aromatasas

En un estudio pivotal de trastuzumab, se administró trastuzumab junto con anastrozol desde el día 1. No hubo restricciones acerca de cómo administrar en el tiempo trastuzumab y anastrozol (para información acerca de la dosis, ver la información para prescribir de anastrozol o de otros inhibidores de la aromatasas).

Cáncer de mama precoz

Acta No. 09 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Pauta semanal y cada 3 semanas

En la pauta cada tres semanas la dosis de inicio recomendada de KANJINTI es de 8 mg/kg de peso corporal. La dosis de mantenimiento recomendada de KANJINTI es de 6 mg/kg de peso corporal cada tres semanas, comenzando tres semanas después de la dosis de inicio.

En la pauta semanal se debe administrar una dosis (inicial de 4 mg/kg seguida de 2 mg/kg cada semana) de forma concomitante con paclitaxel tras quimioterapia con doxorubicina y ciclofosfamida.

Cáncer gástrico avanzado

Pauta cada 3 semanas

La dosis de inicio recomendada es de 8 mg/kg de peso corporal. La dosis de mantenimiento recomendada es de 6 mg/kg de peso corporal cada tres semanas, comenzando tres semanas después de la dosis de inicio.

Duración del tratamiento

- Los pacientes con CMM deben ser tratados con KANJINTI hasta progresión de la enfermedad.
- Los pacientes con CMP deben ser tratados con KANJINTI durante 1 año o hasta recaída de la enfermedad, lo que ocurra primero; no se recomienda prolongar el tratamiento en CMP más de un año.
- Los pacientes con CGA deben ser tratados con KANJINTI hasta progresión de la enfermedad.

Dosis omitidas

Si al paciente no se le ha administrado alguna de las dosis de KANJINTI y ha transcurrido una semana o menos, debe administrársele tan pronto como sea posible la dosis habitual de mantenimiento (pauta semanal: 2 mg/kg; pauta cada 3 semanas: 6 mg/kg). No hay que esperar al siguiente ciclo planeado. Las dosis de mantenimiento posteriores (pauta semanal: 2 mg/kg; pauta cada 3 semanas: 6 mg/kg) se deben administrar 7 días o 21 días después, de acuerdo con la pauta semanal o con la pauta cada tres semanas, respectivamente.

Si al paciente no se le ha administrado alguna de las dosis de KANJINTI y ha transcurrido más de una semana, debe volver a administrársele la dosis inicial durante aproximadamente 90 minutos (pauta semanal: 4 mg/kg; pauta cada 3 semanas: 8 mg/kg) tan pronto como sea posible. Las dosis de mantenimiento posteriores de KANJINTI (pauta semanal:

2 mg/kg; pauta cada 3 semanas: 6 mg/kg respectivamente) se deben administrar 7 días o 21 días después, de acuerdo con la pauta semanal o con la pauta cada tres semanas, respectivamente.

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Reducción de dosis

Durante los ensayos clínicos no se efectuó ninguna reducción de dosis de trastuzumab. Los pacientes pueden continuar la terapia durante los periodos reversibles de mielosupresión inducida por quimioterapéuticos, pero deben ser cuidadosamente monitorizados para detectar posibles complicaciones debidas a neutropenia durante estos periodos.

Se deben considerar las instrucciones específicas sobre la reducción o retrasos de la dosis de la quimioterapia.

Si el porcentaje de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) desciende ≥ 10 puntos respecto al valor inicial y hasta por debajo del 50%, el tratamiento debe ser suspendido y repetir la evaluación de la FEVI después de aproximadamente 3 semanas. Si la FEVI no ha mejorado o ha disminuido más, o si se ha desarrollado insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) sintomática se debe considerar seriamente interrumpir el tratamiento con KANJINTI, a menos que los beneficios para un paciente concreto sean considerados mayores que los riesgos. Tales pacientes deben ser derivados para su evaluación y seguimiento por un cardiólogo.

Poblaciones especiales

No se han realizado estudios farmacocinéticos específicos en pacientes de edad avanzada ni en pacientes con insuficiencia renal o hepática. En un análisis farmacocinético de la población, la edad y la insuficiencia renal no afectaban la biodisponibilidad de trastuzumab.

Población pediátrica

No hay un uso relevante de trastuzumab en la población pediátrica. No se ha estudiado la seguridad y la eficacia de trastuzumab en la población pediátrica.

Precauciones especiales de conservación

Conservar en refrigeración (de 2°C a 8°C).

Para las condiciones de conservación tras la apertura del medicamento, ver sección 5.4.

Solución reconstituida

- **Viales de 150 mg y 420 mg de un solo uso**

Tras la reconstitución con agua estéril para inyección, la solución reconstituida es física y químicamente estable durante 48 horas de 2°C a 8°C. Cualquier resto de solución reconstituida debe ser descartado.

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Las soluciones de KANJINTI para infusión intravenosa son física y químicamente estables en bolsas de cloruro de polivinilo, polietileno o polipropileno que contengan solución inyectable de 9 mg/mL (0,9%) de cloruro de sodio, durante 24 horas a temperatura no superior a 30°C.

Desde un punto de vista microbiológico, la solución reconstituida y la solución para infusión de KANJINTI deben ser empleadas inmediatamente. El producto no está diseñado para ser conservado tras la reconstitución y dilución a menos que estas tengan lugar en condiciones asépticas controladas y validadas. Si no se emplea inmediatamente, el tiempo de conservación en uso y las condiciones de dicha conservación serán responsabilidad del usuario.

La solución reconstituida no se debe congelar.

- **Viales de 420 mg de varios usos**

Después de la reconstitución con agua bacteriostática para inyección la solución reconstituida de KANJINTI 420 mg, es estable por 28 días si se almacena de 2°C a 8°C en un refrigerador. Luego de 28 días, toda solución reconstituida restante se debe descartar.

KANJINTI debe reconstituirse con agua estéril para inyección cuando vaya a administrarse a un paciente con hipersensibilidad conocida al alcohol bencílico. Si KANJINTI se reconstituye con agua estéril para inyección, sólo se debe usar una dosis por vial y la porción que no se haya utilizado deberá ser descartada.

Las soluciones de KANJINTI para infusión intravenosa son física y químicamente estables en bolsas de cloruro de polivinilo, polietileno o polipropileno que contengan solución inyectable de 9 mg/mL (0,9%) de cloruro de sodio, durante 24 horas a temperatura no superior a 30°C.

La solución reconstituida no se debe congelar.

Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones
Se deben emplear métodos asépticos adecuados.

Reconstitución

KANJINTI se debe manejar cuidadosamente durante la reconstitución. La producción de espuma excesiva durante la reconstitución o la agitación de la solución reconstituida puede causar problemas con la cantidad de KANJINTI que se pueda extraer del vial.

- **Instrucciones para reconstitución del vial de 150 mg de un solo uso**

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Cada vial de KANJINTI se reconstituye con 7,2 mL de agua estéril para inyección (no suministrada). Esto produce una solución de 7,4 mL para uso en una dosis única que contiene alrededor de 21 mg/mL de trastuzumab, a un pH de aproximadamente 6,1. Se debe evitar el empleo de otros disolventes para reconstitución.

• **Instrucciones para reconstitución del vial de 420 mg de un solo uso**

Cada vial de KANJINTI se reconstituye con 20 mL de agua estéril para inyección (no suministrada). Esto produce una solución de 21 mL para uso en una dosis única que contiene alrededor de 21 mg/mL de trastuzumab, a un pH de aproximadamente 6,1. Se debe evitar el empleo de otros disolventes para reconstitución.

• **Instrucciones para reconstitución del vial de 420 mg de varios usos**

Cada vial de KANJINTI se reconstituye con 20 mL de agua bacteriostática para inyección que contiene alcohol bencílico al 1,1% (suministrada). Esto produce una solución de 21 mL para uso en una dosis múltiple que contiene alrededor de 21 mg/mL de trastuzumab, a un pH de aproximadamente 6,1. Se debe evitar el empleo de otros disolventes para reconstitución, excepto agua estéril para inyección en pacientes con hipersensibilidad conocida al alcohol bencílico.

Instrucciones para reconstitución

1) Con una jeringa estéril, inyecte lentamente el volumen apropiado (como se indica abajo) de agua estéril para inyección (vial de un solo uso) o agua bacteriostática para inyección (vial de varios usos) en el vial que contiene KANJINTI liofilizado, dirigiendo el flujo hacia el liofilizado.

2) Mueva el vial en círculos con suavidad para ayudar la reconstitución. ¡NO LO AGITE!

La formación de una ligera espuma tras la reconstitución es usual. Deje el vial en reposo durante aproximadamente 5 minutos. KANJINTI reconstituido es una solución transparente de incolora a amarillo pálido y debe estar esencialmente exenta de partículas visibles.

Dilución de la solución reconstituida

Se determinará el volumen de solución requerida:

• con base en la dosis inicial de 4 mg de trastuzumab/kg de peso corporal o dosis semanales subsiguientes de 2 mg de trastuzumab/kg de peso corporal:

Volumen (mL) = Peso corporal (kg) x dosis (4 mg/kg dosis inicial o 2 mg/kg para dosis de mantenimiento) 21 (mg/mL, concentración de la solución reconstituida)

• con base en la dosis inicial de 8 mg de trastuzumab/kg de peso corporal o dosis cada 3 semanas de 6 mg de trastuzumab/kg de peso corporal:

Volumen (mL) = Peso corporal (kg) x dosis (8 mg/kg dosis inicial o 6 mg/kg para dosis de mantenimiento) 21 (mg/mL, concentración de la solución reconstituida)

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La cantidad apropiada de solución se deberá extraer del vial y añadirse a una bolsa de infusión que contenga 250 mL de cloruro de sodio al 0,9%. No se deben emplear soluciones de glucosa (ver sección 5.2). La bolsa debe invertirse suavemente para mezclar la solución y evitar la formación de espuma.

Antes de su administración, los medicamentos parenterales deben ser inspeccionados visualmente para detectar partículas y decoloración. Se debe administrar la infusión inmediatamente después de haber sido preparada. Si la dilución es aséptica, puede conservarse 24 horas (no conservar por encima de 30°C).

La eliminación del medicamento no utilizado o materiales de desecho se realizará de acuerdo con la normativa local.

No se han observado incompatibilidades entre KANJINTI y bolsas de cloruro de polivinilo, polietileno o polipropileno.

Puede ser que no todas las presentaciones descritas sean comercializadas.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 6.0.0.0.N10

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto Versión 1, de agosto de 2020 y la información para prescribir Versión 1, de agosto de 2020 allegado mediante radicado No. 20201244655.

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 1 del producto Kanjinti se considera que:

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

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

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Invima, por último, se debe informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

3.3. OTRAS FARMACOLÓGICAS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

3.3.2. Nueva forma farmacéutica

3.3.2.1. BENLYSTA SUBCUTÁNEO 200 MG / 1 ML

Expediente : 20195304
Radicado : 20201254749 / 20211231549
Fecha : 03/11/2021
Interesado : Glaxosmithkline Colombia S.A.

Composición:

Cada jeringa prellenada contiene 200 mg Belimumab en 1 mL

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

BENLYSTA está indicado como terapia complementaria en pacientes adultos con lupus eritematoso sistémico (LES) con anticuerpos positivos, con un alto grado de actividad de la enfermedad (por ejemplo, anticuerpos antiDNA de doble cadena positivos y bajo complemento), a pesar del tratamiento estándar y que no presente nefritis activa severa o lupus activo severo del sistema nervioso central.

Contraindicaciones:

BENLYSTA está contraindicado en pacientes que han demostrado anafilaxia a BENLYSTA.

Precauciones y advertencias:

Uso concomitante con tratamientos dirigidos a las células B y ciclofosfamida

No se ha estudiado BENLYSTA en combinación con otros tratamientos dirigidos a las células B o con ciclofosfamida intravenosa. Se debe tener precaución si se coadministra BENLYSTA con otros tratamientos dirigidos a las células B o con ciclofosfamida.

Reacciones sistémicas relacionadas con la inyección e hipersensibilidad

La administración de BENLYSTA puede ocasionar reacciones sistémicas relacionadas con

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



la inyección y reacciones de hipersensibilidad que pueden ser graves o fatales. En caso de que se presente una reacción grave, debe interrumpirse la administración de BENLYSTA y administrarse un tratamiento médico apropiado. Los pacientes con historia de múltiples alergias a medicamentos o hipersensibilidad significativa pueden estar en mayor riesgo.

Las reacciones sistémicas relacionadas con la inyección y las reacciones de hipersensibilidad ocurrieron con mayor frecuencia en las dos primeras dosis y tendieron a disminuir con las aplicaciones subsiguientes. Se han observado casos de reacciones de hipersensibilidad aguda de comienzo retardado. Los pacientes tratados con BENLYSTA deben ser prevenidos de los riesgos potenciales, los signos y síntomas de tales reacciones, y de la importancia de buscar inmediatamente atención médica. Los síntomas pueden incluir reacción anafiláctica, bradicardia, hipotensión, angioedema, y disnea. Pueden ocurrir también reacciones de hipersensibilidad no aguda, de tipo retardada e incluir síntomas tales como exantema, náusea, fatiga, mialgia, cefalea y edema facial.

Riesgo de infecciones

Como con otros agentes inmunomoduladores, el mecanismo de acción de BENLYSTA puede aumentar el riesgo de desarrollar infecciones. En estudios clínicos controlados, las infecciones fatales fueron raras, pero comparados con placebo, ocurrieron más frecuentemente en pacientes recibiendo BENLYSTA. En general, la incidencia de infecciones serias fue similar entre los grupos de BENLYSTA y de placebo. Los pacientes que desarrollen una infección al estar bajo tratamiento con BENLYSTA, deben ser monitoreados estrechamente, y debe considerarse la suspensión del inmunosupresor. Los médicos deben tener precaución al considerar el uso de BENLYSTA en pacientes con infecciones graves o crónicas.

Depresión y suicidio

En estudios clínicos controlados intravenosos y subcutáneos, los trastornos psiquiátricos (depresión, ideación y comportamiento suicida) se informaron con mayor frecuencia en pacientes que recibieron BENLYSTA, incluido un suicidio en un paciente que recibió 10 mg/kg y un suicidio en un paciente que recibió 1 mg/kg. Los médicos deben evaluar cuidadosamente el riesgo de depresión y suicidio considerando el historial médico del paciente y el estado psiquiátrico actual antes del tratamiento con BENLYSTA, y continuar monitoreando a los pacientes durante el tratamiento. Los médicos deben aconsejar a los pacientes (y cuidadores cuando corresponda) que se pongan en contacto con su médico acerca de síntomas psiquiátricos nuevos o que empeoren. El riesgo y el beneficio de continuar el tratamiento con BENLYSTA deben evaluarse cuidadosamente para los pacientes que desarrollan tales síntomas.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML)

Acta No. 09 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML) resultante en deficiencias neurológicas, incluyendo casos fatales, ha sido reportada en pacientes con LES que han recibido farmacoterapia inmunosupresora, incluyendo BENLYSTA. El diagnóstico de PML debe ser considerado en cualquier paciente con aparición nueva de signos o síntomas de deterioro neurológico. El paciente debe remitirse a un neurólogo o al especialista apropiado para su evaluación y si se confirma el diagnóstico de PML debe considerarse el suspender la terapia inmunosupresora, incluyendo BENLYSTA.

Por esta razón, el médico debe informar al paciente que la PML es una condición cerebral seria que amenaza la vida y que la posibilidad de adquirir PML puede ser mayor si el paciente es tratado con medicamentos que debiliten su sistema inmune incluyendo Belimumab. El médico debe recomendar al paciente que le informe inmediatamente si tiene pérdida de memoria, dificultad para pensar, hablar y/o caminar, pérdida de visión o problemas similares.

Riesgo de malignidades

Como con otros agentes inmunomoduladores, el mecanismo de acción de BENLYSTA puede aumentar el riesgo potencial de desarrollar malignidades. En estudios clínicos, no se observó diferencia alguna en la tasa de malignidades entre los grupos tratados con BENLYSTA y los grupos tratados con placebo.

Inmunización

No se deben administrar vacunas con microorganismos vivos 30 días antes, o de manera concurrente con BENLYSTA, ya que no se ha establecido su seguridad clínica. No hay datos disponibles acerca de la transmisión secundaria de infección de personas que reciben vacunas con microorganismos vivos a pacientes que están recibiendo BENLYSTA. Debido a su mecanismo de acción, BENLYSTA puede interferir con la respuesta a las inmunizaciones. Sin embargo, en un estudio para evaluar la respuesta a una vacuna contra neumococos 23-valente, las respuestas inmunológicas en general a los diferentes serotipos fueron similares en pacientes con LES recibiendo belimumab comparado con aquellos no recibiendo tratamiento al momento de la vacunación.

Existen datos limitados que sugieren que BENLYSTA no afecta significativamente la capacidad de mantener una respuesta inmune protectora a las inmunizaciones recibidas antes de la administración de BENLYSTA.

BENLYSTA no se ha estudiado en los siguientes grupos de pacientes, y no se recomienda su uso en:

- Lupus del sistema nervioso central activo grave.
- Nefritis lúpica activa grave.

Acta No. 09 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- VIH.
- Pacientes con antecedentes o infección activa por virus de hepatitis B o C.
- Hipogammaglobulinemia (IgG <400 mg/dl) o deficiencia de IgA (IgA <10 mg/dl).
- Antecedentes de trasplante de órgano mayor o trasplante de células madre hematopoyéticas/médula ósea o trasplante renal.

Reacciones adversas:

Se ha evaluado la seguridad de BENLYSTA en pacientes con LES en tres estudios de preregistro por vía intravenosa controlados con placebo, un estudio por vía subcutánea controlado con placebo y un estudio postcomercialización por vía intravenosa controlado con placebo.

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a BENLYSTA (10 mg/kg por vía intravenosa durante un periodo de 1 hora los días 0, 14, 28, y luego cada 28 días durante 52 semanas) en 674 pacientes con LES, incluyendo 472 expuestos hasta por 52 semanas y 556 pacientes expuestos a 200 mg de BENLYSTA subcutáneo una vez a la semana durante 52 semanas. La información de seguridad presentada incluye datos posteriores a la semana 52 de algunos pacientes. También se incluye información de los reportes postcomercialización.

La mayoría de los pacientes también recibieron uno o más de los siguientes tratamientos concomitantes para el LES: corticoesteroides, agentes inmunomoduladores, antimaláricos, antiinflamatorios no esteroideos. Las reacciones adversas están listadas abajo por clase de sistema orgánico corporal MedDRA y por frecuencia. Las categorías de frecuencia utilizadas son:

Muy común: mayor o igual que 1 en 10

Común: mayor o igual que 1 en 100 y < 1 en 10

No común: mayor o igual que 1 en 1,000 y < 1 en 100

SOC según el MedDRA	Muy común:	Común:	No común:
Infecciones e infestaciones	Infecciones Infecciones bacterianas, como bronquitis, infección del tracto urinario	Gastroenteritis vírica, faringitis, nasofaringitis, infección vírica del tracto respiratorio superior	

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Trastornos del sistema inmune		Reacción de hipersensibilidad *	Reacción anafiláctica Angioedema Reacción de hipersensibilidad tardía no aguda
Trastornos psiquiátricos		Depresión	Ideación suicida Comportamiento suicida
Trastornos de la sangre y tejido linfático		Leucopenia	
Trastornos del sistema nervioso		Migraña	
Trastornos gastrointestinales	Diarrea y náuseas		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Dolor en las extremidades	
Trastornos de piel y el tejido subcutáneo		Reacciones en el sitio de la inyección **	Exantema Urticaria
Trastornos generales y en el sitio de administración		Pirexia Reacciones sistémicas relacionadas con la infusión o con la inyección*	

* “Reacción de hipersensibilidad” considera un grupo de términos, incluyendo anafilaxia, que se puede manifestar como diferentes síntomas incluyendo hipotensión, angioedema, urticaria o exantema, prurito, y disnea. “Reacción sistémica relacionada con la infusión o con la inyección” considera un grupo de términos y puede manifestarse con diferentes síntomas incluyendo bradicardia, mialgia, cefalea, exantema, urticaria, fiebre, hipotensión, hipertensión, mareo, y artralgia. Debido a la similitud de signos y síntomas, no es posible distinguir entre reacciones de hipersensibilidad y reacciones sistémicas relacionadas con la inyección o con la infusión en todos los casos.

**Aplica sólo a la formulación subcutánea

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Reacciones de hipersensibilidad: En 0.2% de los pacientes se reportaron reacciones de hipersensibilidad clínicamente significativas asociadas con BENLYSTA administrado subcutáneamente, las cuales requirieron la suspensión permanente del tratamiento.

En 0.4% de los pacientes se reportaron reacciones de hipersensibilidad clínicamente significativas asociadas con BENLYSTA administrado intravenosamente, las cuales requirieron la suspensión permanente del tratamiento. Estas reacciones generalmente se observaron el día de la infusión, y pacientes con una historia de múltiples alergias a medicamentos o reacciones de hipersensibilidad significativas pueden estar en un mayor riesgo. Se ha observado un retraso en la aparición de reacciones de hipersensibilidad aguda de varias horas después de la infusión, y recurrencia de reacciones clínicamente significativas después de la resolución inicial de síntomas siguientes al tratamiento apropiado.

Se han observado también reacciones de hipersensibilidad no aguda, de tipo retardada e incluido síntomas tales como exantema, náusea, fatiga, mialgia, cefalea, y edema facial.

Infecciones: En el estudio clínico de administración subcutánea, la incidencia total de infecciones fue de 55% en el grupo recibiendo BENLYSTA y 57% en el grupo recibiendo placebo. Solamente ocurrió infección bacteriana del tracto urinario en al menos el 3% de los pacientes recibiendo BENLYSTA y al menos 1% mas frecuentemente que los pacientes recibiendo placebo. Infecciones graves ocurrieron en 4% de los pacientes recibiendo BENLYSTA y 5% de los pacientes recibiendo placebo; las infecciones oportunistas graves significaron 0.2% y 0% de ellas, respectivamente. Algunas infecciones fueron graves o fatales.

En el estudio de seguridad aleatorizado (1:1), doble ciego, controlado con placebo, de 52 semanas, posterior a la comercialización (BEL115467) que evaluó la mortalidad y eventos específicos adversos en adultos, las infecciones graves ocurrieron en 3.7% de los pacientes recibiendo BENLYSTA 10 mg/kg por vía intravenosa y en 4.1% de los pacientes recibiendo placebo. Las infecciones fatales ocurrieron en 0.45% (9/2002) de los pacientes recibiendo BENLYSTA y en 0.15% (3/2001) de los pacientes recibiendo placebo, mientras que la incidencia de mortalidad por cualquier causa fue 0.50% (10/2002) en pacientes recibiendo belimumab y 0.40% (8/2001) en pacientes recibiendo placebo.

Trastornos psiquiátricos: en los estudios clínicos intravenosos de pre-registro, se informaron eventos psiquiátricos serios en el 1.2% (8/674) de pacientes que recibieron BENLYSTA 10 mg/kg y el 0.4% (3/675) de los pacientes que recibieron placebo. Se notificó depresión seria en el 0.6% (4/674) de los pacientes que recibieron 10 mg/kg de BENLYSTA y en el 0.3% (2/675) de los pacientes que recibieron placebo. Se informó un suicidio en un paciente que recibió 10 mg/kg de BENLYSTA (y uno se informó en un paciente que recibió 1 mg/kg de BENLYSTA); no hubo informes en pacientes que recibieron placebo.

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En perspectiva, en el estudio posterior a la comercialización con BENLYSTA 10 mg/kg administrado por vía intravenosa, se informaron eventos psiquiátricos serios en el 1.0% (20/2002) de los pacientes que recibieron BENLYSTA y el 0.3% (6/2001) de pacientes que recibieron placebo. Se notificó depresión seria en el 0.3% (7/2002) de los pacientes que recibieron BENLYSTA y en <0.1% (1/2001) que recibieron placebo. La incidencia total de ideación o conducta suicida seria o autolesión sin intención suicida fue del 0.7% (15/2002) en el grupo BENLYSTA y del 0.2% (5/2001) en el grupo placebo. En la Escala de Clasificación de Severidad de Suicidio de Columbia (C-SSRS), el 2.4% (48/1974) de los pacientes que recibieron BENLYSTA informaron de una ideación o comportamiento suicida en comparación con el 2.0% (39/1988) de los pacientes que recibieron placebo. No se reportó suicidio en ninguno de los grupos.

Los estudios intravenosos no excluyeron a pacientes con antecedentes de trastornos psiquiátricos.

En el estudio clínico subcutáneo, que excluyó a pacientes con antecedentes de trastornos psiquiátricos, se informaron eventos psiquiátricos serios en el 0.2% (1/556) de los pacientes que recibieron BENLYSTA y en ningún paciente que recibió placebo. No hubo eventos serios relacionados con la depresión ni se informaron suicidios en ninguno de los grupos. En la C-SSRS, el 1.3% (7/554) de los pacientes que recibieron BENLYSTA informaron de una ideación o comportamiento suicida y el 0.7% (2/277) de los pacientes que recibieron placebo.

Reacciones en el sitio de la inyección: En el estudio clínico subcutáneo, la frecuencia de reacciones en el sitio de la inyección fue 6.1% (34/556) y 2.5% (7/280) en pacientes recibiendo BENLYSTA y placebo, respectivamente. Estas reacciones en el sitio de la inyección (las más comunes dolor, exantema, hematoma, prurito, e induración) fueron de severidad leve a moderada. La mayoría no necesitó la suspensión del medicamento.

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacción farmacológica con BENLYSTA.

En estudios clínicos realizados en pacientes con LES, la administración concomitante de mofetil micofenolato, azatioprina, hidroxicloroquina, metotrexato, medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, aspirina e inhibidores de la HMG CoA reductasa, no tuvo un efecto significativo en las exposiciones a belimumab

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Acta No. 09 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Debe considerarse la interrupción del tratamiento con BENLYSTA si no hay mejoría en el control de la enfermedad después de 6 meses de tratamiento.

Las jeringas o los autoinyectores prellenados NO deben usarse para inyección intravenosa. Se recomienda que la primera inyección subcutánea de BENLYSTA se realice bajo la supervisión de un profesional del cuidado de la salud. El profesional del cuidado de la salud debe dar entrenamiento adecuado acerca de la técnica subcutánea y educación de los signos y síntomas de reacciones de hipersensibilidad. Un paciente puede aplicarse él mismo la inyección o el cuidador puede administrar BENLYSTA después de que el profesional del cuidado de la salud determine que lo puede hacer (véase Instrucciones de Uso).

BENLYSTA puede administrarse en inyección subcutánea en el abdomen o en el muslo. Cuando se inyecte en la misma región, se debe aconsejar a los pacientes usar un sitio diferente para la inyección cada semana; nunca aplicar inyecciones en áreas donde la piel esté sensible, lesionada, enrojecida o endurecida.

En caso de que no se aplique una dosis, esta debe ser administrada lo antes posible. De ahí en adelante, los pacientes pueden continuar su dosificación en su día usual de administración, o iniciar un nuevo esquema semanal de aplicación a partir del cual se administró la dosis que había faltado.

Si un paciente está cambiando la terapia de BENLYSTA por vía intravenosa a BENLYSTA por vía subcutánea, la primera dosis subcutánea se debe administrar de 1 a 4 semanas después de la última administración intravenosa.

Adultos

La dosis recomendada es 200 mg una vez a la semana en una inyección subcutánea en el abdomen o el muslo, preferiblemente el mismo día cada semana.

Niños

BENLYSTA no ha sido estudiado en pacientes menores de 18 años de edad. No existen datos acerca de la seguridad y eficacia de BENLYSTA en este grupo de edad.

Pacientes de edad avanzada

Aunque los datos son limitados, no se recomienda ajustar la dosis.

Insuficiencia renal

No se han realizado estudios formales de BENLYSTA en pacientes con insuficiencia renal.

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



BENLYSTA ha sido estudiado en un número limitado de pacientes con LES e insuficiencia renal. No se requiere ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

No se han realizado estudios formales de BENLYSTA en pacientes con insuficiencia hepática. Sin embargo, no es probable que los pacientes con insuficiencia hepática requieran modificaciones de la dosis

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021012368 emitido mediante Acta No. 08 de 2021 numeral 3.3.2.1 SEMNNIMB, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto GDS16 IPI03 de 16 octubre 2019 allegado mediante radicado No. 20201254749
- Información para prescribir GDS16 IPI03 de 16 octubre 2019 allegado mediante radicado No. 20201254749

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado en respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta No. 08 de 2021, numeral 3.3.2.1., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición:

Cada jeringa prellenada contiene 200 mg Belimumab en 1 mL

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

BENLYSTA está indicado como terapia complementaria en pacientes adultos con lupus eritematoso sistémico (LES) con anticuerpos positivos, con un alto grado de actividad de la enfermedad (por ejemplo, anticuerpos antiDNA de doble cadena positivos y bajo complemento), a pesar del tratamiento estándar y que no presente nefritis activa severa o lupus activo severo del sistema nervioso central.

Contraindicaciones:

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



BENLYSTA está contraindicado en pacientes que han demostrado anafilaxia a **BENLYSTA**.

Precauciones y advertencias:

Uso concomitante con tratamientos dirigidos a las células B y ciclofosfamida

No se ha estudiado **BENLYSTA** en combinación con otros tratamientos dirigidos a las células B o con ciclofosfamida intravenosa. Se debe tener precaución si se coadministra **BENLYSTA** con otros tratamientos dirigidos a las células B o con ciclofosfamida.

Reacciones sistémicas relacionadas con la inyección e hipersensibilidad

La administración de **BENLYSTA** puede ocasionar reacciones sistémicas relacionadas con la inyección y reacciones de hipersensibilidad que pueden ser graves o fatales. En caso de que se presente una reacción grave, debe interrumpirse la administración de **BENLYSTA** y administrarse un tratamiento médico apropiado. Los pacientes con historia de múltiples alergias a medicamentos o hipersensibilidad significativa pueden estar en mayor riesgo.

Las reacciones sistémicas relacionadas con la inyección y las reacciones de hipersensibilidad ocurrieron con mayor frecuencia en las dos primeras dosis y tendieron a disminuir con las aplicaciones subsiguientes. Se han observado casos de reacciones de hipersensibilidad aguda de comienzo retardado. Los pacientes tratados con **BENLYSTA** deben ser prevenidos de los riesgos potenciales, los signos y síntomas de tales reacciones, y de la importancia de buscar inmediatamente atención médica. Los síntomas pueden incluir reacción anafiláctica, bradicardia, hipotensión, angioedema, y disnea. Pueden ocurrir también reacciones de hipersensibilidad no aguda, de tipo retardada e incluir síntomas tales como exantema, náusea, fatiga, mialgia, cefalea y edema facial.

Riesgo de infecciones

Como con otros agentes inmunomoduladores, el mecanismo de acción de **BENLYSTA** puede aumentar el riesgo de desarrollar infecciones. En estudios clínicos controlados, las infecciones fatales fueron raras, pero comparados con placebo, ocurrieron más frecuentemente en pacientes recibiendo **BENLYSTA**. En general, la incidencia de infecciones serias fue similar entre los grupos de **BENLYSTA** y de placebo. Los pacientes que desarrollen una infección al estar bajo tratamiento con **BENLYSTA**, deben ser monitoreados estrechamente, y debe considerarse la

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



suspensión del inmunosupresor. Los médicos deben tener precaución al considerar el uso de BENLYSTA en pacientes con infecciones graves o crónicas.

Depresión y suicidio

En estudios clínicos controlados intravenosos y subcutáneos, los trastornos psiquiátricos (depresión, ideación y comportamiento suicida) se informaron con mayor frecuencia en pacientes que recibieron BENLYSTA, incluido un suicidio en un paciente que recibió 10 mg/kg y un suicidio en un paciente que recibió 1 mg/kg. Los médicos deben evaluar cuidadosamente el riesgo de depresión y suicidio considerando el historial médico del paciente y el estado psiquiátrico actual antes del tratamiento con BENLYSTA, y continuar monitoreando a los pacientes durante el tratamiento. Los médicos deben aconsejar a los pacientes (y cuidadores cuando corresponda) que se pongan en contacto con su médico acerca de síntomas psiquiátricos nuevos o que empeoren. El riesgo y el beneficio de continuar el tratamiento con BENLYSTA deben evaluarse cuidadosamente para los pacientes que desarrollan tales síntomas.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML)

La leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML) resultante en deficiencias neurológicas, incluyendo casos fatales, ha sido reportada en pacientes con LES que han recibido farmacoterapia inmunosupresora, incluyendo BENLYSTA. El diagnóstico de PML debe ser considerado en cualquier paciente con aparición nueva de signos o síntomas de deterioro neurológico. El paciente debe remitirse a un neurólogo o al especialista apropiado para su evaluación y si se confirma el diagnóstico de PML debe considerarse el suspender la terapia inmunosupresora, incluyendo BENLYSTA.

Por esta razón, el médico debe informar al paciente que la PML es una condición cerebral seria que amenaza la vida y que la posibilidad de adquirir PML puede ser mayor si el paciente es tratado con medicamentos que debiliten su sistema inmune incluyendo Belimumab. El médico debe recomendar al paciente que le informe inmediatamente si tiene pérdida de memoria, dificultad para pensar, hablar y/o caminar, pérdida de visión o problemas similares.

Riesgo de malignidades

Como con otros agentes inmunomoduladores, el mecanismo de acción de BENLYSTA puede aumentar el riesgo potencial de desarrollar malignidades. En estudios clínicos, no se observó diferencia alguna en la tasa de malignidades entre los grupos tratados con BENLYSTA y los grupos tratados con placebo.

Acta No. 09 de 2022 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Inmunización

No se deben administrar vacunas con microorganismos vivos 30 días antes, o de manera concurrente con BENLYSTA, ya que no se ha establecido su seguridad clínica. No hay datos disponibles acerca de la transmisión secundaria de infección de personas que reciben vacunas con microorganismos vivos a pacientes que están recibiendo BENLYSTA. Debido a su mecanismo de acción, BENLYSTA puede interferir con la respuesta a las inmunizaciones. Sin embargo, en un estudio para evaluar la respuesta a una vacuna contra neumococos 23-valente, las respuestas inmunológicas en general a los diferentes serotipos fueron similares en pacientes con LES recibiendo belimumab comparado con aquellos no recibiendo tratamiento al momento de la vacunación.

Existen datos limitados que sugieren que BENLYSTA no afecta significativamente la capacidad de mantener una respuesta inmune protectora a las inmunizaciones recibidas antes de la administración de BENLYSTA.

BENLYSTA no se ha estudiado en los siguientes grupos de pacientes, y no se recomienda su uso en:

- Lupus del sistema nervioso central activo grave.
- Nefritis lúpica activa grave.
- VIH.
- Pacientes con antecedentes o infección activa por virus de hepatitis B o C.
- Hipogammaglobulinemia (IgG <400 mg/dl) o deficiencia de IgA (IgA <10 mg/dl).
- Antecedentes de trasplante de órgano mayor o trasplante de células madre hematopoyéticas/médula ósea o trasplante renal.

Reacciones adversas:

Se ha evaluado la seguridad de BENLYSTA en pacientes con LES en tres estudios de preregistro por vía intravenosa controlados con placebo, un estudio por vía subcutánea controlado con placebo y un estudio postcomercialización por vía intravenosa controlado con placebo.

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a BENLYSTA (10 mg/kg por vía intravenosa durante un periodo de 1 hora los días 0, 14, 28, y luego cada 28 días durante 52 semanas) en 674 pacientes con LES, incluyendo 472 expuestos hasta por 52 semanas y 556 pacientes expuestos a 200 mg de BENLYSTA subcutáneo una vez a la semana durante 52 semanas. La información de seguridad presentada incluye datos posteriores a la semana 52 de algunos pacientes. También se incluye información de los reportes postcomercialización.

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La mayoría de los pacientes también recibieron uno o más de los siguientes tratamientos concomitantes para el LES: corticoesteroides, agentes inmunomoduladores, antimaláricos, antiinflamatorios no esteroideos. Las reacciones adversas están listadas abajo por clase de sistema orgánico corporal MedDRA y por frecuencia. Las categorías de frecuencia utilizadas son:

Muy común: mayor o igual que 1 en 10

Común: mayor o igual que 1 en 100 y < 1 en 10

No común: mayor o igual que 1 en 1,000 y < 1 en 100

SOC según el MedDRA	Muy común:	Común:	No común:
Infecciones e infestaciones	Infecciones Infecciones bacterianas, como bronquitis, infección del tracto urinario	Gastroenteritis vírica, faringitis, nasofaringitis, infección vírica del tracto respiratorio superior	

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Trastornos del sistema inmune		Reacción de hipersensibilidad *	Reacción anafiláctica Angioedema Reacción de hipersensibilidad tardía no aguda
Trastornos psiquiátricos		Depresión	Ideación suicida Comportamiento suicida
Trastornos de la sangre y tejido linfático		Leucopenia	
Trastornos del sistema nervioso		Migraña	
Trastornos gastrointestinales	Diarrea y náuseas		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Dolor en las extremidades	
Trastornos de piel y el tejido subcutáneo		Reacciones en el sitio de la inyección **	Exantema Urticaria
Trastornos generales y en el sitio de administración		Pirexia Reacciones sistémicas relacionadas con la infusión o con la inyección*	

* “Reacción de hipersensibilidad” considera un grupo de términos, incluyendo anafilaxia, que se puede manifestar como diferentes síntomas incluyendo hipotensión, angioedema, urticaria o exantema, prurito, y disnea. “Reacción sistémica relacionada con la infusión o con la inyección” considera un grupo de términos y puede manifestarse con diferentes síntomas incluyendo bradicardia, mialgia, cefalea, exantema, urticaria, fiebre, hipotensión, hipertensión, mareo, y artralgia. Debido a la similitud de signos y síntomas, no es posible distinguir entre reacciones de hipersensibilidad y reacciones sistémicas relacionadas con la inyección o con la infusión en todos los casos.

**Aplica sólo a la formulación subcutánea

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Reacciones de hipersensibilidad: En 0.2% de los pacientes se reportaron reacciones de hipersensibilidad clínicamente significativas asociadas con BENLYSTA administrado subcutáneamente, las cuales requirieron la suspensión permanente del tratamiento.

En 0.4% de los pacientes se reportaron reacciones de hipersensibilidad clínicamente significativas asociadas con BENLYSTA administrado intravenosamente, las cuales requirieron la suspensión permanente del tratamiento. Estas reacciones generalmente se observaron el día de la infusión, y pacientes con una historia de múltiples alergias a medicamentos o reacciones de hipersensibilidad significativas pueden estar en un mayor riesgo. Se ha observado un retraso en la aparición de reacciones de hipersensibilidad aguda de varias horas después de la infusión, y recurrencia de reacciones clínicamente significativas después de la resolución inicial de síntomas siguientes al tratamiento apropiado.

Se han observado también reacciones de hipersensibilidad no aguda, de tipo retardada e incluido síntomas tales como exantema, náusea, fatiga, mialgia, cefalea, y edema facial.

Infecciones: En el estudio clínico de administración subcutánea, la incidencia total de infecciones fue de 55% en el grupo recibiendo BENLYSTA y 57% en el grupo recibiendo placebo. Solamente ocurrió infección bacteriana del tracto urinario en al menos el 3% de los pacientes recibiendo BENLYSTA y al menos 1% más frecuentemente que los pacientes recibiendo placebo. Infecciones graves ocurrieron en 4% de los pacientes recibiendo BENLYSTA y 5% de los pacientes recibiendo placebo; las infecciones oportunistas graves significaron 0.2% y 0% de ellas, respectivamente. Algunas infecciones fueron graves o fatales.

En el estudio de seguridad aleatorizado (1:1), doble ciego, controlado con placebo, de 52 semanas, posterior a la comercialización (BEL115467) que evaluó la mortalidad y eventos específicos adversos en adultos, las infecciones graves ocurrieron en 3.7% de los pacientes recibiendo BENLYSTA 10 mg/kg por vía intravenosa y en 4.1% de los pacientes recibiendo placebo. Las infecciones fatales ocurrieron en 0.45% (9/2002) de los pacientes recibiendo BENLYSTA y en 0.15% (3/2001) de los pacientes recibiendo placebo, mientras que la incidencia de mortalidad por cualquier causa fue 0.50% (10/2002) en pacientes recibiendo belimumab y 0.40% (8/2001) en pacientes recibiendo placebo.

Trastornos psiquiátricos: en los estudios clínicos intravenosos de pre-registro, se informaron eventos psiquiátricos serios en el 1.2% (8/674) de pacientes que recibieron BENLYSTA 10 mg/kg y el 0.4% (3/675) de los pacientes que recibieron placebo. Se notificó depresión seria en el 0.6% (4/674) de los pacientes que recibieron 10 mg/kg de BENLYSTA y en el 0.3% (2/675) de los pacientes que recibieron placebo.

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se informó un suicidio en un paciente que recibió 10 mg/kg de BENLYSTA (y uno se informó en un paciente que recibió 1 mg/kg de BENLYSTA); no hubo informes en pacientes que recibieron placebo.

En perspectiva, en el estudio posterior a la comercialización con BENLYSTA 10 mg/kg administrado por vía intravenosa, se informaron eventos psiquiátricos serios en el 1.0% (20/2002) de los pacientes que recibieron BENLYSTA y el 0.3% (6/2001) de pacientes que recibieron placebo. Se notificó depresión seria en el 0.3% (7/2002) de los pacientes que recibieron BENLYSTA y en <0.1% (1/2001) que recibieron placebo. La incidencia total de ideación o conducta suicida seria o autolesión sin intención suicida fue del 0.7% (15/2002) en el grupo BENLYSTA y del 0.2% (5/2001) en el grupo placebo. En la Escala de Clasificación de Severidad de Suicidio de Columbia (C-SSRS), el 2.4% (48/1974) de los pacientes que recibieron BENLYSTA informaron de una ideación o comportamiento suicida en comparación con el 2.0% (39/1988) de los pacientes que recibieron placebo. No se reportó suicidio en ninguno de los grupos.

Los estudios intravenosos no excluyeron a pacientes con antecedentes de trastornos psiquiátricos.

En el estudio clínico subcutáneo, que excluyó a pacientes con antecedentes de trastornos psiquiátricos, se informaron eventos psiquiátricos serios en el 0.2% (1/556) de los pacientes que recibieron BENLYSTA y en ningún paciente que recibió placebo. No hubo eventos serios relacionados con la depresión ni se informaron suicidios en ninguno de los grupos. En la C-SSRS, el 1.3% (7/554) de los pacientes que recibieron BENLYSTA informaron de una ideación o comportamiento suicida y el 0.7% (2/277) de los pacientes que recibieron placebo.

Reacciones en el sitio de la inyección: En el estudio clínico subcutáneo, la frecuencia de reacciones en el sitio de la inyección fue 6.1% (34/556) y 2.5% (7/280) en pacientes recibiendo BENLYSTA y placebo, respectivamente. Estas reacciones en el sitio de la inyección (las más comunes dolor, exantema, hematoma, prurito, e induración) fueron de severidad leve a moderada. La mayoría no necesitó la suspensión del medicamento.

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacción farmacológica con BENLYSTA.

En estudios clínicos realizados en pacientes con LES, la administración concomitante de mofetil micofenolato, azatioprina, hidroxicloroquina, metotrexato, medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, aspirina e inhibidores de la HMG CoA reductasa, no tuvo un efecto significativo en las exposiciones a belimumab.

Acta No. 09 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Debe considerarse la interrupción del tratamiento con BENLYSTA si no hay mejoría en el control de la enfermedad después de 6 meses de tratamiento.

Las jeringas o los autoinyectores prellenados NO deben usarse para inyección intravenosa.

Se recomienda que la primera inyección subcutánea de BENLYSTA se realice bajo la supervisión de un profesional del cuidado de la salud. El profesional del cuidado de la salud debe dar entrenamiento adecuado acerca de la técnica subcutánea y educación de los signos y síntomas de reacciones de hipersensibilidad. Un paciente puede aplicarse él mismo la inyección o el cuidador puede administrar BENLYSTA después de que el profesional del cuidado de la salud determine que lo puede hacer (véase Instrucciones de Uso).

BENLYSTA puede administrarse en inyección subcutánea en el abdomen o en el muslo.

Cuando se inyecte en la misma región, se debe aconsejar a los pacientes usar un sitio diferente para la inyección cada semana; nunca aplicar inyecciones en áreas donde la piel esté sensible, lesionada, enrojecida o endurecida.

En caso de que no se aplique una dosis, esta debe ser administrada lo antes posible. De ahí en adelante, los pacientes pueden continuar su dosificación en su día usual de administración, o iniciar un nuevo esquema semanal de aplicación a partir del cual se administró la dosis que había faltado.

Si un paciente está cambiando la terapia de BENLYSTA por vía intravenosa a BENLYSTA por vía subcutánea, la primera dosis subcutánea se debe administrar de 1 a 4 semanas después de la última administración intravenosa.

Adultos

La dosis recomendada es 200 mg una vez a la semana en una inyección subcutánea en el abdomen o el muslo, preferiblemente el mismo día cada semana.

Niños

BENLYSTA no ha sido estudiado en pacientes menores de 18 años de edad. No existen datos acerca de la seguridad y eficacia de BENLYSTA en este grupo de edad.

Pacientes de edad avanzada

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Aunque los datos son limitados, no se recomienda ajustar la dosis.

Insuficiencia renal

No se han realizado estudios formales de BENLYSTA en pacientes con insuficiencia renal.

BENLYSTA ha sido estudiado en un número limitado de pacientes con LES e insuficiencia renal. No se requiere ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

No se han realizado estudios formales de BENLYSTA en pacientes con insuficiencia hepática. Sin embargo, no es probable que los pacientes con insuficiencia hepática requieran modificaciones de la dosis

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 18.4.0.0.N10

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto GDS16 IPI03 de 16 octubre 2019 y la información para prescribir GDS16 IPI03 de 16 octubre 2019 allegados mediante radicado No. 20201254749

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

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

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

3.3.3. Nueva concentración

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



3.3.3.1. SKYRIZI® 60 mg/mL

Expediente : 20213597
Radicado : 20211218529
Fecha : 19/10/2021
Interesado : Abbvie S.A.S.

Composición:

Cada ml contiene 60 mg de Risankizumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

SKYRIZI está indicado para el tratamiento de la enfermedad de Crohn activa de moderada a grave en pacientes de 16 años de edad en adelante.

Contraindicaciones:

Ninguna.

Precauciones y advertencias:

Trazabilidad: para mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, se debe registrar claramente el nombre y el número de lote del producto administrado.

Infecciones

SKYRIZI puede aumentar el riesgo de infecciones.

En pacientes con una infección crónica o antecedentes de infecciones recurrentes, se deben tener en cuenta los riesgos y beneficios antes de prescribir SKYRIZI. Se debe indicar a los pacientes que consulten al médico si experimentan signos o síntomas de infección de importancia clínica. Si un paciente desarrolla una infección de este tipo o no responde a la terapia estándar para la infección, se debe monitorear de cerca y no se le debe administrar SKYRIZI hasta que la infección se resuelva.

Tuberculosis

En los estudios clínicos de psoriasis de fase III, de los 72 sujetos con tuberculosis (TB) latente que recibían tratamiento de forma simultánea con SKYRIZI y profilaxis apropiada

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



para la TB durante los estudios, ninguno desarrolló TB activa durante el seguimiento medio de 61 semanas con risankizumab. En pacientes con TB latente, considere una terapia anti-TB antes de comenzar a administrar SKYRIZI. SKYRIZI no se debe administrar a pacientes con TB activa.

Vacunación

Antes de iniciar la terapia con SKYRIZI, se debe considerar aplicar todas las vacunas adecuadas de acuerdo con las directrices de vacunación actuales. SKYRIZI no se debe administrar con vacunas vivas. No hay datos disponibles sobre la respuesta a vacunas vivas o inactivadas.

Reacciones adversas:

Experiencia en Ensayos Clínicos

Psoriasis en placa

En total, 2234 sujetos recibieron tratamiento con SKYRIZI en estudios clínicos de desarrollo en psoriasis en placa, lo que representa 2167 años-sujeto de exposición. De estos, 1208 sujetos con psoriasis fueron expuestos a SKYRIZI durante al menos un año.

Los datos de estudios controlados con placebo y con tratamiento activo se agruparon para evaluar la seguridad de SKYRIZI hasta por 16 semanas. En total, se evaluaron 1306 sujetos en el grupo de SKYRIZI 150 mg. Se presentaron eventos adversos serios en 2.4 % de los sujetos del grupo de SKYRIZI (9.9 eventos por cada 100 años-sujeto) en comparación con 4.0 % de los sujetos del grupo de placebo (17.4 eventos por cada 100 años-sujeto), 5.0 % para el grupo de ustekinumab (18.4 eventos por cada 100 años-sujeto) y 3.0 % para el grupo de adalimumab (14.7 eventos por cada 100 años-sujeto).

Los eventos adversos de SKYRIZI en los estudios clínicos (Tabla 1) se enumeran por clasificación por órganos y sistemas del MedDRA y se basan en la siguiente convención: muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raro ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1000$) y muy raro ($< 1/10\,000$).

Tabla 1. Lista de reacciones adversas al medicamento en estudios clínicos



Tabla 1. Lista de reacciones adversas al medicamento en estudios clínicos

Categoría por órgano, aparato o sistema	Frecuencia	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Muy frecuente	Infecciones de las vías respiratorias superiores ^a
	Frecuente	Dermatofitosis ^b
	Poco frecuente	Foliculitis
Trastornos del sistema nervioso	Frecuente	Cefalea ^c
Trastornos generales y afecciones en el sitio de inyección	Frecuente	Fatiga ^d Reacciones en el sitio de inyección ^e
^a Incluye: infección de las vías respiratorias (viral, bacteriana o no especificada), sinusitis (incluida la aguda), rinitis, rinofaringitis, faringitis (incluida la viral), amigdalitis		
^b Incluye: tiña del pie, tiña inguinal, tiña corporal, tiña versicolor, tiña de las manos, onicomicosis		
^c Incluye: cefalea, cefalea tensional, cefalea sinusal		
^d Incluye: fatiga, astenia		
^e Incluye: equimosis, eritema, hematoma, hemorragia, irritación, dolor, prurito, reacción, hinchazón en el sitio de inyección		

La Tabla 1 resume las reacciones adversas que se presentaron a una tasa de mínimo 1 % y a una tasa más alta en el grupo de SKYRIZI que en el grupo de placebo durante el periodo controlado de 16 semanas de estudios clínicos combinados.

Tabla 1. Reacciones adversas que se presentan en ≥ 1 % de los sujetos con SKYRIZI hasta la semana 16



Reacciones adversas	SKYRIZI^{1,2,4} N = 1306 n (%)	Placebo^{1,2} N = 300 n (%)	Ustekinumab^{1,3} N = 239 n (%)	Adalimumab⁴ N = 304 n (%)
Infecciones de las vías respiratorias superiores ^a	170 (13.0)	29 (9.7)	28 (11.7)	42 (13.8)
Cefalea ^b	46 (3.5)	6 (2.0)	9 (3.8)	20 (6.6)
Fatiga ^c	33 (2.5)	3 (1.0)	7 (2.9)	8 (2.6)
Reacciones en el sitio de inyección ^d	19 (1.5)	3 (1.0)	9 (3.8)	17 (5.6)
Dermatofitosis ^e	15 (1.1)	1 (0.3)	1 (0.4)	2 (0.7)
^a Incluye: infección de las vías respiratorias (viral, bacteriana o no especificada), sinusitis (incluida la aguda), rinitis, rinofaringitis, faringitis (incluida la viral), amigdalitis ^b Incluye: cefalea, cefalea tensional, cefalea sinusal, cefalea cervicogénica ^c Incluye: fatiga, astenia ^d Incluye: equimosis, eritema, extravasación, hematoma, hemorragia, infección, irritación, inflamación, irritación, dolor, prurito, reacción, hinchazón, calor en el sitio de inyección ^e Incluye: tiña del pie, tiña inguinal, tiña corporal, tiña versicolor, tiña de las manos, dermatofitosis, onicomicosis ¹ Incluye datos de los estudios ULTIMMA-1 y ULTIMMA-2 ² Incluye datos del estudio IMMANCE ³ Incluye datos el estudio 1311.2 de fase II ⁴ Incluye datos del estudio IMMVENT				

La foliculitis fue la reacción adversa que se presentó en <1 % pero en >0.1 % de los sujetos del grupo de SKYRIZI y a una tasa más alta que en el grupo de placebo hasta la semana 16.

Reacciones adversas específicas

Infecciones

En las primeras 16 semanas, se presentaron infecciones en el 22.1 % de los sujetos del grupo de SKYRIZI (90.8 eventos por cada 100 años-sujeto) en comparación con 14.7 % de los pacientes del grupo de placebo (56.5 eventos por cada 100 años-sujeto), 20.9 % de los sujetos en el grupo de ustekinumab (87.0 eventos por cada 100 años-sujetos) y 24.3 % de los sujetos en el grupo de adalimumab (104.2 eventos por cada 100 años-sujeto). La mayoría de los casos fueron no serios y de severidad leve a moderada y no conllevaron la discontinuación de SKYRIZI.

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



A lo largo de todo el programa de psoriasis, incluida la exposición prolongada a SKYRIZI, la tasa de infecciones (75.5 eventos por cada 100 años-sujeto) fue similar a la que se observó durante las primeras 16 semanas de tratamiento.

Seguridad a largo plazo

Hasta la semana 52, la frecuencia de las reacciones adversas fue similar al perfil de seguridad observado durante las primeras 16 semanas de tratamiento. Hasta la semana 52, las tasas ajustadas por la exposición de los eventos adversos serios por cada 100 años-sujeto fueron 9.4 para los sujetos que recibieron SKYRIZI y 10.9 para los que recibieron ustekinumab. En los sujetos expuestos a SKYRIZI durante máximo 77 semanas, no se identificaron reacciones adversas nuevas en comparación con las primeras 16 semanas de tratamiento.

Artritis psoriásica

En general, el perfil de seguridad observado en pacientes con artritis psoriásica tratados con SKYRIZI fue coherente con el perfil de seguridad observado en pacientes con psoriasis en placa.

Enfermedad de Crohn

El perfil de reacciones adversas al medicamento observado en pacientes con enfermedad de Crohn tratados con SKYRIZI fue coherente con el observado en pacientes con psoriasis en placas. No se identificaron nuevas reacciones adversas en los estudios clínicos de la enfermedad de Crohn con SKYRIZI.

La mayoría de las infecciones no fueron graves y tuvieron un grado de severidad de leve a moderado, y no provocaron la interrupción de SKYRIZI.

La tasa de infecciones en los datos agrupados de los estudios de inducción de 12 semanas fue de 83.3 eventos por cada 100 años-sujeto en sujetos tratados con 600 mg IV de SKYRIZI en comparación con 117.7 eventos por cada 100 años-sujeto en placebo. La tasa de infecciones graves fue de 3.4 eventos por cada 100 años-sujeto en sujetos tratados con 600 mg IV de SKYRIZI en comparación con 16.7 eventos por cada 100 años-sujeto con el placebo.

El índice de infecciones en el estudio de mantenimiento de 52 semanas fue de 57.7 eventos por cada 100 años-sujeto en los sujetos tratados con 360 mg SC de SKYRIZI después de la inducción con SKYRIZI, en comparación con 76.0 eventos por cada 100 años-sujeto en sujetos que recibieron placebo después de la inducción con SKYRIZI. El índice de infecciones graves fue de 6.0 eventos por cada 100 años-sujeto en los sujetos tratados con 360 mg SC de SKYRIZI después de la inducción con SKYRIZI en comparación con 5.0

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



eventos por cada 100 años-sujeto en los sujetos que recibieron placebo después de la inducción con SKYRIZI.

Inmunogenicidad

Al igual que con todas las proteínas terapéuticas, existe la posibilidad de inmunogenicidad con SKYRIZI. La detección de la formación de anticuerpos depende, en gran medida, de la sensibilidad y especificidad del ensayo. Además, la incidencia observada de reacciones positivas al anticuerpo (incluido el anticuerpo neutralizante) en un ensayo puede verse afectada por varios factores, entre ellos la metodología del ensayo, la manipulación de la muestra, el cronograma de recolección de muestras, los medicamentos concomitantes y las enfermedades subyacentes. Por lo tanto, la comparación de la incidencia de anticuerpos contra risankizumab frente a la incidencia de los anticuerpos contra otros productos puede llevar a conclusiones erradas.

Psoriasis en placa

En los sujetos tratados con la dosis clínica recomendada de SKYRIZI durante máximo 52 semanas en ensayos clínicos de psoriasis, se detectaron anticuerpos antimedicamento y anticuerpos neutralizantes derivados del tratamiento en el 24 % (263/1079) y el 14 % (150/1079) de los sujetos evaluados, respectivamente.

Artritis psoriásica

Para los sujetos tratados con SKYRIZI a la dosis clínica recomendada durante máximo 28 semanas en estudios clínicos de artritis psoriásica, se detectaron anticuerpos antimedicamento y anticuerpos neutralizantes emergentes del tratamiento en el 12.1 % (79/652) y 0 % (0/652) de los sujetos evaluados, respectivamente.

Enfermedad de Crohn

En el caso de los sujetos tratados con SKYRIZI en las dosis recomendadas de inducción IV y de mantenimiento SC durante un máximo de 64 semanas en estudios clínicos con CD, se detectaron anticuerpos contra el fármaco emergentes del tratamiento y anticuerpos neutralizantes en un 3.4 % (2/58) y un 0 % (0/58) de los sujetos evaluados, respectivamente.

En todas las indicaciones, los anticuerpos contra el risankizumab, incluidos los anticuerpos neutralizantes, no se asociaron con cambios en la respuesta clínica o la seguridad.

Interacciones:

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

No se espera que SKYRIZI sea metabolizado por enzimas hepáticas o experimente eliminación renal. No se esperan interacciones farmacológicas entre SKYRIZI e inhibidores/inductores de enzimas metabolizadoras de medicamentos.

Con base en los resultados de un estudio de interacción farmacológica en sujetos con psoriasis en placa y análisis farmacocinéticos poblacionales en psoriasis en placa, artritis psoriásica y enfermedad de Crohn, risankizumab no causa ni se ve afectado por interacciones farmacológicas.

No se requiere ningún ajuste de la dosis cuando risankizumab se administra de forma concomitante con sustratos del citocromo P450.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Posología recomendada

La dosis recomendada es de 600 mg administrados mediante infusión intravenosa (IV) en las semanas 0, 4 y 8, seguida de 360 mg administrados por inyección subcutánea (SC) en la semana 12 y cada 8 semanas a partir de entonces.

Dosis omitida

Si se omite una dosis, adminístrela lo más pronto posible. Posteriormente, retome la dosificación a la hora normal programada.

Dosificación en Poblaciones Especiales

Pediatría

Aún no se ha establecido la seguridad y eficacia de SKYRIZI en pacientes con enfermedad de Crohn menores de 16 años.

Geriatría

No se requiere ajuste de la dosis.

Insuficiencia Renal o Hepática

No se llevaron a cabo estudios específicos para evaluar el efecto de la insuficiencia hepática o renal sobre la farmacocinética de SKYRIZI. En general, no se espera que estas afecciones

Acta No. 09 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121
www.invima.gov.co





tengan algún efecto significativo sobre la farmacocinética de los anticuerpos monoclonales y no se consideran necesarios los ajustes de la dosis.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto versión CCDS 05181021; Octubre 2021, allegado mediante radicado No. 20211218529
- Información para prescribir versión CCDS 05181021; Octubre 2021, allegado mediante radicado No. 20211218529

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que Risankizumab 90 mg/ml, en presentación de 0.83 ml que proporciona 75 mg fue aprobada en el Acta 12 de 2019 numeral 3.1.2.1 con la indicación “...está indicado para el tratamiento de psoriasis en placas de moderada a severa en adultos que no hayan tenido respuesta adecuada a tratamiento con medicamentos no biológicos modificadores de la enfermedad”, además se recomendó la protección de datos del Decreto 2085 de 2002.

La Sala aclara el concepto del Acta 12 de 2019 numeral 3.1.2.1, en el sentido que la norma farmacológica del producto de la referencia es 5.2.0.0.N10 que corresponde a la presentación vial de 75 mg en 0.83 ml equivalente a una concentración de 90 mg/ml.

La Sala encuentra que el interesado no ha dado respuesta a los requerimientos conceptuados en el Acta 12 de 2021 SEMNNIMB numeral 3.3.3.1. en relación con la indicación “...tratamiento de adultos con Artritis psoriásica activa”, por lo cual, la Sala se abstiene de pronunciarse al respecto.

Adicionalmente, el interesado solicita nueva concentración para “...tratamiento de la enfermedad de Crohn activa de moderada a grave en pacientes de 16 años de edad en adelante”, indicación que no ha sido sometida a evaluación por la Sala. Por lo anterior, se recomienda al interesado realizar el trámite correspondiente para esta indicación.

3.4. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES

3.4.1. Medicamentos de síntesis

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



3.4.1.1. BRILINTA® 90 mg

Expediente : 20039341
Radicado : 20211035880 / 20211284331
Fecha : 22/11/2021
Interesado : AstraZeneca Colombia S.A.S.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 90 mg de Ticagrelor

Forma farmacéutica: Tableta Recubierta

Indicaciones: (Del Registro)

Brilinta® está indicado para ser coadministrado con ácido acetilsalicílico (asa) para la prevención de episodios atero-trombóticos en pacientes adultos con síndromes coronarios agudos (angina inestable, infarto de miocardio con o sin elevación del segmento st), lo cual incluye a los pacientes que reciben un tratamiento médico y aquellos sometidos a angioplastia coronaria percutánea o a una intervención de revascularización coronaria por puenteo vascular.

Contraindicaciones: (Del Registro)

- Hipersensibilidad al ticagrelor o a alguno de los excipientes. Hemorragia patológica activa. Antecedentes de hemorragia intracraneana. Insuficiencia hepática grave.

Nuevas advertencias y precauciones:

Riesgo de sangrado

Al igual que sucede con otros antiagregantes plaquetarios, el uso de brilinta® en pacientes con un riesgo de sangrado elevado debe ponderarse frente a los beneficios esperados en materia de prevención de episodios trombóticos. Cuando exista una indicación clínica, brilinta® debe usarse con precaución en los siguientes grupos de pacientes:

" pacientes propensos a sufrir sangrado (por ejemplo, por un traumatismo o una intervención quirúrgica recientes, por un sangrado gastrointestinal activo o reciente o debido a insuficiencia hepática moderada). Brilinta® está contraindicado en pacientes con sangrado patológico activo y en aquellos con antecedentes de hemorragia intracraneal o insuficiencia hepática grave.

" pacientes tratados en forma concomitante con medicamentos que pueden aumentar el riesgo de sangrado (por ejemplo, antiinflamatorios no esteroideos [aine], fibrinolíticos y/o anticoagulantes orales en las 24 horas previas a la administración de brilinta®).

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La transfusión de plaquetas no revirtió el efecto antiplaquetario de brilinta® en voluntarios sanos y es poco probable que sea de beneficio clínico en pacientes con sangrado. Dado que la coadministración de brilinta® y desmopresina no redujo el tiempo de sangrado de referencia, es improbable que la desmopresina sea eficaz para tratar hemorragias clínicas.

El tratamiento con antifibrinolíticos (ácido aminocaproico o ácido tranexámico) y con el factor viia recombinante puede aumentar la hemostasia. Una vez identificada y controlada la causa del sangrado, podrá reanudarse el tratamiento con brilinta®.

Cirugía

Antes de una intervención quirúrgica, el médico debe tomar en cuenta el perfil clínico de cada paciente para determinar el momento idóneo para suspender el tratamiento con brilinta®, así como los beneficios y riesgos de continuar el tratamiento antiplaquetario.

Debido a la unión reversible de brilinta®, el restablecimiento de la agregación plaquetaria es más rápido que con el clopidogrel. En el estudio offset, la media de la inhibición de la agregación plaquetaria (iap) conseguida con brilinta® 72 horas después de la administración fue comparable a la observada 120 horas después de la administración del clopidogrel. La desaparición más rápida del efecto podría reducir el riesgo de complicaciones hemorrágicas, por ejemplo, en los cuadros en los que es preciso interrumpir temporalmente el tratamiento antiplaquetario debido a una intervención quirúrgica o un traumatismo.

En los pacientes del estudio plato sometidos a una intervención de revascularización coronaria, brilinta® se asoció con una incidencia de sangrado mayor similar a la observada con el clopidogrel en cada uno de los días posteriores a la suspensión del tratamiento, salvo en el día 1 en el que la incidencia de sangrado mayor fue más alta con brilinta®.

Si se ha programado una cirugía y si no se desea el efecto antiplaquetario, el tratamiento con brilinta® debe suspenderse 5 días antes de la cirugía.

Pacientes con accidente cerebrovascular isquémico previo

Los pacientes con sca y accidente cerebrovascular isquémico previo pueden ser tratados con brilinta® hasta por 12 meses (estudio plato).

En pegasus, no se incluyeron pacientes con historia de im y accidente cerebrovascular isquémico previo.

Por lo tanto, en ausencia de datos se recomienda tener precaución para el tratamiento de más de un año de duración.

Acta No. 09 de 2022 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Pacientes con insuficiencia hepática moderada

La experiencia existente con brilinta® es limitada en pacientes con insuficiencia hepática moderada; por lo tanto, se recomienda tener precaución en estos pacientes. Brilinta® está contraindicado en los pacientes con insuficiencia hepática grave.

Pacientes con un riesgo elevado de bradiarritmia

Una supervisión del ecg con el monitor de holter ha demostrado una mayor frecuencia de pausas ventriculares generalmente asintomáticas durante el tratamiento con ticagrelor en comparación con clopidogrel. Los eventos bradiarrítmicos han sido reportados en la fase de postcomercialización. En los estudios de fase iii que evaluaron la seguridad y eficacia de brilinta, los eventos bradiarrítmicos se informaron en una frecuencia similar para ticagrelor y comparadores (placebo, clopidogrel y aas). , los pacientes con un riesgo elevado de episodios bradicárdicos (por ejemplo, pacientes sin marcapasos con síndrome de disfunción del nodo sinusal, bloqueo auriculoventricular de grado 2 ó 3 o síncope asociado con bradicardia) han sido excluidos del estudio de desenlace de brilinta®. En consecuencia, dada la experiencia clínica limitada, se recomienda precaución en estos pacientes.

Disnea

Se ha reportado disnea usualmente de intensidad leve a moderada que generalmente se resuelve sin necesidad de discontinuar el tratamiento, en pacientes tratados con brilinta®. Aún no se ha dilucidado el mecanismo subyacente. Si un paciente reporta disnea nueva, prolongada o empeoramiento de la misma, esto debe ser investigado completamente y si no se tolera, el tratamiento con brilinta® debe ser suspendido.

Otros

Dado que en el estudio plato se observó una relación entre la dosis de mantenimiento de asa y la eficacia relativa del ticagrelor con respecto al clopidogrel, no se recomienda coadministrar el ticagrelor con dosis de mantenimiento de asa elevadas (> 300 mg).

Debe evitarse la coadministración de brilinta® con inhibidores potentes de la forma cyp3a4 (por ejemplo, ketoconazol, claritromicina, nefazadona, ritonavir y atazanavir) porque puede aumentar considerablemente la exposición a brilinta®.

Suspensión del tratamiento

Los pacientes que deben suspender el tratamiento con brilinta® corren un mayor riesgo de sufrir eventos cardíacos o accidente cerebrovascular. Debe evitarse la suspensión

Acta No. 09 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



prematura del tratamiento. Si es preciso interrumpir temporalmente el tratamiento con brilinta® a raíz de una reacción adversa, debe reanudarse a la brevedad posible cuando los beneficios esperados superen los riesgos asociados con la reacción adversa o una vez que se haya resuelto la reacción adversa.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021011287 emitido mediante Acta No. 10 de 2020 numeral 3.4.1.6, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto Profesional Version Doc ID-004729660 V 1.0 allegado mediante radicado No. 20211284331
- Información para Prescribir versión IPP Clave 2-2021 Doc ID-003885881 Versión 6.0 allegado mediante radicado No. 20211284331

Nuevas indicaciones

BRILINTA® está indicado para ser coadministrado con Ácido Acetil Salicílico (ASA) para la prevención de episodios aterotrombóticos en pacientes adultos con síndromes coronarios agudos (Angina inestable, infarto de miocardio con o sin elevación del segmento ST), lo cual incluye a los pacientes que reciben un tratamiento médico y aquellos sometidos a angioplastia coronaria percutánea o a una intervención de revascularización coronaria por puenteo vascular.

Brilinta® 90 mg está indicado para la prevención de evento cerebrovascular en pacientes con evento cerebrovascular isquémico agudo o ataque isquémico transitorio (AIT).

Nueva dosificación / grupo etario:

En pacientes con Síndromes coronarios agudos, el tratamiento con BRILINTA® debe iniciarse con una dosis de carga única de 180 mg (dos comprimidos de 90 mg) y continuarse con una dosis de 90 mg dos veces al día.

El tratamiento se recomienda durante 12 meses como mínimo, a menos que esté clínicamente indicado discontinuar BRILINTA®. Después de un año, los pacientes a quienes se les inició la dosis de 90 mg dos veces al día pueden continuar el tratamiento con 60 mg dos veces al día sin interrupción.

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En pacientes con evento cerebrovascular isquémico agudo o ataque isquémico transitorio (AIT), iniciar BRILINTA con una dosis única de carga de 180 mg (dos tabletas de 90 mg) y después continúe el tratamiento con 90 mg dos veces al día por 30 días.

Los pacientes que estén tomando BRILINTA® también deben tomar una dosis baja diaria de mantenimiento de ácido acetil salicílico (ASA) de 75-100 mg, a menos que esté específicamente contraindicada. Se recomienda una dosis de carga inicial de ASA para pacientes con SCA, evento cerebrovascular isquémico agudo o ataque isquémico transitorio (AIT)

Dosis omitida

Deben evitarse las interrupciones del tratamiento. El paciente que haya omitido una dosis de BRILINTA® deberá tomar su siguiente dosis a la hora programada.

Suspensión prematura

La suspensión prematura de cualquier tratamiento antiplaquetario, incluido BRILINTA®, podría aumentar el riesgo de muerte de origen cardiovascular, de infarto de miocardio, o accidente cerebrovascular debido a la enfermedad subyacente del paciente.

Cambio de medicamento

En pacientes que tienen un evento de SCA, la dosis de carga de 180 mg debe administrarse tan pronto como sea posible independientemente de cualquier tratamiento antiplaquetario previo.

Los médicos que deseen cambiar a los pacientes, con un evento SCA anterior, a BRILINTA® deben administrar la primera dosis de este fármaco 24 horas después de la última dosis del otro medicamento antiplaquetario.

Administración

Los comprimidos BRILINTA® para administración oral pueden tomarse con o sin alimentos.

Para pacientes que estén incapacitados para deglutir la(s) tableta(s) entera, las tabletas de BRILINTA® se pueden triturar para convertirlas en un polvo fino y mezclarlas en medio vaso de agua y beberlas inmediatamente. El vaso se debe enjuagar con medio vaso adicional de agua y beber el contenido. La mezcla también se puede administrar a través de una sonda nasogástrica (CH8 o mayor). Es importante purgar la sonda nasogástrica con agua después de administrar la mezcla.

Poblaciones especiales

Acta No. 09 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Pacientes pediátricos:

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de BRILINTA® en pacientes menores de 18 años.

Pacientes de edad avanzada:

No es necesario ajustar la dosis.

Pacientes con insuficiencia renal:

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

Pacientes con insuficiencia hepática:

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve. BRILINTA® no se ha investigado en pacientes con insuficiencia hepática grave y la información sobre el tratamiento de pacientes con daño hepático moderado es limitada.

Nuevas precauciones y advertencias:

- Riesgo de sangrado

Al igual que sucede con otros antiagregantes plaquetarios, el uso de BRILINTA® en pacientes con un riesgo de sangrado elevado debe ponderarse frente a los beneficios esperados en materia de prevención de episodios trombóticos. Cuando exista una indicación clínica, BRILINTA® debe usarse con precaución en los siguientes grupos de pacientes:

- Pacientes propensos a sufrir sangrado (por ejemplo por un traumatismo o una intervención quirúrgica recientes, por un sangrado gastrointestinal activo o reciente o debido a insuficiencia hepática moderada) o quienes tienen un mayor riesgo de trauma. BRILINTA® está contraindicado en pacientes con sangrado patológico activo y en aquellos con antecedentes de hemorragia intracraneal o insuficiencia hepática grave.
- Pacientes tratados en forma concomitante con medicamentos que pueden aumentar el riesgo de sangrado (por ejemplo, antiinflamatorios no esteroideos [AINE], fibrinolíticos y/o anticoagulantes orales en las 24 horas previas a la administración de BRILINTA®).

La transfusión de plaquetas no revirtió el efecto antiplaquetario de BRILINTA® en voluntarios sanos y es poco probable que sea de beneficio clínico en pacientes con sangrado.

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Dado que la coadministración de BRILINTA® y desmopresina no redujo el tiempo de sangrado de referencia, es improbable que la desmopresina sea eficaz para tratar hemorragias clínicas.

El tratamiento con antifibrinolíticos (ácido aminocaproico o ácido tranexámico) y con el factor VIIa recombinante puede aumentar la hemostasia. Una vez identificada y controlada la causa del sangrado, podrá reanudarse el tratamiento con BRILINTA®.

Cirugía

- Antes de una intervención quirúrgica, el médico debe tomar en cuenta el perfil clínico de cada paciente para determinar el momento idóneo para suspender el tratamiento con BRILINTA®, así como los beneficios y riesgos de continuar el tratamiento antiplaquetario.
- Debido a la unión reversible de BRILINTA®, el restablecimiento de la agregación plaquetaria es más rápido que con el clopidogrel. En el estudio OFFSET, la media de la inhibición de la agregación plaquetaria (IAP) conseguida con BRILINTA® 72 horas después de la administración fue comparable a la observada 120 horas después de la administración del clopidogrel. La desaparición más rápida del efecto podría reducir el riesgo de complicaciones hemorrágicas, por ejemplo, en los cuadros en los que es preciso interrumpir temporalmente el tratamiento antiplaquetario debido a una intervención quirúrgica o un traumatismo.
- En los pacientes del estudio PLATO sometidos a una intervención de revascularización coronaria, BRILINTA® se asoció con una incidencia de sangrado mayor similar a la observada con el clopidogrel en cada uno de los días posteriores a la suspensión del tratamiento, salvo en el Día 1 en el que la incidencia de sangrado mayor fue más alta con BRILINTA®.
- Si se ha programado una cirugía y si no se desea el efecto antiplaquetario, el tratamiento con BRILINTA® debe suspenderse 5 días antes de la cirugía.

Pacientes con accidente cerebrovascular isquémico previo

Los pacientes con SCA y accidente cerebrovascular isquémico previo pueden ser tratados con BRILINTA® hasta por 12 meses (Estudio PLATO).

En PEGASUS, no se incluyeron pacientes con historia de IM y accidente cerebrovascular isquémico previo.

Por lo tanto, en ausencia de datos se recomienda tener precaución para el tratamiento de más de un año de duración.

Pacientes con insuficiencia hepática moderada

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La experiencia existente con BRILINTA® es limitada en pacientes con insuficiencia hepática moderada; por lo tanto, se recomienda tener precaución en estos pacientes. BRILINTA® está contraindicado en los pacientes con insuficiencia hepática grave

Bradiarritmia

Una supervisión del ECG con el monitor de Holter ha demostrado una mayor frecuencia de pausas ventriculares generalmente asintomáticas durante el tratamiento con ticagrelor en comparación con clopidogrel. En los estudios de fase III que evaluaron la seguridad y eficacia de BRILINTA, los eventos bradiarrítmicos se informaron en una frecuencia similar para ticagrelor y comparadores (placebo, clopidogrel y AAS). Los pacientes con un riesgo elevado de episodios bradicárdicos (por ejemplo, pacientes sin marcapasos con síndrome de disfunción del nodo sinusal, bloqueo auriculoventricular (AV) de grado 2 ó 3 o síncope asociado con bradicardia) han sido excluidos del estudio de desenlace de BRILINTA®. En consecuencia, dada la experiencia clínica limitada, se recomienda precaución en estos pacientes.

Durante el periodo post-comercialización se han notificado acontecimientos bradiarrítmicos y bloqueos AV en pacientes en tratamiento con BRILINTA, principalmente en pacientes con SCA, donde la isquemia cardíaca y los fármacos concomitantes que reducen la frecuencia cardíaca o afectan a la conducción cardíaca son potenciales factores de confusión. El estado clínico del paciente y la medicación concomitante deben evaluarse como posibles causas antes de ajustar el tratamiento.

- Disnea

Se ha reportado disnea usualmente de intensidad leve a moderada que generalmente se resuelve sin necesidad de discontinuar el tratamiento, en pacientes tratados con BRILINTA®. Aún no se ha dilucidado el mecanismo subyacente. Si un paciente reporta disnea nueva, prolongada o empeoramiento de la misma, esto debe ser investigado completamente y si no se tolera, el tratamiento con BRILINTA® debe ser suspendido.

Apnea central del sueño

Se ha notificado apnea central del sueño, incluida la respiración de Cheyne-Stokes en el entorno posterior a la comercialización en pacientes que toman BRILINTA. Si se sospecha apnea central del sueño, se puede considerar una evaluación clínica adicional.

- Púrpura trombocitopénica trombótica (PTT)

Púrpura trombocitopénica trombótica se ha informado muy pocas veces con el uso de BRILINTA. La PTT es una condición grave y requiere tratamiento inmediato.

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Interferencia con pruebas de laboratorio.

Pruebas de función plaquetaria para diagnosticar la trombocitopenia inducida por heparina (TIH).

Se informaron resultados falsos negativos en la prueba de función plaquetaria para trombocitopenia inducida por heparina (TIH) en pacientes a los que se administró ticagrelor.

Esto se relaciona con la inhibición del receptor P2Y12 en donantes sanos de plaquetas en la prueba con ticagrelor en suero/plasma de pacientes. Se requiere información sobre el tratamiento concomitante con ticagrelor para la interpretación de las pruebas de función plaquetaria TIH.

Antes de considerar la interrupción de ticagrelor, se debe evaluar el beneficio y el riesgo de continuar el tratamiento, teniendo en cuenta tanto el estado protrombótico de TIH como el aumento del riesgo de sangrado con anticoagulante concomitante y tratamiento con ticagrelor.

Otros

Dado que en el Estudio PLATO se observó una relación entre la dosis de mantenimiento de ASA y la eficacia relativa del ticagrelor con respecto al clopidogrel, no se recomienda coadministrar el ticagrelor con dosis de mantenimiento de ASA elevadas (> 300 mg).

Debe evitarse la coadministración de BRILINTA® con inhibidores potentes de la forma CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol, claritromicina, nefazadona, ritonavir y atazanavir) porque puede aumentar considerablemente la exposición a BRILINTA®.

Suspensión del tratamiento

Los pacientes que deben suspender el tratamiento con BRILINTA® corren un mayor riesgo de sufrir eventos cardíacos o accidente cerebrovascular. Debe evitarse la suspensión prematura del tratamiento. Si es preciso interrumpir temporalmente el tratamiento con BRILINTA® a raíz de una reacción adversa, debe reanudarse a la brevedad posible cuando los beneficios esperados superen los riesgos asociados con la reacción adversa o una vez que se haya resuelto la reacción adversa.

Nuevas reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad de BRILINTA ha sido evaluado en un amplio programa de desarrollo donde más de 58.000 pacientes y voluntarios sanos han recibido ticagrelor. A continuación,

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



se presentan los datos sobre las reacciones adversas a medicamentos identificadas en estudios clínicos o de la experiencia post-comercialización con ticagrelor, incluyendo información de estudios clínicos específicos de las indicaciones aprobadas (PLATO, PEGASUS y THALES). Para más información sobre esos estudios.

En PLATO, los pacientes tratados con BRILINTA tuvieron una mayor incidencia de interrupción del medicamento en estudio debido a eventos adversos que los pacientes con clopidogrel (7,4% para ticagrelor 90 mg dos veces al día frente al 5,4% para clopidogrel 75 mg una vez al día).

En PEGASUS, los pacientes con BRILINTA presentaron una mayor incidencia de interrupción del medicamento de estudio debido a eventos adversos en comparación con el tratamiento ASA solo (16,1% para ticagrelor 60 mg dos veces al día con ASA frente al 8,5% para el tratamiento con ASA solo).

En THALES, los pacientes en BRILINTA en combinación con ASA tuvieron una mayor incidencia de interrupción del medicamento del estudio debido a eventos adversos en comparación con el tratamiento ASA solo (9,7% para ticagrelor 90 mg dos veces al día en combinación con ASA frente al 7,6% para el tratamiento con ASA solo).

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en pacientes tratados con ticagrelor fueron sangrado y disnea.

Lista tabulada de reacciones adversas al medicamento

Las reacciones adversas observadas en los estudios clínicos con BRILINTA® se enumeran según la terminología MedDRA, por el sistema de clasificación de órganos [System Organ Class (SOC)] y el tipo de frecuencia determinada por los estudios PEGASUS y PLATO en la tabla 1. Dentro de cada categoría de sistema de clasificación de órganos y frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad. Las frecuencias se clasifican de acuerdo con las siguientes convenciones: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a menor $1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a menor $1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a menor $1/1.000$), muy raras (menor $1/10.000$) y no conocida (no se pueden estimar a partir de los datos disponibles).

Tabla 1 – Reacciones adversas al medicamento observadas en los estudios clínicos



Clasificación de sistema orgánico	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
<i>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)</i>			Sangrado de tumores ^b
<i>Trastornos sanguíneos y del sistema linfático</i>	Trastornos sanguíneos, sangrado ^c		
<i>Trastornos del metabolismo y nutrición</i>	Hiperuricemia ^a	Gota	
<i>Trastornos psiquiátricos</i>			Confusión
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>		Mareo Síncope	Hemorragia intracraneal ^l
<i>Trastornos oftalmológicos</i>			Hemorragia ocular ^d
<i>Trastornos del oído y laberinto</i>		Vértigo	Hemorragia del oído
<i>Trastornos vasculares</i>		Hipotensión	
<i>Trastornos respiratorios,</i>	Disnea	Sangrados del sistema respiratorio ^e	

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Clasificación de sistema orgánico	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
<i>torácicos y mediastinales</i>			
<i>Trastornos gastrointestinales</i>		Hemorragia gastrointestinal ^f , Diarrea, Náuseas	Hemorragia retroperitoneal
<i>Trastornos de la piel y tejido subcutáneo</i>		Sangrado subcutáneo o dérmico ^g , Prurito	
<i>Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conectivo y hueso</i>			Sangrado muscular ^h
<i>Trastornos renales y urinarios</i>		Sangrado del tracto urinario ⁱ	
<i>Trastornos del sistema reproductivo y del seno</i>			Sangrado del sistema reproductivo ^j
<i>Investigaciones</i>		Creatinina sérica aumentada ^a	
<i>Lesiones, intoxicación y complicaciones de procedimientos</i>		Hemorragia post-procedimiento, sangrados traumáticos ^k	

^a Frecuencias derivadas de observaciones de laboratorio (ácido úrico hasta > ULN desde el nivel basal, por debajo o dentro del rango de referencia. Incrementos de la creatinina >50% desde el nivel basal) y frecuencia no cruda de reporte de eventos adversos).

^b por ej. sangrado por cáncer vesical, cáncer gástrico, cáncer de colon.

^c por ej. tendencia aumentada a equimosis, hematoma espontáneo, diátesis hemorrágica.

^d por ej. hemorragia conjuntival, retiniana, intraocular.

^e por ej. epistaxis, hemoptisis.

^f por ej. hemorragia gingival, hemorragia rectal, hemorragia de úlcera gástrica.

^g por ej. equimosis, hemorragia cutánea, petequias.

^h por ej. hemartrosis, hemorragia muscular.

ⁱ por ej. hematuria, cistitis hemorrágica.

^j por ej. hemorragia vaginal, hematospermia, hemorragia postmenopáusica.

^k por ej. contusión, hematoma traumático, hemorragia traumática.

^l i.e. hemorragia intracraneal espontánea, relacionada con un procedimiento o por trauma.

Experiencia post-comercialización

Acta No. 09 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – Invima

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

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

www.invima.gov.co





Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas durante el uso posterior a la aprobación de BRILINTA®.

Debido a que estas reacciones son voluntariamente reportadas a partir de una población de tamaño desconocido, no siempre es posible estimar de forma exacta su frecuencia.

- Trastornos sanguíneos: púrpura trombocitopénica trombótica
- Trastornos cardíacos: bradiarritmia, bloqueo AV
- Trastornos del sistema inmunológico: Reacciones de hipersensibilidad incluyendo angioedema
- Trastornos del sistema nervioso: Apnea central del sueño incluyendo respiración de Cheyne-Stokes
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Erupción (rash).

Descripción de reacciones adversas al medicamento selectas

Hallazgos de sangrado en el PLATO

La Tabla 2 muestra una presentación general de las reacciones hemorrágicas notificadas durante el Estudio PLATO.

Tabla 2 – Análisis de eventos globales de sangrado, estimado de Kaplan-Meier de las tasas de sangrado según tratamiento a los 12 meses (PLATO)



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Puntos finales de seguridad	BRILINTA 90 mg Dos veces al día N=9235		Clopidogrel 75 mg Una vez al día N=9186	valor <i>p</i>
	KM%	Índice de riesgo (IC 95%)	KM%	
PLATO- Categorías de sangrado				
Variable principal de seguridad		1.04		
Sangrado total mayor definido por PLATO	11.6	(0.95, 1.13)	11.2	0.4336
Variables secundarias		1.03		
PLATO sangrado fatal o que pone en peligro la vida	5.8	(0.90, 1.16)	5.8	0.6988
PLATO sangrado total mayor o menor	16.1	1.11 (1.03, 1.20)	14.6	0.0084
PLATO sangrado mayor no asociado con una intervención de revascularización coronaria	4.5	1.19 (1.02, 1.38)	3.8	0.0264
PLATO sangrado mayor no relacionado con algún procedimiento	3.1	1.31 (1.08, 1.60)	2.3	0.0058
PLATO sangrado mayor o menor no relacionado con algún procedimiento	5.9	1.39 (1.21, 1.60)	4.3	<0.0001
Categorías de sangrado según la escala TIMI				
Sangrado mayor TIMI	7.9	1.03 (0.93, 1.15)	7.7	0.5669
Sangrado mayor o menor TIMI	11.4	1.05 (0.96, 1.15)	10.9	0.3272

Definiciones de categoría de sangrado:

PLATO Sangrado Mayor fatal o que pone en peligro la vida: sangrado fatal O cualquier sangrado intracraneal, O intrapericárdico con taponamiento cardíaco, O con shock hipovolémico o hipotensión severa que requiera presores/inotrópicos o cirugía, O clínicamente aparente con reducción >50 g/L en la hemoglobina O ≥4 unidades de glóbulos rojos transfundidos,

T

PLATO Otro sangrado Mayor : Significativamente incapacitante, O clínicamente aparente con reducción de 30-50 g/L en la hemoglobina, O transfusión de 2-3 unidades de glóbulos rojos.

PLATO sangrado Menor : Requiere intervención médica para detener o tratar la hemorragia.

Sangrado mayor TIMI: sangrado fatal, O cualquier sangrado intracraneal, O signos clínicamente evidentes de hemorragia asociada con una caída en la hemoglobina (Hgb) ≥ 50g/L, o cuando la Hgb no está disponible, un descenso de 15% en el hematocrito (Hct).

Sangrado Menor TIMI: Clínicamente aparente con disminución de 30-50 g/L en la hemoglobina.

En el Estudio PLATO no hubo una diferencia significativa entre BRILINTA® y el clopidogrel en cuanto al tiempo hasta el primer evento de la categoría “Sangrado total mayor” según la

Acta No. 09 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121
www.invima.gov.co





definición del estudio PLATO. En el estudio se notificaron pocos eventos de sangrados fatales: 20 (0.2%) con BRILINTA® 90 mg dos veces al día y 23 (0.3%) con el clopidogrel 75 mg una vez al día. Tras incluir los sangrados menores, la incidencia de sangrado mayor y menor combinados según la definición del estudio PLATO fue significativamente mayor con BRILINTA® que con el clopidogrel. No se observó una diferencia significativa entre BRILINTA® y el clopidogrel en lo que se refiere a la incidencia total de eventos de sangrado según la escala TIMI.

- Sangrado relacionado con una intervención de revascularización coronaria: En el estudio PLATO, 42% de los 1584 pacientes (12% de la cohorte) que fueron sometidos a cirugía de CABG tuvieron un sangrado mayor fatal o que pone en peligro la vida, definida por el PLATO, sin diferencia entre los grupos de tratamiento. Ocurrió sangrado fatal a causa de la CABG en 6 pacientes en cada grupo de tratamiento.
- Sangrado no relacionado con una intervención de revascularización coronaria y sin relación con el procedimiento: BRILINTA® y Clopidogrel no difirieron en cuanto a sangrado mayor fatal o que pone en peligro la vida no relacionado con una intervención de revascularización coronaria según la definición del estudio PLATO, pero el “sangrado mayor total” según la definición del estudio PLATO, el “sangrado mayor según la escala TIMI” y el “sangrado mayor + menor según la escala TIMI” fueron más frecuentes con ticagrelor.

De modo similar, al retirar todo sangrado relacionado con el procedimiento, ocurrió más sangrado con ticagrelor que con clopidogrel (Tabla 2). La discontinuación del tratamiento debido a sangrado no relacionado con el procedimiento fue más frecuente con ticagrelor (2.9%) que con clopidogrel (1.2%; $p < 0.001$).

La edad, el sexo, el peso, la raza, la región geográfica, condiciones concurrentes, tratamiento concomitante y los antecedentes médicos, incluyendo un accidente cerebrovascular o ataque isquémico transitorio previo, no predijeron ni el sangrado global o sangrado mayor definido por el PLATO no relacionado con el procedimiento. De este modo, no se identificó ningún grupo particular con un riesgo de presentar alguna de las categorías de sangrado.

- Sangrado intracraneal: Se produjeron más sangrados intracraneales no relacionados con el procedimiento con ticagrelor ($n=27$ sangrados en 26 pacientes, 0.3%) que con clopidogrel ($n=14$ sangrados, 0.2%), de los cuales 11 con ticagrelor y 1 con clopidogrel fueron fatales. No hubo diferencia en los sangrados globales fatales. El porcentaje de sangrado intracraneal fue bajo en ambos grupos de tratamiento, teniendo en cuenta la significativa comorbilidad y factores de riesgo cardiovasculares de la población en estudio.

Acta No. 09 de 2022 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Hallazgos de sangrado en el PEGASUS

En la Tabla 3 se muestra el resultado global de eventos de sangrado en el Estudio PEGASUS.

Tabla 3 – Análisis de eventos globales de sangrado, estimado de Kaplan-Meier de las tasas de sangrado según tratamiento a los 36 meses (PEGASUS)

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

	BRILINTA® 60 mg dos veces al día con ASA N=6958		ASA solo N=6996	
Puntos finales de seguridad	KM%	Índice de riesgo (IC 95%)	KM%	Valor <i>p</i>
Categorías de sangrado definidas por el TIMI				
TIMI Mayor	2.3	2.32 (1.68, 3.21)	1.1	<0.0001
Fatal	0.3	1.00 (0.44, 2.27)	0.3	1.0000
HIC	0.6	1.33 (0.77, 2.31)	0.5	0.3130
Otros TIMI Mayor	1.6	3.61 (2.31, 5.65)	0.5	<0.0001
TIMI Mayor o Menor	3.4	2.54 (1.93, 3.35)	1.4	<0.0001
TIMI Mayor o Menor o que requirió atención médica	16.6	2.64 (2.35, 2.97)	7.0	<0.0001
Categorías de sangrado definidas por PLATO				
Mayor PLATO	3.5	2.57 (1.95, 3.37)	1.4	<0.0001
Fatal/Que pone en peligro la vida	2.4	2.38 (1.73, 3.26)	1.1	<0.0001
Otros PLATO mayor	1.1	3.37 (1.95, 5.83)	0.3	<0.0001

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



PLATO Mayor o Menor	15.2	2.71 (2.40, 3.08)	6.2	<0.0001
---------------------	------	----------------------	-----	---------

Definiciones de categoría de sangrado:

TIMI Mayor : Sangrado fatal, O cualquier sangrado intracraneal, O signos clínicamente evidentes de hemorragia asociada con una caída en la hemoglobina (Hgb) ≥ 50 g/L, o cuando la Hgb no está disponible, un descenso de 15% en el hematocrito (Hct).

Fatal: Un evento de sangrado que condujo directamente a la muerte en el término de 7 días.

HIC: Hemorragia intracraneal.

Otro TIMI Mayor : Sangrado Mayor TIMI no HIC no fatal.

TIMI menor: Clínicamente aparente con disminución de 30-50 g/L en la hemoglobina.

TIMI que requirió atención médica: Requirió intervención, O condujo a hospitalización, O suscitó evaluación rápida.

PLATO Mayor fatal/que pone en peligro la vida: Sangrado fatal O cualquier sangrado intracraneal, O intrapericárdico con taponamiento cardíaco, O con shock hipovolémico o hipotensión severa que requiera presores/inotrópicos o cirugía, O clínicamente aparente con reducción >50 g/L en la hemoglobina o ≥ 3 unidades de glóbulos rojos transfundidos, O transfusión de ≥ 4 unidades de glóbulos rojos.

Otro PLATO Mayor : Significativamente incapacitante, O clínicamente aparente con reducción de 30-50 g/L en la hemoglobina, O transfusión de 2-3 unidades de glóbulos rojos.

PLATO Menor : Requiere intervención médica para detener o tratar el sangrado.

En PEGASUS, el sangrado Mayor TIMI con BRILINTA® 60 mg dos veces al día fue mayor que con ASA solo. No se observó aumento del sangrado en cuanto a sangrado fatal, y solo se encontró un incremento menor en las hemorragias intracraneales, en comparación con el tratamiento con solo ASA. Se produjeron pocos eventos de sangrado fatal en el estudio, 11 (0.3%) con BRILINTA® 60 mg y 12 (0.3%) con tratamiento con solo ASA. El riesgo aumentado observado de sangrado Mayor TIMI con BRILINTA® 60 mg se debió principalmente a una frecuencia más alta de Otro sangrado Mayor TIMI determinado por eventos en el SOC gastrointestinal.

Se observaron patrones de sangrado aumentados similares a sangrado Mayor TIMI para las categorías de sangrado Mayor o Menor TIMI y Mayor definido por PLATO y Mayor o Menor definido por PLATO (véase Tabla 3). La discontinuación del tratamiento fue más frecuente con BRILINTA® 60 mg comparado con tratamiento con ASA solo (6.2% y 1.5%, respectivamente). La mayoría de estos sangrados fueron de menor severidad (clasificados como TIMI que requirió atención médica), por ej. epistaxis, equimosis y hematomas.

El perfil de sangrado con BRILINTA® 60 mg fue consistente a través de múltiples subgrupos predefinidos (por ej. según edad, género, peso, raza, región geográfica, condiciones concurrentes, terapia concomitante e historia médica) para sangrado Mayor TIMI, Mayor o Menor TIMI, y eventos de sangrado Mayor definidos por PLATO.

- Sangrado intracraneal: Se reportaron HICs espontáneas a tasas similares para BRILINTA® 60 mg y tratamiento con ASA solo (n=13, 0.2% en ambos grupos de tratamiento). Las HICs traumáticas y como resultado de procedimientos mostraron un incremento menor con el tratamiento con BRILINTA® 60 mg (n=15, 0.2%) comparado con ASA solo (n=10, 0.1%). Se produjeron 6 HICs fatales con BRILINTA® 60 mg y 5 HICs fatales con tratamiento con ASA solo. La incidencia de

Acta No. 09 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



sangrado intracraneal fue baja en ambos grupos de tratamiento dada la morbilidad significativa y factores de riesgo cardiovascular de la población en estudio.

Hallazgos de sangrado en THALES

El resultado general de los eventos hemorrágicos en el estudio THALES se muestra en la Tabla 4.

Tabla 4 Análisis de eventos hemorrágicos, estimación de Kaplan-Meier de tasas de sangrado por tratamiento a los 30 días (THALES)^a

	BRILINTA 90 mg dos veces al día con ASA N=5523			ASA solo N=5493		
Desenlaces de seguridad	Pacientes con eventos	KM%	Hazard Ratio (95% CI)	Pacientes con eventos	KM%	Valor p
GUSTO-categorías de sangrado definidas						
GUSTO Severo	28 (0.5%)	0.5%	3.99 (1.74, 9.14)	7 (0.1%)	0.1%	0.001
GUSTO Severo o Moderado	36 (0.7%)	0.6%	3.27 (1.67, 6.43)	11 (0.2%)	0.2%	<.001

GUSTO severo: cualquiera de las siguientes: hemorragia fatal, hemorragia intracraneal (excluyendo las transformaciones hemorrágicas asintomáticas de los infartos isquémicos cerebrales y excluyendo las microhemorragias <10 mm evidentes sólo en imágenes por resonancia magnética gradiente-eco), sangrado que causó compromiso hemodinámico que requirió (por ejemplo, presión arterial sistólica <90 mm Hg que requirió reemplazo de sangre o líquido, o apoyo vasopresor/inotrópico, o intervención quirúrgica).

GUSTO Moderado: Sangrado que requiere transfusión de sangre entera o glóbulos rojos envasados sin compromiso hemodinámico (como se define anteriormente).

^a Conjunto completo de análisis — análisis de intención de tratar: incluyó a todos los pacientes aleatorizados independientemente de su adhesión al protocolo y la participación continuada en el estudio.

En THALES, la tasa de sangrado severo según la categoría de GUSTO para BRILINTA 90 mg dos veces al día en combinación con ASA fue mayor que para ASA sola. Se observó un patrón de sangrado similar para la categoría de sangrado GUSTO Severo o Moderado (ver Tabla 4). Debido al bajo número de eventos hemorrágicos graves GUSTO, no se puede sacar ninguna conclusión sobre el riesgo de sangrado en los subgrupos. La interrupción del tratamiento por hemorragia fue más frecuente con BRILINTA 90 mg con ASA en comparación con la terapia ASA sola (2,9% y 0,6%, respectivamente).

Hemorragia intracraneal y hemorragia fatal: En total, hubo 21 hemorragias intracraneales (ICHs) (19 espontáneas, 1 traumáticas, 1 procedimiento) para BRILINTA 90 mg con ASA y 6 ICHs (3 espontáneos, 2 traumáticos, 1 procedimiento) para ASA sola. Se produjeron hemorragias mortales en 11 pacientes (10 ICHs mortales, 1 hemorragia gastrointestinal fatal) para BRILINTA 90 mg con ASA y en 2 pacientes (2 ICHs mortales) para ASA sola.

Disnea



En el estudio PLATO, reacciones adversas de disnea fueron reportadas en 13.8% de los pacientes del grupo del ticagrelor 90 mg dos veces al día y en 7.8% de los pacientes del grupo del clopidogrel 75 mg una vez al día. La mayoría de las RA reportadas de disnea fueron de intensidad leve a moderada y a menudo se resolvieron sin la necesidad de interrumpir el tratamiento. La disnea se observó generalmente durante la fase inicial del tratamiento, y el 87% de los pacientes que presentaron disnea sufrieron un solo episodio. Reacciones adversas serias de disnea se presentaron en 0.7% del grupo tomando ticagrelor y 0.4% del grupo tomando clopidogrel. Los pacientes que presentaron disnea tendieron a ser de edad más avanzada y a padecer con mayor frecuencia disnea, ICC, EPOC o asma antes del estudio. Los resultados del estudio PLATO no indican que la mayor frecuencia con BRILINTA® se deba a la aparición o al empeoramiento de una cardiopatía o neumopatía. No hubo indicación alguna de que BRILINTA® afectara la función pulmonar.

En PEGASUS, se reportó disnea en el 14.2% de pacientes que estaban tomando BRILINTA® 60 mg dos veces al día y en el 5.5% de pacientes tratados con ASA solo. Al igual que el PLATO, la mayor parte de la disnea reportada fue de intensidad leve a moderada.

En THALES, la disnea condujo a la interrupción del estudio del fármaco en el 1,0% y 0,2% de los pacientes que tomaron BRILINTA 90 mg en combinación con ASA vs. sólo ASA, respectivamente.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado en respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta No. 10 de 2020, numeral 3.4.1.6., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado no da respuesta suficientemente satisfactoria a las preguntas del requerimiento, presenta nuevamente los resultados del estudio THALES y hace nuevos análisis con diversas variables compuestas, se concentra en señalar que el beneficio neto es favorable, que el estudio THALES no estaba diseñado para encontrar diferencias en discapacidad y que estas se podrían ver en un futuro como consecuencia de un menor número de eventos tromboticos. Como soporte adicional presenta información del estudio CHANCE-2 realizado en una etnia China en pacientes portadores del alelo CYP2C19 LoF en el que se comparó la adición de Ticagrelor o Clopidogrel al tratamiento antiagregante de base con ASA, estudio que la Sala no considera soporte válido dado que de antemano se sabía que el grupo comparador iba a tener desenlaces desfavorables, puesto que la expresión de CYP2C19 LoF se asocia con un menor efecto de Clopidogrel.

La Sala continua con las mismas inquietudes, hay evidencia de una modesta disminución de nuevo evento cerebrovascular trombotico en los 30 días siguientes (ACV 5.1 vs 6.3%; $p=0.008$); sin embargo, no evidencia una diferencia favorable en la evaluación de discapacidad con respecto al placebo (Escala Modificada Rankin: 23.8

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



vs 24.1%; $p=0.613$) y sí una mayor tendencia a riesgo de morir (0.6 vs 0.5%; $p=0.264$) al parecer dirigida por un incremento en el riesgo de sangrado moderado y severo (0.7% vs 0.2%; $p=0.001$); incremento en el riesgo de sangrado intracerebral o sangrado fatal (0.4 vs 0.1%, $p=0.005$), aumento de la suspensión prematura permanente por sangrado (2.8 vs 0.6%; $p<0.001$).

Dado el incremento de los eventos adversos hemorrágicos, la persistencia de la incertidumbre sobre el real efecto en mortalidad, así como sobre el beneficio incierto en discapacidad, la Sala considera que no es posible establecer un balance favorable con la información disponible, por tanto, recomienda negar la ampliación de la indicación “... para la prevención de evento cerebrovascular en pacientes con evento cerebrovascular isquémico agudo o ataque isquémico transitorio (AIT)”.

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar las modificaciones solicitadas en precauciones y advertencia y reacciones adversas.

Nuevas precauciones y advertencias:

- Riesgo de sangrado

Al igual que sucede con otros antiagregantes plaquetarios, el uso de BRILINTA® en pacientes con un riesgo de sangrado elevado debe ponderarse frente a los beneficios esperados en materia de prevención de episodios trombóticos. Cuando exista una indicación clínica, BRILINTA® debe usarse con precaución en los siguientes grupos de pacientes:

- Pacientes propensos a sufrir sangrado (por ejemplo, por un traumatismo o una intervención quirúrgica recientes, por un sangrado gastrointestinal activo o reciente o debido a insuficiencia hepática moderada) o quienes tienen un mayor riesgo de trauma. BRILINTA® está contraindicado en pacientes con sangrado patológico activo y en aquellos con antecedentes de hemorragia intracraneal o insuficiencia hepática grave.
- Pacientes tratados en forma concomitante con medicamentos que pueden aumentar el riesgo de sangrado (por ejemplo, antiinflamatorios no esteroideos [AINE], fibrinolíticos y/o anticoagulantes orales en las 24 horas previas a la administración de BRILINTA®).

La transfusión de plaquetas no revirtió el efecto antiplaquetario de BRILINTA® en voluntarios sanos y es poco probable que sea de beneficio clínico en pacientes con sangrado.

Acta No. 09 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Dado que la coadministración de BRILINTA® y desmopresina no redujo el tiempo de sangrado de referencia, es improbable que la desmopresina sea eficaz para tratar hemorragias clínicas.

El tratamiento con antifibrinolíticos (ácido aminocaproico o ácido tranexámico) y con el factor VIIa recombinante puede aumentar la hemostasia. Una vez identificada y controlada la causa del sangrado, podrá reanudarse el tratamiento con BRILINTA®.

Cirugía

- Antes de una intervención quirúrgica, el médico debe tomar en cuenta el perfil clínico de cada paciente para determinar el momento idóneo para suspender el tratamiento con BRILINTA®, así como los beneficios y riesgos de continuar el tratamiento antiplaquetario.
- Debido a la unión reversible de BRILINTA®, el restablecimiento de la agregación plaquetaria es más rápido que con el clopidogrel. En el estudio OFFSET, la media de la inhibición de la agregación plaquetaria (IAP) conseguida con BRILINTA® 72 horas después de la administración fue comparable a la observada 120 horas después de la administración del clopidogrel. La desaparición más rápida del efecto podría reducir el riesgo de complicaciones hemorrágicas, por ejemplo, en los cuadros en los que es preciso interrumpir temporalmente el tratamiento antiplaquetario debido a una intervención quirúrgica o un traumatismo.
- En los pacientes del estudio PLATO sometidos a una intervención de revascularización coronaria, BRILINTA® se asoció con una incidencia de sangrado mayor similar a la observada con el clopidogrel en cada uno de los días posteriores a la suspensión del tratamiento, salvo en el Día 1 en el que la incidencia de sangrado mayor fue más alta con BRILINTA®.
- Si se ha programado una cirugía y si no se desea el efecto antiplaquetario, el tratamiento con BRILINTA® debe suspenderse 5 días antes de la cirugía.

Pacientes con accidente cerebrovascular isquémico previo

Los pacientes con SCA y accidente cerebrovascular isquémico previo pueden ser tratados con BRILINTA® hasta por 12 meses (Estudio PLATO).

En PEGASUS, no se incluyeron pacientes con historia de IM y accidente cerebrovascular isquémico previo.

Por lo tanto, en ausencia de datos se recomienda tener precaución para el tratamiento de más de un año de duración.

Pacientes con insuficiencia hepática moderada

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La experiencia existente con BRILINTA® es limitada en pacientes con insuficiencia hepática moderada; por lo tanto, se recomienda tener precaución en estos pacientes. BRILINTA® está contraindicado en los pacientes con insuficiencia hepática grave

Bradiarritmia

Una supervisión del ECG con el monitor de Holter ha demostrado una mayor frecuencia de pausas ventriculares generalmente asintomáticas durante el tratamiento con ticagrelor en comparación con clopidogrel. En los estudios de fase III que evaluaron la seguridad y eficacia de BRILINTA, los eventos bradiarrítmicos se informaron en una frecuencia similar para ticagrelor y comparadores (placebo, clopidogrel y AAS). Los pacientes con un riesgo elevado de episodios bradicárdicos (por ejemplo, pacientes sin marcapasos con síndrome de disfunción del nodo sinusal, bloqueo auriculoventricular (AV) de grado 2 ó 3 o síncope asociado con bradicardia) han sido excluidos del estudio de desenlace de BRILINTA®. En consecuencia, dada la experiencia clínica limitada, se recomienda precaución en estos pacientes.

Durante el periodo post-comercialización se han notificado acontecimientos bradiarrítmicos y bloqueos AV en pacientes en tratamiento con BRILINTA, principalmente en pacientes con SCA, donde la isquemia cardiaca y los fármacos concomitantes que reducen la frecuencia cardiaca o afectan a la conducción cardiaca son potenciales factores de confusión. El estado clínico del paciente y la medicación concomitante deben evaluarse como posibles causas antes de ajustar el tratamiento.

- Disnea

Se ha reportado disnea usualmente de intensidad leve a moderada que generalmente se resuelve sin necesidad de discontinuar el tratamiento, en pacientes tratados con BRILINTA®. Aún no se ha dilucidado el mecanismo subyacente. Si un paciente reporta disnea nueva, prolongada o empeoramiento de la misma, esto debe ser investigado completamente y si no se tolera, el tratamiento con BRILINTA® debe ser suspendido.

Apnea central del sueño

Se ha notificado apnea central del sueño, incluida la respiración de Cheyne-Stokes en el entorno posterior a la comercialización en pacientes que toman BRILINTA. Si se sospecha apnea central del sueño, se puede considerar una evaluación clínica adicional.

- Púrpura trombocitopénica trombótica (PTT)

Acta No. 09 de 2022 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Púrpura trombocitopénica trombótica se ha informado muy pocas veces con el uso de BRILINTA. La PTT es una condición grave y requiere tratamiento inmediato.

Interferencia con pruebas de laboratorio.

Pruebas de función plaquetaria para diagnosticar la trombocitopenia inducida por heparina (TIH).

Se informaron resultados falsos negativos en la prueba de función plaquetaria para trombocitopenia inducida por heparina (TIH) en pacientes a los que se administró ticagrelor.

Esto se relaciona con la inhibición del receptor P2Y12 en donantes sanos de plaquetas en la prueba con ticagrelor en suero/plasma de pacientes. Se requiere información sobre el tratamiento concomitante con ticagrelor para la interpretación de las pruebas de función plaquetaria TIH.

Antes de considerar la interrupción de ticagrelor, se debe evaluar el beneficio y el riesgo de continuar el tratamiento, teniendo en cuenta tanto el estado protrombótico de TIH como el aumento del riesgo de sangrado con anticoagulante concomitante y tratamiento con ticagrelor.

Otros

Dado que en el Estudio PLATO se observó una relación entre la dosis de mantenimiento de ASA y la eficacia relativa del ticagrelor con respecto al clopidogrel, no se recomienda coadministrar el ticagrelor con dosis de mantenimiento de ASA elevadas (> 300 mg).

Debe evitarse la coadministración de BRILINTA® con inhibidores potentes de la forma CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol, claritromicina, nefazadona, ritonavir y atazanavir) porque puede aumentar considerablemente la exposición a BRILINTA®.

Suspensión del tratamiento

Los pacientes que deben suspender el tratamiento con BRILINTA® corren un mayor riesgo de sufrir eventos cardíacos o accidente cerebrovascular. Debe evitarse la suspensión prematura del tratamiento. Si es preciso interrumpir temporalmente el tratamiento con BRILINTA® a raíz de una reacción adversa, debe reanudarse a la brevedad posible cuando los beneficios esperados superen los riesgos asociados con la reacción adversa o una vez que se haya resuelto la reacción adversa.

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Nuevas reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad de BRILINTA ha sido evaluado en un amplio programa de desarrollo donde más de 58.000 pacientes y voluntarios sanos han recibido ticagrelor. A continuación, se presentan los datos sobre las reacciones adversas a medicamentos identificadas en estudios clínicos o de la experiencia post-comercialización con ticagrelor, incluyendo información de estudios clínicos específicos de las indicaciones aprobadas (PLATO, PEGASUS y THALES). Para más información sobre esos estudios.

En PLATO, los pacientes tratados con BRILINTA tuvieron una mayor incidencia de interrupción del medicamento en estudio debido a eventos adversos que los pacientes con clopidogrel (7,4% para ticagrelor 90 mg dos veces al día frente al 5,4% para clopidogrel 75 mg una vez al día).

En PEGASUS, los pacientes con BRILINTA presentaron una mayor incidencia de interrupción del medicamento de estudio debido a eventos adversos en comparación con el tratamiento ASA solo (16,1% para ticagrelor 60 mg dos veces al día con ASA frente al 8,5% para el tratamiento con ASA solo).

En THALES, los pacientes en BRILINTA en combinación con ASA tuvieron una mayor incidencia de interrupción del medicamento del estudio debido a eventos adversos en comparación con el tratamiento ASA solo (9,7% para ticagrelor 90 mg dos veces al día en combinación con ASA frente al 7,6% para el tratamiento con ASA solo).

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en pacientes tratados con ticagrelor fueron sangrado y disnea.

Lista tabulada de reacciones adversas al medicamento

Las reacciones adversas observadas en los estudios clínicos con BRILINTA® se enumeran según la terminología MedDRA, por el sistema de clasificación de órganos [System Organ Class (SOC)] y el tipo de frecuencia determinada por los estudios PEGASUS y PLATO en la tabla 1. Dentro de cada categoría de sistema de clasificación de órganos y frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad. Las frecuencias se clasifican de acuerdo con las siguientes convenciones: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a menor $1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a menor $1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a menor $1/1.000$), muy raras (menor $1/10.000$) y no conocida (no se pueden estimar a partir de los datos disponibles).

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Tabla 1 – Reacciones adversas al medicamento observadas en los estudios clínicos

Clasificación de sistema orgánico	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
<i>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)</i>			Sangrado de tumores ^b
<i>Trastornos sanguíneos y del sistema linfático</i>	Trastornos sanguíneos, sangrado ^c		
<i>Trastornos del metabolismo y nutrición</i>	Hiperuricemia ^a	Gota	
<i>Trastornos psiquiátricos</i>			Confusión
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>		Mareo Síncope	Hemorragia intracraneal ^l
<i>Trastornos oftalmológicos</i>			Hemorragia ocular ^d
<i>Trastornos del oído y laberinto</i>		Vértigo	Hemorragia del oído
<i>Trastornos vasculares</i>		Hipotensión	
<i>Trastornos respiratorios,</i>	Disnea	Sangrados del sistema respiratorio ^e	

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Clasificación de sistema orgánico	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
<i>torácicos y mediastinales</i>			
<i>Trastornos gastrointestinales</i>		Hemorragia gastrointestinal ^f , Diarrea, Náuseas	Hemorragia retroperitoneal
<i>Trastornos de la piel y tejido subcutáneo</i>		Sangrado subcutáneo o dérmico ^g , Prurito	
<i>Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conectivo y hueso</i>			Sangrado muscular ^h
<i>Trastornos renales y urinarios</i>		Sangrado del tracto urinario ⁱ	
<i>Trastornos del sistema reproductivo y del seno</i>			Sangrado del sistema reproductivo ^j
<i>Investigaciones</i>		Creatinina sérica aumentada ^a	
<i>Lesiones, intoxicación y complicaciones de procedimientos</i>		Hemorragia post-procedimiento, sangrados traumáticos ^k	

^a Frecuencias derivadas de observaciones de laboratorio (ácido úrico hasta > ULN desde el nivel basal, por debajo ó dentro del rango de referencia. Incrementos de la creatinina >50% desde el nivel basal) y frecuencia no cruda de reporte de eventos adversos).

^b por ej. sangrado por cáncer vesical, cáncer gástrico, cáncer de colon.

^c por ej. tendencia aumentada a equimosis, hematoma espontáneo, diátesis hemorrágica.

^d por ej. hemorragia conjuntival, retiniana, intraocular.

^e por ej. epistaxis, hemoptisis.

^f por ej. hemorragia gingival, hemorragia rectal, hemorragia de úlcera gástrica.

^g por ej. equimosis, hemorragia cutánea, petequias.

^h por ej. hemartrosis, hemorragia muscular.

ⁱ por ej. hematuria, cistitis hemorrágica.

^j por ej. hemorragia vaginal, hematospermia, hemorragia postmenopáusica.

^k por ej. contusión, hematoma traumático, hemorragia traumática.

^l i.e. hemorragia intracraneal espontánea, relacionada con un procedimiento o por trauma.

Experiencia post-comercialización

Acta No. 09 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – Invima

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

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

www.invima.gov.co





Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas durante el uso posterior a la aprobación de BRILINTA®.

Debido a que estas reacciones son voluntariamente reportadas a partir de una población de tamaño desconocido, no siempre es posible estimar de forma exacta su frecuencia.

- Trastornos sanguíneos: púrpura trombocitopénica trombótica
- Trastornos cardíacos: bradiarritmia, bloqueo AV
- Trastornos del sistema inmunológico: Reacciones de hipersensibilidad incluyendo angioedema
- Trastornos del sistema nervioso: Apnea central del sueño incluyendo respiración de Cheyne-Stokes
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Erupción (rash).

Descripción de reacciones adversas al medicamento selectas

Hallazgos de sangrado en el PLATO

La Tabla 2 muestra una presentación general de las reacciones hemorrágicas notificadas durante el Estudio PLATO.

Tabla 2 – Análisis de eventos globales de sangrado, estimado de Kaplan-Meier de las tasas de sangrado según tratamiento a los 12 meses (PLATO)



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Puntos finales de seguridad	BRILINTA 90 mg Dos veces al día N=9235		Clopidogrel 75 mg Una vez al día N=9186	valor <i>p</i>
	KM%	Índice de riesgo (IC 95%)	KM%	
PLATO- Categorías de sangrado				
Variable principal de seguridad		1.04		
Sangrado total mayor definido por PLATO	11.6	(0.95, 1.13)	11.2	0.4336
Variables secundarias		1.03		
PLATO sangrado fatal o que pone en peligro la vida	5.8	(0.90, 1.16)	5.8	0.6988
PLATO sangrado total mayor o menor	16.1	1.11 (1.03, 1.20)	14.6	0.0084
PLATO sangrado mayor no asociado con una intervención de revascularización coronaria	4.5	1.19 (1.02, 1.38)	3.8	0.0264
PLATO sangrado mayor no relacionado con algún procedimiento	3.1	1.31 (1.08, 1.60)	2.3	0.0058
PLATO sangrado mayor o menor no relacionado con algún procedimiento	5.9	1.39 (1.21, 1.60)	4.3	<0.0001
Categorías de sangrado según la escala TIMI				
Sangrado mayor TIMI	7.9	1.03 (0.93, 1.15)	7.7	0.5669
Sangrado mayor o menor TIMI	11.4	1.05 (0.96, 1.15)	10.9	0.3272

Definiciones de categoría de sangrado:

PLATO Sangrado Mayor fatal o que pone en peligro la vida: sangrado fatal O cualquier sangrado intracraneal, O intrapericárdico con taponamiento cardíaco, O con shock hipovolémico o hipotensión severa que requiera presores/inotrópicos o cirugía, O clínicamente aparente con reducción >50 g/L en la hemoglobina O ≥4 unidades de glóbulos rojos transfundidos,

T

PLATO Otro sangrado Mayor : Significativamente incapacitante, O clínicamente aparente con reducción de 30-50 g/L en la hemoglobina, O transfusión de 2-3 unidades de glóbulos rojos.

PLATO sangrado Menor : Requiere intervención médica para detener o tratar la hemorragia.

Sangrado mayor TIMI: sangrado fatal, O cualquier sangrado intracraneal, O signos clínicamente evidentes de hemorragia asociada con una caída en la hemoglobina (Hgb) ≥ 50g/L, o cuando la Hgb no está disponible, un descenso de 15% en el hematocrito (Hct).

Sangrado Menor TIMI: Clínicamente aparente con disminución de 30-50 g/L en la hemoglobina.

En el Estudio PLATO no hubo una diferencia significativa entre BRILINTA® y el clopidogrel en cuanto al tiempo hasta el primer evento de la categoría “Sangrado total

Acta No. 09 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121
www.invima.gov.co





mayor” según la definición del estudio PLATO. En el estudio se notificaron pocos eventos de sangrados fatales: 20 (0.2%) con BRILINTA® 90 mg dos veces al día y 23 (0.3%) con el clopidogrel 75 mg una vez al día. Tras incluir los sangrados menores, la incidencia de sangrado mayor y menor combinados según la definición del estudio PLATO fue significativamente mayor con BRILINTA® que con el clopidogrel. No se observó una diferencia significativa entre BRILINTA® y el clopidogrel en lo que se refiere a la incidencia total de eventos de sangrado según la escala TIMI.

- **Sangrado relacionado con una intervención de revascularización coronaria:** En el estudio PLATO, 42% de los 1584 pacientes (12% de la cohorte) que fueron sometidos a cirugía de CABG tuvieron un sangrado mayor fatal o que pone en peligro la vida, definida por el PLATO, sin diferencia entre los grupos de tratamiento. Ocurrió sangrado fatal a causa de la CABG en 6 pacientes en cada grupo de tratamiento.
- **Sangrado no relacionado con una intervención de revascularización coronaria y sin relación con el procedimiento:** BRILINTA® y Clopidogrel no difirieron en cuanto a sangrado mayor fatal o que pone en peligro la vida no relacionado con una intervención de revascularización coronaria según la definición del estudio PLATO, pero el “sangrado mayor total” según la definición del estudio PLATO, el “sangrado mayor según la escala TIMI” y el “sangrado mayor + menor según la escala TIMI” fueron más frecuentes con ticagrelor.

De modo similar, al retirar todo sangrado relacionado con el procedimiento, ocurrió más sangrado con ticagrelor que con clopidogrel (Tabla 2). La discontinuación del tratamiento debido a sangrado no relacionado con el procedimiento fue más frecuente con ticagrelor (2.9%) que con clopidogrel (1.2%; $p < 0.001$).

La edad, el sexo, el peso, la raza, la región geográfica, condiciones concurrentes, tratamiento concomitante y los antecedentes médicos, incluyendo un accidente cerebrovascular o ataque isquémico transitorio previo, no predijeron ni el sangrado global o sangrado mayor definido por el PLATO no relacionado con el procedimiento. De este modo, no se identificó ningún grupo particular con un riesgo de presentar alguna de las categorías de sangrado.

- **Sangrado intracraneal:** Se produjeron más sangrados intracraneales no relacionados con el procedimiento con ticagrelor ($n=27$ sangrados en 26 pacientes, 0.3%) que con clopidogrel ($n=14$ sangrados, 0.2%), de los cuales 11 con ticagrelor y 1 con clopidogrel fueron fatales. No hubo diferencia en los sangrados globales fatales. El porcentaje de sangrado intracraneal fue bajo en ambos grupos de tratamiento, teniendo en cuenta la significativa comorbilidad y factores de riesgo cardiovasculares de la población en estudio.

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Hallazgos de sangrado en el PEGASUS

En la Tabla 3 se muestra el resultado global de eventos de sangrado en el Estudio PEGASUS.

Tabla 3 – Análisis de eventos globales de sangrado, estimado de Kaplan-Meier de las tasas de sangrado según tratamiento a los 36 meses (PEGASUS)

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

	BRILINTA® 60 mg dos veces al día con ASA N=6958		ASA solo N=6996	
Puntos finales de seguridad	KM%	Índice de riesgo (IC 95%)	KM%	Valor <i>p</i>
Categorías de sangrado definidas por el TIMI				
TIMI Mayor	2.3	2.32 (1.68, 3.21)	1.1	<0.0001
Fatal	0.3	1.00 (0.44, 2.27)	0.3	1.0000
HIC	0.6	1.33 (0.77, 2.31)	0.5	0.3130
Otros TIMI Mayor	1.6	3.61 (2.31, 5.65)	0.5	<0.0001
TIMI Mayor o Menor	3.4	2.54 (1.93, 3.35)	1.4	<0.0001
TIMI Mayor o Menor o que requirió atención médica	16.6	2.64 (2.35, 2.97)	7.0	<0.0001
Categorías de sangrado definidas por PLATO				
Mayor PLATO	3.5	2.57 (1.95, 3.37)	1.4	<0.0001
Fatal/Que pone en peligro la vida	2.4	2.38 (1.73, 3.26)	1.1	<0.0001
Otros PLATO mayor	1.1	3.37 (1.95, 5.83)	0.3	<0.0001

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



PLATO Mayor o Menor	15.2	2.71 (2.40, 3.08)	6.2	<0.0001
---------------------	------	----------------------	-----	---------

Definiciones de categoría de sangrado:

TIMI Mayor : Sangrado fatal, O cualquier sangrado intracraneal, O signos clínicamente evidentes de hemorragia asociada con una caída en la hemoglobina (Hgb) ≥ 50 g/L, o cuando la Hgb no está disponible, un descenso de 15% en el hematocrito (Hct).

Fatal: Un evento de sangrado que condujo directamente a la muerte en el término de 7 días.

HIC: Hemorragia intracraneal.

Otro TIMI Mayor : Sangrado Mayor TIMI no HIC no fatal.

TIMI menor: Clínicamente aparente con disminución de 30-50 g/L en la hemoglobina.

TIMI que requirió atención médica: Requirió intervención, O condujo a hospitalización, O suscitó evaluación rápida.

PLATO Mayor fatal/que pone en peligro la vida: Sangrado fatal O cualquier sangrado intracraneal, O intrapericárdico con taponamiento cardíaco, O con shock hipovolémico o hipotensión severa que requiera presores/inotrópicos o cirugía, O clínicamente aparente con reducción >50 g/L en la hemoglobina o ≥ 3 unidades de glóbulos rojos transfundidos, O transfusión de ≥ 4 unidades de glóbulos rojos.

Otro PLATO Mayor : Significativamente incapacitante, O clínicamente aparente con reducción de 30-50 g/L en la hemoglobina, O transfusión de 2-3 unidades de glóbulos rojos.

PLATO Menor : Requiere intervención médica para detener o tratar el sangrado.

En PEGASUS, el sangrado Mayor TIMI con BRILINTA® 60 mg dos veces al día fue mayor que con ASA solo. No se observó aumento del sangrado en cuanto a sangrado fatal, y solo se encontró un incremento menor en las hemorragias intracraneales, en comparación con el tratamiento con solo ASA. Se produjeron pocos eventos de sangrado fatal en el estudio, 11 (0.3%) con BRILINTA® 60 mg y 12 (0.3%) con tratamiento con solo ASA. El riesgo aumentado observado de sangrado Mayor TIMI con BRILINTA® 60 mg se debió principalmente a una frecuencia más alta de Otro sangrado Mayor TIMI determinado por eventos en el SOC gastrointestinal.

Se observaron patrones de sangrado aumentados similares a sangrado Mayor TIMI para las categorías de sangrado Mayor o Menor TIMI y Mayor definido por PLATO y Mayor o Menor definido por PLATO (véase Tabla 3). La discontinuación del tratamiento fue más frecuente con BRILINTA® 60 mg comparado con tratamiento con ASA solo (6.2% y 1.5%, respectivamente). La mayoría de estos sangrados fueron de menor severidad (clasificados como TIMI que requirió atención médica), por ej. epistaxis, equimosis y hematomas.

El perfil de sangrado con BRILINTA® 60 mg fue consistente a través de múltiples subgrupos predefinidos (por ej. según edad, género, peso, raza, región geográfica, condiciones concurrentes, terapia concomitante e historia médica) para sangrado Mayor TIMI, Mayor o Menor TIMI, y eventos de sangrado Mayor definidos por PLATO.

- **Sangrado intracraneal:** Se reportaron HICs espontáneas a tasas similares para BRILINTA® 60 mg y tratamiento con ASA solo (n=13, 0.2% en ambos grupos de tratamiento). Las HICs traumáticas y como resultado de procedimientos mostraron un incremento menor con el tratamiento con BRILINTA® 60 mg (n=15, 0.2%) comparado con ASA solo (n=10, 0.1%). Se produjeron 6 HICs

Acta No. 09 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



fatales con BRILINTA® 60 mg y 5 HICs fatales con tratamiento con ASA solo. La incidencia de sangrado intracraneal fue baja en ambos grupos de tratamiento dada la morbilidad significativa y factores de riesgo cardiovascular de la población en estudio.

Hallazgos de sangrado en THALES

El resultado general de los eventos hemorrágicos en el estudio THALES se muestra en la Tabla 4.

Tabla 4 Análisis de eventos hemorrágicos, estimación de Kaplan-Meier de tasas de sangrado por tratamiento a los 30 días (THALES)^a

	BRILINTA 90 mg dos veces al día con ASA N=5523			ASA solo N=5493		
Desenlaces de seguridad	Pacientes con eventos	KM%	Hazard Ratio (95% CI)	Pacientes con eventos	KM%	Valor p
GUSTO-categorías de sangrado definidas						
GUSTO Severo	28 (0.5%)	0.5%	3.99 (1.74, 9.14)	7 (0.1%)	0.1%	0.001
GUSTO Severo o Moderado	36 (0.7%)	0.6%	3.27 (1.67, 6.43)	11 (0.2%)	0.2%	<.001

GUSTO severo: cualquiera de las siguientes: hemorragia fatal, hemorragia intracraneal (excluyendo las transformaciones hemorrágicas asintomáticas de los infartos isquémicos cerebrales y excluyendo las microhemorragias <10 mm evidentes sólo en imágenes por resonancia magnética gradiente-eco), sangrado que causó compromiso hemodinámico que requirió (por ejemplo, presión arterial sistólica <90 mm Hg que requirió reemplazo de sangre o líquido, o apoyo vasopresor/inotrópico, o intervención quirúrgica).

GUSTO Moderado: Sangrado que requiere transfusión de sangre entera o glóbulos rojos envasados sin compromiso hemodinámico (como se define anteriormente).

^a Conjunto completo de análisis — análisis de intención de tratar: incluyó a todos los pacientes aleatorizados independientemente de su adhesión al protocolo y la participación continuada en el estudio.

En THALES, la tasa de sangrado severo según la categoría de GUSTO para BRILINTA 90 mg dos veces al día en combinación con ASA fue mayor que para ASA sola. Se observó un patrón de sangrado similar para la categoría de sangrado GUSTO Severo o Moderado (ver Tabla 4). Debido al bajo número de eventos hemorrágicos graves GUSTO, no se puede sacar ninguna conclusión sobre el riesgo de sangrado en los subgrupos. La interrupción del tratamiento por hemorragia fue más frecuente con BRILINTA 90 mg con ASA en comparación con la terapia ASA sola (2,9% y 0,6%, respectivamente).

Hemorragia intracraneal y hemorragia fatal: En total, hubo 21 hemorragias intracraneales (ICHs) (19 espontáneas, 1 traumáticas, 1 procedimiento) para BRILINTA 90 mg con ASA y 6 ICHs (3 espontáneos, 2 traumáticos, 1 procedimiento) para ASA sola. Se produjeron hemorragias mortales en 11 pacientes (10 ICHs



mortales, 1 hemorragia gastrointestinal fatal) para BRILINTA 90 mg con ASA y en 2 pacientes (2 ICHs mortales) para ASA solo.

Disnea

En el estudio PLATO, reacciones adversas de disnea fueron reportadas en 13.8% de los pacientes del grupo del ticagrelor 90 mg dos veces al día y en 7.8% de los pacientes del grupo del clopidogrel 75 mg una vez al día. La mayoría de las RA reportadas de disnea fueron de intensidad leve a moderada y a menudo se resolvieron sin la necesidad de interrumpir el tratamiento. La disnea se observó generalmente durante la fase inicial del tratamiento, y el 87% de los pacientes que presentaron disnea sufrieron un solo episodio. Reacciones adversas serias de disnea se presentaron en 0.7% del grupo tomando ticagrelor y 0.4% del grupo tomando clopidogrel. Los pacientes que presentaron disnea tendieron a ser de edad más avanzada y a padecer con mayor frecuencia disnea, ICC, EPOC o asma antes del estudio. Los resultados del estudio PLATO no indican que la mayor frecuencia con BRILINTA® se deba a la aparición o al empeoramiento de una cardiopatía o neumopatía. No hubo indicación alguna de que BRILINTA® afectara la función pulmonar.

En PEGASUS, se reportó disnea en el 14.2% de pacientes que estaban tomando BRILINTA® 60 mg dos veces al día y en el 5.5% de pacientes tratados con ASA solo. Al igual que el PLATO, la mayor parte de la disnea reportada fue de intensidad leve a moderada.

En THALES, la disnea condujo a la interrupción del estudio del fármaco en el 1,0% y 0,2% de los pacientes que tomaron BRILINTA 90 mg en combinación con ASA vs. sólo ASA, respectivamente.

Finalmente, la Sala recomienda incluir las modificaciones aprobadas en el inserto y la información para prescribir.

3.4.1.2. REAMPLA®

Expediente : 20145979
Radicado : 20201250236 / 20211222714
Fecha : 22/10/2021
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición:

Cada cápsula dura contiene palbociclib 75mg, 100mg, 125mg

Forma farmacéutica: Capsula dura

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Indicaciones: (Del Registro)

Indicado en combinación con tratamiento endocrino para tratar el cáncer de mama metastásico o avanzado con hormona (HR) positivo, de receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) negativo:

- Con letrozol, como tratamiento inicial, endocrino de base, en mujeres postmenopáusicas.
- Con fulvestrant, en mujeres con progresión de la enfermedad después de terapia endocrina.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Nuevas contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

El uso de preparados que contengan hierba de San Juan.

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

Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias y precauciones.

Neutropenia.

Se ha observado una disminución en los recuentos de neutrófilos en estudios clínicos con reampla®. en los pacientes que recibieron reampla® en combinación con letrozol (estudio 1 y 2) o fulvestrant (estudio 3), los recuentos de neutrófilos disminuyeron en grado 3 y grado 4 en el 56,1% y el 10,6% de los pacientes, respectivamente.

La mediana de tiempo hasta el primer episodio de neutropenia de cualquier grado fue de 15 días (12-700 días) y la mediana de duración del grado 3 de neutropenia fue de 7 días en 3 estudios clínicos aleatorizados.

Monitoree el hemograma completo antes del inicio de la terapia con reampla® y al comienzo de cada ciclo, así como en el día 15 de los primeros 2 ciclos, y según lo indicado clínicamente.

Para los pacientes que experimenten un máximo de neutropenia de grado 1 o 2 en los primeros 6 ciclos, controle los recuentos sanguíneos completos para los ciclos

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



subsiguientes cada 3 meses, antes del comienzo de un ciclo y según lo indicado clínicamente.

Se recomienda la interrupción de la dosificación, la reducción de la dosis o el retraso en el inicio de los ciclos de tratamiento para los pacientes que desarrollan neutropenia de grado 3 o 4.

Enfermedad pulmonar intersticial / neumonitis

Pueden producirse EPI y/o neumonitis graves, potencialmente mortales o mortales en pacientes tratados con inhibidores de la quinasa dependiente de ciclina 4/6 (CDK 4/6), incluido Reampla® cuando se toman en combinación con terapia endocrina.

En todos los ensayos clínicos, el 1,4% de los pacientes tratados con Reampla® presentaron epi / neumonitis de cualquier grado, el 0,1% tenía grado 3 y no se informaron casos mortales o de grado 4. se han observado casos adicionales de epi / neumonitis en el entorno posterior a la comercialización, con muertes reportadas.

Monitoree a los pacientes para detectar síntomas pulmonares indicativos de EPI/neumonitis (por ejemplo, hipoxia, tos, disnea). En pacientes que tienen síntomas respiratorios nuevos o que empeoran y se sospecha que desarrollaron epi / neumonitis, interrumpa Reampla® de inmediato y evalúe al paciente. Suspender permanentemente Reampla® en pacientes con EPI grave o neumonitis.

Infecciones.

Dado que reampla® tiene propiedades mielosupresoras, es posible que predisponga a los pacientes a infecciones.

Se han reportado infecciones de cualquier grado a una tasa mayor en pacientes tratados con reampla® más letrozol o fulvestrant (54,7%), en comparación con los pacientes tratados en el grupo comparador correspondiente (36,9%). infecciones de grado 3 o 4 ocurrieron en el 4,4% y 0.7% respectivamente, en los pacientes tratados con reampla® en cualquier combinación comparado con los pacientes tratados en los respectivos grupos comparadores (2,5 y 0% respectivamente).

Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de la infección y tratarlos según sea médicamente adecuado.

Los médicos deben informar a los pacientes para que reporten de inmediato cualquier episodio de fiebre que se presente.

Acta No. 09 de 2022 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021011108 emitido mediante Acta No. 06 de 2021 numeral 3.4.1.6, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de interacciones
- Inserto versión CDSv14.0_04Nov2019_v3 allegado mediante radicado No. 20201250236
- Información para Prescribir versión CDSv14.0_04Nov2019_v3 allegado mediante radicado No. 20201250236

Nuevas indicaciones:

Indicaciones terapéuticas.

REAMPLA® está indicado en combinación con tratamiento endocrino para tratar el cáncer de mama metastásico o avanzado con hormona (HR) positivo, de receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) negativo:

- Con un inhibidor de la aromatasas como terapia inicial de base endocrina; o
- Con fulvestrant, en mujeres con progresión de la enfermedad después de terapia endocrina.

Nueva dosificación / grupo etario:

Posología y método de administración.

La dosis recomendada de REAMPLA® es de una cápsula de 125 mg, administrada por vía oral una vez al día durante 21 días consecutivos, seguidos de 7 días sin tratamiento (Esquema 3/1) para completar un ciclo de 28 días.

Cuando se administra de manera simultánea con el palbociclib, el inhibidor de la aromatasas debe administrarse de acuerdo con la dosis informada en la información de prescripción aprobada.

Cuando se administra de manera simultánea con el palbociclib, la dosis recomendada de fulvestrant es de 500 mg administrados por vía intramuscular los Días 1, 15, 29 y, a continuación, una vez por mes. Consulte la información de prescripción completa del fulvestrant.

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Las cápsulas de REAMPLA® deben ser ingeridas con alimentos. Es necesario instar a los pacientes a tomar su dosis aproximadamente a la misma hora todos los días. Continúe el tratamiento mientras el paciente obtenga como resultado un beneficio clínico a partir de la terapia.

Si el paciente vomita u omite una dosis, no se debe administrar una dosis adicional ese día. La siguiente dosis prescrita se debe administrar a la hora habitual. Las cápsulas de REAMPLA® deben ingerirse completas (no se deben masticar, aplastar ni abrir las cápsulas antes de su ingestión). No se debe ingerir ninguna cápsula si estuviera rota, rajada o si tuviera signos de no estar intacta.

Antes del inicio y durante el tratamiento combinado de palbociclib más inhibidor de la aromatasas/fulvestrant, las mujeres premenopáusicas y perimenopáusicas deben ser tratadas con agonistas de la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH), según las prácticas clínicas locales.

Modificaciones de la dosis.

Se recomienda la modificación de la dosis de REAMPLA® en función de la seguridad individual y la tolerabilidad

El tratamiento de algunas reacciones adversas puede requerir la interrupción o demora temporal de la dosis y/o reducciones de dosis o la interrupción permanente, según los cronogramas de reducción de dosis de las Tablas 1, 2 y 3.

Tabla 1. Modificaciones de las dosis recomendadas para REAMPLA® en caso de eventos adversos

Nivel de dosis	Dosis
Dosis recomendada	125 mg/día
Primer reducción de dosis	100 mg/día
Segunda reducción de dosis	75 mg/día*

* Si se requiere otra reducción de dosis por debajo de 75 mg/día, interrumpa el tratamiento.

Tabla 2. Manejo y modificación de la dosis de REAMPLA® – Toxicidades Hematológicas.

Monitoree los recuentos sanguíneos completos antes del inicio de la terapia con REAMPLA® y al inicio de cada ciclo, así como en el día 15 de los primeros 2 ciclos, y según lo indicado clínicamente.

Acta No. 09 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Para los pacientes que experimentan un máximo de neutropenia de grado 1 o 2 en los primeros 6 ciclos, controlar los recuentos sanguíneos completos para ciclos subsiguientes cada 3 meses, antes del comienzo de un ciclo y según lo indicado clínicamente.	
Grado de CTCA E	Modificaciones de la Dosis
Grado 1 o 2	No se requiere ajuste de la dosis.
Grado 3 ^a	Día 1 del ciclo: Suspender REAMPLA[®], hasta recuperación a grado ≤ 2, repetir monitoreo de conteo sanguíneo completo monitoreando a lo largo de 1 semana. Cuando se recupere a grado ≤ 2, comenzar el próximo ciclo <i>a la misma dosis</i>. Día 15 de los primeros 2 ciclos: Si se alcanza grado 3 en el día 15, continúe la administración de REAMPLA <i>a la dosis actual</i> para completar el ciclo y repita conteo sanguíneo completo en el día 22. Si se alcanza grado 4 en el día 22, siga las guías de modificación de dosis para grado 4. Considere la reducción de dosis en casos de recuperación prolongada (>1 semana) de neutropenia Grado 3 o neutropenia grado 3 recurrente en el día 1 de los ciclos subsecuentes.
ANC Grado 3 ^b (<1000 a 500/mm ³) + Fiebre $\geq 38,5$ °C y/o infección	En cualquier momento: Suspenda REAMPLA[®] y no inicie el siguiente ciclo hasta la recuperación al Grado ≤ 2 ($\geq 1000/\text{mm}^3$). Reanude en la dosis inferior siguiente.
Grado 4 ^a	En cualquier momento: Suspenda REAMPLA[®] y no inicie el siguiente ciclo hasta la recuperación al Grado ≤ 2, Reanude en la dosis inferior siguiente.

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Calificación según CTCAE 4.0. (Grado 1: ANC < LIN 1500/ mm³;
Grado 2: ANC 1000 < 1500 /mm³; Grado 3: ANC 500 - < 1000 mm³; Grado 4 ANC < 500 mm³)

ANC = recuento absoluto de neutrófilos; CTCAE = Criterios Comunes de Terminología para Eventos Adversos.

LIN = Límite Inferior Normal

^a La tabla aplica para todas las reacciones adversas hematológicas excepto linfopenia (a menos que sea asociada con eventos clínicos, p.e. infecciones oportunistas).

^b Grado 1: ANC < LIN – 1500 mm³; Grado 2: ANC 1000 < 1500 mm³; Grado 3: ANC 500 - < 1000 mm³; Grado 4 ANC < 500 mm³)

Tabla 3. Manejo y modificación de la dosis de REAMPLA®: Toxicidades no hematológicas.

Grado de CTCAE	Modificaciones de la Dosis
Grado 1 o 2	No se requiere ajuste de la dosis
Toxicidad no hematológica de Grado ≥3 (si persiste a pesar del tratamiento médico)	Suspender hasta que seresuelvan los síntomas y pasen a ser: - Grado ≤1 - Grado ≤2 (si no es considerado un riesgo de seguridad para el paciente) Reanude en la dosis inferior siguiente.

Calificación según CTCAE 4.0.

CTCAE = Criterios Comunes de Terminología para Eventos Adversos

No se requieren modificaciones de dosis en función de la edad, el sexo o el peso corporal del paciente.

Suspender permanentemente REAMPLA® en pacientes con enfermedad pulmonar intersticial (EPI) grave o neumonitis.

Poblaciones Especiales.

Población de ancianos: No se requieren ajustes de dosis en pacientes de ≥65 años.

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
 (60)(1) 742 2121
www.invima.gov.co





Población Pediátrica: No se han establecido la seguridad ni la eficacia de REAMPLA® en niños o adolescentes de <18 años.

Deterioro hepático: No se requiere ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (clases A y B de Child-Pugh). Para pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh), la dosis recomendada de REAMPLA® es de 75 mg una vez diariamente en el esquema 3/1.

Deterioro renal: No se requiere un ajuste de la dosis para pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave (aclaramiento de creatinina [CrCl] ≥ 15 ml / min). Existen datos insuficientes disponibles en pacientes que requieren hemodiálisis para proporcionar cualquier recomendación de dosificación en esta población de pacientes.

Nuevas interacciones:

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción.

Palbociclib se metaboliza principalmente por CYP3A y enzima sulfotransferasa SULT2A1 (SULT). In vivo, palbociclib es un inhibidor dependiente del tiempo de CYP3A.

Agentes que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de palbociclib.

Efecto de los inhibidores de CYP3A.

Los datos de un estudio sobre la interacción fármaco- fármaco (Drug –drug interaction, DDI por sus siglas en inglés) en sujetos sanos indican que la coadministración de múltiples dosis de 200 mg de itraconazol con una dosis única de 125 mg REAMPLA® aumentó la exposición total palbociclib (área bajo la curva, ABCinf) y la exposición pico observada en plasma (Cmax) en aproximadamente un 87% y 34%, respectivamente, en relación a una dosis de 125 mg palbociclib si se administra solo. El uso concomitante de inhibidores potentes de CYP3A entre ellos, pero no limitados a: amprenavir, atazanavir, boceprevir, claritromicina, conivaptan, delavirdina, diltiazem, eritromicina, fosamprenavir, indinavir, itraconazol, ketoconazol, lopinavir, mibefradil, miconazol, nefazodona, nelfinavir, posaconazol, ritonavir, saquinavir, telaprevir, telitromicina, verapamilo, voriconazol, y toronja o jugo de toronja, debe ser evitado.

Agentes que pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de palbociclib.

Efecto de los inductores de CYP3A.

Los datos de un estudio de DDI en sujetos sanos indican que la coadministración de varias dosis de rifampicina 600- mg, un inductor potente de CYP3A, con una dosis única de palbociclib 125-mg disminuyó el ABCinf y la Cmax de palbociclib en un 85% y un 70%,

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



respectivamente, en relación con una dosis única de palbociclib 125-mg administrado solo. Los datos de un estudio de DDI en sujetos sanos indica que la coadministración de múltiples dosis diarias de 400 mg de modafinil, un inductor moderado de CYP3A, con una dosis única de REAMPLA disminuyó el ABCinf y la C_{máx} de palbociclib en un 32% y un 11%, respectivamente, en relación con una dosis única de palbociclib 125-mg administrado solo. La administración concomitante de inductores potentes de CYP3A que incluyen, pero no se limitan a: carbamazepina, felbamato, nevirapina, fenobarbital, fenitoína, primidona, rifabutina, rifampicina, rifapentina y hierba de San Juan, debe ser evitada.

La coadministración de un inductor moderado de CYP3A (modafinil) disminuyó la exposición plasmática de palbociclib en pacientes saludables en un 32%. Los inductores moderados de CYP3A (p.e. bosentán, efavirenz, etravirina, modafinil y nafcilina) pueden ser usados concurrentemente con REAMPLA cuando no existan alternativas. No se requiere ajuste de dosis.

Efecto de los agentes que reducen el ácido.

REAMPLA® Cápsulas.

Los datos de un estudio de DDI en sujetos sanos indicaron que la coadministración de una dosis única de 125 mg de REAMPLA® cápsulas con varias dosis de rabeprazol, un inhibidor de la bomba de protones (PPI, por sus siglas en inglés), en sujetos bajo condiciones de estar alimentados, disminuyó la C_{máx} de REAMPLA® 125 mg en un 41%, pero tuvo un impacto limitado en el ABCinf (disminución del 13%) en comparación con una sola dosis de palbociclib administrado solo.

Dado el efecto reducido en el pH gástrico de los antagonistas del receptor H₂ y los antiácidos locales en comparación con los PPI, en pacientes alimentados, no se presentan efectos clínicos relevantes de PPI, antagonistas del receptor H₂ ni antiácidos locales respecto de la exposición a palbociclib.

Los datos de otro estudio de DDI en sujetos sanos indicaron que la coadministración de una sola dosis de REAMPLA® cápsulas con varias dosis de rabeprazol PPI en sujetos en ayunas disminuyó el ABCinf y la C_{máx} de REAMPLA® cápsulas 125 mg en un 62% y un 80%, respectivamente, cuando se lo comparó con una sola dosis de palbociclib administrado solo.

Por lo tanto, REAMPLA® cápsulas debería administrarse con alimentos.

Efecto de REAMPLA® en otros medicamentos.

Palbociclib es un inhibidor temporal débil de CYP3A después de una administración de la dosis diaria de 125 mg en estado de equilibrio en seres humanos. En un estudio de

Acta No. 09 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



interacción fármaco-fármaco en sujetos sanos, la coadministración de midazolam con varias dosis de palbociclib aumentó los valores del ABCinf y la C_{máx} de midazolam en un 61% y un 37%, respectivamente, según se lo comparó con la administración de midazolam solo.

In vitro, palbociclib no es un inhibidor de CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 ni 2D6, ni es un inductor de CYP1A2, 2B6, 2C8 y 3A4 en concentraciones con relevancia clínica.

Letrozol: Los datos de un estudio clínico en pacientes con cáncer de mama demostraron que no se encontraron interacciones medicamentosas entre Palbociclib y Letrozol cuando se coadministraban los dos medicamentos.

Fulvestrant: los datos de un estudio clínico en pacientes con cáncer de mama demostraron que no hubo interacción farmacológica clínicamente relevante entre palbociclib y fulvestrant cuando los 2 fármacos se administraron conjuntamente.

Goserelina: los datos de un estudio clínico en pacientes con cáncer de mama mostraron que no hubo interacción farmacológica clínicamente relevante entre palbociclib y goserelina cuando los 2 fármacos se administraron conjuntamente.

Tamoxifeno: Los datos de un estudio de interacción fármaco-fármaco en sujetos masculinos sanos indicaron que las exposiciones del palbociclib eran comparables cuando se coadministraba una sola dosis de palbociclib con varias dosis de tamoxifeno y cuando se administraba exclusivamente palbociclib.

Estudios in vitro con transportadores.

Las evaluaciones in vitro indican que palbociclib tiene bajo potencial para inhibir las actividades de los transportadores del medicamento glucoproteína P (P-gp, sistémicamente), la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP, sistémicamente), el transportador de aniones orgánicos (OAT)1, OAT3, el transportador de cationes orgánicos (OCT)2, el polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP)1B1, OATP1B3 y la bomba de exportación de sales biliares (BSEP) en concentraciones de relevancia clínica. In vitro, palbociclib tiene el potencial de inhibir OCT1 a concentraciones relevantes clínicamente, así como el potencial de inhibir P-gp o BCRP en el tracto gastrointestinal a concentraciones relevantes clínicamente. Basado en los datos in vitro, es poco probable que el transporte mediado por P-gp y BCRP afecte el grado de absorción oral de palbociclib a dosis terapéuticas.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado en respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta No. 06 de 2021, numeral 3.4.1.6., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Biólogos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información:

- **Modificación de indicaciones**
- **Modificación de dosificación / grupo etario**
- **Modificación de interacciones**

Nuevas indicaciones:

Indicaciones terapéuticas.

REAMPLA® está indicado en combinación con tratamiento endocrino para tratar el cáncer de mama metastásico o avanzado con hormona (HR) positivo, de receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) negativo:

- **Con un inhibidor de la aromatasa como terapia inicial de base endocrina; o**
- **Con fulvestrant, en mujeres con progresión de la enfermedad después de terapia endocrina.**

Nueva dosificación / grupo etario:

Posología y método de administración.

La dosis recomendada de REAMPLA® es de una cápsula de 125 mg, administrada por vía oral una vez al día durante 21 días consecutivos, seguidos de 7 días sin tratamiento (Esquema 3/1) para completar un ciclo de 28 días.

Cuando se administra de manera simultánea con el palbociclib, el inhibidor de la aromatasa debe administrarse de acuerdo con la dosis informada en la información de prescripción aprobada.

Cuando se administra de manera simultánea con el palbociclib, la dosis recomendada de fulvestrant es de 500 mg administrados por vía intramuscular los Días 1, 15, 29 y, a continuación, una vez por mes. Consulte la información de prescripción completa del fulvestrant.

Las cápsulas de REAMPLA® deben ser ingeridas con alimentos. Es necesario instar a los pacientes a tomar su dosis aproximadamente a la misma hora todos los días. Continúe el tratamiento mientras el paciente obtenga como resultado un beneficio clínico a partir de la terapia.

Si el paciente vomita u omite una dosis, no se debe administrar una dosis adicional ese día. La siguiente dosis prescrita se debe administrar a la hora habitual. Las

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



cápsulas de REAMPLA® deben ingerirse completas (no se deben masticar, aplastar ni abrir las cápsulas antes de su ingestión). No se debe ingerir ninguna cápsula si estuviera rota, rajada o si tuviera signos de no estar intacta.

Antes del inicio y durante el tratamiento combinado de palbociclib más inhibidor de la aromatas/fulvestrant, las mujeres premenopáusicas y perimenopáusicas deben ser tratadas con agonistas de la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH), según las prácticas clínicas locales.

Modificaciones de la dosis.

Se recomienda la modificación de la dosis de REAMPLA® en función de la seguridad individual y la tolerabilidad

El tratamiento de algunas reacciones adversas puede requerir la interrupción o demora temporal de la dosis y/o reducciones de dosis o la interrupción permanente, según los cronogramas de reducción de dosis de las Tablas 1, 2 y 3.

Tabla 1. Modificaciones de las dosis recomendadas para REAMPLA® en caso de eventos adversos

Nivel de dosis			Dosis
Dosis recomendada			125 mg/día
Primer adosis	reducción	de	100 mg/día
Segunda adosis	reducción	de	75 mg/día*

* Si se requiere otra reducción de dosis por debajo de 75 mg/día, interrumpa el tratamiento.

Tabla 2. Manejo y modificación de la dosis de REAMPLA® – Toxicidades Hematológicas.

Monitoree los recuentos sanguíneos completos antes del inicio de la terapia con REAMPLA® y al inicio de cada ciclo, así como en el día 15 de los primeros 2 ciclos, y según lo indicado clínicamente.

Para los pacientes que experimentan un máximo de neutropenia de grado 1 o 2 en los primeros 6 ciclos, controlar los recuentos sanguíneos completos para ciclos subsiguientes cada 3 meses, antes del comienzo de un ciclo y según lo indicado clínicamente.

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Grado de CTCAE	Modificaciones de la Dosis
Grado 1 o 2	No se requiere ajuste de la dosis.
Grado 3 ^a	Día 1 del ciclo: Suspender REAMPLA®, hasta recuperación grado ≤ 2, repetir monitoreo de conteo sanguíneo completo monitoreando a lo largo de 1 semana. Cuando se recupere a grado ≤ 2, comenzar el próximo ciclo <i>a la misma dosis</i>. Día 15 de los primeros 2 ciclos: Si se alcanza grado 3 en el día 15, continúe la administración de REAMPLA <i>a la dosis actual</i> para completar el ciclo y repita conteo sanguíneo completo en el día 22. Si se alcanza grado 4 en el día 22, siga las guías de modificación de dosis para grado 4. Considere la reducción de dosis en casos de recuperación prolongada (>1 semana) de neutropenia Grado 3 o neutropenia grado 3 recurrente en el día 1 de los ciclos subsecuentes.
ANC Grado 3 ^b (<1000 a 500/mm ³) + Fiebre $\geq 38,5$ °C y/o infección	En cualquier momento: Suspenda REAMPLA® y no inicie el siguiente ciclo hasta la recuperación al Grado ≤ 2 ($\geq 1000/\text{mm}^3$). Reanude en la dosis inferior siguiente.
Grado 4 ^a	En cualquier momento: Suspenda REAMPLA® y no inicie el siguiente ciclo hasta la recuperación al Grado ≤ 2, Reanude en la dosis inferior siguiente.

Calificación según CTCAE 4.0. (Grado 1: ANC < LIN 1500/ mm³; Grado 2: ANC 1000 < 1500 /mm³; Grado 3: ANC 500 - < 1000 mm³; Grado 4 ANC < 500 mm³) ANC = recuento

Acta No. 09 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



absoluto de neutrófilos; CTCAE = Criterios Comunes de Terminología para Eventos Adversos.

LIN = Límite Inferior Normal

^a La tabla aplica para todas las reacciones adversas hematológicas excepto linfopenia (a menos que sea asociada con eventos clínicos, p.e. infecciones oportunistas).

^b Grado 1: ANC < LIN – 1500 mm³; Grado 2: ANC 1000 < 1500 mm³; Grado 3: ANC 500 - < 1000 mm³; Grado 4 ANC < 500 mm³)

Tabla 3. Manejo y modificación de la dosis de REAMPLA®: Toxicidades no hematológicas.

Grado de CTCAE	Modificaciones de la Dosis
Grado 1 o 2	No se requiere ajuste de la dosis
Toxicidad no hematológica de Grado ≥3 (si persiste a pesar del tratamiento médico)	Suspender hasta que se resuelvan los síntomas y pasen a ser: • Grado ≤1 • Grado ≤2 (si no es considerado un riesgo de seguridad para el paciente) Reanude en la dosis inferior siguiente.

Calificación según CTCAE 4.0.

CTCAE = Criterios Comunes de Terminología para Eventos Adversos

No se requieren modificaciones de dosis en función de la edad, el sexo o el peso corporal del paciente.

Suspender permanentemente REAMPLA® en pacientes con enfermedad pulmonar intersticial (EPI) grave o neumonitis.

Poblaciones Especiales.

Población de ancianos: No se requieren ajustes de dosis en pacientes de ≥65 años.

Población Pediátrica: No se han establecido la seguridad ni la eficacia de REAMPLA® en niños o adolescentes de <18 años.

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Deterioro hepático: No se requiere ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (clases A y B de Child-Pugh). Para pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh), la dosis recomendada de REAMPLA® es de 75 mg una vez diariamente en el esquema 3/1.

Deterioro renal: No se requiere un ajuste de la dosis para pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave (aclaramiento de creatinina [CrCl] ≥ 15 ml / min). Existen datos insuficientes disponibles en pacientes que requieren hemodiálisis para proporcionar cualquier recomendación de dosificación en esta población de pacientes.

Nuevas interacciones:

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción.

Palbociclib se metaboliza principalmente por CYP3A y enzima sulfotransferasa SULT2A1 (SULT). In vivo, palbociclib es un inhibidor dependiente del tiempo de CYP3A.

Agentes que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de palbociclib.

Efecto de los inhibidores de CYP3A.

Los datos de un estudio sobre la interacción fármaco- fármaco (Drug –drug interaction, DDI por sus siglas en inglés) en sujetos sanos indican que la coadministración de múltiples dosis de 200 mg de itraconazol con una dosis única de 125 mg REAMPLA® aumentó la exposición total palbociclib (área bajo la curva, ABCinf) y la exposición pico observada en plasma (Cmax) en aproximadamente un 87% y 34%, respectivamente, en relación a una dosis de 125 mg palbociclib si se administra solo. El uso concomitante de inhibidores potentes de CYP3A entre ellos, pero no limitados a: amprenavir, atazanavir, boceprevir, claritromicina, conivaptan, delavirdina, diltiazem, eritromicina, fosamprenavir, indinavir, itraconazol, ketoconazol, lopinavir, mibefradil, miconazol, nefazodona, nelfinavir, posaconazol, ritonavir, saquinavir, telaprevir, telitromicina, verapamilo, voriconazol, y toronja o jugo de toronja, debe ser evitado.

Agentes que pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de palbociclib.

Efecto de los inductores de CYP3A.

Los datos de un estudio de DDI en sujetos sanos indican que la coadministración de varias dosis de rifampicina 600- mg, un inductor potente de CYP3A, con una dosis

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



única de palbociclib 125-mg disminuyó el ABCinf y la Cmáx de palbociclib en un 85% y un 70%, respectivamente, en relación con una dosis única de palbociclib 125-mg administrado solo. Los datos de un estudio de DDI en sujetos sanos indica que la coadministración de múltiples dosis diarias de 400 mg de modafinil, un inductor moderado de CYP3A, con una dosis única de REAMPLA disminuyó el ABCinf y la Cmáx de palbociclib en un 32% y un 11%, respectivamente, en relación con una dosis única de palbociclib 125-mg administrado solo.

La administración concomitante de inductores potentes de CYP3A que incluyen, pero no se limitan a: carbamazepina, felbamato, nevirapina, fenobarbital, fenitoína, primidona, rifabutina, rifampicina, rifapentina y hierba de San Juan, debe ser evitada.

La coadministración de un inductor moderado de CYP3A (modafinil) disminuyó la exposición plasmática de palbociclib en pacientes saludables en un 32%. Los inductores moderados de CYP3A (p.e. bosentán, efavirenz, etravirina, modafinil y nafcilina) pueden ser usados concurrentemente con REAMPLA cuando no existan alternativas. No se requiere ajuste de dosis.

Efecto de los agentes que reducen el ácido.

REAMPLA® Cápsulas.

Los datos de un estudio de DDI en sujetos sanos indicaron que la coadministración de una dosis única de 125 mg de REAMPLA® cápsulas con varias dosis de rabeprazol, un inhibidor de la bomba de protones (PPI, por sus siglas en inglés), en sujetos bajo condiciones de estar alimentados, disminuyó la Cmáx de REAMPLA® 125 mg en un 41%, pero tuvo un impacto limitado en el ABCinf (disminución del 13%) en comparación con una sola dosis de palbociclib administrado solo.

Dado el efecto reducido en el pH gástrico de los antagonistas del receptor H2 y los antiácidos locales en comparación con los PPI, en pacientes alimentados, no se presentan efectos clínicos relevantes de PPI, antagonistas del receptor H2 ni antiácidos locales respecto de la exposición a palbociclib.

Los datos de otro estudio de DDI en sujetos sanos indicaron que la coadministración de una sola dosis de REAMPLA® cápsulas con varias dosis de rabeprazol PPI en sujetos en ayunas disminuyó el ABCinf y la Cmáx de REAMPLA® cápsulas 125 mg en un 62% y un 80%, respectivamente, cuando se lo comparó con una sola dosis de palbociclib administrado solo.

Por lo tanto, REAMPLA® cápsulas debería administrarse con alimentos.

Efecto de REAMPLA® en otros medicamentos.

Acta No. 09 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Palbociclib es un inhibidor temporal débil de CYP3A después de una administración de la dosis diaria de 125 mg en estado de equilibrio en seres humanos. En un estudio de interacción fármaco-fármaco en sujetos sanos, la coadministración de midazolam con varias dosis de palbociclib aumentó los valores del ABCinf y la C_{máx} de midazolam en un 61% y un 37%, respectivamente, según se lo comparó con la administración de midazolam solo.

In vitro, palbociclib no es un inhibidor de CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 ni 2D6, ni es un inductor de CYP1A2, 2B6, 2C8 y 3A4 en concentraciones con relevancia clínica.

Letrozol: Los datos de un estudio clínico en pacientes con cáncer de mama demostraron que no se encontraron interacciones medicamentosas entre Palbociclib y Letrozol cuando se coadministraban los dos medicamentos.

Fulvestrant: los datos de un estudio clínico en pacientes con cáncer de mama demostraron que no hubo interacción farmacológica clínicamente relevante entre palbociclib y fulvestrant cuando los 2 fármacos se administraron conjuntamente.

Goserelina: los datos de un estudio clínico en pacientes con cáncer de mama mostraron que no hubo interacción farmacológica clínicamente relevante entre palbociclib y goserelina cuando los 2 fármacos se administraron conjuntamente.

Tamoxifeno: Los datos de un estudio de interacción fármaco-fármaco en sujetos masculinos sanos indicaron que las exposiciones del palbociclib eran comparables cuando se coadministraba una sola dosis de palbociclib con varias dosis de tamoxifeno y cuando se administraba exclusivamente palbociclib.

Estudios in vitro con transportadores.

Las evaluaciones in vitro indican que palbociclib tiene bajo potencial para inhibir las actividades de los transportadores del medicamento glucoproteína P (P-gp, sistémicamente), la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP, sistémicamente), el transportador de aniones orgánicos (OAT)1, OAT3, el transportador de cationes orgánicos (OCT)2, el polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP)1B1, OATP1B3 y la bomba de exportación de sales biliares (BSEP) en concentraciones de relevancia clínica. In vitro, palbociclib tiene el potencial de inhibir OCT1 a concentraciones relevantes clínicamente, así como el potencial de inhibir P-gp o BCRP en el tracto gastrointestinal a concentraciones relevantes clínicamente. Basado en los datos in vitro, es poco probable que el transporte mediado por P-gp y BCRP afecte el grado de absorción oral de palbociclib a dosis terapéuticas.

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto versión CDSv14.0_04Nov2019_v3 y la información para prescribir versión CDSv14.0_04Nov2019_v3 allegados mediante radicado No. 20201250236.

3.4.1.3. CIPRO ® XR 1000 mg TABLETAS RECUBIERTAS DE LIBERACIÓN PROGRAMADA

Expediente : 19940812
Radicado : 20211059723 / 20211230142
Fecha : 02/11/2021
Interesado : Bayer S.A.

Composición:

Cada tableta recubierta de liberación programada contiene 1000 mg de Ciprofloxacino

Forma farmacéutica: Tableta de liberación programada

Indicaciones: (Del Registro)

Indicado en infecciones complicadas del tracto urinario, inclusive la pielonefritis aguda no complicada.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Hipersensibilidad a las fluoroquinolonas o a cualquier antibacteriano quinolínico relacionado, embarazo, lactancia, niños menores de 18 años, epilepsia, trastornos renales y hepáticos. Evite las fluoroquinolonas en pacientes con historia conocida de miastenia grave. No debe administrarse en pacientes con diagnóstico de tendinitis por ejercicio. Evítese la administración concomitante con antiácidos, teofilina o tizanidina.

Precauciones y advertencias: los pacientes en tratamiento con fluoroquinolonas deben ser hidratados adecuadamente para evitar la excesiva alcalinidad de la orina. Adminístrese con precaución en pacientes con trastornos cerebrales. Las fluoroquinolonas están asociadas con un incremento del riesgo de tendinitis y ruptura de tendón en todas las edades. Este riesgo se incrementa en pacientes usualmente mayores de 60 años, en pacientes que están tomando corticosteroides y en pacientes con trasplantes de riñón, corazón o pulmón. En caso de presentarse dolor o inflamación del tendón de aquiles debe suspenderse la terapia. Las fluoroquinolonas pueden exacerbar la debilidad muscular en personas con miastenia gravis. Hay riesgo de presentar síntomas de neuropatía periférica poco tiempo después de iniciar el tratamiento, los cuales, en algunos casos, pueden ser irreversibles.

Acta No. 09 de 2022 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021012484 emitido mediante Acta No. 12 de 2021 numeral 3.4.1.3 SEMNNIMB, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto basado en CCDS 10 de fecha 14-JUL-2020 allegado mediante radicado No. 20211230142
- Información para Prescribir basado en CCDS 10 de fecha 14-JUL-2020 allegado mediante radicado No. 20211230142

Nuevas indicaciones

Infecciones complicadas de las vías urinarias incluyendo pielonefritis agudas no complicadas

Diarrea bacteriana causadas por organismos susceptibles al ciprofloxacino.

Debe tenerse en cuenta la pauta oficial disponible con respecto al uso apropiado de agentes antibacterianos.

Nueva dosificación / grupo etario

Método de administración

Para uso oral.

Las tabletas recubiertas de Cipro® de liberación programada se deben tragar enteros con una pequeña cantidad de líquido. Las tabletas recubiertas de Cipro® de liberación programada no deben ingerirse rotos, divididos o masticados.

Las tabletas recubiertas de Cipro® de liberación programada pueden tomarse independientemente de las comidas.

Si se toman con el estómago vacío, el principio activo se absorbe con mayor rapidez. En este caso, las tabletas recubiertas de Cipro® de liberación programada no deben tomarse junto con productos lácteos o bebidas enriquecidas con minerales (por ejemplo, leche, yogur, jugo de naranja enriquecido con calcio).

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Si el paciente no puede tomar tabletas recubiertas de Cipro® de liberación programada debido a la gravedad de su enfermedad o por otros motivos (por ejemplo, pacientes que reciben nutrición entérica), se recomienda comenzar la terapia con una forma intravenosa de ciprofloxacino.

Después de la administración intravenosa, el tratamiento puede continuar por vía oral.

Duración del tratamiento

La duración del tratamiento depende de la gravedad de la enfermedad y de la evolución clínica y bacteriológica. Es esencial continuar la terapia durante al menos 3 días después de la desaparición de la fiebre o de los síntomas clínicos.

Duración media del tratamiento:

- 7 - 14 días para tabletas recubiertas de Cipro® de liberación programada de 1000 mg en infecciones agudas complicadas de las vías urinarias incluyendo la pielonefritis aguda no complicada
- Hasta 7 días para tabletas recubiertas de Cipro® de liberación programada de 1000 mg en diarrea bacteriana

Posología

A menos que se indique lo contrario, se recomiendan las siguientes dosis diarias para:

Tabletas recubiertas de Cipro® de 1000 mg de liberación programada

En infecciones complicadas de las vías urinarias o en pielonefritis agudas no complicadas:

1 x 1000 mg una vez al día

En diarrea bacteriana:

1 x 1000 mg una vez al día

Dosis olvidadas

Si se olvida una dosis, se deberá tomar en cualquier momento, pero no después de 8 horas antes de la próxima dosis programada. Si quedan menos de 8 horas antes de la próxima dosis, la dosis olvidada no deberá tomarse y el tratamiento debe continuarse tal como fue prescrito con la próxima dosis programada. No se deberá tomar una dosis doble para compensar por una dosis olvidada.

Información adicional sobre poblaciones especiales

Niños y adolescentes

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La seguridad y efectividad de las tabletas recubiertas de Cipro® de 1000 mg de liberación programada en pacientes pediátricos y adolescentes menores de 18 años no han sido establecidas (consulte 4.2.4.3 pacientes con insuficiencia renal y hepática).

Pacientes geriátricos

Los pacientes de edad avanzada deben recibir la dosis más baja posible, según la gravedad de su enfermedad y de su depuración de creatinina.

Pacientes con insuficiencia renal y hepática

Pacientes con insuficiencia renal

Tabletas recubiertas de Cipro® de liberación programada 1000 mg

- Para los pacientes con depuración de creatinina entre 30 y 60 mL/min/1.73 m² o con concentración de creatinina sérica entre 1.4 y 1.9 mg/100 mL, no se requiere ningún ajuste de dosis.
- Para aquellos pacientes con depuración de creatinina menor a 30 mL/min/1.73 m² o con concentración de creatinina sérica igual o mayor a 2.0 mg/100 mL la dosis diaria máxima debería ser de una tableta recubierta de Cipro® de 500 mg de liberación programada. El uso de tabletas recubiertas de Cipro® de 1000 mg de liberación programada no se recomienda en esta población de pacientes.

Pacientes con insuficiencia renal tratados con hemodiálisis

- Para aquellos pacientes con depuración de creatinina menor a 30 mL/min/1.73 m² o con concentración de creatinina sérica igual o mayor a 2.0 mg/100 mL la dosis diaria máxima debería ser de una tableta recubierta de Cipro® de 500 mg de liberación programada en los días de diálisis, después de la sesión de diálisis. El uso de tabletas recubiertas de Cipro® de 1000 mg de liberación programada no se recomienda en esta población de pacientes.

Pacientes con insuficiencia renal que reciben diálisis peritoneal ambulatoria continua (CAPD)

- La dosis diaria máxima debería ser una tableta recubierta de Cipro® de 500 mg de liberación programada.

Pacientes con insuficiencia hepática

- En los pacientes con insuficiencia hepática, no se requiere ningún ajuste de dosis.

Pacientes con insuficiencia renal y hepática

- Para los pacientes con depuración de creatinina entre 30 y 60 mL/min/1.73 m² o con concentración de creatinina sérica entre 1.4 y 1.9 mg/100 mL, no se requiere ningún ajuste de dosis.
- Para aquellos pacientes con depuración de creatinina menor a 30 mL/min/1.73 m² o con concentración de creatinina sérica igual o mayor a 2.0 mg/100 mL la dosis diaria máxima debería ser de una tableta recubierta de Cipro® de 500 mg de liberación programada. El

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



uso de tabletas recubiertas de Cipro® de 1000 mg de liberación programada no se recomienda en esta población de pacientes.

Nuevas contraindicaciones

- Hipersensibilidad al ciprofloxacino o a otras quinolonas, o a cualquiera de los excipientes
- Administración concomitante de ciprofloxacino y tizanidina

Nuevas precauciones o advertencias

Insuficiencia renal

Los pacientes con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina menor a 30 mL/min/1.73 m² o con una concentración de creatinina sérica igual o superior a 2.0 mg/100 mL) deben recibir tabletas recubiertas de Cipro® de 500 mg de liberación programada por día y no deben recibir tabletas recubiertas de Cipro® de 1000 mg de liberación programada.

Niños y adolescentes

Como ocurre con los medicamentos de este grupo, se ha demostrado que el ciprofloxacino produce artropatía en las articulaciones que soportan peso en los animales inmaduros. El análisis de los datos de seguridad disponibles sobre el uso de ciprofloxacino (tabletas diferentes a la formulación de liberación programada, suspensión y solución para infusión) en pacientes menores de 18 años, la mayoría de los cuales padecían fibrosis quística, no demostró ningún indicio de daño cartilaginoso ni articular relacionado con el medicamento. El uso de tabletas recubiertas de liberación programada de Cipro® de 1000 mg no se recomienda en pacientes menores de 18 años

Trastornos cardíacos

Cipro está asociado con casos de prolongación del intervalo QT. Dado que las mujeres tienden a presentar un intervalo QTc inicial más prolongado que el de los hombres, pueden ser más sensibles a los medicamentos que prolongan el intervalo QTc. Los pacientes de edad avanzada también pueden ser más susceptibles a los efectos sobre el intervalo QT asociados con los medicamentos. Se debe actuar con precaución al administrar Cipro con medicamentos concomitantes que pueden resultar en una prolongación del intervalo QT (por ejemplo, antiarrítmicos de las clases IA o III, antidepresivos tricíclicos, macrólidos, antipsicóticos) o en pacientes con factores de riesgo de prolongación del intervalo QT o de taquicardia ventricular polimorfa (por ejemplo, síndrome de intervalo QT prolongado congénito; desequilibrio electrolítico no corregido, como hipocalcemia o hipomagnesemia; y cardiopatías como insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio o bradicardia).

Hipersensibilidad

Acta No. 09 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En algunos casos, pueden presentarse hipersensibilidad y reacciones alérgicas después de administrar una dosis única; estas reacciones deben notificarse de inmediato a un médico.

En casos muy infrecuentes, las reacciones anafilácticas o anafilactoides pueden progresar hacia un choque que pone en riesgo a la vida, en algunos casos, después de la primera administración.

En estos casos debe suspenderse el uso de Cipro y se requiere tratamiento médico (por ejemplo, tratamiento del choque).

Aparato gastrointestinal

En caso de diarrea intensa y persistente durante o después del tratamiento, se debe consultar a un médico, pues este síntoma podría ocultar una enfermedad intestinal grave (colitis pseudomembranosa potencialmente mortal con posible desenlace mortal) que requiere tratamiento inmediato. En tales casos, debe suspenderse el uso de Cipro e iniciar la terapia adecuada (por ejemplo, vancomicina por vía oral, 250 mg, 4 veces al día). Los medicamentos que inhiben el peristaltismo están contraindicados en esta situación.

Sistema hepatobiliar

Se ha informado de casos de necrosis hepática e insuficiencia hepática potencialmente mortal con Cipro®. En el caso de que se presente algún signo o síntoma de enfermedad hepática (tales como anorexia, ictericia, orina oscura, prurito o abdomen doloroso a la palpación), el tratamiento debe interrumpirse.

Puede haber un aumento pasajero de las transaminasas, fosfatasa alcalina, o ictericia colestática, especialmente en pacientes con daño hepático anterior, cuando son tratados con Cipro®

Miastenia gravis

Cipro® debe utilizarse con precaución en pacientes con miastenia grave, debido a que los síntomas pueden exacerbarse.

Tendinitis y ruptura de tendón

En ocasiones, puede ocurrir tendinitis y ruptura de tendón (principalmente el tendón de Aquiles), bilateral en algunos casos, con Cipro®, incluso dentro de las primeras 48 horas de tratamiento. Se han reportado casos que ocurren hasta algunos meses después de completar la terapia. El riesgo de tendinopatía puede incrementar en pacientes de edad avanzada, durante actividad física extenuante, en pacientes tratados de manera

Acta No. 09 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



concomitante con corticosteroides, en pacientes con insuficiencia renal y pacientes con trasplantes de órganos sólidos. Ante cualquier signo de tendinitis (ej. hinchazón dolorosa, inflamación), la extremidad afectada deberá mantenerse en reposo, se deberá evitar cualquier ejercicio físico inadecuado, se deberá consultar a un médico y se deberá interrumpir el tratamiento antibiótico. Cipro® debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de trastornos de tendón relacionados al tratamiento con fluoroquinolona.

Convulsiones

Así como otras quinolonas, se sabe que Cipro® puede desencadenar convulsiones o disminuir el umbral de convulsiones. En pacientes epilépticos que han padecido de trastornos previos al sistema nervioso central (SNC) (ej. disminución del umbral de convulsión, antecedentes previos de convulsiones, disminución en el flujo sanguíneo cerebral, estructura cerebral alterada o apoplejía), Cipro® debe utilizarse únicamente cuando los beneficios del tratamiento superan los riesgos, dado que estos pacientes se ponen en riesgo debido a posibles efectos no deseados en el SNC. Se han reportado casos de estado epiléptico. Si se presenta alguna convulsión, se deberá interrumpir la administración de Cipro®.

Reacciones psiquiátricas

Se pueden presentar reacciones psiquiátricas después de la primera administración de fluoroquinolonas, incluyendo Cipro®. En algunos casos, la depresión o las reacciones psicóticas pueden progresar a pensamientos/ideas suicidas y conductas de auto lesión, tales como intentos de suicidio o suicidios exitosos. En caso de que el paciente desarrolle estas reacciones, se deberá interrumpir la administración de Cipro® e instituirse las medidas adecuadas.

Neuropatía periférica

Se han reportado casos de polineuropatía sensorial o sensitivomotora que resulta en parestesias, hipostesias, disestesias o debilidad en pacientes que reciben fluoroquinolonas, incluyendo Cipro®. Se debe indicar a los pacientes que reciben Cipro® que informen a su médico antes de continuar el tratamiento si se desarrollan síntomas de neuropatía, tales como dolor, ardor, cosquilleo, entumecimiento o debilidad.

Piel y faneras

Se ha demostrado que el ciprofloxacino produce reacciones de fotosensibilidad. Los pacientes tratados con Cipro deben evitar la exposición directa a luz solar excesiva o a las radiaciones UV. La terapia se debe suspender en caso de fotosensibilización (es decir, reacciones cutáneas parecidas a la quemadura solar).

Acta No. 09 de 2022 SEMNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Citocromo P450

El ciprofloxacino es, como se sabe, un inhibidor moderado de las enzimas 1A2 del CYP450. Se debe prestar especial atención al administrar simultáneamente otros medicamentos metabolizados por la misma vía enzimática (por ejemplo, teofilina, metilxantinas, cafeína, y duloxetina, ropinirol, clozapina, olanzapina), agomelatina. El incremento en las concentraciones de plasma asociado con efectos adversos puede deberse a la inhibición de su eliminación metabólica por medio de ciprofloxacino

Disglucemia

Como con todas las fluoroquinolonas, se han reportado alteraciones en la glucosa sanguínea, incluyendo hipoglucemia e hiperglucemia con Cipro®. En pacientes tratados con Cipro®, la disglucemia ocurrió principalmente en pacientes diabéticos de edad avanzada que recibían un tratamiento concomitante con un agente hipoglucémico oral (ej. sulfonilurea) o con insulina. En pacientes diabéticos, se recomienda la monitorización cuidadosa de la glucosa en la sangre.

Interacción con los análisis

La concentración in vitro de ciprofloxacino puede interferir con la prueba de cultivo de Mycobacterium tuberculosis mediante la supresión del crecimiento micobacteriano, causando resultados falsos negativos en muestras de pacientes que actualmente consumen Cipro®.

Aneurisma y disección aórticos

Los estudios epidemiológicos informan de un aumento del riesgo de aneurisma y disección aórticos tras la administración de fluoroquinolonas, en particular en población de edad avanzada.

Por consiguiente, las fluoroquinolonas solo se deben utilizar tras una evaluación cuidadosa del beneficio/riesgo y tras considerar otras opciones terapéuticas en pacientes con antecedentes familiares de aneurisma, en pacientes diagnosticados de aneurisma aórtico y/o disección aórtica preexistentes o en presencia de otros factores de riesgo o trastornos que predispongan para aneurisma y disección aórticos (por ejemplo, síndrome de Marfan, síndrome vascular de Ehlers-Danlos, arteritis de Takayasu, arteritis de células gigantes, enfermedad de Behçet, hipertensión, aterosclerosis conocida).

En caso de dolor abdominal, torácico o de espalda repentino, se indicará a los pacientes que consulten de inmediato a un médico en un servicio de urgencias.

Embarazo y lactancia

Acta No. 09 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Embarazo

Los datos, que están disponibles a partir del uso de ciprofloxacino en mujeres embarazadas, no indican malformaciones ni toxicidad fetal o neonatal. Los estudios con animales no indican toxicidad reproductiva. Sobre la base de estudios con animales, no puede descartarse que el medicamento podría dañar el cartílago articular del organismo inmaduro de un feto, por lo tanto, no se recomienda el uso de Cipro® durante el embarazo.

En estudios con animales no se ha detectado ningún indicio de efectos teratogénicos (malformaciones).

Lactancia

El ciprofloxacino se excreta en la leche materna. Debido al riesgo potencial de daño articular, no se recomienda el uso de Cipro® durante la lactancia.

Nuevas reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas al medicamento (RAM) basadas en todos los estudios clínicos con ciprofloxacino (por vía oral y parenteral) y clasificadas según las categorías de frecuencia del CIOMS III, se enumeran a continuación (en total, n = 51621).

Lista tabulada de reacciones adversas

Las frecuencias de RAM informadas con Cipro® se resumen en la tabla a continuación. Dentro de cada agrupamiento de frecuencia, los eventos adversos se presentan en orden de gravedad decreciente.

Las frecuencias se definen de la siguiente manera:

muy frecuentes ($\geq 1/10$),
frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$),
poco frecuentes ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$),
infrecuentes ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$),
muy infrecuentes ($< 1/10,000$).

Las RAM identificadas únicamente durante la vigilancia posterior a la comercialización y para las que no se pudo estimar una frecuencia, se enumeran como “desconocidas”.

Tabla 1: Tabla de RAM

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Grupos por sistema y órgano (MedDRA)	Frecuentes	Poco frecuentes	Infrecuentes	Muy infrecuentes	Desconocidas
Infecciones e infestaciones		Superinfecciones micóticas	Colitis asociada con antibióticos (muy infrecuente con posible desenlace mortal)		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Eosinofilia	Leucopenia Anemia Neutropenia Leucocitosis Trombocitopenia Trombocitemia	Anemia hemolítica Agranulocitosis Pancitopenia (potencialmente mortal) Mielodepresión (potencialmente mortal)	
Trastornos del sistema inmunitario			Reacción alérgica Edema alérgico/angioedema	Reacción anafiláctica Choque anafiláctico (potencialmente mortal) Reacción similar a la enfermedad del suero	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Disminución del apetito y de la ingesta de alimentos	Hiperglicemia Hipoglicemia		
Trastornos psiquiátricos		Hiperactividad psicomotora/ agitación	Confusión y desorientación Reacción de ansiedad Pesadillas Depresión (que podría potencialmente culminar en conductas de auto lesión, tales como ideas/pensamientos suicidas, intento de suicidio o suicidio consumado), Alucinaciones	Reacciones psicóticas (que potencialmente podrían culminar en conducta autolesiva, como ideas/pensamientos suicidas e intento de suicidio o suicidio consumado)	

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Grupos por sistema y órgano (MedDRA)	Frecuentes	Poco frecuentes	Infrecuentes	Muy infrecuentes	Desconocidas
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea Mareos Trastornos del sueño Trastornos del gusto	Parestesia y disestesia Hipostesia Temblores Convulsiones (incluyendo estado epiléptico) Vértigo	Migraña Alteraciones de la coordinación Trastornos del olfato Hiperestesia Hipertensión intracraneal (seudotumor cerebral)	Neuropatía periférica y polineuropatía
Trastornos oculares			Alteraciones visuales	Distorsiones visuales de los colores	
Trastornos del oído y del laberinto			Acúfenos Hipoacusia	Deterioro auditivo	
Trastornos cardíacos			Taquicardia		Prolongación del intervalo QT, arritmia ventricular, torsades de pointes*
Trastornos vasculares			Vasodilatación Hipotensión Síncope	Vasculitis	
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino			Disnea (incluye el trastorno asmático)		
Trastornos gastrointestinales	Náuseas Diarrea	Vómitos Dolores gastrointestinales y abdominales Dispepsia Flatulencia		Pancreatitis	

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 – 28 – Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 – 60
(60)(1) 742 2121
www.invima.gov.co





MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Grupos por sistema y órgano (MedDRA)	Frecuentes	Poco frecuentes	Infrecuentes	Muy infrecuentes	Desconocidas
Trastornos hepatobiliares		Aumento de las transaminasas Aumento de la bilirrubina	Insuficiencia hepática Ictericia Hepatitis (no infecciosa)	Necrosis hepática (en casos muy infrecuentes progresa a insuficiencia hepática potencialmente mortal)	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción cutánea Prurito Urticaria	Reacciones de fotosensibilidad Formación de ampollas	Petequias Eritema multiforme Eritema nodoso Síndrome de Stevens-Johnson (potencialmente mortal) Necrólisis epidérmica tóxica (potencialmente mortal)	Pustulosis exantemática aguda generalizada (PEAG)
Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conectivo y de los huesos		Artralgia	Mialgia Artritis Aumento del tono muscular y calambres	Debilidad muscular Tendinitis Rotura tendinosa (predominantemente del tendón de Aquiles) Exacerbación de los síntomas de miastenia grave	
Trastornos renales y urinarios		Insuficiencia renal	Insuficiencia renal Hematuria Cristaluria Nefritis tubulointersticial		

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Grupos por sistema y órgano (MedDRA)	Frecuentes	Poco frecuentes	Infrecuentes	Muy infrecuentes	Desconocidas
Trastornos generales y afecciones del sitio de administración		Dolor inespecífico Sensación de malestar Fiebre	Edema Sudoración (hiperhidrosis)	Alteración de la marcha	
Investigaciones		Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre	Nivel anómalo de protrombina Aumento de la amilasa		Aumento del índice internacional normalizado (INR) (en pacientes tratados con antagonistas de vitamina K)

* Estos eventos fueron reportados durante el período posterior a la comercialización y se observaron predominantemente entre los pacientes con otros factores de riesgo para la prolongación del intervalo QT.

En casos aislados, algunas reacciones medicamentosas adversas serias pueden ser duraderas (>30 días) e incapacitantes; tales como tendinitis, ruptura de tendón, trastornos músculo-esqueléticos y otras reacciones que afectan el sistema nervioso, incluyendo trastornos psiquiátricos y alteración de los sentidos.

Los siguientes eventos adversos tienen una categoría mayor de frecuencia en los subgrupos de pacientes que reciben el tratamiento por vía intravenosa o secuencial (de vía intravenosa a vía oral):

Frecuentes	Vómitos, Aumento pasajero de las transaminasas, Erupción cutánea
Poco frecuentes	Trombocitopenia, trombocitemia, confusión y desorientación, alucinaciones, parestesia y disestesia, convulsiones, vértigo, alteraciones visuales, hipoacusia, taquicardia, vasodilatación, hipotensión, insuficiencia hepática pasajera, ictericia, insuficiencia renal, edema
Infrecuentes	Pancitopenia, mielodepresión, choque anafiláctico, reacciones psicóticas, migraña, trastornos del olfato, deterioro auditivo, vasculitis, pancreatitis, necrosis hepática, petequias, rotura tendinosa

Se utiliza el término preferido del MedDRA para describir una cierta reacción y sus sinónimos y padecimientos relacionados. La representación de los términos de las RAM se basa en la versión 14.0 del MedDRA (excepto “Superinfecciones micóticas” y “Dolor inespecífico”).

Nuevas interacciones

Acta No. 09 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT

Cipro, al igual que otras fluoroquinolonas, debe usarse con precaución en pacientes que reciben medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT (por ejemplo, antiarrítmicos de los grupos IA y III, antidepresivos tricíclicos, macrólidos, antipsicóticos).

Formación de complejos por quelación

La administración simultánea de Cipro® y de medicamentos que contienen cationes multivalentes y suplementos minerales (p. ej. calcio, magnesio, aluminio, hierro), fármacos quelantes de fosfatos poliméricos (p. ej. sevelámero, carbonato de lantano), sucralfato o antiácidos y medicamentos altamente amortiguados (p. ej. tabletas de didanosina), que contienen magnesio, aluminio, o calcio reducen la absorción del ciprofloxacino. Por lo tanto, Cipro® deberá ser administrado bien 1 a 2 horas antes, o por lo menos 4 horas después de estas preparaciones.

La restricción no se aplica a los antiácidos pertenecientes al grupo de los bloqueadores del receptor de H₂.

Alimentos y productos lácteos

Debe evitarse la administración concomitante de productos lácteos o de bebidas enriquecidas con minerales (por ejemplo, leche, yogur, jugo de naranja enriquecido con calcio) y Cipro®, ya que esto puede disminuir la absorción del ciprofloxacino. No obstante, el calcio alimentario no modifica su absorción de manera significativa.

Probenecid

El Probenecid interfiere con la secreción renal del ciprofloxacino. La administración concomitante de medicamentos que contengan probenecid y Cipro aumenta las concentraciones séricas del ciprofloxacino.

Metoclopramida

Metoclopramida acelera la absorción de ciprofloxacino, lo que reduce el tiempo necesario para alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas. No se ha observado ningún efecto en la biodisponibilidad de ciprofloxacino.

Omeprazol

La administración concomitante de ciprofloxacino y de medicamentos que contienen omeprazol disminuye ligeramente los valores de C_{máx} y ABC de ciprofloxacino.

Acta No. 09 de 2022 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Tizanidina

En un estudio clínico en sujetos sanos, se observó un aumento de las concentraciones séricas de tizanidina (aumento de la $C_{máx}$: 7 veces; intervalo: 4 a 21 veces; aumento del ABC: 10 veces, intervalo: 6 a 24 veces) cuando se administra en forma concomitante con ciprofloxacino. El aumento de las concentraciones séricas estuvo asociado con un efecto hipotensivo y sedativo potenciado. No deben administrarse medicamentos que contengan tizanidina junto con Cipro.

Teofilina

La administración concomitante de ciprofloxacino con medicamentos que contengan teofilina puede provocar un aumento no deseado de la concentración sérica de teofilina. Esto puede provocar eventos adversos inducidos por la teofilina. En casos muy infrecuentes, estos eventos adversos pueden ser potencialmente mortales o mortales. Por lo tanto, si no se puede evitar el uso simultáneo de los dos medicamentos, se debe medir la concentración sérica de teofilina y se debe reducir adecuadamente su dosis.

Otros derivados de la xantina

Con la administración concomitante de ciprofloxacino y productos que contengan cafeína o pentoxifilina (oxpentifilina), se informó de un aumento de las concentraciones séricas de estos derivados de las xantinas.

Fenitoína

Se observaron alteraciones (disminución o aumento) de los niveles séricos de fenitoína en pacientes que recibían Cipro y fenitoína simultáneamente. A fin de evitar la pérdida del control de las convulsiones asociado con la disminución de los niveles de fenitoína, y para prevenir los eventos adversos relacionados con la sobredosis de fenitoína al interrumpir la administración de Cipro en pacientes que reciben ambos agentes, se recomienda monitorear la terapia con fenitoína, lo que incluye mediciones de la concentración sérica de fenitoína, durante la administración concomitante de Cipro y fenitoína y poco tiempo después de dicha administración.

Metotrexato

Su administración concomitante de Cipro puede inhibir el transporte del metotrexato por los túbulos renales, lo que podría aumentar los niveles plasmáticos del metotrexato. Esto podría aumentar el riesgo de desarrollar reacciones tóxicas asociadas con el metotrexato. Por lo tanto, se debe vigilar cuidadosamente a los pacientes tratados con metotrexato cuando se indique la terapia concomitante con Cipro.

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Antiinflamatorios no esteroides (AINE)

En estudios con animales se ha observado que la combinación de dosis muy altas de fluoroquinolonas (inhibidoras de la girasa) y de ciertos AINE (aunque no el ácido acetilsalicílico) puede provocar convulsiones.

Ciclosporina

Se ha descrito un aumento pasajero de la concentración sérica de creatinina con la administración simultánea de ciprofloxacino y medicamentos que contienen ciclosporina. Así, con frecuencia (dos veces por semana) es necesario vigilar las concentraciones séricas de creatinina en estos pacientes.

Antagonistas de la vitamina K

La administración simultánea de Cipro con un antagonista de la vitamina K puede aumentar los efectos anticoagulantes de este. El riesgo puede variar según la infección subyacente, la edad y el estado general del paciente, de manera que la contribución del ciprofloxacino al aumento del INR (índice internacional normalizado) es difícil de evaluar. El INR debe vigilarse con frecuencia durante y poco después de la administración concomitante de ciprofloxacino y un antagonista de la vitamina K (por ejemplo, warfarina, acenocumarol, fenprocumona o fluindiona).

Duloxetina

En estudios clínicos se ha demostrado que el uso concomitante de duloxetina con inhibidores potentes de la isoenzima 1A2 del CYP450, como la fluvoxamina, puede aumentar los valores del ABC y la $C_{máx}$ de la duloxetina. Aunque no se dispone de datos clínicos sobre la posible interacción con el ciprofloxacino, cabe esperar efectos similares durante la administración concomitante.

Ropinirol

En un estudio clínico se demostró que el uso concomitante de ropinirol con ciprofloxacino, un inhibidor moderado de la isoenzima 1A2 del CYP450, aumenta la $C_{máx}$ y el ABC del ropinirol en 60% y 84%, respectivamente.

Durante la administración concomitante con Cipro y poco tiempo después de esta, se recomienda ajustar la dosis según sea necesario, monitoreando los eventos adversos relacionados con el ropinirol.

Lidocaína

Acta No. 09 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se ha demostrado que el uso concomitante de medicamentos que contienen lidocaína y ciprofloxacino, un inhibidor moderado de la isoenzima 1A2 del CYP450, en sujetos sanos, reduce en 22% la depuración de la lidocaína administrada por vía intravenosa. Aunque el tratamiento con lidocaína ha sido bien tolerado, la administración concomitante puede dar lugar a una posible interacción con el ciprofloxacino asociada con efectos secundarios.

Clozapina

Tras la administración concomitante de 250 mg de ciprofloxacino con clozapina durante 7 días, las concentraciones séricas de clozapina y de N-desmetilclozapina aumentaron entre 29% y 31%, respectivamente. Se recomienda vigilancia clínica y ajuste de la dosis de clozapina, según corresponda, durante y poco después de la administración concomitante con Cipro.

Sildenafil

La C_{máx} y el ABC de sildenafil aumentaron aproximadamente dos veces en sujetos sanos después de la administración de una dosis oral de 50 mg, en forma concomitante con 500 mg de ciprofloxacino. Por lo tanto, debe tenerse precaución al recetar Cipro en forma concomitante con sildenafil, teniendo en cuenta los riesgos y los beneficios.

Agomelatina

En los estudios clínicos se demostró que la fluvoxamina, como un fuerte inhibidor de la isoenzima 1A2 del CYP450, inhibe de manera notable el metabolismo de la agomelatina, dando como resultado un incremento de 60 veces la exposición a la agomelatina. Aunque no hay datos clínicos disponibles para una posible interacción con ciprofloxacino, un inhibidor moderado de 1A2 del CYP450, pueden esperarse efectos similares tras la administración concomitante.

Zolpidem

La administración concomitante del ciprofloxacino puede incrementar los niveles plasmáticos de zolpidem, por lo que no se recomienda el uso concomitante.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado en respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta No. 12 de 2021, numeral 3.4.1.3., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información:

- **Modificación de indicaciones**
- **Modificación de dosificación / grupo etario**

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- **Modificación de contraindicaciones**
- **Modificación de precauciones o advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación de interacciones**

Nuevas indicaciones

Infecciones complicadas de las vías urinarias incluyendo pielonefritis agudas no complicadas

Diarrea bacteriana causadas por organismos susceptibles al ciprofloxacino.

Debe tenerse en cuenta la pauta oficial disponible con respecto al uso apropiado de agentes antibacterianos.

Nueva dosificación / grupo etario

Método de administración

Para uso oral.

Las tabletas recubiertas de Cipro® de liberación programada se deben tragar enteros con una pequeña cantidad de líquido. Las tabletas recubiertas de Cipro® de liberación programada no deben ingerirse rotos, divididos o masticados.

Las tabletas recubiertas de Cipro® de liberación programada pueden tomarse independientemente de las comidas.

Si se toman con el estómago vacío, el principio activo se absorbe con mayor rapidez. En este caso, las tabletas recubiertas de Cipro® de liberación programada no deben tomarse junto con productos lácteos o bebidas enriquecidas con minerales (por ejemplo, leche, yogur, jugo de naranja enriquecido con calcio).

Si el paciente no puede tomar tabletas recubiertas de Cipro® de liberación programada debido a la gravedad de su enfermedad o por otros motivos (por ejemplo, pacientes que reciben nutrición entérica), se recomienda comenzar la terapia con una forma intravenosa de ciprofloxacino.

Después de la administración intravenosa, el tratamiento puede continuar por vía oral.

Duración del tratamiento

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La duración del tratamiento depende de la gravedad de la enfermedad y de la evolución clínica y bacteriológica. Es esencial continuar la terapia durante al menos 3 días después de la desaparición de la fiebre o de los síntomas clínicos.

Duración media del tratamiento:

- 7 - 14 días para tabletas recubiertas de Cipro® de liberación programada de 1000 mg en infecciones agudas complicadas de las vías urinarias incluyendo la pielonefritis aguda no complicada.
- Hasta 7 días para tabletas recubiertas de Cipro® de liberación programada de 1000 mg en diarrea bacteriana.

Posología

A menos que se indique lo contrario, se recomiendan las siguientes dosis diarias para:

Tabletas recubiertas de Cipro® de 1000 mg de liberación programada
En infecciones complicadas de las vías urinarias o en pielonefritis agudas no complicadas:

1 x 1000 mg una vez al día

En diarrea bacteriana:

1 x 1000 mg una vez al día

Dosis olvidadas

Si se olvida una dosis, se deberá tomar en cualquier momento, pero no después de 8 horas antes de la próxima dosis programada. Si quedan menos de 8 horas antes de la próxima dosis, la dosis olvidada no deberá tomarse y el tratamiento debe continuarse tal como fue prescrito con la próxima dosis programada. No se deberá tomar una dosis doble para compensar por una dosis olvidada.

Información adicional sobre poblaciones especiales

Niños y adolescentes

La seguridad y efectividad de las tabletas recubiertas de Cipro® de 1000 mg de liberación

programada en pacientes pediátricos y adolescentes menores de 18 años no han sido establecidas (consulte 4.2.4.3 pacientes con insuficiencia renal y hepática).

Pacientes geriátricos

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Los pacientes de edad avanzada deben recibir la dosis más baja posible, según la gravedad de su enfermedad y de su depuración de creatinina.

Pacientes con insuficiencia renal y hepática

Pacientes con insuficiencia renal

Tabletas recubiertas de Cipro® de liberación programada 1000 mg

- Para los pacientes con depuración de creatinina entre 30 y 60 mL/min/1.73 m² o con concentración de creatinina sérica entre 1.4 y 1.9 mg/100 mL, no se requiere ningún ajuste de dosis.
- Para aquellos pacientes con depuración de creatinina menor a 30 mL/min/1.73 m² o con concentración de creatinina sérica igual o mayor a 2.0 mg/100 mL la dosis diaria máxima debería ser de una tableta recubierta de Cipro® de 500 mg de liberación programada. El uso de tabletas recubiertas de Cipro® de 1000 mg de liberación programada no se recomienda en esta población de pacientes.

Pacientes con insuficiencia renal tratados con hemodiálisis

- Para aquellos pacientes con depuración de creatinina menor a 30 mL/min/1.73 m² o con concentración de creatinina sérica igual o mayor a 2.0 mg/100 mL la dosis diaria máxima debería ser de una tableta recubierta de Cipro® de 500 mg de liberación programada en los días de diálisis, después de la sesión de diálisis. El uso de tabletas recubiertas de Cipro® de 1000 mg de liberación programada no se recomienda en esta población de pacientes.

Pacientes con insuficiencia renal que reciben diálisis peritoneal ambulatoria continua (CAPD)

- La dosis diaria máxima debería ser una tableta recubierta de Cipro® de 500 mg de liberación programada.

Pacientes con insuficiencia hepática

- En los pacientes con insuficiencia hepática, no se requiere ningún ajuste de dosis.

Pacientes con insuficiencia renal y hepática

- Para los pacientes con depuración de creatinina entre 30 y 60 mL/min/1.73 m² o con concentración de creatinina sérica entre 1.4 y 1.9 mg/100 mL, no se requiere ningún ajuste de dosis.
- Para aquellos pacientes con depuración de creatinina menor a 30 mL/min/1.73 m² o con concentración de creatinina sérica igual o mayor a 2.0 mg/100 mL la dosis diaria máxima debería ser de una tableta recubierta de Cipro® de 500 mg de liberación programada. El uso de tabletas recubiertas de Cipro® de 1000 mg de liberación programada no se recomienda en esta población de pacientes.

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Nuevas contraindicaciones

- **Hipersensibilidad al ciprofloxacino o a otras quinolonas, o a cualquiera de los excipientes**
- **Administración concomitante de ciprofloxacino y tizanidina**

Nuevas precauciones o advertencias

Insuficiencia renal

Los pacientes con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina menor a 30 mL/min/1.73 m² o con una concentración de creatinina sérica igual o superior a 2.0 mg/100 mL) deben recibir tabletas recubiertas de Cipro® de 500 mg de liberación programada por día y no deben recibir tabletas recubiertas de Cipro® de 1000 mg de liberación programada.

Niños y adolescentes

Como ocurre con los medicamentos de este grupo, se ha demostrado que el ciprofloxacino produce artropatía en las articulaciones que soportan peso en los animales inmaduros. El análisis de los datos de seguridad disponibles sobre el uso de ciprofloxacino (tabletas diferentes a la formulación de liberación programada, suspensión y solución para infusión) en pacientes menores de 18 años, la mayoría de los cuales padecían fibrosis quística, no demostró ningún indicio de daño cartilaginoso ni articular relacionado con el medicamento.

El uso de tabletas recubiertas de liberación programada de Cipro® de 1000 mg no se recomienda en pacientes menores de 18 años

Trastornos cardíacos

Cipro está asociado con casos de prolongación del intervalo QT. Dado que las mujeres tienden a presentar un intervalo QTc inicial más prolongado que el de los hombres, pueden ser más sensibles a los medicamentos que prolongan el intervalo QTc. Los pacientes de edad avanzada también pueden ser más susceptibles a los efectos sobre el intervalo QT asociados con los medicamentos. Se debe actuar con precaución al administrar Cipro con medicamentos concomitantes que pueden resultar en una prolongación del intervalo QT (por ejemplo, antiarrítmicos de las clases IA o III, antidepresivos tricíclicos, macrólidos, antipsicóticos) o en pacientes con factores de riesgo de prolongación del intervalo QT o de taquicardia ventricular polimorfa (por ejemplo, síndrome de intervalo QT prolongado congénito; desequilibrio electrolítico no corregido, como hipocalcemia o hipomagnesemia; y cardiopatías como insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio o bradicardia).

Acta No. 09 de 2022 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Hipersensibilidad

En algunos casos, pueden presentarse hipersensibilidad y reacciones alérgicas después de administrar una dosis única; estas reacciones deben notificarse de inmediato a un médico.

En casos muy infrecuentes, las reacciones anafilácticas o anafilactoides pueden progresar hacia un choque que pone en riesgo a la vida, en algunos casos, después de la primera administración.

En estos casos debe suspenderse el uso de Cipro y se requiere tratamiento médico (por ejemplo, tratamiento del choque).

Aparato gastrointestinal

En caso de diarrea intensa y persistente durante o después del tratamiento, se debe consultar a un médico, pues este síntoma podría ocultar una enfermedad intestinal grave (colitis pseudomembranosa potencialmente mortal con posible desenlace mortal) que requiere tratamiento inmediato. En tales casos, debe suspenderse el uso de Cipro e iniciar la terapia adecuada (por ejemplo, vancomicina por vía oral, 250 mg, 4 veces al día). Los medicamentos que inhiben el peristaltismo están contraindicados en esta situación.

Sistema hepatobiliar

Se ha informado de casos de necrosis hepática e insuficiencia hepática potencialmente mortal con Cipro®. En el caso de que se presente algún signo o síntoma de enfermedad hepática (tales como anorexia, ictericia, orina oscura, prurito o abdomen doloroso a la palpación), el tratamiento debe interrumpirse.

Puede haber un aumento pasajero de las transaminasas, fosfatasa alcalina, o ictericia colestática, especialmente en pacientes con daño hepático anterior, cuando son tratados con Cipro®

Miastenia gravis

Cipro® debe utilizarse con precaución en pacientes con miastenia grave, debido a que los síntomas pueden exacerbarse.

Tendinitis y ruptura de tendón

En ocasiones, puede ocurrir tendinitis y ruptura de tendón (principalmente el tendón de Aquiles), bilateral en algunos casos, con Cipro®, incluso dentro de las primeras 48 horas de tratamiento. Se han reportado casos que ocurren hasta algunos meses

Acta No. 09 de 2022 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



después de completar la terapia. El riesgo de tendinopatía puede incrementar en pacientes de edad avanzada, durante actividad física extenuante, en pacientes tratados de manera concomitante con corticosteroides, en pacientes con insuficiencia renal y pacientes con trasplantes de órganos sólidos. Ante cualquier signo de tendinitis (ej. hinchazón dolorosa, inflamación), la extremidad afectada deberá mantenerse en reposo, se deberá evitar cualquier ejercicio físico inadecuado, se deberá consultar a un médico y se deberá interrumpir el tratamiento antibiótico. Cipro® debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de trastornos de tendón relacionados al tratamiento con fluoroquinolona.

Convulsiones

Así como otras quinolonas, se sabe que Cipro® puede desencadenar convulsiones o disminuir el umbral de convulsiones. En pacientes epilépticos que han padecido de trastornos previos al sistema nervioso central (SNC) (ej. disminución del umbral de convulsión, antecedentes previos de convulsiones, disminución en el flujo sanguíneo cerebral, estructura cerebral alterada o apoplejía), Cipro® debe utilizarse únicamente cuando los beneficios del tratamiento superan los riesgos, dado que estos pacientes se ponen en riesgo debido a posibles efectos no deseados en el SNC. Se han reportado casos de estado epiléptico. Si se presenta alguna convulsión, se deberá interrumpir la administración de Cipro®.

Reacciones psiquiátricas

Se pueden presentar reacciones psiquiátricas después de la primera administración de fluoroquinolonas, incluyendo Cipro®. En algunos casos, la depresión o las reacciones psicóticas pueden progresar a pensamientos/ideas suicidas y conductas de auto lesión, tales como intentos de suicidio o suicidios exitosos. En caso de que el paciente desarrolle estas reacciones, se deberá interrumpir la administración de Cipro® e instituirse las medidas adecuadas.

Neuropatía periférica

Se han reportado casos de polineuropatía sensorial o sensitivomotora que resulta en parestesias, hipostesias, disestesias o debilidad en pacientes que reciben fluoroquinolonas, incluyendo Cipro®. Se debe indicar a los pacientes que reciben Cipro® que informen a su médico antes de continuar el tratamiento si se desarrollan síntomas de neuropatía, tales como dolor, ardor, cosquilleo, entumecimiento o debilidad.

Piel y faneras

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se ha demostrado que el ciprofloxacino produce reacciones de fotosensibilidad. Los pacientes tratados con Cipro deben evitar la exposición directa a luz solar excesiva o a las radiaciones UV. La terapia se debe suspender en caso de fotosensibilización (es decir, reacciones cutáneas parecidas a la quemadura solar).

Citocromo P450

El ciprofloxacino es, como se sabe, un inhibidor moderado de las enzimas 1A2 del CYP450. Se debe prestar especial atención al administrar simultáneamente otros medicamentos metabolizados por la misma vía enzimática (por ejemplo, teofilina, metilxantinas, cafeína, y duloxetina, ropinirol, clozapina, olanzapina), agomelatina. El incremento en las concentraciones de plasma asociado con efectos adversos puede deberse a la inhibición de su eliminación metabólica por medio de ciprofloxacino

Disglucemia

Como con todas las fluoroquinolonas, se han reportado alteraciones en la glucosa sanguínea, incluyendo hipoglucemia e hiperglucemia con Cipro®. En pacientes tratados con Cipro®, la disglucemia ocurrió principalmente en pacientes diabéticos de edad avanzada que recibían un tratamiento concomitante con un agente hipoglucémico oral (ej. sulfonilurea) o con insulina. En pacientes diabéticos, se recomienda la monitorización cuidadosa de la glucosa en la sangre.

Interacción con los análisis

La concentración in vitro de ciprofloxacino puede interferir con la prueba de cultivo de *Mycobacterium tuberculosis* mediante la supresión del crecimiento micobacteriano, causando resultados falsos negativos en muestras de pacientes que actualmente consumen Cipro®.

Aneurisma y disección aórticos

Los estudios epidemiológicos informan de un aumento del riesgo de aneurisma y disección aórticos tras la administración de fluoroquinolonas, en particular en población de edad avanzada.

Por consiguiente, las fluoroquinolonas solo se deben utilizar tras una evaluación cuidadosa del beneficio/riesgo y tras considerar otras opciones terapéuticas en pacientes con antecedentes familiares de aneurisma, en pacientes diagnosticados de aneurisma aórtico y/o disección aórtica preexistentes o en presencia de otros factores de riesgo o trastornos que predispongan para aneurisma y disección aórticos (por ejemplo, síndrome de Marfan, síndrome vascular de Ehlers-Danlos,

Acta No. 09 de 2022 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



arteritis de Takayasu, arteritis de células gigantes, enfermedad de Behçet, hipertensión, aterosclerosis conocida).

En caso de dolor abdominal, torácico o de espalda repentino, se indicará a los pacientes que consulten de inmediato a un médico en un servicio de urgencias.

Embarazo y lactancia

Embarazo

Los datos, que están disponibles a partir del uso de ciprofloxacino en mujeres embarazadas, no indican malformaciones ni toxicidad fetal o neonatal. Los estudios con animales no indican toxicidad reproductiva. Sobre la base de estudios con animales, no puede descartarse que el medicamento podría dañar el cartílago articular del organismo inmaduro de un feto, por lo tanto, no se recomienda el uso de Cipro® durante el embarazo.

En estudios con animales no se ha detectado ningún indicio de efectos teratogénicos (malformaciones).

Lactancia

El ciprofloxacino se excreta en la leche materna. Debido al riesgo potencial de daño articular, no se recomienda el uso de Cipro® durante la lactancia.

Nuevas reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas al medicamento (RAM) basadas en todos los estudios clínicos con ciprofloxacino (por vía oral y parenteral) y clasificadas según las categorías de frecuencia del CIOMS III, se enumeran a continuación (en total, n = 51621).

Lista tabulada de reacciones adversas

Las frecuencias de RAM informadas con Cipro® se resumen en la tabla a continuación. Dentro de cada agrupamiento de frecuencia, los eventos adversos se presentan en orden de gravedad decreciente.

Las frecuencias se definen de la siguiente manera:
muy frecuentes ($\geq 1/10$),
frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$),

Acta No. 09 de 2022 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



poco frecuentes ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$),
infrecuentes ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$),
muy infrecuentes ($< 1/10,000$).

Las RAM identificadas únicamente durante la vigilancia posterior a la comercialización y para las que no se pudo estimar una frecuencia, se enumeran como “desconocidas”.

Tabla 1: Tabla de RAM

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Grupos por sistema y órgano (MedDRA)	Frecuentes	Poco frecuentes	Infrecuentes	Muy infrecuentes	Desconocidas
Infecciones e infestaciones		Superinfecciones micóticas	Colitis asociada con antibióticos (muy infrecuente con posible desenlace mortal)		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Eosinofilia	Leucopenia Anemia Neutropenia Leucocitosis Trombocitopenia Trombocitemia	Anemia hemolítica Agranulocitosis Pancitopenia (potencialmente mortal) Mielodepresión (potencialmente mortal)	
Trastornos del sistema inmunitario			Reacción alérgica Edema alérgico/angioedema	Reacción anafiláctica Choque anafiláctico (potencialmente mortal) Reacción similar a la enfermedad del suero	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Disminución del apetito y de la ingesta de alimentos	Hiperglicemia Hipoglicemia		
Trastornos psiquiátricos		Hiperactividad psicomotora/ agitación	Confusión y desorientación Reacción de ansiedad Pesadillas Depresión (que podría potencialmente culminar en conductas de auto lesión, tales como ideas/pensamientos suicidas, intento de suicidio o suicidio consumado), Alucinaciones	Reacciones psicóticas (que potencialmente podrían culminar en conducta autolesiva, como ideas/pensamientos suicidas e intento de suicidio o suicidio consumado)	

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Grupos por sistema y órgano (MedDRA)	Frecuentes	Poco frecuentes	Infrecuentes	Muy infrecuentes	Desconocidas
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea Mareos Trastornos del sueño Trastornos del gusto	Parestesia y disestesia Hipostesia Temblores Convulsiones (incluyendo estado epiléptico) Vértigo	Migraña Alteraciones de la coordinación Trastornos del olfato Hiperestesia Hipertensión intracraneal (seudotumor cerebral)	Neuropatía periférica y polineuropatía
Trastornos oculares			Alteraciones visuales	Distorsiones visuales de los colores	
Trastornos del oído y del laberinto			Acúfenos Hipoacusia	Deterioro auditivo	
Trastornos cardíacos			Taquicardia		Prolongación del intervalo QT, arritmia ventricular, torsades de pointes*
Trastornos vasculares			Vasodilatación Hipotensión Síncope	Vasculitis	
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino			Disnea (incluye el trastorno asmático)		
Trastornos gastrointestinales	Náuseas Diarrea	Vómitos Dolores gastrointestinales y abdominales Dispepsia Flatulencia		Pancreatitis	

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 – 28 – Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 – 60
(60)(1) 742 2121
www.invima.gov.co





MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Grupos por sistema y órgano (MedDRA)	Frecuentes	Poco frecuentes	Infrecuentes	Muy infrecuentes	Desconocidas
Trastornos hepatobiliares		Aumento de las transaminasas Aumento de la bilirrubina	Insuficiencia hepática Ictericia Hepatitis (no infecciosa)	Necrosis hepática (en casos muy infrecuentes progresa a insuficiencia hepática potencialmente mortal)	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción cutánea Prurito Urticaria	Reacciones de fotosensibilidad Formación de ampollas	Petequias Eritema multiforme Eritema nodoso Síndrome de Stevens-Johnson (potencialmente mortal) Necrólisis epidérmica tóxica (potencialmente mortal)	Pustulosis exantemática aguda generalizada (PEAG)
Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conectivo y de los huesos		Artralgia	Mialgia Artritis Aumento del tono muscular y calambres	Debilidad muscular Tendinitis Rotura tendinosa (predominantemente del tendón de Aquiles) Exacerbación de los síntomas de miastenia grave	
Trastornos renales y urinarios		Insuficiencia renal	Insuficiencia renal Hematuria Cristaluria Nefritis tubulointersticial		

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Grupos por sistema y órgano (MedDRA)	Frecuentes	Poco frecuentes	Infrecuentes	Muy infrecuentes	Desconocidas
Trastornos generales y afecciones del sitio de administración		Dolor inespecífico Sensación de malestar Fiebre	Edema Sudoración (hiperhidrosis)	Alteración de la marcha	
Investigaciones		Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre	Nivel anómalo de protrombina Aumento de la amilasa		Aumento del índice internacional normalizado (INR) (en pacientes tratados con antagonistas de vitamina K)

* Estos eventos fueron reportados durante el período posterior a la comercialización y se observaron predominantemente entre los pacientes con otros factores de riesgo para la prolongación del intervalo QT.

En casos aislados, algunas reacciones medicamentosas adversas serias pueden ser duraderas (>30 días) e incapacitantes; tales como tendinitis, ruptura de tendón, trastornos músculo-esqueléticos y otras reacciones que afectan el sistema nervioso, incluyendo trastornos psiquiátricos y alteración de los sentidos.

Los siguientes eventos adversos tienen una categoría mayor de frecuencia en los subgrupos de pacientes que reciben el tratamiento por vía intravenosa o secuencial (de vía intravenosa a vía oral):

Frecuentes	Vómitos, Aumento pasajero de las transaminasas, Erupción cutánea
Poco frecuentes	Trombocitopenia, trombocitemia, confusión y desorientación, alucinaciones, parestesia y disestesia, convulsiones, vértigo, alteraciones visuales, hipoacusia, taquicardia, vasodilatación, hipotensión, insuficiencia hepática pasajera, ictericia, insuficiencia renal, edema
Infrecuentes	Pancitopenia, mielodepresión, choque anafiláctico, reacciones psicóticas, migraña, trastornos del olfato, deterioro auditivo, vasculitis, pancreatitis, necrosis hepática, petequias, rotura tendinosa

Se utiliza el término preferido del MedDRA para describir una cierta reacción y sus sinónimos y padecimientos relacionados. La representación de los términos de las RAM se basa en la versión 14.0 del MedDRA (excepto “Superinfecciones micóticas” y “Dolor inespecífico”).

Nuevas interacciones

Acta No. 09 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121
www.invima.gov.co





Medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT

Cipro, al igual que otras fluoroquinolonas, debe usarse con precaución en pacientes que reciben medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT (por ejemplo, antiarrítmicos de los grupos IA y III, antidepresivos tricíclicos, macrólidos, antipsicóticos).

Formación de complejos por quelación

La administración simultánea de Cipro® y de medicamentos que contienen cationes multivalentes y suplementos minerales (p. ej. calcio, magnesio, aluminio, hierro), fármacos quelantes de fosfatos poliméricos (p. ej. sevelámero, carbonato de lantano), sucralfato o antiácidos y medicamentos altamente amortiguados (p. ej. tabletas de didanosina), que contienen magnesio, aluminio, o calcio reducen la absorción del ciprofloxacino. Por lo tanto, Cipro® deberá ser administrado bien 1 a 2 horas antes, o por lo menos 4 horas después de estas preparaciones.

La restricción no se aplica a los antiácidos pertenecientes al grupo de los bloqueadores del receptor de H2.

Alimentos y productos lácteos

Debe evitarse la administración concomitante de productos lácteos o de bebidas enriquecidas con minerales (por ejemplo, leche, yogur, jugo de naranja enriquecido con calcio) y Cipro®, ya que esto puede disminuir la absorción del ciprofloxacino. No obstante, el calcio alimentario no modifica su absorción de manera significativa.

Probenecid

El Probenecid interfiere con la secreción renal del ciprofloxacino. La administración concomitante de medicamentos que contengan probenecid y Cipro aumenta las concentraciones séricas del ciprofloxacino.

Metoclopramida

Metoclopramida acelera la absorción de ciprofloxacino, lo que reduce el tiempo necesario para alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas. No se ha observado ningún efecto en la biodisponibilidad de ciprofloxacino.

Omeprazol

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La administración concomitante de ciprofloxacino y de medicamentos que contienen omeprazol disminuye ligeramente los valores de $C_{m\acute{a}x}$ y ABC de ciprofloxacino.

Tizanidina

En un estudio clínico en sujetos sanos, se observó un aumento de las concentraciones séricas de tizanidina (aumento de la $C_{m\acute{a}x}$: 7 veces; intervalo: 4 a 21 veces; aumento del ABC: 10 veces, intervalo: 6 a 24 veces) cuando se administra en forma concomitante con ciprofloxacino. El aumento de las concentraciones séricas estuvo asociado con un efecto hipotensivo y sedativo potenciado. No deben administrarse medicamentos que contengan tizanidina junto con Cipro.

Teofilina

La administración concomitante de ciprofloxacino con medicamentos que contengan teofilina puede provocar un aumento no deseado de la concentración sérica de teofilina. Esto puede provocar eventos adversos inducidos por la teofilina. En casos muy infrecuentes, estos eventos adversos pueden ser potencialmente mortales o mortales.

Por lo tanto, si no se puede evitar el uso simultáneo de los dos medicamentos, se debe medir la concentración sérica de teofilina y se debe reducir adecuadamente su dosis.

Otros derivados de la xantina

Con la administración concomitante de ciprofloxacino y productos que contengan cafeína o pentoxifilina (oxpentilina), se informó de un aumento de las concentraciones séricas de estos derivados de las xantinas.

Fenitoína

Se observaron alteraciones (disminución o aumento) de los niveles séricos de fenitoína en pacientes que recibían Cipro y fenitoína simultáneamente. A fin de evitar la pérdida del control de las convulsiones asociado con la disminución de los niveles de fenitoína, y para prevenir los eventos adversos relacionados con la sobredosis de fenitoína al interrumpir la administración de Cipro en pacientes que reciben ambos agentes, se recomienda monitorear la terapia con fenitoína, lo que incluye mediciones de la concentración sérica de fenitoína, durante la administración concomitante de Cipro y fenitoína y poco tiempo después de dicha administración.

Metotrexato

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Su administración concomitante de Cipro puede inhibir el transporte del metotrexato por los túbulos renales, lo que podría aumentar los niveles plasmáticos del metotrexato. Esto podría aumentar el riesgo de desarrollar reacciones tóxicas asociadas con el metotrexato. Por lo tanto, se debe vigilar cuidadosamente a los pacientes tratados con metotrexato cuando se indique la terapia concomitante con Cipro.

Antiinflamatorios no esteroides (AINE)

En estudios con animales se ha observado que la combinación de dosis muy altas de fluoroquinolonas (inhibidoras de la girasa) y de ciertos AINE (aunque no el ácido acetilsalicílico) puede provocar convulsiones.

Ciclosporina

Se ha descrito un aumento pasajero de la concentración sérica de creatinina con la administración simultánea de ciprofloxacino y medicamentos que contienen ciclosporina. Así, con frecuencia (dos veces por semana) es necesario vigilar las concentraciones séricas de creatinina en estos pacientes.

Antagonistas de la vitamina K

La administración simultánea de Cipro con un antagonista de la vitamina K puede aumentar los efectos anticoagulantes de este. El riesgo puede variar según la infección subyacente, la edad y el estado general del paciente, de manera que la contribución del ciprofloxacino al aumento del INR (índice internacional normalizado) es difícil de evaluar. El INR debe vigilarse con frecuencia durante y poco después de la administración concomitante de ciprofloxacino y un antagonista de la vitamina K (por ejemplo, warfarina, acenocumarol, fenprocumona o fluindiona).

Duloxetina

En estudios clínicos se ha demostrado que el uso concomitante de duloxetina con inhibidores potentes de la isoenzima 1A2 del CYP450, como la fluvoxamina, puede aumentar los valores del ABC y la C_{máx} de la duloxetina. Aunque no se dispone de datos clínicos sobre la posible interacción con el ciprofloxacino, cabe esperar efectos similares durante la administración concomitante.

Ropinirol

En un estudio clínico se demostró que el uso concomitante de ropinirol con ciprofloxacino, un inhibidor moderado de la isoenzima 1A2 del CYP450, aumenta la C_{máx} y el ABC del ropinirol en 60% y 84%, respectivamente.

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Durante la administración concomitante con Cipro y poco tiempo después de esta, se recomienda ajustar la dosis según sea necesario, monitoreando los eventos adversos relacionados con el ropinirol.

Lidocaína

Se ha demostrado que el uso concomitante de medicamentos que contienen lidocaína y ciprofloxacino, un inhibidor moderado de la isoenzima 1A2 del CYP450, en sujetos sanos, reduce en 22% la depuración de la lidocaína administrada por vía intravenosa. Aunque el tratamiento con lidocaína ha sido bien tolerado, la administración concomitante puede dar lugar a una posible interacción con el ciprofloxacino asociada con efectos secundarios.

Clozapina

Tras la administración concomitante de 250 mg de ciprofloxacino con clozapina durante 7 días, las concentraciones séricas de clozapina y de N-desmetilclozapina aumentaron entre 29% y 31%, respectivamente. Se recomienda vigilancia clínica y ajuste de la dosis de clozapina, según corresponda, durante y poco después de la administración concomitante con Cipro.

Sildenafil

La C_{máx} y el ABC de sildenafil aumentaron aproximadamente dos veces en sujetos sanos después de la administración de una dosis oral de 50 mg, en forma concomitante con 500 mg de ciprofloxacino. Por lo tanto, debe tenerse precaución al recetar Cipro en forma concomitante con sildenafil, teniendo en cuenta los riesgos y los beneficios.

Agomelatina

En los estudios clínicos se demostró que la fluvoxamina, como un fuerte inhibidor de la isoenzima 1A2 del CYP450, inhibe de manera notable el metabolismo de la agomelatina, dando como resultado un incremento de 60 veces la exposición a la agomelatina. Aunque no hay datos clínicos disponibles para una posible interacción con ciprofloxacino, un inhibidor moderado de 1A2 del CYP450, pueden esperarse efectos similares tras la administración concomitante.

Zolpidem

La administración concomitante del ciprofloxacino puede incrementar los niveles plasmáticos de zolpidem, por lo que no se recomienda el uso concomitante.

Acta No. 09 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto basado en CCDS 10 de fecha 14-JUL-2020 y la información para prescribir basado en CCDS 10 de fecha 14-JUL-2020 allegados mediante radicado No. 20211230142.

**3.4.1.4. JARDIANCE® 10 MG
JARDIANCE® 25 MG**

Expediente : 20073367 / 20061998
Radicado : 20211100128 / 20211235850
20211100130 / 20211249750
Fecha : 08/11/2021
Interesado : Boehringer Ingelheim S.A.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 10 mg de Empagliflozina
Cada tableta recubierta contiene 25 mg de Empagliflozina

Forma farmacéutica: Tableta Recubierta

Indicaciones: (Del Registro)

Cuando la dieta y el ejercicio no proveen control glicémico adecuado:

1. Para pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en terapia combinada, cuando metformina no logra el control glicémico bien sea sola o con otros medicamentos antidiabéticos, incluyendo insulina.
2. Para pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en monoterapia en quienes no pueden utilizar metformina.
3. Para reducir el riesgo de muerte cardiovascular en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular establecida acompañado de otras medidas que reduzcan el riesgo cardiovascular.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Hipersensibilidad a empagliflozina o a cualquiera de los excipientes.
pacientes con insuficiencia renal con egfr menor de 45 ml/min/1,73m², insuficiencia renal grave, enfermedad renal terminal y pacientes en diálisis. En el caso de trastornos hereditarios raros que puedan ser incompatibles con alguno de los excipientes del producto, el uso de este producto está contraindicado.
menores de 18 años.
advertencias y precauciones especiales de uso:
empagliflozina no debe ser utilizado en pacientes con diabetes tipo 1.

Acta No. 09 de 2022 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



cetoacidosis diabética

el riesgo de cetoacidosis diabética en pacientes tratados con inhibidores de sgl-2 debe considerarse ante la presencia de sintomatología inespecífica, como náuseas, vómitos, dolor abdominal, anorexia, sed excesiva, disnea, confusión, o cansancio o somnolencia inusual, incluso con niveles de glucemia menores de 250 mg/dl.

los factores que deben tenerse en cuenta al inicio y durante el tratamiento con un inhibidor de sgl-2, comprenden situaciones que pueden predisponer a la presentación de cetoacidosis diabética, como deshidratación, restricción de ingesta calórica, reducción de peso, infecciones, cirugía, vómitos, reducción de la dosis de insulina, mal control de la diabetes, o ingesta de alcohol; por lo cual estas situaciones deben tenerse en cuenta al prescribir un tratamiento con un inhibidor de sgl-2.

si se sospecha el diagnóstico de cetoacidosis se debe suspender el tratamiento y realizar la determinación de cuerpos cetónicos.

los pacientes que hayan tenido cetoacidosis durante el tratamiento con inhibidores de sgl-2 no se les deberían reintroducir el tratamiento, a no ser que otros factores hayan sido claramente los precipitantes y éstos se hayan resuelto.

en caso de pacientes hospitalizados por cirugía mayor o enfermedad médica grave, el tratamiento con inhibidores de sgl-2 debe interrumpirse hasta que se resuelva la situación. este medicamento se encuentra exclusivamente indicado para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2.

uso en pacientes con deterioro renal

el uso de empaglifozina no está recomendado en pacientes con un cuadro de egfr <30 ml/min/1,73 m².

monitoreo de la función renal

debido a su mecanismo de acción, la eficacia de la empaglifozina es dependiente de la función renal. Por lo tanto, se recomienda evaluar la función renal antes de iniciar la terapia con empaglifozina y a intervalos periódicos durante el tratamiento, como mínimo una vez al año.

uso en pacientes con riesgo de depleción del volumen

con base en el mecanismo de acción de los inhibidores del sgl-2, la diuresis osmótica que acompaña a la glucosuria terapéutica puede conducir a un ligero descenso de la presión arterial. Por lo tanto, debe tenerse precaución en los pacientes en los cuales un descenso en la presión arterial inducido por la empaglifozina podría suponer un riesgo, como pacientes con enfermedad cardiovascular conocida, pacientes en tratamiento con antihipertensivos con antecedentes de hipotensión o pacientes de 75 años de edad en adelante.

en el caso de patologías que pueden conducir a una pérdida de líquidos (p. Ej., enfermedad gastrointestinal), se recomienda un monitoreo cuidadoso del estado de volumen (p. Ej., examen físico, mediciones de presión arterial, pruebas de laboratorio, incluyendo nivel de hematocrito) y de los electrolitos en los pacientes que reciben empaglifozina. Debe considerarse la interrupción temporal del tratamiento con empaglifozina hasta que se corrija la pérdida de líquidos.

infecciones de las vías urinarias

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



en los estudios combinados doble ciego comparativos con placebo de 18 a 24 semanas de duración, la frecuencia general de infecciones de las vías urinarias informadas como un evento adverso fue más alta que la observada con el placebo en los pacientes tratados con empagliflozina 10 mg, y similar a la observada con el placebo en los pacientes tratados con empagliflozina 25 mg. Las infecciones complicadas de las vías urinarias (incluyendo infecciones serias de las vías urinarias, pielonefritis o urosepsis) se produjeron con una frecuencia similar en los pacientes tratados con empagliflozina en comparación con aquellos que recibieron placebo. Sin embargo, debe considerarse la interrupción temporal de empagliflozina en los pacientes con infecciones complicadas de las vías urinarias.

pacientes de edad avanzada

los pacientes de 75 años de edad o más pueden tener un mayor riesgo de tener un cuadro de depleción de volumen; por lo tanto, empagliflozina debe prescribirse con precaución en estos pacientes. La experiencia terapéutica en pacientes de 85 años de edad en adelante es limitada. No se recomienda el inicio de un tratamiento con empagliflozina en esta población.

posibilidad de riesgo de amputación no traumática de miembros inferiores.

se ha observado un incremento en los casos de amputación de miembros inferiores principalmente de los dedos de los pies) en ensayos clínicos a largo plazo con otro inhibidor de sglt-2. Se desconoce si esto constituye un efecto de clase. Al igual que para todos los pacientes diabéticos, es importante aconsejar a los pacientes acerca del cuidado rutinario preventivo de los pies.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021014545 emitido mediante Acta No. 15 de 2021 numeral 3.4.1.5 SEMNNIMB, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto versión 2020OCT08_V15
- Información para Prescribir versión V_15 del 08 de octubre de 2020.

Nuevas indicaciones

Diabetes mellitus tipo 2

- Control glucémico:

JARDIANCE® está indicado cuando la dieta y el ejercicio no proveen control glicémico adecuado:

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Para pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en terapia combinada, cuando metformina no logra el control glicémico bien sea sola o con otros medicamentos antidiabéticos, incluyendo insulina.

Para pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en monoterapia en quienes no pueden utilizar metformina.

- Prevención de eventos cardiovasculares:

JARDIANCE® está indicado para reducir el riesgo de muerte cardiovascular en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular establecida acompañado de otras medidas que reduzcan el riesgo cardiovascular.

- Falla cardíaca:

JARDIANCE® está indicado en pacientes adultos como tratamiento complementario a la terapia estándar para el tratamiento de la falla cardíaca sintomática con fracción de eyección reducida de menos del 40% y con niveles plasmáticos elevados de péptido natriurético.

Nueva dosificación:

- Diabetes mellitus tipo 2

La dosis inicial recomendada de JARDIANCE® es de 10 mg una vez al día.

En los pacientes que toleran un régimen de empagliflozina 10 mg una vez al día y requieren un control glucémico adicional, la dosis puede incrementarse a 25 mg una vez al día.

- Falla cardíaca

La dosis recomendada de JARDIANCE® es de 10 mg una vez al día (ver la sección de estudios clínicos).

JARDIANCE® puede tomarse con o sin alimentos.

Pacientes con deterioro renal

Acta No. 09 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Diabetes mellitus tipo 2

- Control glucémico
- Prevención de eventos cardiovasculares en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y alto riesgo cardiovascular

JARDIANCE® no está recomendado para su uso en pacientes con un cuadro de eGFR <45 ml/min/1,73 m² (ver Advertencias y precauciones especiales).

No se requiere ningún ajuste de la dosis para los pacientes con eGFR ≥45 ml/min/1,73 m².

Falla cardíaca

- Tratamiento de pacientes con falla cardíaca y fracción de eyección reducida, con o sin diabetes mellitus tipo 2

JARDIANCE® no está recomendado para su uso en pacientes con un cuadro de eGFR <20 ml/min/1,73 m² (ver Advertencias y precauciones especiales). No se cuenta con datos suficientes para respaldar el uso en estos pacientes.

- Pacientes con deterioro hepático

No se recomienda ningún ajuste de dosis para los pacientes con deterioro hepático.

- Pacientes de edad avanzada

No se recomienda ningún ajuste de dosis en función de la edad. La experiencia terapéutica en pacientes de 85 años de edad en adelante es limitada. No se recomienda el inicio de una terapia de empagliflozina en esta población (ver Advertencias y precauciones especiales).

- Terapia combinada

Cuando JARDIANCE® se usa en combinación con una sulfonilurea o con insulina, puede considerarse el uso de una dosis menor de la sulfonilurea o de la insulina para reducir el riesgo de que se produzca un cuadro de hipoglucemia. (ver secciones Interacciones y Reacciones adversas)

- Dosis omitidas

Si el paciente olvida una dosis, deberá tomarla tan pronto como lo recuerde.

Acta No. 09 de 2022 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



No se debe duplicar la dosis en ese mismo día.

- Población pediátrica

La seguridad y la efectividad de JARDIANCE® en niños y adolescentes menores de 18 años de edad no han sido establecidas.

Nuevas Precauciones y advertencias:

JARDIANCE® no debe ser utilizado en pacientes con diabetes tipo 1.

- Cetoacidosis diabética

Se han informado casos de cetoacidosis diabética (CAD), una afección seria potencialmente mortal que requiere hospitalización urgente, en pacientes tratados con empagliflozina, incluidos casos mortales.

El riesgo de cetoacidosis diabética en pacientes tratados con inhibidores de SGLT2 debe considerarse ante la presencia de sintomatología inespecífica, como náuseas, vómitos, dolor abdominal, anorexia, sed excesiva, disnea, confusión, o cansancio o somnolencia inusual, incluso con niveles de glucemia menores de 250 mg/dl.

Los factores que deben tenerse en cuenta al inicio y durante el tratamiento con un inhibidor de SGLT2, comprenden situaciones que pueden predisponer a la presentación de cetoacidosis diabética, como deshidratación severa, restricción de ingesta calórica, reducción de peso, infecciones, cirugía, vómitos, desordenes pancreáticos que sugieran deficiencia de insulina, mal control de diabetes, abuso de alcohol y pacientes con antecedentes de cetoacidosis; por lo cual estas situaciones deben tenerse en cuenta al prescribir un tratamiento con un inhibidor de SGLT2.

Si se sospecha el diagnóstico de cetoacidosis se debe suspender el tratamiento y realizar la determinación de cuerpos cetónicos.

Los pacientes que hayan tenido cetoacidosis durante el tratamiento con inhibidores de SGLT2 no deben reiniciar el tratamiento, a no ser que otros factores hayan sido claramente los precipitantes de la cetoacidosis y éstos se hayan resuelto.

En caso de pacientes hospitalizados por cirugía mayor o enfermedad médica grave, el tratamiento con inhibidores de SGLT2 debe interrumpirse hasta que se resuelva la situación.

Estos medicamentos se encuentran exclusivamente indicados para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2.

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Riesgo de urosepsis, pielonefritis, gangrena de Fournier (fascitis necrotizante genital. Perineal y perianal)

Infecciones complicadas de las vías urinarias

Se han informado casos de infecciones complicadas de las vías urinarias, incluidas la pielonefritis y la urosepsis, en los pacientes tratados con empagliflozina (ver Reacciones adversas). Debe considerarse la interrupción temporal de JARDIANCE® en los pacientes con infecciones complicadas de las vías urinarias.

- Fascitis necrotizante del perineo (gangrena de Fournier)

Se han informado casos de fascitis necrotizante del perineo (también denominada “gangrena de Fournier”), en hombres y mujeres con diabetes mellitus tratados con inhibidores del SGLT2, como por ejemplo empagliflozina. Es una infección necrotizante rara pero seria y puede ser letal. Entre los resultados serios se incluyen internación, intervenciones quirúrgicas múltiples y muerte.

Se debe evaluar la formulación del diagnóstico de fascitis necrotizante en pacientes tratados con JARDIANCE® que refieran dolor o sensibilidad, eritema, inflamación en la zona genital o del perineo, fiebre o malestar general. En caso de que se sospeche dicho diagnóstico, la administración de JARDIANCE® se debe discontinuar y se debe instituir un tratamiento de inmediato (incluso antibióticos de amplio espectro e intervención quirúrgica para eliminar el tejido afectado, de ser necesario).

Uso en pacientes con deterioro renal

- Diabetes mellitus tipo 2

El uso de JARDIANCE® no está recomendado en pacientes con $\text{eGFR} < 45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$.

- Falla cardíaca

El uso de JARDIANCE® no está recomendado en pacientes con $\text{eGFR} < 20 \text{ ml/min/1,73 m}^2$.

Se recomienda evaluar la función renal antes de iniciar la terapia con JARDIANCE® y a intervalos periódicos durante el tratamiento, como mínimo una vez al año.

- Monitoreo de la función renal

Se recomienda evaluar la función renal antes de iniciar la terapia con JARDIANCE® y a intervalos periódicos durante el tratamiento, como mínimo una vez al año.

Acta No. 09 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Uso en pacientes con riesgo de depleción del volumen

Con base en el mecanismo de acción de los inhibidores del SGLT-2, la diuresis osmótica que acompaña a la glucosuria puede conducir a un ligero descenso de la presión arterial. Por lo tanto, debe tenerse precaución en los pacientes en los cuales un descenso en la presión arterial inducido por la empagliflozina podría suponer un riesgo, como pacientes con enfermedad cardiovascular conocida, pacientes en tratamiento con antihipertensivos con antecedentes de hipotensión o pacientes de 75 años de edad en adelante.

En el caso de patologías que pueden conducir a una pérdida de líquidos (p. ej., enfermedad gastrointestinal), se recomienda un monitoreo cuidadoso del estado de volumen (p. ej., examen físico, mediciones de presión arterial, pruebas de laboratorio, incluyendo nivel de hematocrito) y de los electrolitos en los pacientes que reciben empagliflozina. Debe considerarse la interrupción temporal del tratamiento con JARDIANCE® hasta que se corrija la pérdida de líquidos.

- Pacientes de edad avanzada

Los pacientes de 75 años de edad o más pueden tener un mayor riesgo de tener un cuadro de depleción de volumen; por lo tanto, JARDIANCE® debe prescribirse con precaución en estos pacientes (ver Reacciones adversas).

La experiencia terapéutica en pacientes de 85 años de edad en adelante es limitada. No se recomienda el inicio de un tratamiento con JARDIANCE® en esta población.

Posibilidad de riesgo de amputación no traumática de miembros inferiores.

Se ha observado un incremento en los casos de amputación de miembros inferiores principalmente de los dedos de los pies) en ensayos clínicos a largo plazo con otro inhibidor de SGLT2. Se desconoce si esto constituye un efecto de clase. Al igual que para todos los pacientes diabéticos, es importante aconsejar a los pacientes acerca del cuidado rutinario preventivo de los pies.

Uso en poblaciones específicas

- Embarazo, lactancia y fertilidad

Embarazo

Los datos sobre el uso de JARDIANCE® en mujeres embarazadas son limitados. Los estudios preclínicos no indican efectos nocivos directos ni indirectos en lo que se refiere a



la toxicidad para la reproducción. Como medida de precaución, se recomienda evitar el uso de JARDIANCE® durante el embarazo a menos que sea claramente necesario.

Lactancia

No existen datos sobre la excreción de la empagliflozina en la leche materna en los seres humanos. Los datos preclínicos disponibles obtenidos en animales han indicado la excreción de la empagliflozina en la leche. No se puede excluir la posibilidad de riesgo para los neonatos/lactantes en los seres humanos. Se recomienda interrumpir la lactancia durante el tratamiento con JARDIANCE®.

Fertilidad

No se han realizado estudios sobre los efectos de JARDIANCE® en la fertilidad en los seres humanos. Los estudios preclínicos realizados en animales no indicaron efectos perjudiciales directos ni indirectos sobre la fertilidad.

- Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y operar maquinaria

No se han realizado estudios en torno a los efectos de este fármaco sobre la capacidad para conducir vehículos y operar maquinarias.

Nuevas reacciones adversas:

- Diabetes mellitus tipo 2

Un total de 15582 pacientes con diabetes tipo 2 fueron tratados en el marco de estudios clínicos para evaluar la seguridad de la empagliflozina, de los cuales 10004 fueron tratados con empagliflozina, sola o en combinación con metformina, con una sulfonilurea, con un agonista del PPAR γ , con inhibidores de la DPP-4 o con insulina.

Este grupo combinado incluye el estudio EMPA-REG OUTCOME® realizado en 7020 pacientes con alto riesgo cardiovascular (edad promedio: 63,1 años, el 9,3 % de los pacientes tenía al menos 75 años, el 28,5 % eran mujeres) tratados con Jardiance 10 mg/día (n = 2345), Jardiance 25 mg/día (n = 2342) o placebo (n = 2333) durante un plazo de hasta 4,5 años. El perfil de seguridad general de la empagliflozina en este estudio fue comparable al perfil de seguridad ya conocido. En los estudios detallados anteriormente, la frecuencia de eventos adversos (EA) que condujeron a la interrupción del tratamiento fue similar entre los grupos de placebo, JARDIANCE® 10 mg y JARDIANCE® 25 mg.

Los estudios con diseño doble ciego comparativos con placebo de 18 a 24 semanas de exposición incluyeron 3534 pacientes, de los cuales 1183 recibieron placebo, 1185 fueron tratados con JARDIANCE® 10 mg y 1166 fueron tratados con JARDIANCE® 25 mg.

Acta No. 09 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La reacción adversa al fármaco producida con mayor frecuencia fue la hipoglucemia, la cual dependió del tipo de tratamiento de base utilizado en los respectivos estudios (ver la descripción de las reacciones adversas seleccionadas).

- Falla cardíaca

El estudio EMPEROR-reduced incluyó 3730 pacientes con falla cardíaca y fracción de eyección reducida que fueron tratados con empagliflozina 10 mg o placebo. Aproximadamente la mitad de los pacientes tenía diabetes mellitus tipo 2.

La reacción adversa medicamentosa más frecuente fue depleción del volumen (empagliflozina 10 mg: 10,6 %; placebo: 9,9 %). Se observó hipoglucemia grave únicamente en pacientes con diabetes mellitus.

En general, el perfil de seguridad global de JARDIANCE® fue consistente para todas las indicaciones estudiadas. No se identificaron nuevas reacciones adversas en el estudio de falla cardíaca EMPEROR-reduced.

Tabla 1: Reacciones adversas informadas en pacientes que recibieron empagliflozina en estudios doble ciego, comparativos con placebo y reacciones adversas derivadas de la experiencia poscomercialización, según la clasificación por sistema y órgano (system organ class, SOC) del MedDRA y por término preferente del MedDRA

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



	<u>Empagliflozina</u>
<u>Clasificación por Sistema y Órgano (SOC)</u>	<u>Reacciones adversas</u>
Infecciones e infestaciones	Moniliasis vaginal, vulvovaginitis, balanitis y otras infecciones genitales ^a Infección de las vías urinarias ^a (incluidas pielonefritis y urosepsis) ^b Fascitis necrotizante del perineo (gangrena de Fournier) ^{b,d}
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipoglucemia (cuando se usa con una sulfonilurea o con insulina) ^a Cetoacidosis ^{b,d}
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito Reacciones alérgicas de la piel (p. ej., exantema, urticaria) ^b Angioedema ^b
Trastornos vasculares	Depleción del volumen ^a
Trastornos renales y urinarios	Aumento de la micción ^a Disuria
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Sed
Exploraciones complementarias	Disminución de tasa de filtración glomerular ^a Aumento de la creatinina en sangre ^a Incremento de hematocrito ^c Incremento de lípidos en suero ^c
^a ver las subsecciones siguientes para obtener información adicional en pacientes con diabetes mellitus ^b derivados de la experiencia poscomercialización ^c ver sección de ensayos clínicos para obtener información adicional ^d observados en pacientes con diabetes mellitus	

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Las frecuencias que se indican a continuación se calcularon para las reacciones adversas independientemente de la causalidad.

- Hipoglucemia

La frecuencia de la hipoglucemia dependió de la terapia de base utilizada en los respectivos estudios y fue similar para JARDIANCE® y para placebo como monoterapia, como tratamiento complementario de metformina, como tratamiento complementario de un régimen de pioglitazona +/- metformina, y como tratamiento complementario de un régimen de linagliptina + metformina. La frecuencia de pacientes con hipoglucemia se incrementó en los pacientes tratados con JARDIANCE® en comparación con el placebo cuando se

Acta No. 09 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



administró como tratamiento complementario de un régimen de metformina más sulfonilurea, y como tratamiento complementario de un régimen de insulina +/- metformina y +/- sulfonilurea. (ver la sección Posología y administración; ver Tabla a continuación).

- Hipoglucemia grave (eventos que requieren asistencia)

La frecuencia de pacientes con eventos de hipoglucemia grave fue baja (<1 %) y similar para JARDIANCE® y para el placebo como monoterapia, como tratamiento complementario de un régimen de metformina +/- sulfonilurea, como tratamiento complementario de un régimen de pioglitazona +/- metformina, y como tratamiento complementario de un régimen de linagliptina + metformina. La frecuencia de pacientes con eventos de hipoglucemia grave fue mayor en los pacientes tratados con JARDIANCE® en comparación con aquellos tratados con placebo cuando se administró como tratamiento complementario de un régimen de insulina +/- metformina y +/- una sulfonilurea.

Tabla 2: Frecuencia de pacientes con eventos de hipoglucemia confirmados por estudio (1245.19, 1245.20, 1245.23(*met*), 1245.23(*met*+*SU*), 1245.33, 1245.49, 1275.9(*lina*+*met*) y 1245.25 – TS1)

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Grupo de tratamiento	Placebo	JARDIANCE 10 mg	JARDIANCE 25 mg
Monoterapia (1245.20) (24 semanas)			
N	229	224	223
Confirmados en total (%)	0,4 %	0,4 %	0,4 %
Graves (%)	0 %	0 %	0 %
En combinación con metformina (1245.23_(met)) (24 semanas)			
N	206	217	214
Confirmados en total (%)	0,5 %	1,8 %	1,4 %
Graves (%)	0 %	0 %	0 %
En combinación con metformina + sulfonilurea (1245.23_(met+su)) (24 semanas)			
N	225	224	217
Confirmados en total (%)	8,4 %	16,1 %	11,5 %
Graves (%)	0 %	0 %	0 %
En combinación con pioglitazona +/- metformina (1245.19) (24 semanas)			
N	165	165	168
Confirmados en total (%)	1,8 %	1,2 %	2,4 %
Graves (%)	0 %	0 %	0 %
En combinación con insulina basal (1245.33) (18 semanas²/ 78 semanas)			
N	170	169	155
Confirmados en total (%)	20,6 % / 35,3 %	19,5 % / 36,1 %	28,4 % / 36,1 %
Graves (%)	0 % / 0 %	0 % / 0 %	1,3 % / 1,3 %
En combinación con MDI insulina +/- metformina (1245.49) (18 semanas²/ 52 semanas)			
N	188	186	189
Confirmados en total (%)	37,2 % / 58,0 %	39,8 % / 51,1 %	41,3 % / 57,7 %
Graves (%)	0,5 % / 1,6 %	0,5 % / 1,6 %	0,5 % / 0,5 %
En combinación con metformina y linagliptina (1275.9) (24 semanas)³			
N	n = 110	n = 112	n = 110
Confirmados en total (%)	0,9 %	0,0 %	2,7 %
Graves (%)	0 %	0 %	0,9 %
EMPA-REG OUTCOME* (1245.25)			
N	2333	2345	2342
Confirmados en total (%)	27,9 %	28 %	27,6 %
Graves (%)	1,5 %	1,4 %	1,3 %

Confirmado: glucosa en sangre ≤ 70 mg/dl o requirió asistencia.

Grave: requirió asistencia.

1 Pacientes que recibieron al menos una dosis del medicamento del estudio.

2 La dosis de la insulina como medicación de base debía mantenerse estable durante las primeras 18 semanas.

3 Fue una combinación de dosis fija de empagliflozina con linagliptina 5 mg con una terapia de base con metformina. (ver también la sección Estudios Clínicos).

Datos fuente: 1245.19 [U12-1516, Tabla 15.3.2.3: 3], 1245.20 [c01950507-04, Tabla 15.3.2.3: 2], 1245.23 [U12-1518, Tablas 15.1.3.2.3: 3 y 15.2.3.2.3: 3], 1245.33 [U12-3817, Tablas 15.3.2.3: 3 y 15.4.5: 3], 1245.49 [U13-2122, Tablas 15.3.2.4: 3 y 15.3.2.5: 3], 1275.9 [c02820144-02 Tabla 15.3.1.3: 6], 1245.25 [c02695839-01, Tabla 15.3.1.4: 4]

- Infección de las vías urinarias

La frecuencia general de eventos adversos de infección de las vías urinarias fue similar en los pacientes tratados con JARDIANCE® 25 mg y placebo (7,0 % y 7,2 %), y más alta en los pacientes tratados con JARDIANCE® 10 mg (8,8 %). De manera similar a lo observado en el caso del placebo, el evento de infección de las vías urinarias fue informado con mayor frecuencia para JARDIANCE® en los pacientes con antecedentes de infecciones urinarias

Acta No. 09 de 2022 SEMNINMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

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

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

www.invima.gov.co





crónicas o recurrentes. La intensidad de las infecciones de las vías urinarias observada con este fármaco fue similar a la observada con placebo, con informes de cuadros de intensidad leve, moderada y grave para dicho tipo de infección. Los eventos de infecciones urinarias se informaron con mayor frecuencia en relación con la empagliflozina, en comparación con el placebo, en las pacientes de sexo femenino, pero no así en los pacientes de sexo masculino.

- Moniliasis vaginal, vulvovaginitis, balanitis y otras infecciones genitales

Los casos de moniliasis vaginal, vulvovaginitis, balanitis y otras infecciones genitales se informaron con mayor frecuencia con JARDIANCE® 10 mg (4,0 %) y JARDIANCE® 25 mg (3,9 %) que con placebo (1,0 %), y se informaron con una frecuencia mayor con empagliflozina que con el placebo en las pacientes de sexo femenino; y esta diferencia de frecuencia fue menos pronunciada en los pacientes de sexo masculino. Las infecciones genitales fueron de intensidad leve y moderada, y en ninguno de los casos fueron de intensidad grave.

- Aumento de la micción

Tal como era de esperarse por su mecanismo de acción, se observó un aumento de la micción (según lo evaluado por la búsqueda por término preferente, que incluye polaquiuria, poliuria y nicturia) con mayor frecuencia en los pacientes tratados con JARDIANCE® 10 mg (3,5 %) y JARDIANCE® 25 mg (3,3 %) en comparación con aquellos que recibieron placebo (1,4 %).

El aumento de la micción fue mayormente de intensidad leve o moderada. La frecuencia de la nicturia informada fue comparable entre el placebo y JARDIANCE® (<1 %).

- Depleción del volumen

La frecuencia general de la depleción de volumen (lo que incluye los términos predefinidos de descenso de la presión arterial (ambulatoria), descenso de la presión arterial sistólica, deshidratación, hipotensión, hipovolemia, hipotensión ortostática y síncope) fue similar a la observada en el caso del placebo (JARDIANCE® 10 mg 0,6 %, JARDIANCE® 25 mg 0,4 % y placebo 0,3 %). El efecto de la empagliflozina sobre la excreción urinaria de glucosa está asociado con un mecanismo de diuresis osmótica, el cual podría afectar el estado de hidratación en los pacientes de 75 años de edad en adelante.

En los pacientes de ≥ 75 años de edad (agrupamiento de todos los pacientes con diabetes, $n = 13402$), la frecuencia de eventos de depleción del volumen fue similar para JARDIANCE® 10 mg (2,3 %) en comparación con el placebo (2,1 %), pero estuvo incrementada en el caso de JARDIANCE® 25 mg (4,3 %).

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Aumento de la creatinina en sangre y disminución de la tasa de filtración glomerular

La frecuencia total de pacientes con un aumento de la creatinina en sangre y disminución de la tasa de filtración glomerular fue similar entre empagliflozina y placebo (aumento de la creatinina en sangre: empagliflozina 10 mg 0,6 %, empagliflozina 25 mg 0,1 %, placebo 0,5 %; disminución de la tasa de filtración glomerular: empagliflozina 10 mg 0,1 %, empagliflozina 25 mg 0 %, placebo 0,3 %).

En los estudios doble ciego, comparativos con placebo, de hasta 76 semanas de duración, se han observado aumentos iniciales transitorios en la creatinina (cambio medio desde el inicio después de 12 semanas: empagliflozina 10 mg 0,02 mg/dl, empagliflozina 25 mg 0,01 mg/dl) y disminuciones iniciales transitorias en tasas estimadas de filtración glomerular (cambio medio desde el inicio después de 12 semanas: empagliflozina 10 mg -1,34 ml/min/1,73m², empagliflozina 25 mg -1,37 ml/min/1,73m²). Generalmente, estos cambios fueron reversibles durante el tratamiento continuo o después de la interrupción del fármaco.

Sobredosis

Durante los estudios clínicos controlados que se efectuaron en sujetos sanos, dosis únicas de hasta 800 mg de empagliflozina fueron bien toleradas.

Tratamiento

En el caso de una sobredosis, debe iniciarse el tratamiento de soporte que sea pertinente en función del estado clínico del paciente. La eliminación de la empagliflozina del organismo mediante hemodiálisis no ha sido estudiada.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado en respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta No. 15 de 2021, numeral 3.4.1.5., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información así:

Indicaciones:

Diabetes mellitus tipo 2

- Cuando la dieta y el ejercicio no proveen control glicémico adecuado:
 1. Para pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en terapia combinada, cuando metformina no logra el control glicémico bien sea sola o con otros medicamentos antidiabéticos, incluyendo insulina.
 2. Para pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en monoterapia en quienes no pueden utilizar metformina.

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- **Como tratamiento complementario a la terapia estándar en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular establecida.**

Falla cardíaca

- **En pacientes adultos como tratamiento complementario a la terapia estándar para el tratamiento de la falla cardíaca sintomática con fracción de eyección reducida de menos del 40% y con niveles plasmáticos elevados de péptido natriurético.**

Nueva dosificación:

- **Diabetes mellitus tipo 2**

La dosis inicial recomendada de JARDIANCE® es de 10 mg una vez al día.

En los pacientes que toleran un régimen de empagliflozina 10 mg una vez al día y requieren un control glucémico adicional, la dosis puede incrementarse a 25 mg una vez al día.

- **Falla cardíaca**

La dosis recomendada de JARDIANCE® es de 10 mg una vez al día (ver la sección de estudios clínicos).

JARDIANCE® puede tomarse con o sin alimentos.

Pacientes con deterioro renal

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Diabetes mellitus tipo 2

- Control glucémico
- Prevención de eventos cardiovasculares en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y alto riesgo cardiovascular

JARDIANCE® no está recomendado para su uso en pacientes con un cuadro de eGFR <45 ml/min/1,73 m² (ver Advertencias y precauciones especiales).

No se requiere ningún ajuste de la dosis para los pacientes con eGFR ≥45 ml/min/1,73 m².

Falla cardíaca

- Tratamiento de pacientes con falla cardíaca y fracción de eyección reducida, con o sin diabetes mellitus tipo 2

JARDIANCE® no está recomendado para su uso en pacientes con un cuadro de eGFR <20 ml/min/1,73 m² (ver Advertencias y precauciones especiales). No se cuenta con datos suficientes para respaldar el uso en estos pacientes.

- Pacientes con deterioro hepático

No se recomienda ningún ajuste de dosis para los pacientes con deterioro hepático.

- Pacientes de edad avanzada

No se recomienda ningún ajuste de dosis en función de la edad. La experiencia terapéutica en pacientes de 85 años de edad en adelante es limitada. No se recomienda el inicio de una terapia de empagliflozina en esta población (ver Advertencias y precauciones especiales).

- Terapia combinada

Cuando JARDIANCE® se usa en combinación con una sulfonilurea o con insulina, puede considerarse el uso de una dosis menor de la sulfonilurea o de la insulina para reducir el riesgo de que se produzca un cuadro de hipoglucemia. (ver secciones Interacciones y Reacciones adversas)

- Dosis omitidas

Si el paciente olvida una dosis, deberá tomarla tan pronto como lo recuerde.

Acta No. 09 de 2022 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



No se debe duplicar la dosis en ese mismo día.

- Población pediátrica

La seguridad y la efectividad de JARDIANCE® en niños y adolescentes menores de 18 años de edad no han sido establecidas.

Nuevas Precauciones y advertencias:

JARDIANCE® no debe ser utilizado en pacientes con diabetes tipo 1.

- Cetoacidosis diabética

Se han informado casos de cetoacidosis diabética (CAD), una afección seria potencialmente mortal que requiere hospitalización urgente, en pacientes tratados con empagliflozina, incluidos casos mortales.

El riesgo de cetoacidosis diabética en pacientes tratados con inhibidores de SGLT2 debe considerarse ante la presencia de sintomatología inespecífica, como náuseas, vómitos, dolor abdominal, anorexia, sed excesiva, disnea, confusión, o cansancio o somnolencia inusual, incluso con niveles de glucemia menores de 250 mg/dl.

Los factores que deben tenerse en cuenta al inicio y durante el tratamiento con un inhibidor de SGLT2, comprenden situaciones que pueden predisponer a la presentación de cetoacidosis diabética, como deshidratación severa, restricción de ingesta calórica, reducción de peso, infecciones, cirugía, vómitos, desordenes pancreáticos que sugieran deficiencia de insulina, mal control de diabetes, abuso de alcohol y pacientes con antecedentes de cetoacidosis; por lo cual estas situaciones deben tenerse en cuenta al prescribir un tratamiento con un inhibidor de SGLT2.

Si se sospecha el diagnóstico de cetoacidosis se debe suspender el tratamiento y realizar la determinación de cuerpos cetónicos.

Los pacientes que hayan tenido cetoacidosis durante el tratamiento con inhibidores de SGLT2 no deben reiniciar el tratamiento, a no ser que otros factores hayan sido claramente los precipitantes de la cetoacidosis y éstos se hayan resuelto.

En caso de pacientes hospitalizados por cirugía mayor o enfermedad médica grave, el tratamiento con inhibidores de SGLT2 debe interrumpirse hasta que se resuelva la situación.

Estos medicamentos se encuentran exclusivamente indicados para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2.

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Riesgo de urosepsis, pielonefritis, gangrena de Fournier (fascitis necrotizante genital. Perineal y perianal)

Infecciones complicadas de las vías urinarias

Se han informado casos de infecciones complicadas de las vías urinarias, incluidas la pielonefritis y la urosepsis, en los pacientes tratados con empagliflozina (ver Reacciones adversas). Debe considerarse la interrupción temporal de JARDIANCE® en los pacientes con infecciones complicadas de las vías urinarias.

- Fascitis necrotizante del perineo (gangrena de Fournier)

Se han informado casos de fascitis necrotizante del perineo (también denominada “gangrena de Fournier”), en hombres y mujeres con diabetes mellitus tratados con inhibidores del SGLT2, como por ejemplo empagliflozina. Es una infección necrotizante rara pero seria y puede ser letal. Entre los resultados serios se incluyen internación, intervenciones quirúrgicas múltiples y muerte.

Se debe evaluar la formulación del diagnóstico de fascitis necrotizante en pacientes tratados con JARDIANCE® que refieran dolor o sensibilidad, eritema, inflamación en la zona genital o del perineo, fiebre o malestar general. En caso de que se sospeche dicho diagnóstico, la administración de JARDIANCE® se debe discontinuar y se debe instituir un tratamiento de inmediato (incluso antibióticos de amplio espectro e intervención quirúrgica para eliminar el tejido afectado, de ser necesario).

Uso en pacientes con deterioro renal

- Diabetes mellitus tipo 2

El uso de JARDIANCE® no está recomendado en pacientes con eGFR <45 ml/min/1,73 m².

- Falla cardíaca

El uso de JARDIANCE® no está recomendado en pacientes con eGFR <20 ml/min/1,73 m².

Se recomienda evaluar la función renal antes de iniciar la terapia con JARDIANCE® y a intervalos periódicos durante el tratamiento, como mínimo una vez al año.

- Monitoreo de la función renal

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se recomienda evaluar la función renal antes de iniciar la terapia con JARDIANCE® y a intervalos periódicos durante el tratamiento, como mínimo una vez al año.

- Uso en pacientes con riesgo de depleción del volumen

Con base en el mecanismo de acción de los inhibidores del SGLT-2, la diuresis osmótica que acompaña a la glucosuria puede conducir a un ligero descenso de la presión arterial. Por lo tanto, debe tenerse precaución en los pacientes en los cuales un descenso en la presión arterial inducido por la empagliflozina podría suponer un riesgo, como pacientes con enfermedad cardiovascular conocida, pacientes en tratamiento con antihipertensivos con antecedentes de hipotensión o pacientes de 75 años de edad en adelante.

En el caso de patologías que pueden conducir a una pérdida de líquidos (p. ej., enfermedad gastrointestinal), se recomienda un monitoreo cuidadoso del estado de volumen (p. ej., examen físico, mediciones de presión arterial, pruebas de laboratorio, incluyendo nivel de hematocrito) y de los electrolitos en los pacientes que reciben empagliflozina. Debe considerarse la interrupción temporal del tratamiento con JARDIANCE® hasta que se corrija la pérdida de líquidos.

- Pacientes de edad avanzada

Los pacientes de 75 años de edad o más pueden tener un mayor riesgo de tener un cuadro de depleción de volumen; por lo tanto, JARDIANCE® debe prescribirse con precaución en estos pacientes (ver Reacciones adversas).

La experiencia terapéutica en pacientes de 85 años de edad en adelante es limitada. No se recomienda el inicio de un tratamiento con JARDIANCE® en esta población.

Posibilidad de riesgo de amputación no traumática de miembros inferiores.

Se ha observado un incremento en los casos de amputación de miembros inferiores principalmente de los dedos de los pies) en ensayos clínicos a largo plazo con otro inhibidor de SGLT2. Se desconoce si esto constituye un efecto de clase. Al igual que para todos los pacientes diabéticos, es importante aconsejar a los pacientes acerca del cuidado rutinario preventivo de los pies.

Uso en poblaciones específicas

- Embarazo, lactancia y fertilidad

Embarazo

Acta No. 09 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Los datos sobre el uso de JARDIANCE® en mujeres embarazadas son limitados. Los estudios preclínicos no indican efectos nocivos directos ni indirectos en lo que se refiere a la toxicidad para la reproducción. Como medida de precaución, se recomienda evitar el uso de JARDIANCE® durante el embarazo a menos que sea claramente necesario.

Lactancia

No existen datos sobre la excreción de la empagliflozina en la leche materna en los seres humanos. Los datos preclínicos disponibles obtenidos en animales han indicado la excreción de la empagliflozina en la leche. No se puede excluir la posibilidad de riesgo para los neonatos/lactantes en los seres humanos. Se recomienda interrumpir la lactancia durante el tratamiento con JARDIANCE®.

Fertilidad

No se han realizado estudios sobre los efectos de JARDIANCE® en la fertilidad en los seres humanos. Los estudios preclínicos realizados en animales no indicaron efectos perjudiciales directos ni indirectos sobre la fertilidad.

- Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y operar maquinaria

No se han realizado estudios en torno a los efectos de este fármaco sobre la capacidad para conducir vehículos y operar maquinarias.

Nuevas reacciones adversas:

- Diabetes mellitus tipo 2

Un total de 15582 pacientes con diabetes tipo 2 fueron tratados en el marco de estudios clínicos para evaluar la seguridad de la empagliflozina, de los cuales 10004 fueron tratados con empagliflozina, sola o en combinación con metformina, con una sulfonilurea, con un agonista del PPAR γ , con inhibidores de la DPP-4 o con insulina.

Este grupo combinado incluye el estudio EMPA-REG OUTCOME® realizado en 7020 pacientes con alto riesgo cardiovascular (edad promedio: 63,1 años, el 9,3 % de los pacientes tenía al menos 75 años, el 28,5 % eran mujeres) tratados con Jardiance 10 mg/día (n = 2345), Jardiance 25 mg/día (n = 2342) o placebo (n = 2333) durante un plazo de hasta 4,5 años. El perfil de seguridad general de la empagliflozina en este estudio fue comparable al perfil de seguridad ya conocido. En los estudios detallados anteriormente, la

Acta No. 09 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



frecuencia de eventos adversos (EA) que condujeron a la interrupción del tratamiento fue similar entre los grupos de placebo, JARDIANCE® 10 mg y JARDIANCE® 25 mg.

Los estudios con diseño doble ciego comparativos con placebo de 18 a 24 semanas de exposición incluyeron 3534 pacientes, de los cuales 1183 recibieron placebo, 1185 fueron tratados con JARDIANCE® 10 mg y 1166 fueron tratados con JARDIANCE® 25 mg.

La reacción adversa al fármaco producida con mayor frecuencia fue la hipoglucemia, la cual dependió del tipo de tratamiento de base utilizado en los respectivos estudios (ver la descripción de las reacciones adversas seleccionadas).

- Falla cardíaca

El estudio EMPEROR-reduced incluyó 3730 pacientes con falla cardíaca y fracción de eyección reducida que fueron tratados con empagliflozina 10 mg o placebo. Aproximadamente la mitad de los pacientes tenía diabetes mellitus tipo 2.

La reacción adversa medicamentosa más frecuente fue depleción del volumen (empagliflozina 10 mg: 10,6 %; placebo: 9,9 %). Se observó hipoglucemia grave únicamente en pacientes con diabetes mellitus.

En general, el perfil de seguridad global de JARDIANCE® fue consistente para todas las indicaciones estudiadas. No se identificaron nuevas reacciones adversas en el estudio de falla cardíaca EMPEROR-reduced.

Tabla 1: Reacciones adversas informadas en pacientes que recibieron empagliflozina en estudios doble ciego, comparativos con placebo y reacciones adversas derivadas de la experiencia poscomercialización, según la clasificación por sistema y órgano (system organ class, SOC) del MedDRA y por término preferente del MedDRA



	<u>Empagliflozina</u>
<u>Clasificación por Sistema y Órgano (SOC)</u>	<u>Reacciones adversas</u>
Infecciones e infestaciones	Moniliasis vaginal, vulvovaginitis, balanitis y otras infecciones genitales ^a Infección de las vías urinarias ^a (incluidas pielonefritis y urosepsis) ^b Fascitis necrotizante del perineo (gangrena de Fournier) ^{b,d}
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipoglucemia (cuando se usa con una sulfonilurea o con insulina) ^a Cetoacidosis ^{b,d}
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito Reacciones alérgicas de la piel (p. ej., exantema, urticaria) ^b Angioedema ^b
Trastornos vasculares	Depleción del volumen ^a
Trastornos renales y urinarios	Aumento de la micción ^a Disuria
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Sed
Exploraciones complementarias	Disminución de tasa de filtración glomerular ^a Aumento de la creatinina en sangre ^a Incremento de hematocrito ^c Incremento de lípidos en suero ^c
^a ver las subsecciones siguientes para obtener información adicional en pacientes con diabetes mellitus ^b derivados de la experiencia poscomercialización ^c ver sección de ensayos clínicos para obtener información adicional ^d observados en pacientes con diabetes mellitus	

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Las frecuencias que se indican a continuación se calcularon para las reacciones adversas independientemente de la causalidad.

- Hipoglucemia

La frecuencia de la hipoglucemia dependió de la terapia de base utilizada en los respectivos estudios y fue similar para JARDIANCE® y para placebo como monoterapia, como tratamiento complementario de metformina, como tratamiento complementario de un régimen de pioglitazona +/- metformina, y como tratamiento complementario de un régimen de linagliptina + metformina. La frecuencia de pacientes con hipoglucemia se incrementó en los pacientes tratados con

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



JARDIANCE® en comparación con el placebo cuando se administró como tratamiento complementario de un régimen de metformina más sulfonilurea, y como tratamiento complementario de un régimen de insulina +/- metformina y +/- sulfonilurea. (ver la sección Posología y administración; ver Tabla a continuación).

- Hipoglucemia grave (eventos que requieren asistencia)

La frecuencia de pacientes con eventos de hipoglucemia grave fue baja (<1 %) y similar para JARDIANCE® y para el placebo como monoterapia, como tratamiento complementario de un régimen de metformina +/- sulfonilurea, como tratamiento complementario de un régimen de pioglitazona +/- metformina, y como tratamiento complementario de un régimen de linagliptina + metformina. La frecuencia de pacientes con eventos de hipoglucemia grave fue mayor en los pacientes tratados con JARDIANCE® en comparación con aquellos tratados con placebo cuando se administró como tratamiento complementario de un régimen de insulina +/- metformina y +/- una sulfonilurea.

Tabla 2: Frecuencia de pacientes con eventos de hipoglucemia confirmados por estudio (1245.19, 1245.20, 1245.23(*met*), 1245.23(*met*+*SU*), 1245.33, 1245.49, 1275.9(*lina*+*met*) y 1245.25 – TS1)

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Grupo de tratamiento	Placebo	JARDIANCE 10 mg	JARDIANCE 25 mg
Monoterapia (1245.20) (24 semanas)			
N	229	224	223
Confirmados en total (%)	0,4 %	0,4 %	0,4 %
Graves (%)	0 %	0 %	0 %
En combinación con metformina (1245.23_(met)) (24 semanas)			
N	206	217	214
Confirmados en total (%)	0,5 %	1,8 %	1,4 %
Graves (%)	0 %	0 %	0 %
En combinación con metformina + sulfonilurea (1245.23_(met+stj)) (24 semanas)			
N	225	224	217
Confirmados en total (%)	8,4 %	16,1 %	11,5 %
Graves (%)	0 %	0 %	0 %
En combinación con pioglitazona +/- metformina (1245.19) (24 semanas)			
N	165	165	168
Confirmados en total (%)	1,8 %	1,2 %	2,4 %
Graves (%)	0 %	0 %	0 %
En combinación con insulina basal (1245.33) (18 semanas²/ 78 semanas)			
N	170	169	155
Confirmados en total (%)	20,6 % / 35,3 %	19,5 % / 36,1 %	28,4 % / 36,1 %
Graves (%)	0 % / 0 %	0 % / 0 %	1,3 % / 1,3 %
En combinación con MDI insulina +/- metformina (1245.49) (18 semanas²/ 52 semanas)			
N	188	186	189
Confirmados en total (%)	37,2 % / 58,0 %	39,8 % / 51,1 %	41,3 % / 57,7 %
Graves (%)	0,5 % / 1,6 %	0,5 % / 1,6 %	0,5 % / 0,5 %
En combinación con metformina y linagliptina (1275.9) (24 semanas)³			
N	n = 110	n = 112	n = 110
Confirmados en total (%)	0,9 %	0,0 %	2,7 %
Graves (%)	0 %	0 %	0,9 %
EMPA-REG OUTCOME® (1245.25)			
N	2333	2345	2342
Confirmados en total (%)	27,9 %	28 %	27,6 %
Graves (%)	1,5 %	1,4 %	1,3 %

Confirmado: glucosa en sangre ≤ 70 mg/dl o requirió asistencia.

Grave: requirió asistencia.

1 Pacientes que recibieron al menos una dosis del medicamento del estudio.

2 La dosis de la insulina como medicación de base debía mantenerse estable durante las primeras 18 semanas.

3 Fue una combinación de dosis fija de empagliflozina con linagliptina 5 mg con una terapia de base con metformina. (ver también la sección Estudios Clínicos).

Datos fuente: 1245.19 [U12-1516, Tabla 15.3.2.3: 3], 1245.20 [c01950507-04, Tabla 15.3.2.3: 2], 1245.23 [U12-1518, Tablas 15.1.3.2.3: 3 y 15.2.3.2.3: 3], 1245.33 [U12-3817, Tablas 15.3.2.3: 3 y 15.4.5: 3], 1245.49 [U13-2122, Tablas 15.3.2.4: 3 y 15.3.2.5: 3], 1275.9 [c02820144-02 Tabla 15.3.1.3: 6], 1245.25 [c02695839-01, Tabla 15.3.1.4: 4]

- Infección de las vías urinarias

La frecuencia general de eventos adversos de infección de las vías urinarias fue similar en los pacientes tratados con JARDIANCE® 25 mg y placebo (7,0 % y 7,2 %), y más alta en los pacientes tratados con JARDIANCE® 10 mg (8,8 %). De manera similar a lo observado en el caso del placebo, el evento de infección de las vías urinarias fue informado con mayor frecuencia para JARDIANCE® en los pacientes

Acta No. 09 de 2022 SEMNINMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

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

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

www.invima.gov.co





con antecedentes de infecciones urinarias crónicas o recurrentes. La intensidad de las infecciones de las vías urinarias observada con este fármaco fue similar a la observada con placebo, con informes de cuadros de intensidad leve, moderada y grave para dicho tipo de infección. Los eventos de infecciones urinarias se informaron con mayor frecuencia en relación con la empagliflozina, en comparación con el placebo, en las pacientes de sexo femenino, pero no así en los pacientes de sexo masculino.

- Moniliasis vaginal, vulvovaginitis, balanitis y otras infecciones genitales

Los casos de moniliasis vaginal, vulvovaginitis, balanitis y otras infecciones genitales se informaron con mayor frecuencia con JARDIANCE® 10 mg (4,0 %) y JARDIANCE® 25 mg (3,9 %) que con placebo (1,0 %), y se informaron con una frecuencia mayor con empagliflozina que con el placebo en las pacientes de sexo femenino; y esta diferencia de frecuencia fue menos pronunciada en los pacientes de sexo masculino. Las infecciones genitales fueron de intensidad leve y moderada, y en ninguno de los casos fueron de intensidad grave.

- Aumento de la micción

Tal como era de esperarse por su mecanismo de acción, se observó un aumento de la micción (según lo evaluado por la búsqueda por término preferente, que incluye polaquiuria, poliuria y nicturia) con mayor frecuencia en los pacientes tratados con JARDIANCE® 10 mg (3,5 %) y JARDIANCE® 25 mg (3,3 %) en comparación con aquellos que recibieron placebo (1,4 %).

El aumento de la micción fue mayormente de intensidad leve o moderada. La frecuencia de la nicturia informada fue comparable entre el placebo y JARDIANCE® (<1 %).

- Depleción del volumen

La frecuencia general de la depleción de volumen (lo que incluye los términos predefinidos de descenso de la presión arterial (ambulatoria), descenso de la presión arterial sistólica, deshidratación, hipotensión, hipovolemia, hipotensión ortostática y síncope) fue similar a la observada en el caso del placebo (JARDIANCE® 10 mg 0,6 %, JARDIANCE® 25 mg 0,4 % y placebo 0,3 %). El efecto de la empagliflozina sobre la excreción urinaria de glucosa está asociado con un mecanismo de diuresis osmótica, el cual podría afectar el estado de hidratación en los pacientes de 75 años de edad en adelante.

En los pacientes de ≥ 75 años de edad (agrupamiento de todos los pacientes con diabetes, n = 13402), la frecuencia de eventos de depleción del volumen fue similar

Acta No. 09 de 2022 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



para JARDIANCE® 10 mg (2,3 %) en comparación con el placebo (2,1 %), pero estuvo incrementada en el caso de JARDIANCE® 25 mg (4,3 %).

- Aumento de la creatinina en sangre y disminución de la tasa de filtración glomerular

La frecuencia total de pacientes con un aumento de la creatinina en sangre y disminución de la tasa de filtración glomerular fue similar entre empagliflozina y placebo (aumento de la creatinina en sangre: empagliflozina 10 mg 0,6 %, empagliflozina 25 mg 0,1 %, placebo 0,5 %; disminución de la tasa de filtración glomerular: empagliflozina 10 mg 0,1 %, empagliflozina 25 mg 0 %, placebo 0,3 %).

En los estudios doble ciego, comparativos con placebo, de hasta 76 semanas de duración, se han observado aumentos iniciales transitorios en la creatinina (cambio medio desde el inicio después de 12 semanas: empagliflozina 10 mg 0,02 mg/dl, empagliflozina 25 mg 0,01 mg/dl) y disminuciones iniciales transitorias en tasas estimadas de filtración glomerular (cambio medio desde el inicio después de 12 semanas: empagliflozina 10 mg -1,34 ml/min/1,73m², empagliflozina 25 mg -1,37 ml/min/1,73m²). Generalmente, estos cambios fueron reversibles durante el tratamiento continuo o después de la interrupción del fármaco.

Sobredosis

Durante los estudios clínicos controlados que se efectuaron en sujetos sanos, dosis únicas de hasta 800 mg de empagliflozina fueron bien toleradas.

Tratamiento

En el caso de una sobredosis, debe iniciarse el tratamiento de soporte que sea pertinente en función del estado clínico del paciente. La eliminación de la empagliflozina del organismo mediante hemodiálisis no ha sido estudiada.

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

3.4.1.5. ZAVICEFTA

Expediente : 20157002
Radicado : 20211085072 / 20211282779
Fecha : 15/12/2021
Interesado : Pfizer S.A.S

Composición:

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Cada vial contiene:

Ceftazidima pentahidrato equivalente a 2000 mg de Ceftazidima y Avibactam sódico equivalente a 500 mg de Avibactam

Forma farmacéutica: Polvo estéril para reconstituir a Solución Inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Zavicefta® está indicado en adultos, infantes desde los 3 meses en adelante, niños y adolescentes para el tratamiento alternativo de las siguientes infecciones:

- infección intra-abdominal complicada (iiac). Utilizar en combinación con metronidazol.
- infección del tracto urinario complicada (ituc), incluyendo pielonefritis.
- neumonía adquirida en el hospital (nah), incluyendo neumonía asociada a ventilador (nav).

Uso

Para reducir el desarrollo de bacterias resistentes al medicamento y mantener la efectividad de zavicefta® y otros medicamentos antibacterianos, zavicefta® se debe utilizar solamente para tratar infecciones comprobadas o se sospecha fuertemente que son causadas por bacterias susceptibles. Cuando el cultivo y la información de susceptibilidad se encuentran disponibles, estos se deben considerar en la selección o modificación de la terapia antibacteriana. En ausencia de dichos datos, la epidemiología local y los patrones de susceptibilidad pueden contribuir a la selección empírica de la terapia.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los excipientes. Hipersensibilidad a las cefalosporinas. Hipersensibilidad inmediata y grave (por ejemplo, reacción anafiláctica) a cualquier otro tipo de agente -lactámico (por ejemplo, penicilinas, monobactams y carbapenems). Precauciones: diarrea asociada a clostridium difficile pacientes con insuficiencia renal microorganismos no susceptibles interferencia no farmacológica prueba directa de antiglobulina (prueba dagt o coombs) seroconversión y riesgo potencial de anemia hemolítica dieta controlada de sodio. Advertencias: como con todos los agentes -lactámicos, se han reportado reacciones de hipersensibilidad serias y en ocasiones fatales. En caso de reacciones de hipersensibilidad graves, el tratamiento con zavicefta® debe ser interrumpido de inmediato y deben iniciarse medidas de emergencia adecuadas. Antes de comenzar el tratamiento, se debe establecer si el paciente tiene antecedentes de reacciones graves de hipersensibilidad a ceftazidima, a otras cefalosporinas o a cualquier otro tipo de agente -lactámico-

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121
www.invima.gov.co





Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021012487 emitido mediante Acta No. 14 de 2021 numeral 3.4.1.2 SEMNNIMB, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de precauciones y advertencias
- Inserto basado en CDSv7_07Oct2020_v2 allegado mediante radicado No. 20211085072
- Información para Prescribir basado en CDSv7_07Oct2020_v2 allegado mediante radicado No. 20211085072

Nuevas indicaciones:

Zavicefta® está indicado en adultos, infantes desde los 3 meses en adelante, niños y adolescentes para el tratamiento alternativo de las siguientes infecciones:

- Infección intra-abdominal complicada (IIAc). Utilizar en combinación con metronidazol.
- Infección del tracto urinario complicada (ITUc), incluyendo pielonefritis.
- Neumonía adquirida en el hospital (NAH), incluyendo neumonía asociada a ventilador (NAV).

Infecciones por microorganismos gran negativos aerobios en pacientes con opciones de tratamiento limitadas.

Uso.

Para reducir el desarrollo de bacterias resistentes al medicamento y mantener la efectividad de Zavicefta y otros medicamentos antibacterianos, Zavicefta se debe utilizar solamente para tratar infecciones comprobadas o se sospecha fuertemente que son causadas por bacterias susceptibles. Cuando el cultivo y la información de susceptibilidad se encuentran disponibles, estos se deben considerar en la selección o modificación de la terapia antibacteriana. En ausencia de dichos datos, la epidemiología local y los patrones de susceptibilidad pueden contribuir a la selección empírica de la terapia.

Nueva dosificación / grupo etario:

Posología en adultos con depuración de creatinina (CrCL > 50 ml / min)

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La dosis recomendada de Zavicefta® es de 1 vial que contiene 2 g de ceftazidima y 0,5 g avibactam administrado por infusión intravenosa (IV) durante 2 horas. El intervalo de dosificación es de 8 horas. La duración del tratamiento se proporciona en la Tabla 1.

Duración del tratamiento en adultos.

Tabla 1. Resumen de la duración del tratamiento por indicación o condición

Indicación	Duración del tratamiento
Infección intra-abdominal complicada (IIAc) ^{a, b}	5-14 días
Infección del tracto urinario complicada (ITUc), incluyendo pielonefritis ^b	5-10 días ^c La duración total del tratamiento podría aumentarse a 14 días para pacientes con bacteriemia.
Neumonía adquirida en el hospital, incluyendo neumonía asociada a ventilador (NAH/NAV) ^b	7-14 días
<u>Infecciones por microorganismos gramnegativos aerobios en pacientes con opciones de tratamiento limitadas.</u>	<u>Guiado por la gravedad de la infección, los patógenos y el progreso clínico y bacteriológico del paciente.</u>

^a Para usarse en combinación con metronidazol cuando se sabe o se sospecha que los patógenos anaeróbicos contribuyen al proceso infeccioso.

^b Para ser utilizado en combinación con un agente antibacteriano activo contra patógenos Gram-positivos cuando se sabe o se sospecha que estos contribuyen al proceso infeccioso

^c La duración del tratamiento incluye la administración intravenosa, más el tratamiento oral. El tiempo para cambiar de Zavicefta® intravenoso al tratamiento oral con otro antibiótico depende de la situación clínica, pero es normalmente después de unos 5 días (la duración mínima del tratamiento con ceftazidima-avibactam en los ensayos clínicos fue de 5 días).

Acta No. 09 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La duración del tratamiento debe ser guiada por la gravedad de la infección, el patógeno(s) y la evolución clínica y bacteriológica del paciente.

Posología en pacientes pediátricos con depuración de creatinina (CrCL) $> 50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$)

La dosis recomendada de Zavicefta® en pacientes pediátricos (de 3 meses a <18 años) se basa en la edad y el peso del paciente. Zavicefta® se administra cada 8 horas mediante infusión intravenosa durante 2 horas, consulte la Tabla 2. La duración de la terapia debe regirse por la gravedad, el sitio de la infección y el progreso clínico y bacteriológico del paciente.

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Tabla 2 Dosis en pacientes pediátricos con CrCL > 50 ml /
min / 1,73 m² *

Tipo de Infección	Grupo etario	Dosis de ceftazidima /avibactam	Frecuencia	Tiempo de infusión	Duración del tratamiento
IIAc ^{a,b}	6 meses a <18 años	50 mg/kg/	cada 8 horas	2 horas	IIAc: 5-14 días
O		12,5 mg/kg			
ITUc incluyendo pielonefritis ^b	3 meses a < 6 meses	hasta un máximo de 2 g/ 0,5 g	cada 8 horas	2 horas	ITUc ^c : 5-14 días
O					NAH/NAV: 7-14 días
NAH/NAV ^b					<u>LTO: Guiado por la gravedad de la infección, los patógenos y el progreso clínico y bacteriológico del paciente^d</u>
O					
<u>Infecciones por microorganismos gramnegativos aerobios en pacientes con opciones de tratamiento limitadas (LTO por sus siglas en inglés)^{a,b}</u>		40mg/kg/ 10mg/kg			

^a Para usar en combinación con metronidazol cuando se sabe o se sospecha que los patógenos anaeróbicos contribuyen al proceso infeccioso.

^b Para ser utilizado en combinación con un agente antibacteriano activo contra patógenos grampositivos cuando se sabe o se sospecha que contribuyen al proceso infeccioso.

^c La duración del tratamiento incluye tratamiento intravenoso más oral.

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



D Hay experiencia muy limitada con el uso de Zavicefta por más de 14 días

* Calculado utilizando la fórmula de cabecera de Schwartz para pacientes pediátricos (ml/min/1,73 m²).

Poblaciones especiales

Pacientes de la tercera edad

No se considera necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada (≥ 65 años). El régimen de dosis debe ser ajustado si se presenta insuficiencia renal.

Pacientes con insuficiencia renal

El siguiente ajuste de dosis es recomendado en pacientes con insuficiencia renal.

Los ajustes de dosis de Zavicefta® para pacientes con una depuración de creatinina estimada de ≤50mL/min se describen en la Tabla 3. La única información sobre la dosificación de Zavicefta® para pacientes que requieren diálisis se encuentra en la hemodiálisis intermitente. Para otros tipos de diálisis, se sugiere que la dosis/frecuencia de ceftazidima-avibactam siga las directrices locales del documento local del producto para dosificación de ceftazidima. Por ejemplo, para una dosis de 500 mg de ceftazidima la dosis de ceftazidima-avibactam sería 500 mg de ceftazidima/125 mg de avibactam.

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Dosis en pacientes adultos y pediátricos con depuración de creatinina (CrCL) ≤ 50 mL/min

Tabla 3 Dosis recomendada para pacientes con insuficiencia renal (CrCL ≤ 50 mL/min)

Grupo etario	CrCl (mL/min) ^a estimado	Dosis de ceftazidima/avibactam ^b	Frecuencia	Tiempo de infusión
Adultos	31-50	1 g/0,25 g	Cada 8 horas	2 horas
	16-30	0,75 g/0,1875 g	Cada 12 horas	
	6 a 15		Cada 24 horas	
	ESRD incluso en hemodiálisis ^c		Cada 48 horas	
Pacientes pediátricos de 2 años a <18 años.	31-50	25 mg/kg/6,25 mg/kg hasta un máximo de 1 g/0,25 g	Cada 8 horas	2 horas
	16-30	18,75 mg/kg/4,75 mg/kg hasta un máximo de 0,75 g/0,1875 g	Cada 12 horas	
	6-15		Cada 24 horas	
	ESRD incluso en hemodiálisis ^c		Cada 48 horas	

^a CrCl calculado con la fórmula de Cockcroft-Gault para adultos y con la fórmula de cabecera de Schwartz para pacientes pediátricos (mL/min /1,73 m²).

^b Las recomendaciones de dosis se basan en modelos PK.

^c Tanto ceftazidima como avibactam son hemodializables; por lo tanto, Zavicefta® debe administrarse después de la hemodiálisis el día que se realice.

Posología en pacientes pediátricos < 2 años con depuración de creatinina (CrCl) ≤ 50 mL/min/1,73 m²

No hay información suficiente para recomendar una pauta posológica para pacientes pediátricos < 2 años que tienen un CrCL ≤ 50 mL/min /1,73 m².

En pacientes con insuficiencia renal, se recomienda la monitorización regular de la depuración de creatinina estimado, ya que en algunos pacientes, especialmente al principio del curso de su infección, el aclaramiento de creatinina estimado a partir de la creatinina sérica puede cambiar rápidamente.

Hemodiálisis

Tanto la ceftazidima como el avibactam son hemodializables; por tanto, Zavicefta® debe ser administrado después de la hemodiálisis en días de hemodiálisis.

Acta No. 09 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Hemofiltración

No hay datos suficientes para realizar recomendaciones específicas de ajuste de dosis en pacientes sometidos a hemofiltración veno-venosa continua.

Diálisis peritoneal

No hay datos suficientes para realizar recomendaciones específicas de ajuste de dosis en pacientes sometidos a diálisis peritoneal.

Pacientes con insuficiencia hepática

No se considera necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática. Se recomienda un monitoreo clínico cuidadoso para la seguridad y la eficacia.

Pacientes pediátricos

La seguridad y eficacia en pacientes pediátricos < 18 años de edad aún no se ha establecido para NAH/NAV y se basa en la extrapolación.

No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos <3 meses.

Método de administración

Zavicefta® es administrado en adultos por infusión intravenosa durante 2 horas en un volumen de infusión apropiado. En pacientes pediátricos, la duración y el volumen de la infusión pueden ajustarse.

Nuevas precauciones y advertencias:

Reacciones de hipersensibilidad

Como con todos los agentes beta-lactámicos, se han reportado reacciones de hipersensibilidad serias y en ocasiones fatales. En caso de reacciones de hipersensibilidad graves, el tratamiento con Zavicefta) debe ser interrumpido de inmediato y deben iniciarse medidas de emergencia adecuadas.

Antes de comenzar el tratamiento, se debe establecer si el paciente tiene antecedentes de reacciones graves de hipersensibilidad a ceftazidima, a otras cefalosporinas o a cualquier otro tipo de agente betalactámico. Se debe tener precaución si se administra ceftazidima avibactam a pacientes con antecedentes de hipersensibilidad no grave a otros agentes betalactámicos.

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Limitación de los datos clínicos

El uso de ceftazidima avibactam para tratar pacientes adultos con infecciones aeróbicas Gram negativas donde las opciones terapéuticas son limitadas debe ser solo después de consultar con un médico con experiencia adecuada en el tratamiento de enfermedades infecciosas. El uso de ceftazidima avibactam en estas infecciones se basa en extrapolaciones de FC / FD: no se han realizado estudios clínicos.

No se han realizado estudios clínicos en pacientes pediátricos con neumonía nosocomial. La eficacia de ceftazidima/avibactam para el tratamiento de pacientes pediátricos 23 meses de edad con NAH/NAV se extrapola de adultos y se basa en el análisis de la relación farmacocinética-farmacodinámica de ceftazodima / avibactam y en la experiencia pediátrica con ceftazidima sola.

Diarrea asociada a Clostridium difficile

La colitis y la colitis pseudo-membranosa asociadas a agentes antibacterianos han sido reportadas con casi todos los agentes antibacterianos, incluyendo ceftazidima-avibactam, y puede variar en gravedad de leve a potencialmente mortal. Por lo tanto, es importante considerar este diagnóstico en pacientes que presentan diarrea durante o después de la administración de Zavicefta. Se debe considerar la interrupción del tratamiento con Zavicefta y la administración de un tratamiento específico para Clostridium difficile. Los medicamentos que inhiben el peristaltismo no deben ser administrados.

Pacientes con insuficiencia renal

La ceftazidima y el avibactam se eliminan a través de los riñones, por lo que la dosis debe reducirse según el grado de insuficiencia renal. Los pacientes con insuficiencia renal deben ser monitorizados por seguridad y eficacia. Se han notificado ocasionalmente secuelas neurológicas, incluyendo temblor, mioclonía, estatus epiléptico no convulsivo, convulsiones, encefalopatía y coma cuando no se ha reducido la dosis con ceftazidima en pacientes con insuficiencia renal.

El tratamiento concomitante con altas dosis de cefalosporinas y medicamentos nefrotóxicos como aminoglucósidos o diuréticos potentes (por ejemplo furosemida) puede afectar de manera desfavorable la función renal.

Microorganismos no susceptibles

El uso prolongado puede dar como resultado el crecimiento excesivo de microorganismos no susceptibles (por ejemplo enterococos, hongos), que pueden requerir interrupción del tratamiento u otras medidas apropiadas.

Acta No. 09 de 2022 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Interferencia no farmacológica

La ceftazidima no interfiere con la prueba enzimática de glucosuria, pero puede producirse una ligera interferencia (falso positivo) con los métodos de reducción de cobre (Benedict, Fehling, Clinitest).

Ceftazidima no interfiere en el ensayo de picrato alcalino para creatinina.

Prueba directa de antiglobulina (prueba DAGT o Coombs) seroconversión y riesgo potencial de anemia hemolítica.

El uso de cefalosporinas puede conllevar al desarrollo de una prueba positiva de antiglobulina directa (DAGT, prueba de Coombs) que puede interferir con la concordancia cruzada de sangre y/o puede causar anemia hemolítica inmune inducida por fármacos. Mientras que la seroconversión de DAGT en pacientes que recibieron Zavicefta fue frecuente en estudios clínicos, no hubo evidencia de hemólisis en pacientes que desarrollaron una DAGT positiva en el tratamiento. Sin embargo, no puede descartarse la posibilidad que se produzca anemia hemolítica en asociación con el tratamiento con Zavicefta. Los pacientes que tratamiento con Zavicefta deben de ser investigados para esta posibilidad.

Dieta controlada de sodio

Para los pacientes que están en una dieta controlada del sodio, la siguiente información sobre los ingredientes de ceftazidima y avibactam debe ser considerada:

Cada vial contiene aproximadamente 6,37 mmol de sodio por vial. Este valor corresponde a la suma del sodio del avibactam sódico y de los excipientes.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado en respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta No. 14 de 2021, numeral 3.4.1.2., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la solicitud del interesado para el producto de la referencia, con la siguiente información así:

Indicaciones:

Zavicefta® está indicado en adultos, infantes desde los 3 meses en adelante, niños y adolescentes para el tratamiento alternativo de las siguientes infecciones:

- Infección intra-abdominal complicada (IIAc). Utilizar en combinación con metronidazol.
- Infección del tracto urinario complicada (ITUc), incluyendo pielonefritis.

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Neumonía adquirida en el hospital (NAH), incluyendo neumonía asociada a ventilador (NAV).

Agente de reserva para infecciones graves por microorganismos gram-negativos aerobios en pacientes que se encuentren en áreas donde se presente alta resistencia a otros antibióticos, especialmente por producción de carbapenemasas y en quienes se han agotado otras opciones de tratamiento.

Uso.

Para reducir el desarrollo de bacterias resistentes al medicamento y mantener la efectividad de Zavicefta y otros medicamentos antibacterianos, Zavicefta se debe utilizar solamente para tratar infecciones comprobadas o se sospecha fuertemente que son causadas por bacterias susceptibles. Cuando el cultivo y la información de susceptibilidad se encuentran disponibles, estos se deben considerar en la selección o modificación de la terapia antibacteriana. En ausencia de dichos datos, la epidemiología local y los patrones de susceptibilidad pueden contribuir a la selección empírica de la terapia.

Nueva dosificación / grupo etario:

Posología en adultos con depuración de creatinina (CrCL > 50 ml / min)

La dosis recomendada de Zavicefta® es de 1 vial que contiene 2 g de ceftazidima y 0,5 g avibactam administrado por infusión intravenosa (IV) durante 2 horas. El intervalo de dosificación es de 8 horas. La duración del tratamiento se proporciona en la Tabla 1.

Duración del tratamiento en adultos.

Tabla 1. Resumen de la duración del tratamiento por indicación o condición

Indicación	Duración del tratamiento
Infección intra-abdominal	5-14 días



complicada (IIAc) ^{a, b}	
Infección del tracto urinario complicada (ITUc), incluyendo pielonefritis ^b	5-10 días ^c La duración total del tratamiento podría aumentarse a 14 días para pacientes con bacteriemia.
Neumonía adquirida en el hospital, incluyendo neumonía asociada a ventilador (NAH/NAV) ^b	7-14 días
<u>Infecciones por microorganismos gramnegativos aerobios en pacientes con opciones de tratamiento limitadas.</u>	5 -14 días

^a Para usarse en combinación con metronidazol cuando se sabe o se sospecha que los patógenos anaeróbicos contribuyen al proceso infeccioso.

^b Para ser utilizado en combinación con un agente antibacteriano activo contra patógenos Gram-positivos cuando se sabe o se sospecha que estos contribuyen al proceso infeccioso

^c La duración del tratamiento incluye la administración intravenosa, más el tratamiento oral. El tiempo para cambiar de Zavicefta® intravenoso al tratamiento oral con otro antibiótico depende de la situación clínica, pero es normalmente después de unos 5 días (la duración mínima del tratamiento con ceftazidima-avibactam en los ensayos clínicos fue de 5 días).

La duración del tratamiento debe ser guiada por la gravedad de la infección, el patógeno(s) y la evolución clínica y bacteriológica del paciente.

Posología en pacientes pediátricos con depuración de creatinina (CrCL) > 50 ml/min/1,73 m²)

La dosis recomendada de Zavicefta® en pacientes pediátricos (de 3 meses a <18 años) se basa en la edad y el peso del paciente. Zavicefta® se administra cada 8 horas mediante infusión intravenosa durante 2 horas, consulte la Tabla 2. La duración de la

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



terapia debe regirse por la gravedad, el sitio de la infección y el progreso clínico y bacteriológico del paciente.

Tabla 2 Dosis en pacientes pediátricos con CrCL > 50 ml / min / 1,73 m² *

Tipo de Infección	Grupo etario	Dosis de ceftazidima /avibactam	Frecuencia	Tiempo de infusión	Duración del tratamiento
IIAc ^{a,b}	6 meses a <18 años	50 mg/kg/	cada 8 horas	2 horas	IIAc: 5-14 días
O		12,5 mg/kg			
ITUc incluyendo pielonefritis ^b		hasta un máximo de 2 g/ 0,5 g			
O	3 meses a < 6 meses	40mg/kg/ 10mg/kg	cada 8 horas	2 horas	NAH/NAV: 7-14 días
NAH/NAV ^b					
O					
<u>Infecciones por microorganismos gramnegativos aerobios en pacientes con opciones de tratamiento limitadas (LTO por sus siglas en inglés)</u>^{a,b}					5- 14 días

^a Para usar en combinación con metronidazol cuando se sabe o se sospecha que los patógenos anaeróbicos contribuyen al proceso infeccioso.

^b Para ser utilizado en combinación con un agente antibacteriano activo contra patógenos grampositivos cuando se sabe o se sospecha que contribuyen al proceso infeccioso.

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



^c La duración del tratamiento incluye tratamiento intravenoso más oral.

D Hay experiencia muy limitada con el uso de Zavicefta por más de 14 días

* Calculado utilizando la fórmula de cabecera de Schwartz para pacientes pediátricos (ml/min/1,73 m²).

Poblaciones especiales

Pacientes de la tercera edad

No se considera necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada (≥ 65 años). El régimen de dosis debe ser ajustado si se presenta insuficiencia renal.

Pacientes con insuficiencia renal

El siguiente ajuste de dosis es recomendado en pacientes con insuficiencia renal.

Los ajustes de dosis de Zavicefta® para pacientes con una depuración de creatinina estimada de ≤ 50 mL/min se describen en la Tabla 3. La única información sobre la dosificación de Zavicefta® para pacientes que requieren diálisis se encuentra en la hemodiálisis intermitente. Para otros tipos de diálisis, se sugiere que la dosis/frecuencia de ceftazidima-avibactam siga las directrices locales del documento local del producto para dosificación de ceftazidima. Por ejemplo, para una dosis de 500 mg de ceftazidima la dosis de ceftazidima-avibactam sería 500 mg de ceftazidima/125 mg de avibactam.

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Dosis en pacientes adultos y pediátricos con depuración de creatinina (CrCL) $\leq$ 50 mL/min

Tabla 3 Dosis recomendada para pacientes con insuficiencia renal (CrCL $\leq$ 50 mL/min)

Grupo etario	CrCL (mL/min) ^a estimado	Dosis de ceftazidima/avibactam ^b	Frecuencia	Tiempo de infusión
Adultos	31-50	1 g/0,25 g	Cada 8 horas	2 horas
	16-30	0,75 g/0,1875 g	Cada 12 horas	
	6 a 15		Cada 24 horas	
	ESRD incluso en hemodiálisis ^c		Cada 48 horas	
Pacientes pediátricos de 2 años a <18 años.	31-50	25 mg/kg/6,25 mg/kg hasta un máximo de 1 g/0,25 g	Cada 8 horas	2 horas
	16-30	18,75 mg/kg/4,75 mg/kg hasta un máximo de 0,75 g/0,1875 g	Cada 12 horas	
	6-15		Cada 24 horas	
	ESRD incluso en hemodiálisis ^c		Cada 48 horas	

^a CrCL calculado con la fórmula de Cockcroft-Gault para adultos y con la fórmula de cabecera de Schwartz para pacientes pediátricos (mL/min /1,73 m²).

^b Las recomendaciones de dosis se basan en modelos PK.

^c Tanto ceftazidima como avibactam son hemodializables; por lo tanto, Zavicefta® debe administrarse después de la hemodiálisis el día que se realice.

Posología en pacientes pediátricos < 2 años con depuración de creatinina (CrCL) $\leq$ 50 mL/min/1,73 m²

No hay información suficiente para recomendar una pauta posológica para pacientes pediátricos < 2 años que tienen un CrCL $\leq$ 50 mL/min /1,73 m².

En pacientes con insuficiencia renal, se recomienda la monitorización regular de la depuración de creatinina estimado, ya que, en algunos pacientes, especialmente al principio del curso de su infección, el aclaramiento de creatinina estimado a partir de la creatinina sérica puede cambiar rápidamente.

Hemodiálisis

Tanto la ceftazidima como el avibactam son hemodializables; por tanto, Zavicefta® debe ser administrado después de la hemodiálisis en días de hemodiálisis.

Acta No. 09 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Hemofiltración

No hay datos suficientes para realizar recomendaciones específicas de ajuste de dosis en pacientes sometidos a hemofiltración veno-venosa continua.

Diálisis peritoneal

No hay datos suficientes para realizar recomendaciones específicas de ajuste de dosis en pacientes sometidos a diálisis peritoneal.

Pacientes con insuficiencia hepática

No se considera necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática. Se recomienda un monitoreo clínico cuidadoso para la seguridad y la eficacia.

Pacientes pediátricos

La seguridad y eficacia en pacientes pediátricos < 18 años de edad aún no se ha establecido para NAH/NAV y se basa en la extrapolación.

No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos <3 meses.

Método de administración

Zavicefta® es administrado en adultos por infusión intravenosa durante 2 horas en un volumen de infusión apropiado. En pacientes pediátricos, la duración y el volumen de la infusión pueden ajustarse.

Nuevas precauciones y advertencias:

Reacciones de hipersensibilidad

Como con todos los agentes beta-lactámicos, se han reportado reacciones de hipersensibilidad serias y en ocasiones fatales. En caso de reacciones de hipersensibilidad graves, el tratamiento con Zavicefta) debe ser interrumpido de inmediato y deben iniciarse medidas de emergencia adecuadas.

Antes de comenzar el tratamiento, se debe establecer si el paciente tiene antecedentes de reacciones graves de hipersensibilidad a ceftazidima, a otras cefalosporinas o a cualquier otro tipo de agente betalactámico. Se debe tener precaución si se administra ceftazidima avibactam a pacientes con antecedentes de hipersensibilidad no grave a otros agentes betalactámicos.

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Limitación de los datos clínicos

El uso de ceftazidima avibactam para tratar pacientes adultos con infecciones aeróbicas Gram negativas donde las opciones terapéuticas son limitadas debe ser solo después de consultar con un médico con experiencia adecuada en el tratamiento de enfermedades infecciosas. El uso de ceftazidima avibactam en estas infecciones se basa en extrapolaciones de FC / FD: no se han realizado estudios clínicos.

No se han realizado estudios clínicos en pacientes pediátricos con neumonía nosocomial. La eficacia de ceftazidima/avibactam para el tratamiento de pacientes pediátricos 23 meses de edad con NAH/NAV se extrapola de adultos y se basa en el análisis de la relación farmacocinética-farmacodinámica de ceftazodima / avibactam y en la experiencia pediátrica con ceftazidima sola.

Diarrea asociada a Clostridium difficile

La colitis y la colitis pseudo-membranosa asociadas a agentes antibacterianos han sido reportadas con casi todos los agentes antibacterianos, incluyendo ceftazidima-avibactam, y puede variar en gravedad de leve a potencialmente mortal. Por lo tanto, es importante considerar este diagnóstico en pacientes que presentan diarrea durante o después de la administración de Zavicefta. Se debe considerar la interrupción del tratamiento con Zavicefta y la administración de un tratamiento específico para Clostridium difficile. Los medicamentos que inhiben el peristaltismo no deben ser administrados.

Pacientes con insuficiencia renal

La ceftazidima y el avibactam se eliminan a través de los riñones, por lo que la dosis debe reducirse según el grado de insuficiencia renal. Los pacientes con insuficiencia renal deben ser monitorizados por seguridad y eficacia. Se han notificado ocasionalmente secuelas neurológicas, incluyendo temblor, mioclonía, estatus epiléptico no convulsivo, convulsiones, encefalopatía y coma cuando no se ha reducido la dosis con ceftazidima en pacientes con insuficiencia renal.

El tratamiento concomitante con altas dosis de cefalosporinas y medicamentos nefrotóxicos como aminoglucósidos o diuréticos potentes (por ejemplo, furosemida) puede afectar de manera desfavorable la función renal.

Microorganismos no susceptibles

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



El uso prolongado puede dar como resultado el crecimiento excesivo de microorganismos no susceptibles (por ejemplo, enterococos, hongos), que pueden requerir interrupción del tratamiento u otras medidas apropiadas.

Interferencia no farmacológica

La ceftazidima no interfiere con la prueba enzimática de glucosuria, pero puede producirse una ligera interferencia (falso positivo) con los métodos de reducción de cobre (Benedict, Fehling, Clinitest).

Ceftazidima no interfiere en el ensayo de picrato alcalino para creatinina.

Prueba directa de antiglobulina (prueba DAGT o Coombs) seroconversión y riesgo potencial de anemia hemolítica.

El uso de cefalosporinas puede conllevar al desarrollo de una prueba positiva de antiglobulina directa (DAGT, prueba de Coombs) que puede interferir con la concordancia cruzada de sangre y/o puede causar anemia hemolítica inmune inducida por fármacos.

Mientras que la seroconversión de DAGT en pacientes que recibieron Zavicefta fue frecuente en estudios clínicos, no hubo evidencia de hemólisis en pacientes que desarrollaron una DAGT positiva en el tratamiento. Sin embargo, no puede descartarse la posibilidad que se produzca anemia hemolítica en asociación con el tratamiento con Zavicefta. Los pacientes que tratamiento con Zavicefta deben de ser investigados para esta posibilidad.

Dieta controlada de sodio

Para los pacientes que están en una dieta controlada del sodio, la siguiente información sobre los ingredientes de ceftazidima y avibactam debe ser considerada:

Cada vial contiene aproximadamente 6,37 mmol de sodio por vial. Este valor corresponde a la suma del sodio del avibactam sódico y de los excipientes.

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

3.4.1.6. BRILINTA® 60 mg

Expediente : 20097742
Radicado : 20211035877 / 20211285987
Fecha : 17/12/2021
Interesado : AstraZeneca Colombia S.A.S.

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Composición:

Cada tableta recubierta contiene 60 mg de Ticagrelor

Forma farmacéutica: Tableta Recubierta

Indicaciones: (Del Registro)

Brilinta 60 mg está indicado en la prevención de eventos trombóticos (muerte cardiovascular, infarto al miocardio y accidente cerebrovascular) en pacientes con historia de infarto al miocardio (im ocurrido por lo menos un año antes) y con alto riesgo de desarrollar eventos trombóticos.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Hipersensibilidad al ticagrelor o a alguno de los excipientes. Sangrado patológico activo. Antecedentes de hemorragia intracraneal. Insuficiencia hepática grave.

Advertencias y precauciones:

Riesgo de sangrado

Al igual que sucede con otros antiagregantes plaquetarios, el uso de brilinta® en pacientes con un riesgo de sangrado elevado debe ponderarse frente a los beneficios esperados en materia de prevención de episodios trombóticos. Cuando exista una indicación clínica, brilinta® debe usarse con precaución en los siguientes grupos de pacientes:

" pacientes propensos a sufrir sangrado (por ejemplo por un traumatismo o una intervención quirúrgica recientes, por un sangrado gastrointestinal activo o reciente o debido a insuficiencia hepática moderada). Brilinta® está contraindicado en pacientes con sangrado patológico activo y en aquellos con antecedentes de hemorragia intracraneal o insuficiencia hepática grave.

" pacientes tratados en forma concomitante con medicamentos que pueden aumentar el riesgo de sangrado (por ejemplo, antiinflamatorios no esteroideos [aine], fibrinolíticos y/o anticoagulantes orales en las 24 horas previas a la administración de brilinta®).

La transfusión de plaquetas no revirtió el efecto antiplaquetario de brilinta® en voluntarios sanos y es poco probable que sea de beneficio clínico en pacientes con sangrado. Dado que la coadministración de brilinta® y desmopresina no redujo el tiempo de sangrado de referencia, es improbable que la desmopresina sea eficaz para tratar hemorragias clínicas. El tratamiento con antifibrinolíticos (ácido aminocaproico o ácido tranexámico) y con el factor viia recombinante puede aumentar la hemostasia. Una vez identificada y controlada la causa del sangrado, podrá reanudarse el tratamiento con brilinta®.

Cirugía

" antes de una intervención quirúrgica, el médico debe tomar en cuenta el perfil clínico de cada paciente para determinar el momento idóneo para suspender el tratamiento con brilinta®, así como los beneficios y riesgos de continuar el tratamiento antiplaquetario.

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



" debido a la unión reversible de brilinta®, el restablecimiento de la agregación plaquetaria es más rápido que con el clopidogrel. En el estudio offset, la media de la inhibición de la agregación plaquetaria (iap) conseguida con brilinta® 72 horas después de la administración fue comparable a la observada 120 horas después de la administración del clopidogrel. La desaparición más rápida del efecto podría reducir el riesgo de complicaciones hemorrágicas, por ejemplo en los cuadros en los que es preciso interrumpir temporalmente el tratamiento antiplaquetario debido a una intervención quirúrgica o un traumatismo.

" en los pacientes del estudio plato sometidos a una intervención de revascularización coronaria, brilinta® se asoció con una incidencia de sangrado mayor similar a la observada con el clopidogrel en cada uno de los días posteriores a la suspensión del tratamiento, salvo en el día 1 en el que la incidencia de sangrado mayor fue más alta con brilinta®.

" si se ha programado una cirugía y si no se desea el efecto antiplaquetario, el tratamiento con brilinta® debe suspenderse 5 días antes de la cirugía.

Pacientes con accidente cerebrovascular isquémico previo

Los pacientes con sca y accidente cerebrovascular isquémico previo pueden ser tratados con brilinta® hasta por 12 meses (estudio plato).

En pegasus, no se incluyeron pacientes con historia de im y accidente cerebrovascular isquémico previo.

Por lo tanto, en ausencia de datos se recomienda tener precaución para el tratamiento de más de un año de duración.

Pacientes con insuficiencia hepática moderada

La experiencia existente con brilinta® es limitada en pacientes con insuficiencia hepática moderada; por lo tanto, se recomienda tener precaución en estos pacientes. Brilinta® está contraindicado en los pacientes con insuficiencia hepática grave.

Pacientes con un riesgo elevado de bradiarritmia

Una supervisión del ecg con el monitor de holter ha demostrado una mayor frecuencia de pausas ventriculares generalmente asintomáticas durante el tratamiento con ticagrelor en comparación con clopidogrel. Los eventos bradiarrítmicos han sido reportados en la fase de postcomercialización. En los estudios de fase iii que evaluaron la seguridad y eficacia de brilinta, los eventos bradiarrítmicos se informaron en una frecuencia similar para ticagrelor y comparadores (placebo, clopidogrel y aas). , los pacientes con un riesgo elevado de episodios bradicárdicos (por ejemplo, pacientes sin marcapasos con síndrome de disfunción del nodo sinusal, bloqueo auriculoventricular de grado 2 ó 3 o síncope asociado con bradicardia) han sido excluidos del estudio de desenlace de brilinta®. En consecuencia, dada la experiencia clínica limitada, se recomienda precaución en estos pacientes.

Disnea

Se ha reportado disnea usualmente de intensidad leve a moderada que generalmente se resuelve sin necesidad de discontinuar el tratamiento, en pacientes tratados con brilinta®. Aún no se ha dilucidado el mecanismo subyacente. Si un paciente reporta disnea nueva, prolongada o empeoramiento de la misma, esto debe ser investigado completamente y si no se tolera, el tratamiento con brilinta® debe ser suspendido.

Acta No. 09 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Otros

Dado que en el estudio plato se observó una relación entre la dosis de mantenimiento de asa y la eficacia relativa del ticagrelor con respecto al clopidogrel, no se recomienda coadministrar el ticagrelor con dosis de mantenimiento de asa elevadas (> 300 mg).

Debe evitarse la coadministración de brilinta® con inhibidores potentes de la forma cyp3a4 (por ejemplo, ketoconazol, claritromicina, nefazadona, ritonavir y atazanavir) porque puede aumentar considerablemente la exposición a brilinta®.

Suspensión del tratamiento

Los pacientes que deben suspender el tratamiento con brilinta® corren un mayor riesgo de sufrir eventos cardíacos o accidente cerebrovascular. Debe evitarse la suspensión prematura del tratamiento. Si es preciso interrumpir temporalmente el tratamiento con brilinta® a raíz de una reacción adversa, debe reanudarse a la brevedad posible cuando los beneficios esperados superen los riesgos asociados con la reacción adversa o una vez que se haya resuelto la reacción adversa.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021012478 emitido mediante Acta No. 10 de 2021 numeral 3.4.1.5 SEMNNIMB, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto Profesional Version Doc ID-004729660 V 1.0 allegado mediante radicado No. 20211285987
- Información para Prescribir versión IPP Clave 2-2021 Doc ID-003885881 Versión 6.0 allegado mediante radicado No. 20211285987

Nuevas indicaciones

BRILINTA® 60 mg está indicada para la prevención de eventos trombóticos (muerte cardiovascular, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular) en pacientes con una historia de infarto de miocardio (IM ocurrido por lo menos un año antes) y alto riesgo de desarrollar un evento trombótico.

Nueva dosificación / grupo etario:

En pacientes con una historia de Infarto de Miocardio (IM ocurrido por lo menos un año antes) no se requiere dosis de carga de BRILINTA®, y la dosis recomendada es 60 mg dos veces al día. Se recomienda tratamiento a largo plazo, a menos que esté clínicamente indicado discontinuar la administración de BRILINTA®.

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Los pacientes que estén tomando BRILINTA®, también deben tomar una dosis baja diaria de mantenimiento de ácido acetil salicílico (ASA) de 75-150 mg, a menos que esté específicamente contraindicado.

Los pacientes pueden iniciar tratamiento con BRILINTA® 60 mg dos veces al día, independientemente de su régimen antiplaquetario previo, y sin tener en cuenta si ha transcurrido o no un lapso de tiempo en el tratamiento.

Los pacientes deben discontinuar su terapia antiplaquetaria actual antes de iniciar BRILINTA®, con una dosis baja de ASA en la siguiente dosis programada.

Los pacientes a quienes se les inició tratamiento con BRILINTA® 90 mg dos veces al día en el momento del evento agudo, después de un año pueden continuar el tratamiento con 60 mg dos veces al día sin interrupción.

Dosis omitida

Deben evitarse las interrupciones del tratamiento. El paciente que haya omitido una dosis de BRILINTA® deberá tomar su siguiente dosis a la hora programada.

Suspensión prematura

La suspensión prematura de cualquier tratamiento antiplaquetario, incluido BRILINTA®, podría aumentar el riesgo de muerte de origen cardiovascular, de infarto de miocardio, o accidente cerebrovascular debido a la enfermedad subyacente del paciente.

Cambio de medicamento

En pacientes que tienen un evento de SCA, la dosis de carga de 180 mg debe administrarse tan pronto como sea posible independientemente de cualquier tratamiento antiplaquetario previo.

Los médicos que deseen cambiar a los pacientes, con un evento SCA anterior, a BRILINTA® deben administrar la primera dosis de este fármaco 24 horas después de la última dosis del otro medicamento antiplaquetario.

Administración

Los comprimidos BRILINTA® para administración oral pueden tomarse con o sin alimentos.

Para pacientes que estén incapacitados para deglutir la(s) tableta(s) entera, las tabletas de BRILINTA® se pueden triturar para convertirlas en un polvo fino y mezclarlas en medio vaso de agua y beberlas inmediatamente. El vaso se debe enjuagar con medio vaso adicional de

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



agua y beber el contenido. La mezcla también se puede administrar a través de una sonda nasogástrica (CH8 o mayor). Es importante purgar la sonda nasogástrica con agua después de administrar la mezcla.

Poblaciones especiales

Pacientes pediátricos:

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de BRILINTA® en pacientes menores de 18 años.

Pacientes de edad avanzada:

No es necesario ajustar la dosis.

Pacientes con insuficiencia renal:

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

Pacientes con insuficiencia hepática:

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve. BRILINTA® no se ha investigado en pacientes con insuficiencia hepática grave y la información sobre el tratamiento de pacientes con daño hepático moderado es limitada.

Nuevas precauciones y advertencias:

- Riesgo de sangrado

Al igual que sucede con otros antiagregantes plaquetarios, el uso de BRILINTA® en pacientes con un riesgo de sangrado elevado debe ponderarse frente a los beneficios esperados en materia de prevención de episodios trombóticos. Cuando exista una indicación clínica, BRILINTA® debe usarse con precaución en los siguientes grupos de pacientes:

- Pacientes propensos a sufrir sangrado (por ejemplo, por un traumatismo o una intervención quirúrgica recientes, por un sangrado gastrointestinal activo o reciente o debido a insuficiencia hepática moderada) o quienes tienen un mayor riesgo de trauma. BRILINTA® está contraindicado en pacientes con sangrado patológico activo y en aquellos con antecedentes de hemorragia intracraneal o insuficiencia hepática grave.
- Pacientes tratados en forma concomitante con medicamentos que pueden aumentar el riesgo de sangrado (por ejemplo, antiinflamatorios no esteroideos [AINE], fibrinolíticos y/o anticoagulantes orales en las 24 horas previas a la administración de BRILINTA®).

Acta No. 09 de 2022 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La transfusión de plaquetas no revirtió el efecto antiplaquetario de BRILINTA® en voluntarios sanos y es poco probable que sea de beneficio clínico en pacientes con sangrado.

Dado que la coadministración de BRILINTA® y desmopresina no redujo el tiempo de sangrado de referencia, es improbable que la desmopresina sea eficaz para tratar hemorragias clínicas.

El tratamiento con antifibrinolíticos (ácido aminocaproico o ácido tranexámico) y con el factor VIIa recombinante puede aumentar la hemostasia. Una vez identificada y controlada la causa del sangrado, podrá reanudarse el tratamiento con BRILINTA®.

Cirugía

- Antes de una intervención quirúrgica, el médico debe tomar en cuenta el perfil clínico de cada paciente para determinar el momento idóneo para suspender el tratamiento con BRILINTA®, así como los beneficios y riesgos de continuar el tratamiento antiplaquetario.
- Debido a la unión reversible de BRILINTA®, el restablecimiento de la agregación plaquetaria es más rápido que con el clopidogrel. En el estudio OFFSET, la media de la inhibición de la agregación plaquetaria (IAP) conseguida con BRILINTA® 72 horas después de la administración fue comparable a la observada 120 horas después de la administración del clopidogrel. La desaparición más rápida del efecto podría reducir el riesgo de complicaciones hemorrágicas, por ejemplo, en los cuadros en los que es preciso interrumpir temporalmente el tratamiento antiplaquetario debido a una intervención quirúrgica o un traumatismo.
- En los pacientes del estudio PLATO sometidos a una intervención de revascularización coronaria, BRILINTA® se asoció con una incidencia de sangrado mayor similar a la observada con el clopidogrel en cada uno de los días posteriores a la suspensión del tratamiento, salvo en el Día 1 en el que la incidencia de sangrado mayor fue más alta con BRILINTA®.
- Si se ha programado una cirugía y si no se desea el efecto antiplaquetario, el tratamiento con BRILINTA® debe suspenderse 5 días antes de la cirugía.

Pacientes con accidente cerebrovascular isquémico previo

Los pacientes con SCA y accidente cerebrovascular isquémico previo pueden ser tratados con BRILINTA® hasta por 12 meses (Estudio PLATO).

En PEGASUS, no se incluyeron pacientes con historia de IM y accidente cerebrovascular isquémico previo.

Por lo tanto, en ausencia de datos se recomienda tener precaución para el tratamiento de más de un año de duración.

Acta No. 09 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Pacientes con insuficiencia hepática moderada

La experiencia existente con BRILINTA® es limitada en pacientes con insuficiencia hepática moderada; por lo tanto, se recomienda tener precaución en estos pacientes. BRILINTA® está contraindicado en los pacientes con insuficiencia hepática grave

Bradiarritmia

Una supervisión del ECG con el monitor de Holter ha demostrado una mayor frecuencia de pausas ventriculares generalmente asintomáticas durante el tratamiento con ticagrelor en comparación con clopidogrel. En los estudios de fase III que evaluaron la seguridad y eficacia de BRILINTA, los eventos bradiarrítmicos se informaron en una frecuencia similar para ticagrelor y comparadores (placebo, clopidogrel y AAS). Los pacientes con un riesgo elevado de episodios bradicárdicos (por ejemplo, pacientes sin marcapasos con síndrome de disfunción del nodo sinusal, bloqueo auriculoventricular (AV) de grado 2 ó 3 o síncope asociado con bradicardia) han sido excluidos del estudio de desenlace de BRILINTA®. En consecuencia, dada la experiencia clínica limitada, se recomienda precaución en estos pacientes.

Durante el periodo post-comercialización se han notificado acontecimientos bradiarrítmicos y bloqueos AV en pacientes en tratamiento con BRILINTA, principalmente en pacientes con SCA, donde la isquemia cardíaca y los fármacos concomitantes que reducen la frecuencia cardíaca o afectan a la conducción cardíaca son potenciales factores de confusión. El estado clínico del paciente y la medicación concomitante deben evaluarse como posibles causas antes de ajustar el tratamiento.

Disnea

Se ha reportado disnea usualmente de intensidad leve a moderada que generalmente se resuelve sin necesidad de discontinuar el tratamiento, en pacientes tratados con BRILINTA®. Aún no se ha dilucidado el mecanismo subyacente. Si un paciente reporta disnea nueva, prolongada o empeoramiento de la misma, esto debe ser investigado completamente y si no se tolera, el tratamiento con BRILINTA® debe ser suspendido.

Apnea central del sueño

Se ha notificado apnea central del sueño, incluida la respiración de Cheyne-Stokes en el entorno posterior a la comercialización en pacientes que toman BRILINTA. Si se sospecha apnea central del sueño, se puede considerar una evaluación clínica adicional.

- Púrpura trombocitopénica trombótica (PTT)

Acta No. 09 de 2022 SEMNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Púrpura trombocitopénica trombótica se ha informado muy pocas veces con el uso de BRILINTA. La PTT es una condición grave y requiere tratamiento inmediato.

Interferencia con pruebas de laboratorio.

Pruebas de función plaquetaria para diagnosticar la trombocitopenia inducida por heparina (TIH).

Se informaron resultados falsos negativos en la prueba de función plaquetaria para trombocitopenia inducida por heparina (TIH) en pacientes a los que se administró ticagrelor.

Esto se relaciona con la inhibición del receptor P2Y₁₂ en donantes sanos de plaquetas en la prueba con ticagrelor en suero/plasma de pacientes. Se requiere información sobre el tratamiento concomitante con ticagrelor para la interpretación de las pruebas de función plaquetaria TIH.

Antes de considerar la interrupción de ticagrelor, se debe evaluar el beneficio y el riesgo de continuar el tratamiento, teniendo en cuenta tanto el estado protrombótico de TIH como el aumento del riesgo de sangrado con anticoagulante concomitante y tratamiento con ticagrelor.

Otros

Dado que en el Estudio PLATO se observó una relación entre la dosis de mantenimiento de ASA y la eficacia relativa del ticagrelor con respecto al clopidogrel, no se recomienda coadministrar el ticagrelor con dosis de mantenimiento de ASA elevadas (> 300 mg).

Debe evitarse la coadministración de BRILINTA® con inhibidores potentes de la forma CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol, claritromicina, nefazadona, ritonavir y atazanavir) porque puede aumentar considerablemente la exposición a BRILINTA®.

Suspensión del tratamiento

Los pacientes que deben suspender el tratamiento con BRILINTA® corren un mayor riesgo de sufrir eventos cardíacos o accidente cerebrovascular. Debe evitarse la suspensión prematura del tratamiento. Si es preciso interrumpir temporalmente el tratamiento con BRILINTA® a raíz de una reacción adversa, debe reanudarse a la brevedad posible cuando los beneficios esperados superen los riesgos asociados con la reacción adversa o una vez que se haya resuelto la reacción adversa.

Nuevas reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



El perfil de seguridad de BRILINTA ha sido evaluado en un amplio programa de desarrollo donde más de 58.000 pacientes y voluntarios sanos han recibido ticagrelor. A continuación, se presentan los datos sobre las reacciones adversas a medicamentos identificadas en estudios clínicos o de la experiencia post-comercialización con ticagrelor, incluyendo información de estudios clínicos específicos de las indicaciones aprobadas (PLATO, PEGASUS y THALES).

En PLATO, los pacientes tratados con BRILINTA tuvieron una mayor incidencia de interrupción del medicamento en estudio debido a eventos adversos que los pacientes con clopidogrel (7,4% para ticagrelor 90 mg dos veces al día frente al 5,4% para clopidogrel 75 mg una vez al día).

En PEGASUS, los pacientes con BRILINTA presentaron una mayor incidencia de interrupción del medicamento de estudio debido a eventos adversos en comparación con el tratamiento ASA solo (16,1% para ticagrelor 60 mg dos veces al día con ASA frente al 8,5% para el tratamiento con ASA solo).

En THALES, los pacientes en BRILINTA en combinación con ASA tuvieron una mayor incidencia de interrupción del medicamento del estudio debido a eventos adversos en comparación con el tratamiento ASA solo (9,7% para ticagrelor 90 mg dos veces al día en combinación con ASA frente al 7,6% para el tratamiento con ASA solo).

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en pacientes tratados con ticagrelor fueron sangrado y disnea.

Lista tabulada de reacciones adversas al medicamento

Las reacciones adversas observadas en los estudios clínicos con BRILINTA® se enumeran según la terminología MedDRA, por el sistema de clasificación de órganos [System Organ Class (SOC)] y el tipo de frecuencia determinada por los estudios PEGASUS y PLATO en la tabla 1. Dentro de cada categoría de sistema de clasificación de órganos y frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad. Las frecuencias se clasifican de acuerdo con las siguientes convenciones: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a menor $1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a menor $1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a menor $1/1.000$), muy raras (menor $1/10.000$) y no conocida (no se pueden estimar a partir de los datos disponibles).

Tabla 1 – Reacciones adversas al medicamento observadas en los estudios clínicos



**MINISTERIO DE SALUD Y
PROTECCIÓN SOCIAL**

Clasificación de sistema orgánico	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
<i>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)</i>			Sangrado de tumores ^b
<i>Trastornos sanguíneos y del sistema linfático</i>	Trastornos sanguíneos, sangrado ^c		
<i>Trastornos del metabolismo y nutrición</i>	Hiperuricemia ^a	Gota	
<i>Trastornos psiquiátricos</i>			Confusión
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>		Mareo Síncope	Hemorragia intracraneal ^l
<i>Trastornos oftalmológicos</i>			Hemorragia ocular ^d
<i>Trastornos del oído y laberinto</i>		Vértigo	Hemorragia del oído
<i>Trastornos vasculares</i>		Hipotensión	
<i>Trastornos respiratorios,</i>	Disnea	Sangrados del sistema respiratorio ^e	

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Clasificación de sistema orgánico	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
<i>torácicos y mediastinales</i>			
<i>Trastornos gastrointestinales</i>		Hemorragia gastrointestinal ^f , Diarrea, Náuseas	Hemorragia retroperitoneal
<i>Trastornos de la piel y tejido subcutáneo</i>		Sangrado subcutáneo o dérmico ^g , Prurito	
<i>Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conectivo y hueso</i>			Sangrado muscular ^h
<i>Trastornos renales y urinarios</i>		Sangrado del tracto urinario ⁱ	
<i>Trastornos del sistema reproductivo y del seno</i>			Sangrado del sistema reproductivo ^j
<i>Investigaciones</i>		Creatinina sérica aumentada ^a	
<i>Lesiones, intoxicación y complicaciones de procedimientos</i>		Hemorragia post-procedimiento, sangrados traumáticos ^k	

^a Frecuencias derivadas de observaciones de laboratorio (ácido úrico hasta > ULN desde el nivel basal, por debajo ó dentro del rango de referencia. Incrementos de la creatinina >50% desde el nivel basal) y frecuencia no cruda de reporte de eventos adversos).

^b por ej. sangrado por cáncer vesical, cáncer gástrico, cáncer de colon.

^c por ej. tendencia aumentada a equimosis, hematoma espontáneo, diátesis hemorrágica.

^d por ej. hemorragia conjuntival, retiniana, intraocular.

^e por ej. epistaxis, hemoptisis.

^f por ej. hemorragia gingival, hemorragia rectal, hemorragia de úlcera gástrica.

^g por ej. equimosis, hemorragia cutánea, petequias.

^h por ej. hemartrosis, hemorragia muscular.

ⁱ por ej. hematuria, cistitis hemorrágica.

^j por ej. hemorragia vaginal, hematospermia, hemorragia postmenopáusica.

^k por ej. contusión, hematoma traumático, hemorragia traumática.

^l i.e. hemorragia intracraneal espontánea, relacionada con un procedimiento o por trauma.

Experiencia post-comercialización

Acta No. 09 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – Invima

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

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

www.invima.gov.co





Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas durante el uso posterior a la aprobación de BRILINTA®.

Debido a que estas reacciones son voluntariamente reportadas a partir de una población de tamaño desconocido, no siempre es posible estimar de forma exacta su frecuencia.

- Trastornos sanguíneos: púrpura trombocitopénica trombótica
- Trastornos cardíacos: bradiarritmia, bloqueo AV
- Trastornos del sistema inmunológico: Reacciones de hipersensibilidad incluyendo angioedema
- Trastornos del sistema nervioso: Apnea central del sueño incluyendo respiración de Cheyne-Stokes
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Erupción (rash).

Descripción de reacciones adversas al medicamento selectas

Hallazgos de sangrado en el PLATO

La Tabla 2 muestra una presentación general de las reacciones hemorrágicas notificadas durante el Estudio PLATO.

Tabla 2 – Análisis de eventos globales de sangrado, estimado de Kaplan-Meier de las tasas de sangrado según tratamiento a los 12 meses (PLATO)



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Puntos finales de seguridad	BRILINTA 90 mg Dos veces al día N=9235		Clopidogrel 75 mg Una vez al día N=9186	valor <i>p</i>
	KM%	Índice de riesgo (IC 95%)	KM%	
PLATO- Categorías de sangrado				
Variable principal de seguridad		1.04		
Sangrado total mayor definido por PLATO	11.6	(0.95, 1.13)	11.2	0.4336
Variables secundarias		1.03		
PLATO sangrado fatal o que pone en peligro la vida	5.8	(0.90, 1.16)	5.8	0.6988
PLATO sangrado total mayor o menor	16.1	1.11 (1.03, 1.20)	14.6	0.0084
PLATO sangrado mayor no asociado con una intervención de revascularización coronaria	4.5	1.19 (1.02, 1.38)	3.8	0.0264
PLATO sangrado mayor no relacionado con algún procedimiento	3.1	1.31 (1.08, 1.60)	2.3	0.0058
PLATO sangrado mayor o menor no relacionado con algún procedimiento	5.9	1.39 (1.21, 1.60)	4.3	<0.0001
Categorías de sangrado según la escala TIMI				
Sangrado mayor TIMI	7.9	1.03 (0.93, 1.15)	7.7	0.5669
Sangrado mayor o menor TIMI	11.4	1.05 (0.96, 1.15)	10.9	0.3272

Definiciones de categoría de sangrado:

PLATO Sangrado Mayor fatal o que pone en peligro la vida: sangrado fatal O cualquier sangrado intracraneal, O intrapericárdico con taponamiento cardíaco, O con shock hipovolémico o hipotensión severa que requiera presores/inotrópicos o cirugía, O clínicamente aparente con reducción >50 g/L en la hemoglobina O ≥4 unidades de glóbulos rojos transfundidos,

PLATO Otro sangrado Mayor : Significativamente incapacitante, O clínicamente aparente con reducción de 30-50 g/L en la hemoglobina, O transfusión de 2-3 unidades de glóbulos rojos.

PLATO sangrado Menor : Requiere intervención médica para detener o tratar la hemorragia.

Sangrado mayor TIMI: sangrado fatal, O cualquier sangrado intracraneal, O signos clínicamente evidentes de hemorragia asociada con una caída en la hemoglobina (Hgb) ≥ 50g/L, o cuando la Hgb no está disponible, un descenso de 15% en el hematocrito (Hct).

Sangrado Menor TIMI: Clínicamente aparente con disminución de 30-50 g/L en la hemoglobina.

En el Estudio PLATO no hubo una diferencia significativa entre BRILINTA® y el clopidogrel en cuanto al tiempo hasta el primer evento de la categoría “Sangrado total mayor” según la definición del estudio PLATO. En el estudio se notificaron pocos eventos de sangrados

Acta No. 09 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121
www.invima.gov.co





fatales: 20 (0.2%) con BRILINTA® 90 mg dos veces al día y 23 (0.3%) con el clopidogrel 75 mg una vez al día. Tras incluir los sangrados menores, la incidencia de sangrado mayor y menor combinados según la definición del estudio PLATO fue significativamente mayor con BRILINTA® que con el clopidogrel. No se observó una diferencia significativa entre BRILINTA® y el clopidogrel en lo que se refiere a la incidencia total de eventos de sangrado según la escala TIMI.

- Sangrado relacionado con una intervención de revascularización coronaria: En el estudio PLATO, 42% de los 1584 pacientes (12% de la cohorte) que fueron sometidos a cirugía de CABG tuvieron un sangrado mayor fatal o que pone en peligro la vida, definida por el PLATO, sin diferencia entre los grupos de tratamiento. Ocurrió sangrado fatal a causa de la CABG en 6 pacientes en cada grupo de tratamiento.
- Sangrado no relacionado con una intervención de revascularización coronaria y sin relación con el procedimiento: BRILINTA® y Clopidogrel no difirieron en cuanto a sangrado mayor fatal o que pone en peligro la vida no relacionado con una intervención de revascularización coronaria según la definición del estudio PLATO, pero el “sangrado mayor total” según la definición del estudio PLATO, el “sangrado mayor según la escala TIMI” y el “sangrado mayor + menor según la escala TIMI” fueron más frecuentes con ticagrelor.

De modo similar, al retirar todo sangrado relacionado con el procedimiento, ocurrió más sangrado con ticagrelor que con clopidogrel (Tabla 2). La discontinuación del tratamiento debido a sangrado no relacionado con el procedimiento fue más frecuente con ticagrelor (2.9%) que con clopidogrel (1.2%; $p < 0.001$).

La edad, el sexo, el peso, la raza, la región geográfica, condiciones concurrentes, tratamiento concomitante y los antecedentes médicos, incluyendo un accidente cerebrovascular o ataque isquémico transitorio previo, no predijeron ni el sangrado global o sangrado mayor definido por el PLATO no relacionado con el procedimiento. De este modo, no se identificó ningún grupo particular con un riesgo de presentar alguna de las categorías de sangrado.

- Sangrado intracraneal: Se produjeron más sangrados intracraneales no relacionados con el procedimiento con ticagrelor ($n=27$ sangrados en 26 pacientes, 0.3%) que con clopidogrel ($n=14$ sangrados, 0.2%), de los cuales 11 con ticagrelor y 1 con clopidogrel fueron fatales. No hubo diferencia en los sangrados globales fatales. El porcentaje de sangrado intracraneal fue bajo en ambos grupos de tratamiento, teniendo en cuenta la significativa comorbilidad y factores de riesgo cardiovasculares de la población en estudio.

Hallazgos de sangrado en el PEGASUS

Acta No. 09 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En la Tabla 3 se muestra el resultado global de eventos de sangrado en el Estudio PEGASUS.

Tabla 3 – Análisis de eventos globales de sangrado, estimado de Kaplan-Meier de las tasas de sangrado según tratamiento a los 36 meses (PEGASUS)

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

	BRILINTA® 60 mg dos veces al día con ASA N=6958		ASA solo N=6996	
Puntos finales de seguridad	KM%	Índice de riesgo (IC 95%)	KM%	Valor <i>p</i>
Categorías de sangrado definidas por el TIMI				
TIMI Mayor	2.3	2.32 (1.68, 3.21)	1.1	<0.0001
Fatal	0.3	1.00 (0.44, 2.27)	0.3	1.0000
HIC	0.6	1.33 (0.77, 2.31)	0.5	0.3130
Otros TIMI Mayor	1.6	3.61 (2.31, 5.65)	0.5	<0.0001
TIMI Mayor o Menor	3.4	2.54 (1.93, 3.35)	1.4	<0.0001
TIMI Mayor o Menor o que requirió atención médica	16.6	2.64 (2.35, 2.97)	7.0	<0.0001
Categorías de sangrado definidas por PLATO				
Mayor PLATO	3.5	2.57 (1.95, 3.37)	1.4	<0.0001
Fatal/Que pone en peligro la vida	2.4	2.38 (1.73, 3.26)	1.1	<0.0001
Otros PLATO mayor	1.1	3.37 (1.95, 5.83)	0.3	<0.0001

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

PLATO Mayor o Menor	15.2	2.71 (2.40, 3.08)	6.2	<0.0001
---------------------	------	----------------------	-----	---------

Definiciones de categoría de sangrado:

TIMI Mayor : Sangrado fatal, O cualquier sangrado intracraneal, O signos clínicamente evidentes de hemorragia asociada con una caída en la hemoglobina (Hgb) ≥ 50 g/L, o cuando la Hgb no está disponible, un descenso de 15% en el hematocrito (Hct).

Fatal: Un evento de sangrado que condujo directamente a la muerte en el término de 7 días.

HIC: Hemorragia intracraneal.

Otro TIMI Mayor : Sangrado Mayor TIMI no HIC no fatal.

TIMI menor: Clínicamente aparente con disminución de 30-50 g/L en la hemoglobina.

TIMI que requirió atención médica: Requirió intervención, O condujo a hospitalización, O suscitó evaluación rápida.

PLATO Mayor fatal/que pone en peligro la vida: Sangrado fatal O cualquier sangrado intracraneal, O intrapericárdico con taponamiento cardíaco, O con shock hipovolémico o hipotensión severa que requiera presores/inotrópicos o cirugía, O clínicamente aparente con reducción >50 g/L en la hemoglobina o ≥ 3 unidades de glóbulos rojos transfundidos, O transfusión de ≥ 4 unidades de glóbulos rojos.

Otro PLATO Mayor : Significativamente incapacitante, O clínicamente aparente con reducción de 30-50 g/L en la hemoglobina, O transfusión de 2-3 unidades de glóbulos rojos.

PLATO Menor : Requiere intervención médica para detener o tratar el sangrado.

En PEGASUS, el sangrado Mayor TIMI con BRILINTA® 60 mg dos veces al día fue mayor que con ASA solo. No se observó aumento del sangrado en cuanto a sangrado fatal, y solo se encontró un incremento menor en las hemorragias intracraneales, en comparación con el tratamiento con solo ASA. Se produjeron pocos eventos de sangrado fatal en el estudio, 11 (0.3%) con BRILINTA® 60 mg y 12 (0.3%) con tratamiento con solo ASA. El riesgo aumentado observado de sangrado Mayor TIMI con BRILINTA® 60 mg se debió principalmente a una frecuencia más alta de Otro sangrado Mayor TIMI determinado por eventos en el SOC gastrointestinal.

Se observaron patrones de sangrado aumentados similares a sangrado Mayor TIMI para las categorías de sangrado Mayor o Menor TIMI y Mayor definido por PLATO y Mayor o Menor definido por PLATO (véase Tabla 3). La discontinuación del tratamiento fue más frecuente con BRILINTA® 60 mg comparado con tratamiento con ASA solo (6.2% y 1.5%, respectivamente). La mayoría de estos sangrados fueron de menor severidad (clasificados como TIMI que requirió atención médica), por ej. epistaxis, equimosis y hematomas.

El perfil de sangrado con BRILINTA® 60 mg fue consistente a través de múltiples subgrupos predefinidos (por ej. según edad, género, peso, raza, región geográfica, condiciones concurrentes, terapia concomitante e historia médica) para sangrado Mayor TIMI, Mayor o Menor TIMI, y eventos de sangrado Mayor definidos por PLATO.

- Sangrado intracraneal: Se reportaron HICs espontáneas a tasas similares para BRILINTA® 60 mg y tratamiento con ASA solo (n=13, 0.2% en ambos grupos de tratamiento). Las HICs traumáticas y como resultado de procedimientos mostraron un incremento menor con el tratamiento con BRILINTA® 60 mg (n=15, 0.2%) comparado con ASA solo (n=10, 0.1%). Se produjeron 6 HICs fatales con BRILINTA® 60 mg y 5 HICs fatales con tratamiento con ASA solo. La incidencia de

Acta No. 09 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



sangrado intracraneal fue baja en ambos grupos de tratamiento dada la morbilidad significativa y factores de riesgo cardiovascular de la población en estudio.

Hallazgos de sangrado en THALES

El resultado general de los eventos hemorrágicos en el estudio THALES se muestra en la Tabla 4.

Tabla 4 Análisis de eventos hemorrágicos, estimación de Kaplan-Meier de tasas de sangrado por tratamiento a los 30 días (THALES)^a

	BRILINTA 90 mg dos veces al día con ASA N=5523			ASA solo N=5493		
Desenlaces de seguridad	Pacientes con eventos	KM%	Hazard Ratio (95% CI)	Pacientes con eventos	KM%	Valor p
GUSTO-categorías de sangrado definidas						
GUSTO Severo	28 (0.5%)	0.5%	3.99 (1.74, 9.14)	7 (0.1%)	0.1%	0.001
GUSTO Severo o Moderado	36 (0.7%)	0.6%	3.27 (1.67, 6.43)	11 (0.2%)	0.2%	<.001

GUSTO severo: cualquiera de las siguientes: hemorragia fatal, hemorragia intracraneal (excluyendo las transformaciones hemorrágicas asintomáticas de los infartos isquémicos cerebrales y excluyendo las microhemorragias <10 mm evidentes sólo en imágenes por resonancia magnética gradiente-eco), sangrado que causó compromiso hemodinámico que requirió (por ejemplo, presión arterial sistólica <90 mm Hg que requirió reemplazo de sangre o líquido, o apoyo vasopresor/inotrópico, o intervención quirúrgica).

GUSTO Moderado: Sangrado que requiere transfusión de sangre entera o glóbulos rojos envasados sin compromiso hemodinámico (como se define anteriormente).

^a Conjunto completo de análisis — análisis de intención de tratar: incluyó a todos los pacientes aleatorizados independientemente de su adhesión al protocolo y la participación continuada en el estudio.

En THALES, la tasa de sangrado severo según la categoría de GUSTO para BRILINTA 90 mg dos veces al día en combinación con ASA fue mayor que para ASA sola. Se observó un patrón de sangrado similar para la categoría de sangrado GUSTO Severo o Moderado (ver Tabla 4). Debido al bajo número de eventos hemorrágicos graves GUSTO, no se puede sacar ninguna conclusión sobre el riesgo de sangrado en los subgrupos. La interrupción del tratamiento por hemorragia fue más frecuente con BRILINTA 90 mg con ASA en comparación con la terapia ASA sola (2,9% y 0,6%, respectivamente).

Hemorragia intracraneal y hemorragia fatal: En total, hubo 21 hemorragias intracraneales (ICHs) (19 espontáneas, 1 traumáticas, 1 procedimiento) para BRILINTA 90 mg con ASA y 6 ICHs (3 espontáneos, 2 traumáticos, 1 procedimiento) para ASA sola. Se produjeron hemorragias mortales en 11 pacientes (10 ICHs mortales, 1 hemorragia gastrointestinal fatal) para BRILINTA 90 mg con ASA y en 2 pacientes (2 ICHs mortales) para ASA sola.

Disnea



En el estudio PLATO, reacciones adversas de disnea fueron reportadas en 13.8% de los pacientes del grupo del ticagrelor 90 mg dos veces al día y en 7.8% de los pacientes del grupo del clopidogrel 75 mg una vez al día. La mayoría de las RA reportadas de disnea fueron de intensidad leve a moderada y a menudo se resolvieron sin la necesidad de interrumpir el tratamiento. La disnea se observó generalmente durante la fase inicial del tratamiento, y el 87% de los pacientes que presentaron disnea sufrieron un solo episodio. Reacciones adversas serias de disnea se presentaron en 0.7% del grupo tomando ticagrelor y 0.4% del grupo tomando clopidogrel. Los pacientes que presentaron disnea tendieron a ser de edad más avanzada y a padecer con mayor frecuencia disnea, ICC, EPOC o asma antes del estudio. Los resultados del estudio PLATO no indican que la mayor frecuencia con BRILINTA® se deba a la aparición o al empeoramiento de una cardiopatía o neumopatía. No hubo indicación alguna de que BRILINTA® afectara la función pulmonar.

En PEGASUS, se reportó disnea en el 14.2% de pacientes que estaban tomando BRILINTA® 60 mg dos veces al día y en el 5.5% de pacientes tratados con ASA solo. Al igual que el PLATO, la mayor parte de la disnea reportada fue de intensidad leve a moderada.

En THALES, la disnea condujo a la interrupción del estudio del fármaco en el 1,0% y 0,2% de los pacientes que tomaron BRILINTA 90 mg en combinación con ASA vs. sólo ASA, respectivamente.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 10 de 2021, numeral 3.4.1.5., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información:

- **Modificación de indicaciones**
- **Modificación de dosificación / grupo etario**
- **Modificación de precauciones o advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**

Nuevas indicaciones

BRILINTA® 60 mg está indicada para la prevención de eventos trombóticos (muerte cardiovascular, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular) en pacientes con una historia de infarto de miocardio (IM ocurrido por lo menos un año antes) y alto riesgo de desarrollar un evento trombótico.

Nueva dosificación / grupo etario:

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En pacientes con una historia de Infarto de Miocardio (IM ocurrido por lo menos un año antes) no se requiere dosis de carga de BRILINTA®, y la dosis recomendada es 60 mg dos veces al día. Se recomienda tratamiento a largo plazo, a menos que esté clínicamente indicado discontinuar la administración de BRILINTA®.

Los pacientes que estén tomando BRILINTA®, también deben tomar una dosis baja diaria de mantenimiento de ácido acetil salicílico (ASA) de 75-150 mg, a menos que esté específicamente contraindicado.

Los pacientes pueden iniciar tratamiento con BRILINTA® 60 mg dos veces al día, independientemente de su régimen antiplaquetario previo, y sin tener en cuenta si ha transcurrido o no un lapso de tiempo en el tratamiento.

Los pacientes deben discontinuar su terapia antiplaquetaria actual antes de iniciar BRILINTA®, con una dosis baja de ASA en la siguiente dosis programada.

Los pacientes a quienes se les inició tratamiento con BRILINTA® 90 mg dos veces al día en el momento del evento agudo, después de un año pueden continuar el tratamiento con 60 mg dos veces al día sin interrupción.

Dosis omitida

Deben evitarse las interrupciones del tratamiento. El paciente que haya omitido una dosis de BRILINTA® deberá tomar su siguiente dosis a la hora programada.

Suspensión prematura

La suspensión prematura de cualquier tratamiento antiplaquetario, incluido BRILINTA®, podría aumentar el riesgo de muerte de origen cardiovascular, de infarto de miocardio, o accidente cerebrovascular debido a la enfermedad subyacente del paciente.

Cambio de medicamento

En pacientes que tienen un evento de SCA, la dosis de carga de 180 mg debe administrarse tan pronto como sea posible independientemente de cualquier tratamiento antiplaquetario previo.

Los médicos que deseen cambiar a los pacientes, con un evento SCA anterior, a BRILINTA® deben administrar la primera dosis de este fármaco 24 horas después de la última dosis del otro medicamento antiplaquetario.

Administración

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Los comprimidos BRILINTA® para administración oral pueden tomarse con o sin alimentos.

Para pacientes que estén incapacitados para deglutir la(s) tableta(s) entera, las tabletas de BRILINTA® se pueden triturar para convertirlas en un polvo fino y mezclarlas en medio vaso de agua y beberlas inmediatamente. El vaso se debe enjuagar con medio vaso adicional de agua y beber el contenido. La mezcla también se puede administrar a través de una sonda nasogástrica (CH8 o mayor). Es importante purgar la sonda nasogástrica con agua después de administrar la mezcla.

Poblaciones especiales

Pacientes pediátricos:

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de BRILINTA® en pacientes menores de 18 años.

Pacientes de edad avanzada:

No es necesario ajustar la dosis.

Pacientes con insuficiencia renal:

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

Pacientes con insuficiencia hepática:

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve. BRILINTA® no se ha investigado en pacientes con insuficiencia hepática grave y la información sobre el tratamiento de pacientes con daño hepático moderado es limitada.

Nuevas precauciones y advertencias:

- Riesgo de sangrado

Al igual que sucede con otros antiagregantes plaquetarios, el uso de BRILINTA® en pacientes con un riesgo de sangrado elevado debe ponderarse frente a los beneficios esperados en materia de prevención de episodios trombóticos. Cuando exista una indicación clínica, BRILINTA® debe usarse con precaución en los siguientes grupos de pacientes:

- **Pacientes propensos a sufrir sangrado (por ejemplo, por un traumatismo o una intervención quirúrgica recientes, por un sangrado gastrointestinal activo o reciente o debido a insuficiencia hepática moderada) o quienes tienen un mayor riesgo de trauma. BRILINTA® está contraindicado en pacientes con**

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



sangrado patológico activo y en aquellos con antecedentes de hemorragia intracraneal o insuficiencia hepática grave.

- Pacientes tratados en forma concomitante con medicamentos que pueden aumentar el riesgo de sangrado (por ejemplo, antiinflamatorios no esteroideos [AINE], fibrinolíticos y/o anticoagulantes orales en las 24 horas previas a la administración de BRILINTA®).

La transfusión de plaquetas no revirtió el efecto antiplaquetario de BRILINTA® en voluntarios sanos y es poco probable que sea de beneficio clínico en pacientes con sangrado.

Dado que la coadministración de BRILINTA® y desmopresina no redujo el tiempo de sangrado de referencia, es improbable que la desmopresina sea eficaz para tratar hemorragias clínicas.

El tratamiento con antifibrinolíticos (ácido aminocaproico o ácido tranexámico) y con el factor VIIa recombinante puede aumentar la hemostasia. Una vez identificada y controlada la causa del sangrado, podrá reanudarse el tratamiento con BRILINTA®.

Cirugía

- Antes de una intervención quirúrgica, el médico debe tomar en cuenta el perfil clínico de cada paciente para determinar el momento idóneo para suspender el tratamiento con BRILINTA®, así como los beneficios y riesgos de continuar el tratamiento antiplaquetario.
- Debido a la unión reversible de BRILINTA®, el restablecimiento de la agregación plaquetaria es más rápido que con el clopidogrel. En el estudio OFFSET, la media de la inhibición de la agregación plaquetaria (IAP) conseguida con BRILINTA® 72 horas después de la administración fue comparable a la observada 120 horas después de la administración del clopidogrel. La desaparición más rápida del efecto podría reducir el riesgo de complicaciones hemorrágicas, por ejemplo, en los cuadros en los que es preciso interrumpir temporalmente el tratamiento antiplaquetario debido a una intervención quirúrgica o un traumatismo.
- En los pacientes del estudio PLATO sometidos a una intervención de revascularización coronaria, BRILINTA® se asoció con una incidencia de sangrado mayor similar a la observada con el clopidogrel en cada uno de los días posteriores a la suspensión del tratamiento, salvo en el Día 1 en el que la incidencia de sangrado mayor fue más alta con BRILINTA®.
- Si se ha programado una cirugía y si no se desea el efecto antiplaquetario, el tratamiento con BRILINTA® debe suspenderse 5 días antes de la cirugía.

Pacientes con accidente cerebrovascular isquémico previo

Acta No. 09 de 2022 SEMNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Los pacientes con SCA y accidente cerebrovascular isquémico previo pueden ser tratados con BRILINTA® hasta por 12 meses (Estudio PLATO).

En PEGASUS, no se incluyeron pacientes con historia de IM y accidente cerebrovascular isquémico previo.

Por lo tanto, en ausencia de datos se recomienda tener precaución para el tratamiento de más de un año de duración.

Pacientes con insuficiencia hepática moderada

La experiencia existente con BRILINTA® es limitada en pacientes con insuficiencia hepática moderada; por lo tanto, se recomienda tener precaución en estos pacientes. BRILINTA® está contraindicado en los pacientes con insuficiencia hepática grave

Bradiarritmia

Una supervisión del ECG con el monitor de Holter ha demostrado una mayor frecuencia de pausas ventriculares generalmente asintomáticas durante el tratamiento con ticagrelor en comparación con clopidogrel. En los estudios de fase III que evaluaron la seguridad y eficacia de BRILINTA, los eventos bradiarrítmicos se informaron en una frecuencia similar para ticagrelor y comparadores (placebo, clopidogrel y AAS). Los pacientes con un riesgo elevado de episodios bradicárdicos (por ejemplo, pacientes sin marcapasos con síndrome de disfunción del nodo sinusal, bloqueo auriculoventricular (AV) de grado 2 ó 3 o síncope asociado con bradicardia) han sido excluidos del estudio de desenlace de BRILINTA®. En consecuencia, dada la experiencia clínica limitada, se recomienda precaución en estos pacientes.

Durante el periodo post-comercialización se han notificado acontecimientos bradiarrítmicos y bloqueos AV en pacientes en tratamiento con BRILINTA, principalmente en pacientes con SCA, donde la isquemia cardiaca y los fármacos concomitantes que reducen la frecuencia cardiaca o afectan a la conducción cardiaca son potenciales factores de confusión. El estado clínico del paciente y la medicación concomitante deben evaluarse como posibles causas antes de ajustar el tratamiento.

Disnea

Se ha reportado disnea usualmente de intensidad leve a moderada que generalmente se resuelve sin necesidad de discontinuar el tratamiento, en pacientes tratados con BRILINTA®. Aún no se ha dilucidado el mecanismo subyacente. Si un paciente reporta disnea nueva, prolongada o empeoramiento de la misma, esto debe ser

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



investigado completamente y si no se tolera, el tratamiento con BRILINTA® debe ser suspendido.

Apnea central del sueño

Se ha notificado apnea central del sueño, incluida la respiración de Cheyne-Stokes en el entorno posterior a la comercialización en pacientes que toman BRILINTA. Si se sospecha apnea central del sueño, se puede considerar una evaluación clínica adicional.

- Púrpura trombocitopénica trombótica (PTT)

Púrpura trombocitopénica trombótica se ha informado muy pocas veces con el uso de BRILINTA. La PTT es una condición grave y requiere tratamiento inmediato.

Interferencia con pruebas de laboratorio.

Pruebas de función plaquetaria para diagnosticar la trombocitopenia inducida por heparina (TIH).

Se informaron resultados falsos negativos en la prueba de función plaquetaria para trombocitopenia inducida por heparina (TIH) en pacientes a los que se administró ticagrelor.

Esto se relaciona con la inhibición del receptor P2Y₁₂ en donantes sanos de plaquetas en la prueba con ticagrelor en suero/plasma de pacientes. Se requiere información sobre el tratamiento concomitante con ticagrelor para la interpretación de las pruebas de función plaquetaria TIH.

Antes de considerar la interrupción de ticagrelor, se debe evaluar el beneficio y el riesgo de continuar el tratamiento, teniendo en cuenta tanto el estado protrombótico de TIH como el aumento del riesgo de sangrado con anticoagulante concomitante y tratamiento con ticagrelor.

Otros

Dado que en el Estudio PLATO se observó una relación entre la dosis de mantenimiento de ASA y la eficacia relativa del ticagrelor con respecto al clopidogrel, no se recomienda coadministrar el ticagrelor con dosis de mantenimiento de ASA elevadas (> 300 mg).

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Debe evitarse la coadministración de BRILINTA® con inhibidores potentes de la forma CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol, claritromicina, nefazadona, ritonavir y atazanavir) porque puede aumentar considerablemente la exposición a BRILINTA®.

Suspensión del tratamiento

Los pacientes que deben suspender el tratamiento con BRILINTA® corren un mayor riesgo de sufrir eventos cardíacos o accidente cerebrovascular. Debe evitarse la suspensión prematura del tratamiento. Si es preciso interrumpir temporalmente el tratamiento con BRILINTA® a raíz de una reacción adversa, debe reanudarse a la brevedad posible cuando los beneficios esperados superen los riesgos asociados con la reacción adversa o una vez que se haya resuelto la reacción adversa.

Nuevas reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad de BRILINTA ha sido evaluado en un amplio programa de desarrollo donde más de 58.000 pacientes y voluntarios sanos han recibido ticagrelor. A continuación, se presentan los datos sobre las reacciones adversas a medicamentos identificadas en estudios clínicos o de la experiencia post-comercialización con ticagrelor, incluyendo información de estudios clínicos específicos de las indicaciones aprobadas (PLATO, PEGASUS y THALES).

En PLATO, los pacientes tratados con BRILINTA tuvieron una mayor incidencia de interrupción del medicamento en estudio debido a eventos adversos que los pacientes con clopidogrel (7,4% para ticagrelor 90 mg dos veces al día frente al 5,4% para clopidogrel 75 mg una vez al día).

En PEGASUS, los pacientes con BRILINTA presentaron una mayor incidencia de interrupción del medicamento de estudio debido a eventos adversos en comparación con el tratamiento ASA solo (16,1% para ticagrelor 60 mg dos veces al día con ASA frente al 8,5% para el tratamiento con ASA solo).

En THALES, los pacientes en BRILINTA en combinación con ASA tuvieron una mayor incidencia de interrupción del medicamento del estudio debido a eventos adversos en comparación con el tratamiento ASA solo (9,7% para ticagrelor 90 mg dos veces al día en combinación con ASA frente al 7,6% para el tratamiento con ASA solo).

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en pacientes tratados con ticagrelor fueron sangrado y disnea.

Lista tabulada de reacciones adversas al medicamento

Acta No. 09 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Las reacciones adversas observadas en los estudios clínicos con BRILINTA® se enumeran según la terminología MedDRA, por el sistema de clasificación de órganos [System Organ Class (SOC)] y el tipo de frecuencia determinada por los estudios PEGASUS y PLATO en la tabla 1. Dentro de cada categoría de sistema de clasificación de órganos y frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad. Las frecuencias se clasifican de acuerdo con las siguientes convenciones: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a menor $1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a menor $1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a menor $1/1.000$), muy raras (menor $1/10.000$) y no conocida (no se pueden estimar a partir de los datos disponibles).

Tabla 1 – Reacciones adversas al medicamento observadas en los estudios clínicos

Clasificación de sistema orgánico	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
<i>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)</i>			Sangrado de tumores ^b
<i>Trastornos sanguíneos y del sistema linfático</i>	Trastornos sanguíneos, sangrado ^c		
<i>Trastornos del metabolismo y nutrición</i>	Hiperuricemia ^a	Gota	
<i>Trastornos psiquiátricos</i>			Confusión
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>		Mareo Síncope	Hemorragia intracraneal ^d
<i>Trastornos oftalmológicos</i>			Hemorragia ocular ^d
<i>Trastornos del oído y laberinto</i>		Vértigo	Hemorragia del oído
<i>Trastornos vasculares</i>		Hipotensión	
<i>Trastornos respiratorios,</i>	Disnea	Sangrados del sistema respiratorio ^e	

Acta No. 09 de 2022 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Clasificación de sistema orgánico	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
<i>torácicos y mediastinales</i>			
<i>Trastornos gastrointestinales</i>		Hemorragia gastrointestinal ^f , Diarrea, Náuseas	Hemorragia retroperitoneal
<i>Trastornos de la piel y tejido subcutáneo</i>		Sangrado subcutáneo o dérmico ^g , Prurito	
<i>Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conectivo y hueso</i>			Sangrado muscular ^h
<i>Trastornos renales y urinarios</i>		Sangrado del tracto urinario ⁱ	
<i>Trastornos del sistema reproductivo y del seno</i>			Sangrado del sistema reproductivo ^j
<i>Investigaciones</i>		Creatinina sérica aumentada ^a	
<i>Lesiones, intoxicación y complicaciones de procedimientos</i>		Hemorragia post-procedimiento, sangrados traumáticos ^k	

^a Frecuencias derivadas de observaciones de laboratorio (ácido úrico hasta > ULN desde el nivel basal, por debajo o dentro del rango de referencia. Incrementos de la creatinina >50% desde el nivel basal) y frecuencia no cruda de reporte de eventos adversos).

^b por ej. sangrado por cáncer vesical, cáncer gástrico, cáncer de colon.

^c por ej. tendencia aumentada a equimosis, hematoma espontáneo, diátesis hemorrágica.

^d por ej. hemorragia conjuntival, retiniana, intraocular.

^e por ej. epistaxis, hemoptisis.

^f por ej. hemorragia gingival, hemorragia rectal, hemorragia de úlcera gástrica.

^g por ej. equimosis, hemorragia cutánea, petequias.

^h por ej. hemartrosis, hemorragia muscular.

ⁱ por ej. hematuria, cistitis hemorrágica.

^j por ej. hemorragia vaginal, hematospermia, hemorragia postmenopáusica.

^k por ej. contusión, hematoma traumático, hemorragia traumática.

^l i.e. hemorragia intracraneal espontánea, relacionada con un procedimiento o por trauma.

Experiencia post-comercialización

Acta No. 09 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – Invima

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

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

www.invima.gov.co





Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas durante el uso posterior a la aprobación de BRILINTA®.

Debido a que estas reacciones son voluntariamente reportadas a partir de una población de tamaño desconocido, no siempre es posible estimar de forma exacta su frecuencia.

- Trastornos sanguíneos: púrpura trombocitopénica trombótica
- Trastornos cardíacos: bradiarritmia, bloqueo AV
- Trastornos del sistema inmunológico: Reacciones de hipersensibilidad incluyendo angioedema
- Trastornos del sistema nervioso: Apnea central del sueño incluyendo respiración de Cheyne-Stokes
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Erupción (rash).

Descripción de reacciones adversas al medicamento selectas

Hallazgos de sangrado en el PLATO

La Tabla 2 muestra una presentación general de las reacciones hemorrágicas notificadas durante el Estudio PLATO.

Tabla 2 – Análisis de eventos globales de sangrado, estimado de Kaplan-Meier de las tasas de sangrado según tratamiento a los 12 meses (PLATO)



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Puntos finales de seguridad	BRILINTA 90 mg Dos veces al día N=9235		Clopidogrel 75 mg Una vez al día N=9186	valor <i>p</i>
	KM%	Índice de riesgo (IC 95%)	KM%	
PLATO- Categorías de sangrado				
Variable principal de seguridad		1.04		
Sangrado total mayor definido por PLATO	11.6	(0.95, 1.13)	11.2	0.4336
Variables secundarias		1.03		
PLATO sangrado fatal o que pone en peligro la vida	5.8	(0.90, 1.16)	5.8	0.6988
PLATO sangrado total mayor o menor	16.1	1.11 (1.03, 1.20)	14.6	0.0084
PLATO sangrado mayor no asociado con una intervención de revascularización coronaria	4.5	1.19 (1.02, 1.38)	3.8	0.0264
PLATO sangrado mayor no relacionado con algún procedimiento	3.1	1.31 (1.08, 1.60)	2.3	0.0058
PLATO sangrado mayor o menor no relacionado con algún procedimiento	5.9	1.39 (1.21, 1.60)	4.3	<0.0001
Categorías de sangrado según la escala TIMI				
Sangrado mayor TIMI	7.9	1.03 (0.93, 1.15)	7.7	0.5669
Sangrado mayor o menor TIMI	11.4	1.05 (0.96, 1.15)	10.9	0.3272

Definiciones de categoría de sangrado:

PLATO Sangrado Mayor fatal o que pone en peligro la vida: sangrado fatal O cualquier sangrado intracraneal, O intrapericárdico con taponamiento cardíaco, O con shock hipovolémico o hipotensión severa que requiera presores/inotrópicos o cirugía, O clínicamente aparente con reducción >50 g/L en la hemoglobina O ≥4 unidades de glóbulos rojos transfundidos,

PLATO Otro sangrado Mayor : Significativamente incapacitante, O clínicamente aparente con reducción de 30-50 g/L en la hemoglobina, O transfusión de 2-3 unidades de glóbulos rojos.

PLATO sangrado Menor : Requiere intervención médica para detener o tratar la hemorragia.

Sangrado mayor TIMI: sangrado fatal, O cualquier sangrado intracraneal, O signos clínicamente evidentes de hemorragia asociada con una caída en la hemoglobina (Hgb) ≥ 50g/L, o cuando la Hgb no está disponible, un descenso de 15% en el hematocrito (Hct).

Sangrado Menor TIMI: Clínicamente aparente con disminución de 30-50 g/L en la hemoglobina.

En el Estudio PLATO no hubo una diferencia significativa entre BRILINTA® y el clopidogrel en cuanto al tiempo hasta el primer evento de la categoría “Sangrado total mayor” según la definición del estudio PLATO. En el estudio se notificaron pocos

Acta No. 09 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121
www.invima.gov.co





eventos de sangrados fatales: 20 (0.2%) con BRILINTA® 90 mg dos veces al día y 23 (0.3%) con el clopidogrel 75 mg una vez al día. Tras incluir los sangrados menores, la incidencia de sangrado mayor y menor combinados según la definición del estudio PLATO fue significativamente mayor con BRILINTA® que con el clopidogrel. No se observó una diferencia significativa entre BRILINTA® y el clopidogrel en lo que se refiere a la incidencia total de eventos de sangrado según la escala TIMI.

- **Sangrado relacionado con una intervención de revascularización coronaria:** En el estudio PLATO, 42% de los 1584 pacientes (12% de la cohorte) que fueron sometidos a cirugía de CABG tuvieron un sangrado mayor fatal o que pone en peligro la vida, definida por el PLATO, sin diferencia entre los grupos de tratamiento. Ocurrió sangrado fatal a causa de la CABG en 6 pacientes en cada grupo de tratamiento.
- **Sangrado no relacionado con una intervención de revascularización coronaria y sin relación con el procedimiento:** BRILINTA® y Clopidogrel no difirieron en cuanto a sangrado mayor fatal o que pone en peligro la vida no relacionado con una intervención de revascularización coronaria según la definición del estudio PLATO, pero el “sangrado mayor total” según la definición del estudio PLATO, el “sangrado mayor según la escala TIMI” y el “sangrado mayor + menor según la escala TIMI” fueron más frecuentes con ticagrelor.

De modo similar, al retirar todo sangrado relacionado con el procedimiento, ocurrió más sangrado con ticagrelor que con clopidogrel (Tabla 2). La discontinuación del tratamiento debido a sangrado no relacionado con el procedimiento fue más frecuente con ticagrelor (2.9%) que con clopidogrel (1.2%; $p < 0.001$).

La edad, el sexo, el peso, la raza, la región geográfica, condiciones concurrentes, tratamiento concomitante y los antecedentes médicos, incluyendo un accidente cerebrovascular o ataque isquémico transitorio previo, no predijeron ni el sangrado global o sangrado mayor definido por el PLATO no relacionado con el procedimiento. De este modo, no se identificó ningún grupo particular con un riesgo de presentar alguna de las categorías de sangrado.

- **Sangrado intracraneal:** Se produjeron más sangrados intracraneales no relacionados con el procedimiento con ticagrelor ($n=27$ sangrados en 26 pacientes, 0.3%) que con clopidogrel ($n=14$ sangrados, 0.2%), de los cuales 11 con ticagrelor y 1 con clopidogrel fueron fatales. No hubo diferencia en los sangrados globales fatales. El porcentaje de sangrado intracraneal fue bajo en ambos grupos de tratamiento, teniendo en cuenta la significativa comorbilidad y factores de riesgo cardiovasculares de la población en estudio.

Hallazgos de sangrado en el PEGASUS

Acta No. 09 de 2022 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En la Tabla 3 se muestra el resultado global de eventos de sangrado en el Estudio PEGASUS.

Tabla 3 – Análisis de eventos globales de sangrado, estimado de Kaplan-Meier de las tasas de sangrado según tratamiento a los 36 meses (PEGASUS)

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

	BRILINTA® 60 mg dos veces al día con ASA N=6958		ASA solo N=6996	
Puntos finales de seguridad	KM%	Índice de riesgo (IC 95%)	KM%	Valor <i>p</i>
Categorías de sangrado definidas por el TIMI				
TIMI Mayor	2.3	2.32 (1.68, 3.21)	1.1	<0.0001
Fatal	0.3	1.00 (0.44, 2.27)	0.3	1.0000
HIC	0.6	1.33 (0.77, 2.31)	0.5	0.3130
Otros TIMI Mayor	1.6	3.61 (2.31, 5.65)	0.5	<0.0001
TIMI Mayor o Menor	3.4	2.54 (1.93, 3.35)	1.4	<0.0001
TIMI Mayor o Menor o que requirió atención médica	16.6	2.64 (2.35, 2.97)	7.0	<0.0001
Categorías de sangrado definidas por PLATO				
Mayor PLATO	3.5	2.57 (1.95, 3.37)	1.4	<0.0001
Fatal/Que pone en peligro la vida	2.4	2.38 (1.73, 3.26)	1.1	<0.0001
Otros PLATO mayor	1.1	3.37 (1.95, 5.83)	0.3	<0.0001

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



PLATO Mayor o Menor	15.2	2.71 (2.40, 3.08)	6.2	<0.0001
---------------------	------	----------------------	-----	---------

Definiciones de categoría de sangrado:

TIMI Mayor : Sangrado fatal, O cualquier sangrado intracraneal, O signos clínicamente evidentes de hemorragia asociada con una caída en la hemoglobina (Hgb) ≥ 50 g/L, o cuando la Hgb no está disponible, un descenso de 15% en el hematocrito (Hct).

Fatal: Un evento de sangrado que condujo directamente a la muerte en el término de 7 días.

HIC: Hemorragia intracraneal.

Otro TIMI Mayor : Sangrado Mayor TIMI no HIC no fatal.

TIMI menor: Clínicamente aparente con disminución de 30-50 g/L en la hemoglobina.

TIMI que requirió atención médica: Requirió intervención, O condujo a hospitalización, O suscitó evaluación rápida.

PLATO Mayor fatal/que pone en peligro la vida: Sangrado fatal O cualquier sangrado intracraneal, O intrapericárdico con taponamiento cardíaco, O con shock hipovolémico o hipotensión severa que requiera presores/inotrópicos o cirugía, O clínicamente aparente con reducción >50 g/L en la hemoglobina o ≥ 3 unidades de glóbulos rojos transfundidos, O transfusión de ≥ 4 unidades de glóbulos rojos.

Otro PLATO Mayor : Significativamente incapacitante, O clínicamente aparente con reducción de 30-50 g/L en la hemoglobina, O transfusión de 2-3 unidades de glóbulos rojos.

PLATO Menor : Requiere intervención médica para detener o tratar el sangrado.

En PEGASUS, el sangrado Mayor TIMI con BRILINTA® 60 mg dos veces al día fue mayor que con ASA solo. No se observó aumento del sangrado en cuanto a sangrado fatal, y solo se encontró un incremento menor en las hemorragias intracraneales, en comparación con el tratamiento con solo ASA. Se produjeron pocos eventos de sangrado fatal en el estudio, 11 (0.3%) con BRILINTA® 60 mg y 12 (0.3%) con tratamiento con solo ASA. El riesgo aumentado observado de sangrado Mayor TIMI con BRILINTA® 60 mg se debió principalmente a una frecuencia más alta de Otro sangrado Mayor TIMI determinado por eventos en el SOC gastrointestinal.

Se observaron patrones de sangrado aumentados similares a sangrado Mayor TIMI para las categorías de sangrado Mayor o Menor TIMI y Mayor definido por PLATO y Mayor o Menor definido por PLATO (véase Tabla 3). La discontinuación del tratamiento fue más frecuente con BRILINTA® 60 mg comparado con tratamiento con ASA solo (6.2% y 1.5%, respectivamente). La mayoría de estos sangrados fueron de menor severidad (clasificados como TIMI que requirió atención médica), por ej. epistaxis, equimosis y hematomas.

El perfil de sangrado con BRILINTA® 60 mg fue consistente a través de múltiples subgrupos predefinidos (por ej. según edad, género, peso, raza, región geográfica, condiciones concurrentes, terapia concomitante e historia médica) para sangrado Mayor TIMI, Mayor o Menor TIMI, y eventos de sangrado Mayor definidos por PLATO.

- **Sangrado intracraneal:** Se reportaron HICs espontáneas a tasas similares para BRILINTA® 60 mg y tratamiento con ASA solo (n=13, 0.2% en ambos grupos de tratamiento). Las HICs traumáticas y como resultado de procedimientos mostraron un incremento menor con el tratamiento con BRILINTA® 60 mg

Acta No. 09 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



(n=15, 0.2%) comparado con ASA solo (n=10, 0.1%). Se produjeron 6 HICs fatales con BRILINTA® 60 mg y 5 HICs fatales con tratamiento con ASA solo. La incidencia de sangrado intracraneal fue baja en ambos grupos de tratamiento dada la morbilidad significativa y factores de riesgo cardiovascular de la población en estudio.

Hallazgos de sangrado en THALES

El resultado general de los eventos hemorrágicos en el estudio THALES se muestra en la Tabla 4.

Tabla 4 Análisis de eventos hemorrágicos, estimación de Kaplan-Meier de tasas de sangrado por tratamiento a los 30 días (THALES)^a

	BRILINTA 90 mg dos veces al día con ASA N=5523			ASA solo N=5493		
Desenlaces de seguridad	Pacientes con eventos	KM%	Hazard Ratio (95% CI)	Pacientes con eventos	KM%	Valor p
GUSTO-categorías de sangrado definidas						
GUSTO Severo	28 (0.5%)	0.5%	3.99 (1.74, 9.14)	7 (0.1%)	0.1%	0.001
GUSTO Severo o Moderado	36 (0.7%)	0.6%	3.27 (1.67, 6.43)	11 (0.2%)	0.2%	<.001

GUSTO severo: cualquiera de las siguientes: hemorragia fatal, hemorragia intracraneal (excluyendo las transformaciones hemorrágicas asintomáticas de los infartos isquémicos cerebrales y excluyendo las microhemorragias <10 mm evidentes sólo en imágenes por resonancia magnética gradiente-eco), sangrado que causó compromiso hemodinámico que requirió (por ejemplo, presión arterial sistólica <90 mm Hg que requirió reemplazo de sangre o líquido, o apoyo vasopresor/inotrópico, o intervención quirúrgica).

GUSTO Moderado: Sangrado que requiere transfusión de sangre entera o glóbulos rojos envasados sin compromiso hemodinámico (como se define anteriormente).

^a Conjunto completo de análisis — análisis de intención de tratar: incluyó a todos los pacientes aleatorizados independientemente de su adhesión al protocolo y la participación continuada en el estudio.

En THALES, la tasa de sangrado severo según la categoría de GUSTO para BRILINTA 90 mg dos veces al día en combinación con ASA fue mayor que para ASA sola. Se observó un patrón de sangrado similar para la categoría de sangrado GUSTO Severo o Moderado (ver Tabla 4). Debido al bajo número de eventos hemorrágicos graves GUSTO, no se puede sacar ninguna conclusión sobre el riesgo de sangrado en los subgrupos. La interrupción del tratamiento por hemorragia fue más frecuente con BRILINTA 90 mg con ASA en comparación con la terapia ASA sola (2,9% y 0,6%, respectivamente).

Hemorragia intracraneal y hemorragia fatal: En total, hubo 21 hemorragias intracraneales (ICHs) (19 espontáneas, 1 traumáticas, 1 procedimiento) para BRILINTA 90 mg con ASA y 6 ICHs (3 espontáneos, 2 traumáticos, 1 procedimiento) para ASA sola. Se produjeron hemorragias mortales en 11 pacientes (10 ICHs



mortales, 1 hemorragia gastrointestinal fatal) para BRILINTA 90 mg con ASA y en 2 pacientes (2 ICHs mortales) para ASA solo.

Disnea

En el estudio PLATO, reacciones adversas de disnea fueron reportadas en 13.8% de los pacientes del grupo del ticagrelor 90 mg dos veces al día y en 7.8% de los pacientes del grupo del clopidogrel 75 mg una vez al día. La mayoría de las RA reportadas de disnea fueron de intensidad leve a moderada y a menudo se resolvieron sin la necesidad de interrumpir el tratamiento. La disnea se observó generalmente durante la fase inicial del tratamiento, y el 87% de los pacientes que presentaron disnea sufrieron un solo episodio. Reacciones adversas serias de disnea se presentaron en 0.7% del grupo tomando ticagrelor y 0.4% del grupo tomando clopidogrel. Los pacientes que presentaron disnea tendieron a ser de edad más avanzada y a padecer con mayor frecuencia disnea, ICC, EPOC o asma antes del estudio. Los resultados del estudio PLATO no indican que la mayor frecuencia con BRILINTA® se deba a la aparición o al empeoramiento de una cardiopatía o neumopatía. No hubo indicación alguna de que BRILINTA® afectara la función pulmonar.

En PEGASUS, se reportó disnea en el 14.2% de pacientes que estaban tomando BRILINTA® 60 mg dos veces al día y en el 5.5% de pacientes tratados con ASA solo. Al igual que el PLATO, la mayor parte de la disnea reportada fue de intensidad leve a moderada.

En THALES, la disnea condujo a la interrupción del estudio del fármaco en el 1,0% y 0,2% de los pacientes que tomaron BRILINTA 90 mg en combinación con ASA vs. sólo ASA, respectivamente.

Finalmente, la Sala recomienda negar el inserto y la información para prescribir, dado que contiene información no aceptada para la concentración de 90 mg.

3.4.1.7. PALOHALT® 0,25MG/5ML SOLUCIÓN INYECTABLE

Expediente : 20134090
Radicado : 20211287192
Fecha : 17/12/2021
Interesado : MSN Labs Americas S.A.S.

Composición:

Cada 5 ml contiene Palonosetrón clorhidrato equivalente a 0,25 mg de Palonosetrón

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Prevención de las náuseas y vomito tardío agudo asociados con cursos de quimioterapia moderados o altamente emetogénica iniciales o repetidos en contra del cáncer.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes. Embarazo, lactancia. En pacientes menores de 18 años. use con precaución en pacientes en riesgo de prolongaciones qt y en pacientes con hipersensibilidad a los antagonistas selectivos. Advertencias y precauciones: dado que el palonosetrón puede incrementar el tiempo de tránsito del intestino grueso, pacientes con historial de constipación o signos de obstrucción intestinal subaguda deben ser monitoreados después de la administración. Dos casos de constipación con impactación fecal requiriendo hospitalización han sido reportados en asociación con palonosetrón 750 microgramos. En todos los niveles de dosis probados, palonosetrón no indujo prolongación del intervalo qtc clínicamente relevante. Un estudio específico qt/qtc completo fue realizado en voluntarios sanos para la información definitiva demostrando el efecto de palonosetrón en qt/qtc. Sin embargo, como con otros antagonistas 5-HT₃, debe tenerse precaución en el uso de palonosetrón en pacientes que tengan o estén predispuestos a desarrollar prolongaciones en el intervalo qt. Estas condiciones incluyen pacientes con historial personal o familiar de prolongación qt, alteraciones electrolíticas, falla cardíaca congestiva, bradiarritmias, trastornos de la conducción y en pacientes tomando agentes anti-arrítmicos u otros medicinales que lleven a prolongación qt o anomalías electrolíticas. La hipopotasemia e hipomagnesemia deben antes de la administración de antagonistas 5-HT₃. Ha habido reportes de síndrome de serotonina con el uso de antagonistas 5-HT₃ ya sean solos, o en combinación con otras drogas serotoninérgicas (incluyendo inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ssri) e inhibidores de la recaptación de serotonina - noradrenalina (snris). Observación apropiada de los pacientes por síntomas del síndrome de la serotonina es recomendada. La solución para inyección de clorhidrato de palonosetrón no debe ser usada para prevenir o tratar la náusea o vomito en los días siguientes a la quimioterapia si no es asociada con otra administración de quimioterapia.

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

Nuevas indicaciones

Prevención de las náuseas y el vómito agudo o tardío asociado con los cursos iniciales y repetidos de quimioterapia contra el cáncer moderada y altamente emetizante.

Acta No. 09 de 2022 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Prevención de las náuseas y el vómito postoperatorio hasta 24 horas después de la cirugía.

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

Nuevas indicaciones

Prevención de las náuseas y el vómito agudo o tardío asociado con los cursos iniciales y repetidos de quimioterapia contra el cáncer moderada y altamente emetizante.

Prevención de las náuseas y el vómito postoperatorio hasta 24 horas después de la cirugía.

3.4.1.8. OFEV® 100 MG

Expediente : 20126426
Radicado : 20211286391
Fecha : 17/12/2021
Interesado : Boehringer Ingelheim S. A

Composición:

Cada cápsula blanda contiene 120,4mg de Nintedanib Esilato equivalente a 100 mg de Nintedanib

Forma farmacéutica: Cápsula blanda

Indicaciones: (Del Registro)

Tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática (fpi) y para reducir la velocidad de progresión de la enfermedad.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Ofev está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a nintedanib, al maní o a la soja o a cualquiera de sus excipientes. Ofev está contraindicado durante el embarazo. Acta 11 de 2020 numeral 3.4.1.7. Nuevas precauciones y advertencias: advertencias y precauciones especiales riesgo de hipertensión, alteración del intervalo qt y reacciones de hipersensibilidad. Trastornos gastrointestinales diarrea en los estudios clínicos, la diarrea fue el evento gastrointestinal informado con mayor frecuencia. En la mayoría de los pacientes, el evento fue de intensidad leve a moderada y se produjo dentro de los primeros

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



3 meses de tratamiento. En los estudios impulsivos realizados en pacientes con fpi, se informó diarrea en el 62,4 % versus el 18,4 % de los pacientes tratados con ofev® y placebo, respectivamente. La diarrea condujo a una reducción de la dosis de ofev® en el 10,7 % de los pacientes y a la interrupción de ofev® en el 4,4 % de los pacientes. En el estudio senscis realizado en pacientes con ssc-ild, se informó diarrea en el 75,7 % versus el 31,6 % de los pacientes tratados con ofev® y placebo, respectivamente. La diarrea condujo a una reducción de la dosis de ofev® en el 22,2 % de los pacientes y a la interrupción de ofev® en el 6,9 % de los pacientes la diarrea debe tratarse ante la aparición de los primeros síntomas con hidratación adecuada y con medicamentos antidiarreicos, p. Ej., loperamida, y puede requerir la interrupción del tratamiento. El tratamiento con ofev® podrá reanudarse en una dosis reducida (100 mg dos veces al día) o en la dosis completa (150 mg dos veces al día). En el caso de que persista un cuadro de diarrea grave a pesar del tratamiento sintomático, deberá interrumpirse el tratamiento con ofev®. Náuseas y vómitos las náuseas y los vómitos fueron eventos adversos informados con frecuencia. En la mayoría de los pacientes con náuseas y vómitos, el evento fue de intensidad leve a moderada. En los estudios impulsivos, las náuseas condujeron a la interrupción del tratamiento con ofev® en el 2,0 % de los pacientes y los vómitos condujeron a la interrupción de este fármaco en el 0,8 % de los pacientes. En el estudio senscis, la frecuencia de náuseas y vómitos que causaron la interrupción del tratamiento con ofev® fue del 2,1 % y 1,4 %, respectivamente. Si los síntomas persisten a pesar de haberse instaurado un tratamiento de soporte adecuado (lo que incluye tratamiento antiemético), puede ser necesario implementar una reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento. El tratamiento podrá reanudarse en una dosis reducida (100 mg dos veces al día) o en la dosis completa (150 mg dos veces al día). Ante la presencia de síntomas graves que persistan, deberá interrumpirse el tratamiento con ofev®. La diarrea y los vómitos pueden producir deshidratación con o sin desequilibrio electrolítico, lo que podría conducir a un deterioro de la función renal. Función hepática la seguridad y la eficacia de ofev® no han sido estudiadas en pacientes con insuficiencia hepática moderada (child pugh b) o grave (child pugh c). Por lo tanto, no se recomienda el tratamiento con ofev® en dichos pacientes. Sobre la base de que existe una mayor exposición, es posible que los pacientes con insuficiencia hepática leve (child pugh a) corran más riesgos de sufrir eventos adversos. Los pacientes con insuficiencia hepática leve (child pugh a) deben tratarse con una dosis reducida de ofev® se han observado casos de lesión hepática producida por medicamentos con el tratamiento con nintedanib. En el período posterior a la comercialización, se han informado casos serios y casos no serios de lesión hepática producida por el medicamento, incluso lesión hepática grave con desenlace mortal. La mayoría de los eventos hepáticos ocurren dentro de los primeros tres meses de tratamiento. Por lo tanto, deben determinarse los niveles de bilirrubina y transaminasas hepáticas al iniciarse el tratamiento con ofev®, a intervalos periódicos durante los primeros tres meses de tratamiento y luego a intervalos periódicos (p. Ej., en cada visita del paciente) o según esté clínicamente indicado. Las elevaciones de las enzimas hepáticas (alt, ast, alpk, gamma glutamiltransferasa (ggt)) y de los valores de bilirrubina fueron reversibles con la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento, en la mayoría de los casos. En el caso de detectarse elevaciones de las transaminasas (ast o alt) > 3 veces el límite normal

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



superior (uln), se recomienda la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento con ofev® y el monitoreo estrecho del paciente. Una vez que las transaminasas hayan retornado a los valores iniciales, el tratamiento con ofev® podrá incrementarse nuevamente a la dosis completa (150 mg dos veces al día) o bien reiniciarse en una dosis reducida (100 mg dos veces al día), que luego podrá incrementarse hasta llegar a la dosis completa. Si alguna de estas elevaciones en los parámetros de la función hepática estuviera asociada con signos o síntomas clínicos de lesión hepática, p. Ej., ictericia, deberá interrumpirse en forma definitiva el tratamiento con ofev®. Deben investigarse las causas alternativas de las elevaciones de las enzimas hepáticas. Los pacientes con bajo peso corporal (< 65 kg), los de raza asiática y las mujeres tienen un mayor riesgo de elevaciones de las enzimas hepáticas. La exposición a nintedanib se incrementó de manera lineal en función de la edad de los pacientes, lo que también puede dar lugar a un mayor riesgo de desarrollar elevaciones de las enzimas hepáticas. Se recomienda un monitoreo estrecho en los pacientes que presenten estos factores de riesgo. Hemorragia la inhibición del vegfr podría estar asociada con un mayor riesgo de sangrado. En los estudios clínicos con ofev®, la frecuencia de pacientes que tuvieron eventos adversos de sangrado fue ligeramente más alta en el grupo tratado con ofev® (10,3 % para impulsis; 11,1 % para senscis) que en el grupo tratado con placebo (7,8 % para impulsis; 8,3 % para senscis). La epistaxis no seria fue el evento hemorrágico informado con mayor frecuencia. En los estudios impulsis, los eventos hemorrágicos serios se produjeron con frecuencias bajas y similares en los 2 grupos de tratamiento (placebo: 1,4 %; ofev®: 1,3 %). En el estudio senscis, los eventos hemorrágicos serios se produjeron con frecuencias bajas en ambos grupos de tratamiento (placebo: 0,7 %; ofev®: 1,4 %) los pacientes que tenían un riesgo conocido de sangrado, lo que incluye a los pacientes con una predisposición hereditaria al sangrado o los pacientes que estaban recibiendo una dosis completa de tratamiento anticoagulante, no fueron incluidos en los estudios clínicos. Por lo tanto, el tratamiento con ofev® en estos pacientes podrá implementarse únicamente en el caso de que el beneficio previsto supere el potencial riesgo implicado. En el período posterior a la comercialización, se han observado eventos hemorrágicos serios y no serios, algunos de los cuales resultaron mortales eventos tromboembólicos arteriales los pacientes con antecedentes recientes de infarto de miocardio o accidente cerebrovascular fueron excluidos de los estudios clínicos. En los estudios impulsis, los eventos tromboembólicos arteriales fueron eventos infrecuentes: se informaron en el 0,7 % de los pacientes en el grupo tratado con placebo y en el 2,5 % de los pacientes en el grupo de tratamiento con ofev®. Mientras que los eventos adversos que reflejan una cardiopatía isquémica estuvieron equilibrados entre el grupo tratado con ofev® y el grupo tratado con placebo, hubo un mayor porcentaje de pacientes que tuvieron infartos de miocardio en el grupo que recibió tratamiento con ofev® (1,6 %) en comparación con el grupo que recibió placebo (0,5 %). En el estudio senscis, los eventos tromboembólicos arteriales fueron eventos infrecuentes: se informaron en el 0,7 % de los pacientes en el grupo tratado con placebo y en el 0,7 % de los pacientes en el grupo de tratamiento con ofev®. El infarto de miocardio se observó con frecuencia baja en el grupo tratado con placebo (0,7 %) y no se observó en el grupo tratado con ofev® debe tenerse precaución al tratar pacientes con riesgo cardiovascular incrementado, lo que incluye enfermedad

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



coronaria conocida. Debe considerarse la interrupción del tratamiento en los pacientes que desarrollen signos o síntomas de isquemia de miocardio aguda. Tromboembolia venosa en los estudios clínicos, no se observó ningún riesgo incrementado de tromboembolia venosa en los pacientes tratados con ofev®. Debido al mecanismo de acción de nintedanib, los pacientes podrían tener un mayor riesgo de padecer eventos tromboembólicos. Perforaciones gastrointestinales en los estudios clínicos, no se observó ningún riesgo incrementado de perforación gastrointestinal en los pacientes tratados con ofev®. Debido al mecanismo de acción de nintedanib, los pacientes podrían tener un mayor riesgo de padecer eventos de perforación gastrointestinal. Se han informado casos de perforaciones gastrointestinales (algunos mortales) en el período posterior a la comercialización. Debe tenerse especial cuidado al tratar a pacientes con una cirugía abdominal previa, antecedentes recientes de perforación de un órgano hueco, antecedentes de úlcera péptica, enfermedad diverticular o que estén recibiendo tratamiento concomitante con corticosteroides o aines. Por lo tanto, debe dejarse transcurrir un mínimo de 4 semanas luego de una cirugía mayor, lo que incluye una cirugía abdominal, antes de iniciar la administración de ofev®. El tratamiento con ofev® debe suspenderse definitivamente en los pacientes que desarrollen una perforación gastrointestinal. Complicaciones de la cicatrización de las heridas sobre la base de su mecanismo de acción, nintedanib podría dificultar la normal cicatrización de las heridas. No se observó un aumento de la frecuencia de problemas de cicatrización de las heridas en los estudios clínicos. No se llevó a cabo ningún estudio específico en el que se investigara el efecto de nintedanib sobre la cicatrización de las heridas. Por lo tanto, el tratamiento con ofev® debe ser iniciado, o reanudado en el caso de haber sido suspendido por una intervención quirúrgica, tras la confirmación de una correcta cicatrización de las heridas sobre la base del criterio clínico. Uso en poblaciones específicas embarazo, lactancia y fertilidad anticoncepción nintedanib puede causar daño fetal. Debe advertirse a las mujeres con potencial para procrear que eviten quedar embarazadas mientras reciben tratamiento con ofev® y que deben usar métodos anticonceptivos altamente eficaces durante el tratamiento con ofev® y hasta cumplidos al menos 3 meses desde la última dosis de este fármaco. Actualmente se desconoce si nintedanib puede reducir la eficacia de los anticonceptivos hormonales y, por ende, las mujeres que usen tales anticonceptivos deben agregar un método de barrera embarazo no existe información sobre el uso de ofev® en las mujeres embarazadas; sin embargo, los estudios preclínicos en animales han confirmado la toxicidad para la reproducción con este fármaco. Dado que nintedanib puede causar daño fetal también en los seres humanos, este fármaco no debe ser utilizado durante el embarazo, y deben realizarse pruebas de embarazo antes del inicio del tratamiento con ofev® y durante el tratamiento, según corresponda. Se debe indicar a las pacientes que deben notificar a su médico o farmacéutico si quedaran embarazadas durante el tratamiento con ofev®. Si la paciente quedara embarazada mientras está recibiendo ofev®, debe interrumpirse el tratamiento y la paciente deberá ser asesorada sobre el potencial riesgo para el feto. Lactancia no existe información sobre la eliminación de nintedanib y sus metabolitos en la leche humana. Los estudios preclínicos indicaron que se segregaron pequeñas cantidades de nintedanib y sus metabolitos (? 0,5 % de la dosis administrada) en la leche de las ratas

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



en período de lactancia no se puede excluir la posibilidad de un riesgo para los neonatos/lactantes. Debe suspenderse la lactancia durante el tratamiento con ofev® fertilidad sobre la base de las investigaciones preclínicas, no existe evidencia de que este fármaco afecte la fertilidad masculina. A partir de los estudios de toxicidad de administración crónica y subcrónica, no existe evidencia de que la fertilidad en las ratas hembras se vea afectada en un nivel de exposición sistémica comparable al observado con la dosis recomendada máxima en los seres humanos (mrhd), de 150 mg dos veces al día efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y operar maquinaria no se han llevado a cabo estudios de los efectos de este fármaco sobre la capacidad para conducir vehículos y operar maquinaria. Debe indicarse a los pacientes que deben tener precaución al conducir vehículos u operar maquinaria durante el tratamiento con ofev®

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
- Inserto No. 2020NOV20 V_21 allegado mediante radicado No. 20211286391
- Información para Prescribir V_21 del 20 de noviembre de 2020 allegado mediante radicado No. 20211286391

Nuevas indicaciones

Ofev® está indicado para el tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática (FPI) y para ralentizar la progresión de la enfermedad.

Ofev® está indicado para el tratamiento de otras enfermedades pulmonares intersticiales (ILD) crónicas fibrosantes con fenotipo progresivo.

Ofev® está indicado para el tratamiento de la enfermedad pulmonar intersticial asociada a esclerosis sistémica (SSc-ILD).

Nueva dosificación

Posología y administración

Posología

El tratamiento debe ser iniciado por médicos con experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de las afecciones para las cuales Ofev® está indicado.

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La dosis recomendada de Ofev® es 150 mg dos veces al día administrada con un intervalo de aproximadamente 12 horas entre sí.

No debe excederse la dosis diaria máxima recomendada de 300 mg.

Ajustes de la dosis

Además de la instauración de tratamiento sintomático, en el caso de corresponder, el manejo de las reacciones adversas (véanse las secciones Advertencias y precauciones especiales, Reacciones adversas) de Ofev® podría incluir la reducción de la dosis y la interrupción temporaria de la administración del fármaco hasta que la reacción adversa en cuestión se haya resuelto a un nivel que permita la continuación del tratamiento. El tratamiento con Ofev® podrá reanudarse con la dosis completa (150 mg dos veces al día) o con una dosis reducida (100 mg dos veces al día). Si el paciente no tolera el régimen de 100 mg dos veces al día, debe interrumpirse el tratamiento con Ofev®.

En el caso de interrupciones a raíz de elevaciones de las transaminasas (AST o ALT) > 3 veces el límite normal superior (ULN), una vez que las transaminasas hayan retornado a los valores iniciales, el tratamiento con Ofev® podrá reiniciarse en una dosis reducida (100 mg dos veces al día), que luego podrá incrementarse hasta llegar a la dosis completa (150 mg dos veces al día).

Poblaciones Especiales

Población Pediátrica

La seguridad y la eficacia de Ofev® en pacientes pediátricos no han sido estudiadas en estudios clínicos.

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

No se observaron diferencias en general en lo que respecta a la seguridad y la eficacia en los pacientes de edad avanzada en comparación con los pacientes menores de 65 años. No se requiere ajuste de la dosis inicial en función de la edad del paciente.

Raza

Sobre la base de los análisis de farmacocinética poblacional, no se requiere a priori ningún ajuste de la dosis de Ofev®. Son limitados los datos de seguridad disponibles en relación con los pacientes de raza negra.

Peso Corporal

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Sobre la base de los análisis de farmacocinética poblacional, no se requiere a priori ningún ajuste de la dosis de Ofev®.

Insuficiencia Renal

Menos del 1% de una dosis única de nintedanib se elimina a través de los riñones. No se requiere un ajuste de la dosis inicial en los pacientes con insuficiencia renal leve a moderada. La seguridad, la eficacia y la farmacocinética de nintedanib no han sido estudiadas en pacientes con insuficiencia renal grave (clearance de creatinina: CrCL < 30 mL/min).

Insuficiencia Hepática

Nintedanib se elimina primordialmente a través de la excreción por vía biliar/fecal (> 90%). La exposición aumentó en pacientes con insuficiencia hepática (Child Pugh A, Child Pugh B).

En pacientes con insuficiencia hepática leve (Child Pugh A), la dosis recomendada de Ofev® es 100 mg dos veces al día con un intervalo de aproximadamente 12 horas entre sí.

Debe considerarse la interrupción o suspensión del tratamiento para el manejo de las reacciones adversas en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child Pugh A).

La seguridad y la eficacia de nintedanib no han sido investigadas en pacientes con insuficiencia hepática clasificada como Child Pugh B o C. No se recomienda el tratamiento con Ofev® en los pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B) o grave (Child Pugh C).

Modo de empleo y manipulación

Las cápsulas de Ofev® deben tomarse por vía oral, preferentemente con alimentos; deben tragarse enteras con agua y no deben masticarse. En el caso de omitirse una dosis, la administración debe reanudarse en el siguiente momento programado según la dosis recomendada. En el caso de omitirse una dosis, no debe administrarse una dosis adicional.

La cápsula no debe abrirse ni triturarse. En el caso de producirse contacto con el contenido de la cápsula, debe procederse de inmediato a efectuar un lavado de manos minucioso.

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 la indicación "...tratamiento de la enfermedad pulmonar intersticial asociada a esclerosis sistémica (SSc-ILD)". Para el principio activo nintedanib presenta como soporte principal el estudio SENSIS que incluyó 580 pacientes y se realizó un seguimiento por 52 semanas, la variable

Acta No. 09 de 2022 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



primaria de resultado fue la capacidad vital forzada que al inicio se encontraba con un valor de 2.459 en el grupo nintedanib y 2.541 en el grupo placebo, en la semana 52 el grupo que recibió nintedanib tuvo una disminución de 52.4 ml y en placebo 93.3 ml, es decir una diferencia de 41 ml en el primer año, no se encontraron diferencias en las evaluaciones de calidad de vida, se presentaron 10 muertes en los que recibieron nintedanib y 9 entre los que recibieron placebo, se presentaron más reacciones adversas en el grupo que recibió nintedanib especialmente relacionadas con síntomas gastrointestinales (56.8 placebo versus 88.2 nintedanib).

La Sala considera que existe incertidumbre sobre los beneficios reales que podría producir el medicamento, dado que los datos evidencian un modesto beneficio en una variable de resultado intermedia como la capacidad vital forzada sin que haya beneficios, o al menos una clara tendencia en mortalidad o calidad de vida; adicionalmente se encontró una notoria diferencia en reacciones adversas especialmente gastrointestinales. Adicionalmente hubo mayor frecuencia de retiros en el grupo que recibió nintedanib 19% (N=56) comparado con 11% (N=31) en el grupo que recibió placebo.

De acuerdo con todo lo anterior, la Sala solicita al interesado presentar evidencia clínica adicional que permita dilucidar la incertidumbre sobre los beneficios reales del medicamento en variables de resultados de relevancia clínica. Así mismo debe informar qué tanto se modifica en la estimación de los tamaños de los efectos benéficos y nocivos el hecho de que se hayan retirado más pacientes del grupo que recibió nintedanib.

Adicionalmente, en advertencia debe incluir:

En el periodo de postcomercialización, se han notificado casos graves de diarrea causantes de deshidratación y trastornos electrolíticos. Se debe tratar a los pacientes en cuanto aparezcan los primeros síntomas con una adecuada hidratación y la administración de medicamentos antidiarreicos, como la loperamida y puede requerir la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento. El tratamiento con Ofev puede reanudarse a una dosis reducida (100 mg dos veces al día) o a la dosis completa (150 mg dos veces al día). Si se produce una diarrea grave y persistente a pesar de seguir un tratamiento sintomático, el tratamiento con Ofev se debe suspender.

Función renal

Se han notificado casos de insuficiencia/fallo renal, algunos de ellos con un desenlace mortal, con el uso de nintedanib.

Los pacientes deben ser controlados durante el tratamiento con nintedanib, con especial atención aquellos pacientes que presenten factores de riesgo para

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



insuficiencia/fallo renal. En caso de insuficiencia/fallo renal, se debe considerar el ajuste del tratamiento.

Aneurismas y disecciones arteriales

El uso de inhibidores de la vía VEGF en pacientes con o sin hipertensión puede promover la formación de aneurismas y/o disecciones arteriales. Antes de iniciar el tratamiento con Ofev, este riesgo se debe evaluar de forma cuidadosa en pacientes con factores de riesgo como hipertensión o antecedentes de aneurisma.

Proteinuria en rango nefrótico y microangiopatía trombótica

En el periodo de poscomercialización, se han notificado muy pocos casos de proteinuria en rango nefrótico con o sin disfunción renal. Los hallazgos histológicos en casos individuales eran compatibles con microangiopatía glomerular con o sin trombos renales. Se ha observado la desaparición de los síntomas tras suspender el tratamiento con Ofev, con proteinuria residual en algunos casos.

En pacientes que desarrollan signos o síntomas de síndrome nefrótico se debe valorar la necesidad de interrumpir el tratamiento. Los inhibidores de la vía del VEGF se han asociado a microangiopatía trombótica (MAT), incluido un número muy bajo de informes de casos relacionados con nintedanib. Si se observan hallazgos analíticos o clínicos asociados a MAT en un paciente tratado con nintedanib, se debe interrumpir el tratamiento con nintedanib y se debe llevar a cabo una evaluación meticulosa relacionada con la MAT.

Hipertensión

La administración de Ofev puede aumentar la tensión arterial. La tensión arterial sistémica se debe medir de forma periódica y siempre que esté indicado clínicamente.

Hipertensión pulmonar

Los datos sobre el uso de Ofev en pacientes con hipertensión pulmonar son limitados.

Los pacientes con hipertensión pulmonar significativa (índice cardiaco ≤ 2 l/min/m² o epoprostenol/treprostinilo parenteral o insuficiencia cardiaca derecha significativa) fueron excluidos de los ensayos INBUILD y SENSICIS.

Ofev no debe usarse en pacientes con hipertensión pulmonar grave. Se recomienda una vigilancia estrecha en pacientes con hipertensión pulmonar leve y moderada.

Administración conjunta con pirfenidona

Acta No. 09 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En un estudio farmacocinético específico, se investigó el tratamiento conjunto de nintedanib con pirfenidona en pacientes con FPI. De acuerdo con estos resultados, no existe evidencia de una interacción farmacocinética relevante entre nintedanib y pirfenidona cuando se administran en combinación. Dada la similitud de los perfiles de seguridad de ambos medicamentos, cabe prever reacciones adversas aditivas, incluidas reacciones adversas gastrointestinales y hepáticas. No se ha establecido el balance beneficio-riesgo del tratamiento conjunto con pirfenidona.

Efecto en el intervalo QT

En el programa de ensayos clínicos realizados, no se observó ninguna evidencia de una prolongación del intervalo QT al administrar nintedanib. Como se sabe que algunos otros inhibidores de la tirosina cinasa ejercen un efecto sobre el intervalo QT, se debe tomar precaución cuando se administre nintedanib a pacientes que puedan desarrollar una prolongación del intervalo QTc.

Reacción alérgica

Se sabe que los productos alimenticios con soja pueden provocar reacciones alérgicas, incluido un choque anafiláctico grave en personas con alergia a la soja. Los pacientes con una alergia conocida a la proteína del cacahuete presentan un mayor riesgo de desarrollar reacciones graves a los preparados de soja.

En la tabla 1 de reacciones adversas debe incluir deshidratación, infarto al miocardio, aneurismas y disecciones arteriales, colitis, insuficiencia renal.

3.4.1.9. OFEV® 150 MG

Expediente : 20103084
Radicado : 20211286393
Fecha : 17/12/2021
Interesado : Boehringer Ingelheim S. A

Composición:

Cada cápsula blanda contiene 180,6mg de Nintedanib Esilato equivalente a 150 mg de Nintedanib

Forma farmacéutica: Cápsula blanda

Indicaciones: (Del Registro)

Tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática (fpi) y para reducir la velocidad de progresión de la enfermedad.

Acta No. 09 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Contraindicaciones: (Del Registro)

Ofev está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a nintedanib, al maní o a la soja o a cualquiera de sus excipientes. Ofev está contraindicado durante el embarazo. Acta 11 de 2020 numeral 3.4.1.7. Nuevas precauciones y advertencias: advertencias y precauciones especiales riesgo de hipertensión, alteración del intervalo qt y reacciones de hipersensibilidad. Trastornos gastrointestinales diarrea en los estudios clínicos, la diarrea fue el evento gastrointestinal informado con mayor frecuencia. En la mayoría de los pacientes, el evento fue de intensidad leve a moderada y se produjo dentro de los primeros 3 meses de tratamiento. En los estudios impulsivos realizados en pacientes con fpi, se informó diarrea en el 62,4 % versus el 18,4 % de los pacientes tratados con ofev® y placebo, respectivamente. La diarrea condujo a una reducción de la dosis de ofev® en el 10,7 % de los pacientes y a la interrupción de ofev® en el 4,4 % de los pacientes. En el estudio senscis realizado en pacientes con ssc-ild, se informó diarrea en el 75,7 % versus el 31,6 % de los pacientes tratados con ofev® y placebo, respectivamente. La diarrea condujo a una reducción de la dosis de ofev® en el 22,2 % de los pacientes y a la interrupción de ofev® en el 6,9 % de los pacientes la diarrea debe tratarse ante la aparición de los primeros síntomas con hidratación adecuada y con medicamentos antidiarreicos, p. Ej., loperamida, y puede requerir la interrupción del tratamiento. El tratamiento con ofev® podrá reanudarse en una dosis reducida (100 mg dos veces al día) o en la dosis completa (150 mg dos veces al día). En el caso de que persista un cuadro de diarrea grave a pesar del tratamiento sintomático, deberá interrumpirse el tratamiento con ofev®. Náuseas y vómitos las náuseas y los vómitos fueron eventos adversos informados con frecuencia. En la mayoría de los pacientes con náuseas y vómitos, el evento fue de intensidad leve a moderada. En los estudios impulsivos, las náuseas condujeron a la interrupción del tratamiento con ofev® en el 2,0 % de los pacientes y los vómitos condujeron a la interrupción de este fármaco en el 0,8 % de los pacientes. En el estudio senscis, la frecuencia de náuseas y vómitos que causaron la interrupción del tratamiento con ofev® fue del 2,1 % y 1,4 %, respectivamente. Si los síntomas persisten a pesar de haberse instaurado un tratamiento de soporte adecuado (lo que incluye tratamiento antiemético), puede ser necesario implementar una reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento. El tratamiento podrá reanudarse en una dosis reducida (100 mg dos veces al día) o en la dosis completa (150 mg dos veces al día). Ante la presencia de síntomas graves que persistan, deberá interrumpirse el tratamiento con ofev®. La diarrea y los vómitos pueden producir deshidratación con o sin desequilibrio electrolítico, lo que podría conducir a un deterioro de la función renal. Función hepática la seguridad y la eficacia de ofev® no han sido estudiadas en pacientes con insuficiencia hepática moderada (child pugh b) o grave (child pugh c). Por lo tanto, no se recomienda el tratamiento con ofev® en dichos pacientes. Sobre la base de que existe una mayor exposición, es posible que los pacientes con insuficiencia hepática leve (child pugh a) corran más riesgos de sufrir eventos adversos. Los pacientes con insuficiencia hepática leve (child pugh a) deben tratarse con una dosis reducida de ofev® se han observado casos de lesión hepática producida por medicamentos con el tratamiento con nintedanib. En el período posterior a la comercialización, se han informado casos serios y casos no serios de

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



lesión hepática producida por el medicamento, incluso lesión hepática grave con desenlace mortal. La mayoría de los eventos hepáticos ocurren dentro de los primeros tres meses de tratamiento. Por lo tanto, deben determinarse los niveles de bilirrubina y transaminasas hepáticas al iniciarse el tratamiento con ofev®, a intervalos periódicos durante los primeros tres meses de tratamiento y luego a intervalos periódicos (p. Ej., en cada visita del paciente) o según esté clínicamente indicado. Las elevaciones de las enzimas hepáticas (alt, ast, alpk, gamma glutamiltransferasa (ggt)) y de los valores de bilirrubina fueron reversibles con la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento, en la mayoría de los casos. En el caso de detectarse elevaciones de las transaminasas (ast o alt) > 3 veces el límite normal superior (uln), se recomienda la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento con ofev® y el monitoreo estrecho del paciente. Una vez que las transaminasas hayan retornado a los valores iniciales, el tratamiento con ofev® podrá incrementarse nuevamente a la dosis completa (150 mg dos veces al día) o bien reiniciarse en una dosis reducida (100 mg dos veces al día), que luego podrá incrementarse hasta llegar a la dosis completa. Si alguna de estas elevaciones en los parámetros de la función hepática estuviera asociada con signos o síntomas clínicos de lesión hepática, p. Ej., ictericia, deberá interrumpirse en forma definitiva el tratamiento con ofev®. Deben investigarse las causas alternativas de las elevaciones de las enzimas hepáticas. Los pacientes con bajo peso corporal (< 65 kg), los de raza asiática y las mujeres tienen un mayor riesgo de elevaciones de las enzimas hepáticas. La exposición a nintedanib se incrementó de manera lineal en función de la edad de los pacientes, lo que también puede dar lugar a un mayor riesgo de desarrollar elevaciones de las enzimas hepáticas. Se recomienda un monitoreo estrecho en los pacientes que presenten estos factores de riesgo. Hemorragia la inhibición del vegfr podría estar asociada con un mayor riesgo de sangrado. En los estudios clínicos con ofev®, la frecuencia de pacientes que tuvieron eventos adversos de sangrado fue ligeramente más alta en el grupo tratado con ofev® (10,3 % para impulsis; 11,1 % para senscis) que en el grupo tratado con placebo (7,8 % para impulsis; 8,3 % para senscis). La epistaxis no seria fue el evento hemorrágico informado con mayor frecuencia. En los estudios impulsis, los eventos hemorrágicos serios se produjeron con frecuencias bajas y similares en los 2 grupos de tratamiento (placebo: 1,4 %; ofev®: 1,3 %). En el estudio senscis, los eventos hemorrágicos serios se produjeron con frecuencias bajas en ambos grupos de tratamiento (placebo: 0,7 %; ofev®: 1,4 %) los pacientes que tenían un riesgo conocido de sangrado, lo que incluye a los pacientes con una predisposición hereditaria al sangrado o los pacientes que estaban recibiendo una dosis completa de tratamiento anticoagulante, no fueron incluidos en los estudios clínicos. Por lo tanto, el tratamiento con ofev® en estos pacientes podrá implementarse únicamente en el caso de que el beneficio previsto supere el potencial riesgo implicado. En el período posterior a la comercialización, se han observado eventos hemorrágicos serios y no serios, algunos de los cuales resultaron mortales eventos tromboembólicos arteriales los pacientes con antecedentes recientes de infarto de miocardio o accidente cerebrovascular fueron excluidos de los estudios clínicos. En los estudios impulsis, los eventos tromboembólicos arteriales fueron eventos infrecuentes: se informaron en el 0,7 % de los pacientes en el grupo tratado con placebo y en el 2,5 % de los pacientes en el grupo de tratamiento con ofev®. Mientras que los eventos adversos que

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



reflejan una cardiopatía isquémica estuvieron equilibrados entre el grupo tratado con ofev® y el grupo tratado con placebo, hubo un mayor porcentaje de pacientes que tuvieron infartos de miocardio en el grupo que recibió tratamiento con ofev® (1,6 %) en comparación con el grupo que recibió placebo (0,5 %). En el estudio senscis, los eventos tromboembólicos arteriales fueron eventos infrecuentes: se informaron en el 0,7 % de los pacientes en el grupo tratado con placebo y en el 0,7 % de los pacientes en el grupo de tratamiento con ofev®. El infarto de miocardio se observó con frecuencia baja en el grupo tratado con placebo (0,7 %) y no se observó en el grupo tratado con ofev® debe tenerse precaución al tratar pacientes con riesgo cardiovascular incrementado, lo que incluye enfermedad coronaria conocida. Debe considerarse la interrupción del tratamiento en los pacientes que desarrollen signos o síntomas de isquemia de miocardio aguda. Tromboembolia venosa en los estudios clínicos, no se observó ningún riesgo incrementado de tromboembolia venosa en los pacientes tratados con ofev®. Debido al mecanismo de acción de nintedanib, los pacientes podrían tener un mayor riesgo de padecer eventos tromboembólicos. Perforaciones gastrointestinales en los estudios clínicos, no se observó ningún riesgo incrementado de perforación gastrointestinal en los pacientes tratados con ofev®. Debido al mecanismo de acción de nintedanib, los pacientes podrían tener un mayor riesgo de padecer eventos de perforación gastrointestinal. Se han informado casos de perforaciones gastrointestinales (algunos mortales) en el período posterior a la comercialización. Debe tenerse especial cuidado al tratar a pacientes con una cirugía abdominal previa, antecedentes recientes de perforación de un órgano hueco, antecedentes de úlcera péptica, enfermedad diverticular o que estén recibiendo tratamiento concomitante con corticosteroides o aines. Por lo tanto, debe dejarse transcurrir un mínimo de 4 semanas luego de una cirugía mayor, lo que incluye una cirugía abdominal, antes de iniciar la administración de ofev®. El tratamiento con ofev® debe suspenderse definitivamente en los pacientes que desarrollen una perforación gastrointestinal. Complicaciones de la cicatrización de las heridas sobre la base de su mecanismo de acción, nintedanib podría dificultar la normal cicatrización de las heridas. No se observó un aumento de la frecuencia de problemas de cicatrización de las heridas en los estudios clínicos. No se llevó a cabo ningún estudio específico en el que se investigara el efecto de nintedanib sobre la cicatrización de las heridas. Por lo tanto, el tratamiento con ofev® debe ser iniciado, o reanudado en el caso de haber sido suspendido por una intervención quirúrgica, tras la confirmación de una correcta cicatrización de las heridas sobre la base del criterio clínico. Uso en poblaciones específicas embarazo, lactancia y fertilidad anticoncepción nintedanib puede causar daño fetal. Debe advertirse a las mujeres con potencial para procrear que eviten quedar embarazadas mientras reciben tratamiento con ofev® y que deben usar métodos anticonceptivos altamente eficaces durante el tratamiento con ofev® y hasta cumplidos al menos 3 meses desde la última dosis de este fármaco. Actualmente se desconoce si nintedanib puede reducir la eficacia de los anticonceptivos hormonales y, por ende, las mujeres que usen tales anticonceptivos deben agregar un método de barrera embarazo no existe información sobre el uso de ofev® en las mujeres embarazadas; sin embargo, los estudios preclínicos en animales han confirmado la toxicidad para la reproducción con este fármaco. Dado que nintedanib puede causar daño fetal también en

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



los seres humanos, este fármaco no debe ser utilizado durante el embarazo, y deben realizarse pruebas de embarazo antes del inicio del tratamiento con ofev® y durante el tratamiento, según corresponda. Se debe indicar a las pacientes que deben notificar a su médico o farmacéutico si quedaran embarazadas durante el tratamiento con ofev®. Si la paciente quedara embarazada mientras está recibiendo ofev®, debe interrumpirse el tratamiento y la paciente deberá ser asesorada sobre el potencial riesgo para el feto. Lactancia no existe información sobre la eliminación de nintedanib y sus metabolitos en la leche humana. Los estudios preclínicos indicaron que se segregaron pequeñas cantidades de nintedanib y sus metabolitos (? 0,5 % de la dosis administrada) en la leche de las ratas en período de lactancia no se puede excluir la posibilidad de un riesgo para los neonatos/lactantes. Debe suspenderse la lactancia durante el tratamiento con ofev® fertilidad sobre la base de las investigaciones preclínicas, no existe evidencia de que este fármaco afecte la fertilidad masculina. A partir de los estudios de toxicidad de administración crónica y subcrónica, no existe evidencia de que la fertilidad en las ratas hembras se vea afectada en un nivel de exposición sistémica comparable al observado con la dosis recomendada máxima en los seres humanos (mrhd), de 150 mg dos veces al día efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y operar maquinaria no se han llevado a cabo estudios de los efectos de este fármaco sobre la capacidad para conducir vehículos y operar maquinaria. Debe indicarse a los pacientes que deben tener precaución al conducir vehículos u operar maquinaria durante el tratamiento con ofev®

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
- Inserto No. 2020NOV20 V_21 allegado mediante radicado No. 20211286393
- Información para Prescribir V_21 del 20 de noviembre de 2020 allegado mediante radicado No. 20211286393

Nuevas indicaciones

Ofev® está indicado para el tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática (FPI) y para ralentizar la progresión de la enfermedad.

Ofev® está indicado para el tratamiento de otras enfermedades pulmonares intersticiales (ILD) crónicas fibrosantes con fenotipo progresivo.

Ofev® está indicado para el tratamiento de la enfermedad pulmonar intersticial asociada a esclerosis sistémica (SSc-ILD).

Nueva dosificación

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Posología y administración

Posología

El tratamiento debe ser iniciado por médicos con experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de las afecciones para las cuales Ofev® está indicado.

La dosis recomendada de Ofev® es 150 mg dos veces al día administrada con un intervalo de aproximadamente 12 horas entre sí.

No debe excederse la dosis diaria máxima recomendada de 300 mg.

Ajustes de la dosis

Además de la instauración de tratamiento sintomático, en el caso de corresponder, el manejo de las reacciones adversas (véanse las secciones Advertencias y precauciones especiales, Reacciones adversas) de Ofev® podría incluir la reducción de la dosis y la interrupción temporaria de la administración del fármaco hasta que la reacción adversa en cuestión se haya resuelto a un nivel que permita la continuación del tratamiento. El tratamiento con Ofev® podrá reanudarse con la dosis completa (150 mg dos veces al día) o con una dosis reducida (100 mg dos veces al día). Si el paciente no tolera el régimen de 100 mg dos veces al día, debe interrumpirse el tratamiento con Ofev®.

En el caso de interrupciones a raíz de elevaciones de las transaminasas (AST o ALT) > 3 veces el límite normal superior (ULN), una vez que las transaminasas hayan retornado a los valores iniciales, el tratamiento con Ofev® podrá reiniciarse en una dosis reducida (100 mg dos veces al día), que luego podrá incrementarse hasta llegar a la dosis completa (150 mg dos veces al día).

Poblaciones Especiales

Población Pediátrica

La seguridad y la eficacia de Ofev® en pacientes pediátricos no han sido estudiadas en estudios clínicos.

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

No se observaron diferencias en general en lo que respecta a la seguridad y la eficacia en los pacientes de edad avanzada en comparación con los pacientes menores de 65 años. No se requiere ajuste de la dosis inicial en función de la edad del paciente.

Raza

Acta No. 09 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Sobre la base de los análisis de farmacocinética poblacional, no se requiere a priori ningún ajuste de la dosis de Ofev®. Son limitados los datos de seguridad disponibles en relación con los pacientes de raza negra.

Peso Corporal

Sobre la base de los análisis de farmacocinética poblacional, no se requiere a priori ningún ajuste de la dosis de Ofev®.

Insuficiencia Renal

Menos del 1% de una dosis única de nintedanib se elimina a través de los riñones. No se requiere un ajuste de la dosis inicial en los pacientes con insuficiencia renal leve a moderada. La seguridad, la eficacia y la farmacocinética de nintedanib no han sido estudiadas en pacientes con insuficiencia renal grave (clearance de creatinina: CrCL < 30 mL/min).

Insuficiencia Hepática

Nintedanib se elimina primordialmente a través de la excreción por vía biliar/fecal (> 90%). La exposición aumentó en pacientes con insuficiencia hepática (Child Pugh A, Child Pugh B).

En pacientes con insuficiencia hepática leve (Child Pugh A), la dosis recomendada de Ofev® es 100 mg dos veces al día con un intervalo de aproximadamente 12 horas entre sí.

Debe considerarse la interrupción o suspensión del tratamiento para el manejo de las reacciones adversas en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child Pugh A).

La seguridad y la eficacia de nintedanib no han sido investigadas en pacientes con insuficiencia hepática clasificada como Child Pugh B o C. No se recomienda el tratamiento con Ofev® en los pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B) o grave (Child Pugh C).

Modo de empleo y manipulación

Las cápsulas de Ofev® deben tomarse por vía oral, preferentemente con alimentos; deben tragarse enteras con agua y no deben masticarse. En el caso de omitirse una dosis, la administración debe reanudarse en el siguiente momento programado según la dosis recomendada. En el caso de omitirse una dosis, no debe administrarse una dosis adicional.

La cápsula no debe abrirse ni triturarse. En el caso de producirse contacto con el contenido de la cápsula, debe procederse de inmediato a efectuar un lavado de manos minucioso.

Acta No. 09 de 2022 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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 la indicación “...tratamiento de la enfermedad pulmonar intersticial asociada a esclerosis sistémica (SSc-ILD)”. Para el principio activo nintedanib presenta como soporte principal el estudio SENSIS que incluyó 580 pacientes y se realizó un seguimiento por 52 semanas, la variable primaria de resultado fue la capacidad vital forzada que al inicio se encontraba con un valor de 2.459 en el grupo nintedanib y 2.541 en el grupo placebo, en la semana 52 el grupo que recibió nintedanib tuvo una disminución de 52.4 ml y en placebo 93.3 ml, es decir una diferencia de 41 ml en el primer año, no se encontraron diferencias en las evaluaciones de calidad de vida, se presentaron 10 muertes en los que recibieron nintedanib y 9 entre los que recibieron placebo, se presentaron más reacciones adversas en el grupo que recibió nintedanib especialmente relacionadas con síntomas gastrointestinales (56.8 placebo versus 88.2 nintedanib).

La Sala considera que existe incertidumbre sobre los beneficios reales que podría producir el medicamento, dado que los datos evidencian un modesto beneficio en una variable de resultado intermedia como la capacidad vital forzada sin que haya beneficios, o al menos una clara tendencia en mortalidad o calidad de vida; adicionalmente se encontró una notoria diferencia en reacciones adversas especialmente gastrointestinales. Adicionalmente hubo mayor frecuencia de retiros en el grupo que recibió nintedanib 19% (N=56) comparado con 11% (N=31) en el grupo que recibió placebo.

De acuerdo con todo lo anterior, la Sala solicita al interesado presentar evidencia clínica adicional que permita dilucidar la incertidumbre sobre los beneficios reales del medicamento en variables de resultados de relevancia clínica. Así mismo debe informar qué tanto se modifica en la estimación de los tamaños de los efectos benéficos y nocivos el hecho de que se hayan retirado más pacientes del grupo que recibió nintedanib.

Adicionalmente, en advertencia debe incluir:

En el periodo de postcomercialización, se han notificado casos graves de diarrea causantes de deshidratación y trastornos electrolíticos. Se debe tratar a los pacientes en cuanto aparezcan los primeros síntomas con una adecuada hidratación y la administración de medicamentos antidiarreicos, como la loperamida y puede requerir la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento. El tratamiento con Ofev puede reanudarse a una dosis reducida (100 mg dos veces al día) o a la dosis completa (150 mg dos veces al día). Si se produce una diarrea grave y persistente a pesar de seguir un tratamiento sintomático, el tratamiento con Ofev se debe suspender.

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Función renal

Se han notificado casos de insuficiencia/fallo renal, algunos de ellos con un desenlace mortal, con el uso de nintedanib.

Los pacientes deben ser controlados durante el tratamiento con nintedanib, con especial atención aquellos pacientes que presenten factores de riesgo para insuficiencia/fallo renal. En caso de insuficiencia/fallo renal, se debe considerar el ajuste del tratamiento.

Aneurismas y disecciones arteriales

El uso de inhibidores de la vía VEGF en pacientes con o sin hipertensión puede promover la formación de aneurismas y/o disecciones arteriales. Antes de iniciar el tratamiento con Ofev, este riesgo se debe evaluar de forma cuidadosa en pacientes con factores de riesgo como hipertensión o antecedentes de aneurisma.

Proteinuria en rango nefrótico y microangiopatía trombótica

En el periodo de postcomercialización, se han notificado muy pocos casos de proteinuria en rango nefrótico con o sin disfunción renal. Los hallazgos histológicos en casos individuales eran compatibles con microangiopatía glomerular con o sin trombos renales. Se ha observado la desaparición de los síntomas tras suspender el tratamiento con Ofev, con proteinuria residual en algunos casos.

En pacientes que desarrollan signos o síntomas de síndrome nefrótico se debe valorar la necesidad de interrumpir el tratamiento. Los inhibidores de la vía del VEGF se han asociado a microangiopatía trombótica (MAT), incluido un número muy bajo de informes de casos relacionados con nintedanib. Si se observan hallazgos analíticos o clínicos asociados a MAT en un paciente tratado con nintedanib, se debe interrumpir el tratamiento con nintedanib y se debe llevar a cabo una evaluación meticulosa relacionada con la MAT.

Hipertensión

La administración de Ofev puede aumentar la tensión arterial. La tensión arterial sistémica se debe medir de forma periódica y siempre que esté indicado clínicamente.

Hipertensión pulmonar

Los datos sobre el uso de Ofev en pacientes con hipertensión pulmonar son limitados.



Los pacientes con hipertensión pulmonar significativa (índice cardiaco ≤ 2 l/min/m² o epoprostenol/treprostinilo parenteral o insuficiencia cardiaca derecha significativa) fueron excluidos de los ensayos INBUILD y SENCIS.

Ofev no debe usarse en pacientes con hipertensión pulmonar grave. Se recomienda una vigilancia estrecha en pacientes con hipertensión pulmonar leve y moderada.

Administración conjunta con pirfenidona

En un estudio farmacocinético específico, se investigó el tratamiento conjunto de nintedanib con pirfenidona en pacientes con FPI. De acuerdo con estos resultados, no existe evidencia de una interacción farmacocinética relevante entre nintedanib y pirfenidona cuando se administran en combinación. Dada la similitud de los perfiles de seguridad de ambos medicamentos, cabe prever reacciones adversas aditivas, incluidas reacciones adversas gastrointestinales y hepáticas. No se ha establecido el balance beneficio-riesgo del tratamiento conjunto con pirfenidona.

Efecto en el intervalo QT

En el programa de ensayos clínicos realizados, no se observó ninguna evidencia de una prolongación del intervalo QT al administrar nintedanib. Como se sabe que algunos otros inhibidores de la tirosina cinasa ejercen un efecto sobre el intervalo QT, se debe tomar precaución cuando se administre nintedanib a pacientes que puedan desarrollar una prolongación del intervalo QTc.

Reacción alérgica

Se sabe que los productos alimenticios con soja pueden provocar reacciones alérgicas, incluido un choque anafiláctico grave en personas con alergia a la soja. Los pacientes con una alergia conocida a la proteína del cacahuete presentan un mayor riesgo de desarrollar reacciones graves a los preparados de soja.

En la tabla 1 de reacciones adversas debe incluir deshidratación, infarto al miocardio, aneurismas y disecciones arteriales, colitis, insuficiencia renal.

3.4.2. Medicamentos biológicos

3.4.2.1. BAVENCIO®

Expediente : 20131917
Radicado : 20211247087
Fecha : 22/11/2021
Interesado : Merck S.A.

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Composición: Cada vial contiene 20 mg de Avelumab

Forma farmacéutica: Solución para infusión

Indicaciones: (Del Registro)

Indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma de células de merkel metastásico (mcc) ecog 0-1 y que hayan fracasado a quimioterapia. El tratamiento se debe continuar hasta que confirme progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Para pacientes en quienes se obtuvo respuesta completa el tratamiento se debe cobtinuar por un maximo de 12 meses despues de confirmar la respuesta completa.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes.

Precauciones y advertencias: la mayoría de las reacciones adversas con Avelumab relacionadas con el sistema inmune fueron reversibles y se manejaron con la interrupción temporal o permanente de Avelumab, la administración de corticoesteroides y/o cuidados de apoyo. Para reacciones adversas que se sospechan tengan relación con el sistema inmune, se debe realizar una evaluación adecuada para confirmar la etiología o excluir otras causas. Con base en la gravedad de la reacción adversa, Avelumab se debe retener y se deben administrar corticoesteroides. Si se utilizan corticoesteroides para tratar una reacción adversa, se debe iniciar una disminución de la duración de un mes como mínimo tras la mejora. En los pacientes en los que las reacciones adversas relacionadas al sistema inmune no se pueden controlar con el uso de corticoesteroides, se puede considerar el uso de otros inmunosupresores sistémicos (ver endocrinopatías relacionadas con el sistema inmune). neumonitis inmunitaria. La neumonitis inmunitaria, definida como la que requiere el uso de corticoesteroides y sin una etiología alterna clara, ocurrió en pacientes que recibían avelumab. Los pacientes deben ser monitoreados para signos y síntomas de neumonitis inmunitaria y se deben descartar otras causas diferentes a la neumonitis inmunitaria. La neumonitis sospechada se debe confirmar con una imagen radiográfica. Se deben administrar corticoesteroides para eventos grado ? 2 (dosis inicial de 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente, seguido por una disminución gradual de corticoesteroide). Avelumab debe ser suspendido para neumonitis inmunitaria grado 2 hasta su resolución, y discontinuar permanentemente para neumonitis inmunitaria grado ? 3 o grado 2 recurrente. Hepatitis inmunitaria. La hepatitis inmunitaria, definida como la que requiere el uso de corticoesteroides y sin una etiología alterna clara, ocurrió en pacientes que recibieron avelumab. Los pacientes deben ser monitoreados para detectar cambios en la función hepática y hepatitis inmunitaria y se deben descartar otras causas distintas a la hepatitis inmunitaria. Se deben administrar corticoesteroides para eventos de grado ? 2 (dosis inicial de 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente, seguido de una reducción gradual de corticosteroides). Avelumab debe ser suspendido para la hepatitis inmunitaria de grado 2

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



hasta su resolución y discontinuado permanentemente para la hepatitis inmunitaria grado ? 3. Colitis inmunitaria. La colitis inmunitaria, incluida la diarrea inmunitaria, definida como la que requiere el uso de corticosteroides y sin etiología alternativa clara, se produjo en pacientes que recibieron avelumab. Los pacientes deben ser monitoreados para detectar signos y síntomas de colitis y se deben descartar otras causas que no sean la colitis inmunológica. Los corticosteroides se deben administrar para eventos de grado ? 2 (dosis inicial de prednisona de 1 a 2 mg/kg/día o equivalente, seguido de una reducción de corticosteroides). Avelumab debe ser suspendido para la colitis inmunitaria de grado 2 o grado 3 hasta su resolución, y discontinuado permanentemente para el grado 4 o la colitis inmunitaria recurrente grado 3. Endocrinopatías inmunitarias. Los trastornos de tiroides inmunitarios y la insuficiencia suprarrenal y la diabetes mellitus tipo 1 inmunitaria ocurrieron en pacientes que recibieron avelumab. Los pacientes deben ser monitoreados para detectar signos clínicos y síntomas de endocrinopatías. Trastornos de la tiroides (hipotiroidismo / hipertiroidismo). Los trastornos de la tiroides pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento. Los pacientes deben ser monitoreados para detectar cambios en la función tiroidea (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y según se indique en base a la evaluación clínica) y para detectar los síntomas clínicos de los trastornos tiroideos. Se debe manejar el hipotiroidismo con terapia de reemplazo y el hipertiroidismo con medicamentos anti-tiroideos según sea necesario. Avelumab debe ser suspendido para los trastornos de la tiroides de grado ? 3. Insuficiencia suprarrenal. Los pacientes deben ser monitoreados para detectar signos y síntomas de insuficiencia suprarrenal durante y después del tratamiento. Los corticosteroides se deben administrar (prednisona 1 a 2 mg/kg/día intravenosa o equivalente oral) para insuficiencia suprarrenal de grado ? 3 seguido de una reducción gradual ? 10 mg/día. Avelumab debe ser suspendido para la insuficiencia suprarrenal sintomática de grado ?3. Diabetes mellitus tipo 1. Avelumab puede provocar diabetes mellitus tipo 1, incluyendo cetoacidosis diabética. Los pacientes deben ser monitoreados para detectar hiperglucemia y otros signos y síntomas de diabetes. Iniciar el tratamiento con insulina para diabetes mellitus tipo i. Avelumab se debe suspender y se deben administrar anti hiperglucemiantes o insulina en pacientes con hiperglicemia grado ? 3. El tratamiento con avelumab se debe reanudar cuando se haya alcanzado el control metabólico en el reemplazo de insulina o anti-hiperglucemiantes. Nefritis y disfunción renal inmunitaria avelumab puede provocar nefritis inmunitaria, definida como la que requiere del uso de corticoesteroides y sin una etiología alterna clara, que se presenta en pacientes que reciben avelumab. Los pacientes deben ser monitoreados para identificar la creatinina sérica elevada antes y periódicamente durante el tratamiento. Se deben administrar corticoesteroides (dosis inicial de 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente, seguida por una disminución gradual de corticoesteroides) para nefritis grado 2 o mayor, avelumab se debe suspender para nefritis grado 2 o grado 3 hasta que se haya resuelto a grado ?1, y discontinuar permanentemente para nefritis grado 4. Otras reacciones adversas relacionadas con el sistema inmune. Otras reacciones adversas inmunitarias clínicamente importantes se reportaron en menos del 1% de los pacientes: miocarditis incluyendo resultados fatales, miositis, hipopituitarismo, uveítis, y síndrome guillain-barré. Para las reacciones adversas inmunes sospechados, se debe asegurar una evaluación adecuada

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



para confirmar la etiología o para descartar otras causas. Basado en la gravedad de la reacción adversa, avelumab debe ser suspendido y se deben administrar corticoesteroides. El tratamiento con avelumab se debe reanudar cuando la reacción adversa inmune regrese a grado 1 o menos después de la disminución gradual del corticoide. Avelumab debe ser discontinuado permanentemente por cualquier reacción adversa inmune grado 3 que se repita o para cualquier reacción adversa inmune grado 4. Reacciones relacionadas con la perfusión. Se presentaron reacciones relacionadas con la perfusión, las cuales pueden ser graves, en pacientes que reciben avelumab. Los pacientes deben ser monitoreados para detectar signos y síntomas de reacciones relacionadas con la perfusión incluyendo pirexia, escalofríos, enrojecimiento, hipotensión, disnea, sibilancias, dolor de espalda, dolor abdominal y urticaria. para las reacciones relacionadas con la perfusión de grado 1, la velocidad de perfusión debe ser reducida en un 50% para la perfusión actual. Para los pacientes con reacciones relacionadas con la perfusión grado 2, la perfusión tiene que discontinuarse temporalmente hasta que disminuya a grado 1 o se resuelva, luego la perfusión se reiniciará con una velocidad de perfusión un 50% más lenta. Para las reacciones relacionadas con la perfusión de grado ? 3, se debe detener la perfusión el avelumaby se debe discontinuar permanentemente. en caso de recurrencia de una reacción relacionada con la perfusión leve (grado 1) o moderada (grado 2), el paciente puede continuar recibiendo avelumab con una estrecha vigilancia; se puede considerar la premedicación con paracetamol y antihistamínicos.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto basado en CCDS 6.1 (2020Apr27) - v Oct. 2021 allegado mediante radicado No. 20211247087
- Información para Prescribir basado en CCDS 6.1 (2020Apr27) - v Oct. 2021 allegado mediante radicado No. 20211247087

Nuevas indicaciones

Carcinoma de Células de Merkel (MCC)

Bavencio® está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma de células de Merkel metastásico (MCC) ECOG 0-1.

El tratamiento se debe continuar hasta que confirme progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Para pacientes en quienes se obtuvo respuesta completa el

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



tratamiento se debe continuar por un máximo de 12 meses después de confirmar la respuesta completa.

Carcinoma Urotelial (UC)

Bavencio® está indicado para el tratamiento de mantenimiento de primera línea de pacientes con carcinoma urotelial (UC) localmente avanzado o metastásico que no han progresado con quimioterapia de primera línea basada en platinos.

Carcinoma de Células Renales (RCC)

Bavencio® en combinación con axitinib está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma de células renales avanzado.

Nueva dosificación / grupo etario

Dosis y administración

Premedicación

Los pacientes tienen que ser pre-medicados con un antihistamínico y con paracetamol (acetaminofén) antes de las primeras 4 perfusiones de avelumab. La pre-medicación debe ser administrada para las dosis subsecuentes de avelumab con base en el juicio clínico y la presencia/gravedad de reacciones a las perfusiones previas.

Dosificación

Sólo para la dosis fija de avelumab:

La dosis recomendada de Bavencio® es de 800 mg administrados como infusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas.

La administración de Bavencio® debe continuar conforme al esquema recomendado mientras que se observe el beneficio o no se presente toxicidad inaceptable. Es recomendable que los pacientes estables clínicamente con evidencia inicial de progresión de la enfermedad permanezcan bajo tratamiento hasta que se confirme progresión de la enfermedad.

Solo para el avelumab en combinación con axitinib:

La dosis recomendada de Bavencio® es de 800 mg administrados como una infusión

Acta No. 09 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas en combinación con 5 mg de axitinib por vía oral dos veces al día (con 12 horas de diferencia) con o sin alimentos hasta la progresión del cáncer o hasta toxicidad inaceptable.

Modificaciones al tratamiento

No se recomienda escalamiento o reducción de dosis. Puede ser necesario el retraso o interrupción de la dosis con base en la seguridad y tolerabilidad individual. Continuar utilizando Bavencio® en pacientes cuyas reacciones adversas se recuperaron a Grado 1 o se resolvieron.

Una guía detallada sobre el manejo de reacciones adversas relacionadas con el sistema inmune se describe en la sección reacciones adversas.

Tabla 1: Lineamientos para la suspensión o discontinuación de Bavencio®

Reacción adversa relacionada con el tratamiento	Gravedad*	Modificación al tratamiento
Reacciones relacionadas con la perfusión	Grado 1 o Grado 2	Interrumpir o disminuir la velocidad de perfusión.
	Grado 3 o Grado 4	Discontinuar permanentemente.
Neumonitis	Neumonitis Grado 2	Suspender hasta que las reacciones adversas se reviertan hasta el Grado 0-1.
	Neumonitis Grado 3 o Grado 4 o neumonitis Grado 2 recurrente.	Discontinuar permanentemente.
Solo para el avelumab como monoterapia Hepatitis	Aspartato aminotransferasa (AST) o alanino aminotransferasa (ALT) mayor a 3 y hasta 5 veces el límite superior de lo normal (ULN) o bilirrubina total mayor a 1.5 hasta 3 veces ULN	Suspender hasta que las reacciones adversas se reviertan hasta el Grado 0-1
	AST o ALT mayor a 5 veces ULN o bilirrubina total mayor a 3 veces ULN	Discontinuar permanentemente.
Solo para el avelumab en combinación con axitinib Hepatitis	La ALT o la AST es más de 3 y hasta 5 veces el ULN o la bilirrubina total es más de 1.5 y hasta 3 veces el ULN	Suspender temporalmente Bavencio® y el axitinib hasta que las reacciones adversas se reviertan a un grado 0 o 1. Si los efectos persisten (más de 5 días), se debe considerar un tratamiento con corticoesteroides con prednisona o un equivalente

Acta No. 09 de 2022 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

		seguida de una reducción gradual. Considerar la posibilidad de una reexposición a Bavenclo® o al axitinib o de una reexposición al Bavenclo® seguida de una exposición al axitinib después de la recuperación*
	La ALT o la AST es más de 5 veces el ULN o más de 3 veces el ULN y a su vez la bilirrubina total es más de 2 veces el ULN o la bilirrubina total es más de 3 veces el ULN	Suspender permanentemente Bavenclo® y el axitinib Considerar un tratamiento con corticoesteroides
Colitis	Colitis Grado 2 o Grado 3 o diarrea	Suspender hasta que las reacciones adversas se reviertan hasta el Grado 0-1.
	Colitis o diarrea Grado 4 o Colitis grado 3 recurrente	Discontinuar permanentemente.
Endocrinopatías (hipotiroidismo, hipertiroidismo, insuficiencia suprarrenal, hiperglicemia)	Grado 3 o Grado 4	Suspender hasta que las reacciones adversas se reviertan hasta el Grado 0- 1.
Nefritis y disfunción renal	Creatinina sérica mayor a 1.5 y hasta 6 veces el ULN	Suspender hasta que las reacciones adversas se reviertan hasta el Grado 0-1.
	Creatinina sérica mayor a 6 veces el ULN	Discontinuar permanentemente.

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121
www.invima.gov.co





Otras reacciones adversas relacionadas con el sistema Inmunológico (Incluyendo miostitis, hipofituitarismo, uveítis, miastenia gravis/síndrome miasténico, síndrome de Guillain-Barré)	Para cualquiera de los siguientes:	Suspender hasta que las reacciones adversas se reviertan hasta el Grado 0- 1.
	• Signos clínicos o síntomas Grado 2 o Grado 3 de cualquier reacción adversa relacionada con el sistema Inmune no descrita arriba.	
	Para cualquiera de los siguientes:	Discontinuar permanentemente.
	• Reacción adversa Grado 4 que pone en riesgo la vida (excluyendo endocrinopatías controladas con terapia de reemplazo hormonal) • Reacción adversa grado 3 recurrente relacionada con el sistema Inmune • Requisito de 10 mg por día o más de prednisona o equivalente por más de 12 semanas • Reacciones adversas Grado 2 o Grado 3 persistentes relacionadas con el sistema Inmune que duran 12 semanas o mas	
Pancreatitis	Sospecha de pancreatitis	Suspender
	Pancreatitis confirmada	Suspender permanentemente.
Miocarditis	Sospecha de miocarditis	Suspender
	Miocarditis confirmada	Suspender permanentemente.

*Nota: los grados de toxicidad están de acuerdo con el Criterio de Terminología Común del Instituto Nacional de Cáncer para los Eventos Adversos Versión 4.0 (NCI-CTCAE v4.03).

Solo para el avelumab en combinación con axitinib:

* Se debe considerar reducir la dosis de acuerdo con la información del producto del axitinib si se vuelve a exponer el paciente al axitinib.

Poblaciones especiales

Personas de edad avanzada

No se necesita ajuste de dosis para pacientes de edad avanzada (≥ 65 años).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Bavencio® como monoterapia, o en combinación con axitinib en niños y adolescentes menores a 18 años de edad.

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Insuficiencia renal

No se necesita un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

No se necesita ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. Bavencio® no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Administración

Bavencio® se administra durante 60 minutos como una perfusión intravenosa usando un filtro estéril, no pirogénico, de bajo contenido en proteínas, de 0.2 micrómetros, en línea o de adición.

Bavencio® tiene que ser diluido ya sea con solución de cloruro de sodio al 0.9% o al 0.45% antes de la perfusión.

La perfusión de Bavencio® no debe ser administrado como un empuje intravenoso o inyección en bolo.

Nuevas precauciones y advertencias:

La mayoría de las reacciones adversas con avelumab relacionadas con el sistema inmune fueron reversibles y se manejaron con la interrupción temporal o permanente de avelumab, la administración de corticoesteroides y/o cuidados de apoyo.

Para reacciones adversas que se sospechan tengan relación con el sistema inmune, se debe realizar una evaluación adecuada para confirmar la etiología o excluir otras causas. Con base en la gravedad de la reacción adversa, avelumab se debe retener y se deben administrar corticoesteroides. Si se utilizan corticoesteroides para tratar una reacción adversa, se debe iniciar una disminución de la duración de un mes como mínimo tras la mejora.

En los pacientes en los que las reacciones adversas relacionadas al sistema inmune no se pueden controlar con el uso de corticoesteroides, se puede considerar el uso de otros inmunosupresores sistémicos.

Neumonitis inmunitaria

La neumonitis inmunitaria, definida como la que requiere el uso de corticoesteroides y sin una etiología alterna clara, ocurrió en pacientes que recibían avelumab.

Acta No. 09 de 2022 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Los pacientes deben ser monitoreados para signos y síntomas de neumonitis inmunitaria y se deben descartar otras causas diferentes a la neumonitis inmunitaria. La neumonitis sospechada se debe confirmar con una imagen radiográfica.

Se deben administrar corticoesteroides para eventos Grado ≥ 2 (dosis inicial de 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente, seguido por una disminución gradual de corticoesteroide).

Avelumab debe ser suspendido para neumonitis inmunitaria Grado 2 hasta su resolución, y discontinuar permanentemente para neumonitis inmunitaria Grado ≥ 3 o Grado 2 recurrente.

Hepatitis inmunitaria

La hepatitis inmunitaria, definida como la que requiere el uso de corticoesteroides y sin una etiología alterna clara, ocurrió en pacientes que recibieron avelumab.

Los pacientes deben ser monitoreados para detectar cambios en la función hepática y hepatitis inmunitaria y se deben descartar otras causas distintas a la hepatitis inmunitaria.

Se deben administrar corticoesteroides para eventos de Grado ≥ 2 (dosis inicial de 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente, seguido de una reducción gradual de corticosteroides).

Avelumab debe ser suspendido para la hepatitis inmunitaria de Grado 2 hasta su resolución y discontinuado permanentemente para la hepatitis inmunitaria Grado ≥ 3 .

Colitis inmunitaria

La colitis inmunitaria, incluida la diarrea inmunitaria, definida como la que requiere el uso de corticosteroides y sin etiología alternativa clara, se produjo en pacientes que recibieron avelumab.

Los pacientes deben ser monitoreados para detectar signos y síntomas de colitis y se deben descartar otras causas que no sean la colitis inmunológica. Los corticosteroides se deben administrar para eventos de Grado ≥ 2 (dosis inicial de prednisona de 1 a 2 mg/kg/día o equivalente, seguido de una reducción de corticosteroides).

Avelumab debe ser suspendido para la colitis inmunitaria de Grado 2 o Grado 3 hasta su resolución, y discontinuado permanentemente para el grado 4 o la colitis inmunitaria recurrente Grado 3.

Endocrinopatías inmunitarias

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Los trastornos de tiroides inmunitarios y la insuficiencia suprarrenal y la diabetes mellitus tipo 1 inmunitaria ocurrieron en pacientes que recibieron avelumab.

Los pacientes deben ser monitoreados para detectar signos clínicos y síntomas de endocrinopatías.

Trastornos de la tiroides (Hipotiroidismo / Hipertiroidismo)

Los trastornos de la tiroides pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento. Los pacientes deben ser monitoreados para detectar cambios en la función tiroidea (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y según se indique en base a la evaluación clínica) y para detectar los síntomas clínicos de los trastornos tiroideos. Se debe manejar el hipotiroidismo con terapia de reemplazo y el hipertiroidismo con medicamentos antitiroideos según sea necesario.

Avelumab debe ser suspendido para los trastornos de la tiroides de Grado ≥ 3 .

Insuficiencia Suprarrenal

Los pacientes deben ser monitoreados para detectar signos y síntomas de insuficiencia suprarrenal durante y después del tratamiento. Los corticosteroides se deben administrar (prednisona 1 a 2 mg/kg/día intravenoso o equivalente oral) para insuficiencia suprarrenal de Grado ≥ 3 seguido de una reducción gradual ≤ 10 mg/día se haya alcanzado.

Avelumab debe ser suspendido para la insuficiencia suprarrenal sintomática de Grado ≥ 3 .

Diabetes mellitus Tipo 1

Avelumab puede provocar diabetes mellitus Tipo 1, incluyendo cetoacidosis diabética.

Los pacientes deben ser monitoreados para detectar hiperglucemia y otros signos y síntomas de diabetes. Iniciar el tratamiento con insulina para diabetes mellitus tipo 1. Avelumab se debe suspender y se deben administrar anti hiperglucemiantes o insulina en pacientes con hiperglicemia grado ≥ 3 . El tratamiento con avelumab se debe reanudar cuando se haya alcanzado el control metabólico en el reemplazo de insulina o anti-hiperglucemiantes.

Nefritis y disfunción renal inmunitaria

Avelumab puede provocar nefritis inmunitaria, definida como la que requiere del uso de corticoesteroides y sin una etiología alterna clara, que se presenta en pacientes que reciben avelumab.

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Los pacientes deben ser monitoreados para identificar la creatinina sérica elevada antes y periódicamente durante el tratamiento. Se deben administrar corticoesteroides (dosis inicial de 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente, seguida por una disminución gradual de corticoesteroides) para nefritis Grado 2 o mayor, Avelumab se debe suspender para nefritis Grado 2 o Grado 3 hasta que se haya resuelto a Grado ≤ 1 , y discontinuar permanentemente para nefritis Grado 4.

Otras reacciones adversas relacionadas con el sistema inmune

Otras reacciones adversas inmunitarias clínicamente importantes se reportaron en menos del 1% de los pacientes: miocarditis incluyendo resultados fatales, pancreatitis incluyendo resultados fatales, miositis, hipopituitarismo, uveítis, miastenia gravis/síndrome miasténico y síndrome Guillain-Barré.

Para las reacciones adversas inmunes sospechados, se debe asegurar una evaluación adecuada para confirmar la etiología o para descartar otras causas. Basado en la gravedad de la reacción adversa, avelumab debe ser suspendido y se deben administrar corticoesteroides. El tratamiento con avelumab se debe reanudar cuando la reacción adversa inmune regrese a Grado 1 o menos después de la disminución gradual del corticoide. Avelumab debe ser discontinuado permanentemente por cualquier reacción adversa inmune Grado 3 que se repita o para cualquier reacción adversa inmune Grado 4.

Reacciones relacionadas con la perfusión

Se presentaron reacciones relacionadas con la perfusión, las cuales pueden ser graves, en pacientes que reciben avelumab.

Los pacientes deben ser monitoreados para detectar signos y síntomas de reacciones relacionadas con la perfusión incluyendo pirexia, escalofríos, enrojecimiento, hipotensión, disnea, sibilancias, dolor de espalda, dolor abdominal y urticaria.

Para las reacciones relacionadas con la perfusión de Grado 1, la velocidad de perfusión debe ser reducida en un 50% para la perfusión actual. Para los pacientes con reacciones relacionadas con la perfusión Grado 2, la perfusión tiene que discontinuarse temporalmente hasta que disminuya a Grado 1 o se resuelva, luego la perfusión se reiniciará con una velocidad de perfusión un 50% más lenta. Para las reacciones relacionadas con la perfusión de Grado ≥ 3 , se debe detener la perfusión el avelumab y se debe discontinuar permanentemente.

En caso de recurrencia de una reacción relacionada con la perfusión leve (Grado 1) o moderada (Grado 2), el paciente puede continuar recibiendo avelumab con una estrecha vigilancia; se puede considerar la pre-medicación con paracetamol y antihistamínicos.

Acta No. 09 de 2022 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se produjeron reacciones relacionadas con la perfusión en pacientes que recibieron avelumab en estudios clínicos. Se han notificado reacciones relacionadas con la perfusión de grado 3 y 4 en el 0.7% (12/1738) de los pacientes que recibieron avelumab. El 0.6% (11/1738) de los pacientes con estas reacciones adversas relacionadas con la perfusión de grado 3 o 4 recibieron corticoesteroides por vía intravenosa.

En caso de pancreatitis o de miocarditis, suspender el tratamiento.

Nuevas reacciones adversas:

La seguridad de avelumab, ha sido evaluada en un total de 1738 pacientes, en el estudio EMR1000070-001, un estudio de fase I, de un solo brazo, multicéntrico en pacientes con otros tumores sólidos (N=1650) y en el estudio EMR1000070-003, estudio de un solo brazo, multicéntrico con pacientes con MCC metastásico (N= 88) y en el estudio B9991001, un estudio aleatorizado, multicéntrico, abierto en pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico irresecable cuya enfermedad no había progresado con quimioterapia de inducción basada en platino de primera línea (N = 344).

Carcinoma de células de Merkel

Las reacciones adversas presentadas en la tabla 2 describen la exposición a avelumab 10 mg/kg intravenoso cada 2 semanas en 88 pacientes con MCC metastásico.

Tabla 2: Reacciones adversas de todos los grados en $\geq 10\%$ pacientes con MCC metastásico en el estudio EMR1000070-003.

Acta No. 09 de 2022 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Reacciones adversas	Avelumab (N = 88)	
	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)
Trastornos de la sangre y sistema linfático		
Anemia	15	10
Trastornos gastrointestinales		
Diarrea	23	0
Nausea	22	0
Constipación	17	1
Dolor abdominal	13	2
Vómito	13	0
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración		
Fatiga	38	2
Edema periférico	20	0
Herida, intoxicación y complicaciones procedimentales		
Reacción relacionada con la perfusión	15	0
Trastornos del metabolismo y la nutrición		
Disminución del apetito	20	2
Disminución de peso	15	0
Trastornos musculo-esqueléticos y del tejido conectivo		
Dolor de espalda	10	0
Artralgia	16	1
Trastornos del sistema nervioso		
Mareo	14	0
Cefalea	10	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales		
Tos	18	0
Reacciones de la piel y tejido subcutáneo		
Eritema	14	0
Prurito	10	0
Trastornos vasculares		
Hipertensión	13	6

Carcinoma urotelial

La tabla 3 describe las reacciones adversas notificadas en 344 pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico que reciben 10 mg/kg de avelumab cada 2 semanas más los mejores cuidados de soporte (BSC) en el estudio B9991001.

Tabla 3: Reacciones adversas notificadas con una frecuencia del 10% o más en pacientes que reciben avelumab más BSC y con una incidencia mayor que en el brazo BSC (diferencia entre brazos de $\geq 5\%$ [todos Grados] o $\geq 2\%$ [Grados 3-4]) en estudio B9991001.

Acta No. 09 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



**MINISTERIO DE SALUD Y
PROTECCIÓN SOCIAL**

Reacciones adversas	Avelumab más BSC (N = 344)	
	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)
Trastornos endocrinos		
Hipotiroidismo	12	0.3
Trastornos gastrointestinales		
Diarrea	17	0.6
Constipación	16	0.6
Nausea	16	0.3
Vómito	13	1.2
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración		
Fatiga	18	1.7
Astenia	16	0
Pirexia	15	0.3
Infecciones e Infestaciones		
Infección del tracto urinario	17	4.4
Lesión, Envenenamientos y Complicaciones del procedimiento		
Reacción relacionada con la perfusión	10	0.9
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		
Disminución del apetito	14	0.3
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Dolor de espalda	16	1.2
Artralgia	16	0.6
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Tos	13	0.3
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo		
Prurito	17	0.3
Erupción	12	0.3

Las siguientes reacciones adversas ocurrieron en <10% de los pacientes que recibieron avelumab (N = 344) más BSC en el estudio B9991001. Estas reacciones adversas se han incluido debido a su seriedad o significancia clínica con base en la evaluación médica de la posible relación causal. Las reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario basadas en una revisión médica están marcadas con un asterisco (*).

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Trastornos gastrointestinales: pancreatitis autoinmune *, enteritis *, proctitis *

Trastornos hepatobiliares: hepatotoxicidad *

Investigaciones: aumento de la hormona estimulante de la tiroides en sangre*, disminución de tiroxina libre *

Trastornos del metabolismo y de la nutrición: hiperglucemia *

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: artritis *, poliartritis *, oligoartritis *, artritis reumatoide*

Trastornos del sistema nervioso: síndrome de Miller Fisher *

Trastornos renales y urinarios: insuficiencia renal *, nefritis *

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: enfermedad pulmonar intersticial*

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: psoriasis *, dermatitis psoriasiforme *, erupción farmacológica *, liquen plano *, púrpura *, vitíligo*.

Carcinoma de Células Renales

Se evaluó la seguridad del avelumab en combinación con axitinib en un total de 434 pacientes en el estudio B9991003, un estudio aleatorizado y sin enmascaramiento en el que 873 pacientes con carcinoma de células renales avanzado sin tratamiento previo recibieron 10 mg/kg de avelumab por vía intravenosa cada 2 semanas en combinación con 5 mg de axitinib por vía oral dos veces al día (n=434) o 50 mg de sunitinib por vía oral una vez al día durante 4 semanas seguido de 2 semanas de descanso (n = 439).

Las reacciones adversas presentadas en la Tabla 4 describen el perfil de la seguridad del Avelumab en combinación con axitinib en 434 pacientes con carcinoma renal avanzado.

Tabla N 4: Reacciones adversas con una frecuencia de más del 10% en pacientes que reciben avelumab en combinación con axitinib y con una mayor incidencia que en el grupo con sunitinib (diferencia entre los grupos $\geq 5\%$ [todos los grados] o $\geq 2\%$ [grados 3 a 4]) en el estudio B9991003.

Reacciones adversas	Avelumab más axitinib (N=434) (cierre de datos: junio-2018)	
	Todos los	Grados 3-4

Acta No. 09 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

	<i>grados (%)</i>	<i>(%)</i>
<i>Trastornos endócrinos</i>		
<i>Hipotiroidismo</i>	24.9	0.2
<i>Trastornos gastrointestinales</i>		
<i>Diarrea</i>	62.2	6.7
<i>Trastornos generales y afecciones del sitio de administración</i>		
<i>Escalofríos</i>	15.9	0.2
<i>Lesiones, intoxicaciones y complicaciones del procedimiento</i>		
<i>Reacciones relacionadas con la infusión</i>	12.2	1.6
<i>Investigaciones</i>		
<i>Disminución del peso</i>	19.8	3.0
<i>Aumento de la alanina transaminasa (ALT)</i>	17.3	6.0
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>		
<i>Artralgia</i>	19.6	0.9
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>		
<i>Disfonía</i>	31.1	0.5
<i>Disnea</i>	19.8	3.0
<i>Trastornos vasculares</i>		
<i>Hipertensión</i>	49.5	25.6

Las siguientes reacciones adversas se observaron en <10% de los pacientes que recibieron avelumab en combinación con axitinib (N = 434) en el estudio B9991003. Se incluyeron estas reacciones adversas debido a su intensidad o a su importancia clínica de acuerdo con la evaluación médica de la posible relación causal. Las reacciones adversas inmunomediadas basadas en la revisión médica están marcadas con un asterisco (*).

Infecciones e infestaciones: Erupción pustular*

Trastornos endócrinos: hiperglucemia*, hipofisitis*

Trastornos gastrointestinales: pancreatitis necrotizante*, pancreatitis autoinmunitaria*

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Trastornos hepatobiliares: función hepática anormal*, hepatotoxicidad *, hepatitis inmunomediada*, trastornos hepáticos*

Investigaciones: aumento de la hormona estimulante de la tiroides en sangre*, disminución de la hormona estimulante de la tiroides en sangre*, prueba de la función hepática aumentada*

Trastornos renales y urinarios: lesión renal aguda*

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Exantemas medicamentosos*

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Las siguientes reacciones adversas ocurrieron en < del 10% de los pacientes que recibían Avelumab a lo largo de los estudios clínicos o experiencia postmarketing. Estos eventos han sido incluidos debido a su gravedad o significancia clínica en base a la evaluación médica de la relación causal potencial.

Desórdenes cardíacos: Miocarditis*

Desórdenes Endocrinos: Hipotiroidismo*, insuficiencia adrenal*, hipertiroidismo*, tiroiditis*, tiroiditis autoinmune*, insuficiencia aguda adrenocortical*, hipotiroidismo autoinmune*, hipopituitarismo*.

Desórdenes de la vista: Uveítis*.

Desórdenes Gastrointestinales: Colitis*, colitis autoinmune*, enterocolitis*, pancreatitis*.

Desórdenes generales y de condiciones del sitio de administración: Resfriado, Pirexia

Desórdenes Hepatobiliares: Hepatitis autoinmune*, insuficiencia Hepática aguda*, Insuficiencia Hepática*, Hepatitis*.

Desórdenes del sistema inmune: Hipersensibilidad al medicamento, Hipersensibilidad, reacción anafiláctica, hipersensibilidad tipo I.

Análisis: Aumento de la Aspartato aminotransferasa (AST)*, aumento de la alanina aminotransferasa (ALT)*, aumento de la creatina fosfoquinasa sanguínea*, aumento de transaminasa*.

Desórdenes del metabolismo y nutrición: Diabetes Mellitus*, diabetes mellitus tipo 1*.

Acta No. 09 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Desórdenes del tejido conectivo y musculoesquelético: Miositis*.

Desórdenes del sistema nervioso: Miastenia gravis, Síndrome Miasténico, Síndrome de Guillain Barre*.

Desórdenes renales y urinarios: Nefritis tubulointersticial*.

Desórdenes respiratorios, torácicos y mediastinales: Disnea, Neumonitis*.

Desórdenes de la piel y tejidos subcutáneos: erupción maculopapular*, erupción pruriginosa*, eritema*, erupción generalizada*, erupción eritematosa*, erupción macular*, erupción papular*, dermatitis exfoliativa*, eritema multiforme*, penfigoide*, prurito generalizado*.

*Reacciones adversas inmuno-relacionadas en base a la revisión médica.

Inmunogenicidad

De los 1738 pacientes tratados con avelumab 10 mg/kg como perfusión intravenosa cada 2 semanas, 1627 fueron evaluables para anticuerpos anti-fármaco emergentes al tratamiento (ADA) y 96 (5.9%) de los analizados resultaron positivos incluyendo 41 (2.5%) pacientes que resultaron positivos para anticuerpos neutralizantes. Basado en los datos disponibles, incluyendo la baja incidencia de inmunogenicidad, ADA contra avelumab no parece impactar la farmacocinética, seguridad y eficacia.

En el estudio B9991001 se utilizó un nuevo método de anticuerpos antidrogas (ADA) con una sensibilidad mejorada para evaluar la ADA emergente del tratamiento en pacientes tratados con avelumab como agente único. De los 344 pacientes tratados con avelumab 10 mg / kg como una perfusión intravenosa cada 2 semanas más BSC, 325 fueron evaluables para ADA emergente del tratamiento y 62 (19,1%) dieron positivo en el estudio B9991001.121 El desarrollo de ADA emergente del tratamiento contra avelumab no pareció alterar el riesgo de reacciones relacionadas con la perfusión.

Sólo para el avelumab en combinación con axitinib:

De los 480 pacientes con al menos un resultado válido, en cualquier momento, para los anticuerpos dirigidos contra el fármaco (ADA) tratados con 10 mg/kg de Avelumab como infusión intravenosa cada 2 semanas en combinación con 5 mg de axitinib dos veces al día, 453 sujetos constituyeron casos válidos para los anticuerpos dirigidos contra el fármaco durante el tratamiento y 66 (14.6%) tuvieron un resultado positivo. Se usó un nuevo método para determinar los anticuerpos dirigidos contra el fármaco con una mejor sensibilidad y tolerancia del ensayo al fármaco en la población con carcinoma renal avanzado.

Acta No. 09 de 2022 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En general, no se observó una alteración en el perfil farmacocinético ni una mayor incidencia de las reacciones debidas a la infusión o de los efectos sobre la eficacia cuando se generan anticuerpos contra el avelumab.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la información del producto de la referencia, con la siguiente información así:

Nuevas indicaciones

Carcinoma de Células de Merkel (MCC)

Bavencio® está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma de células de Merkel metastásico (MCC) ECOG 0-1 y que hayan fracasado a quimioterapia.

El tratamiento se debe continuar hasta que confirme progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Para pacientes en quienes se obtuvo respuesta completa el tratamiento se debe continuar por un máximo de 12 meses después de confirmar la respuesta completa.

Carcinoma Urotelial (UC)

Bavencio® está indicado para el tratamiento de mantenimiento de primera línea de pacientes con carcinoma urotelial (UC) localmente avanzado o metastásico que no han progresado con quimioterapia de primera línea basada en platinos.

Carcinoma de Células Renales (RCC)

Bavencio® en combinación con axitinib está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma de células renales avanzado.

Nueva dosificación / grupo etario

Dosis y administración

Premedicación

Los pacientes tienen que ser pre-medicados con un antihistamínico y con paracetamol (acetaminofén) antes de las primeras 4 perfusiones de avelumab. La pre-medicación debe ser administrada para las dosis subsecuentes de avelumab con

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



base en el juicio clínico y la presencia/gravedad de reacciones a las perfusiones previas.

Dosificación

Sólo para la dosis fija de avelumab:

La dosis recomendada de Bavencio® es de 800 mg administrados como infusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas.

La administración de Bavencio® debe continuar conforme al esquema recomendado mientras que se observe el beneficio o no se presente toxicidad inaceptable. Es recomendable que los pacientes estables clínicamente con evidencia inicial de progresión de la enfermedad permanezcan bajo tratamiento hasta que se confirme progresión de la enfermedad.

Solo para el avelumab en combinación con axitinib:

La dosis recomendada de Bavencio® es de 800 mg administrados como una infusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas en combinación con 5 mg de axitinib por vía oral dos veces al día (con 12 horas de diferencia) con o sin alimentos hasta la progresión del cáncer o hasta toxicidad inaceptable.

Modificaciones al tratamiento

No se recomienda escalamiento o reducción de dosis. Puede ser necesario el retraso o interrupción de la dosis con base en la seguridad y tolerabilidad individual. Continuar utilizando Bavencio® en pacientes cuyas reacciones adversas se recuperaron a Grado 1 o se resolvieron.

Una guía detallada sobre el manejo de reacciones adversas relacionadas con el sistema inmune se describe en la sección reacciones adversas.

Tabla 1: Lineamientos para la suspensión o discontinuación de Bavencio®

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Reacción adversa relacionada con el tratamiento	Gravedad*	Modificación al tratamiento
Reacciones relacionadas con la perfusión	Grado 1 o Grado 2	Interrumpir o disminuir la velocidad de perfusión.
	Grado 3 o Grado 4	Discontinuar permanentemente.
Neumonitis	Neumonitis Grado 2	Suspender hasta que las reacciones adversas se reviertan hasta el Grado 0-1.
	Neumonitis Grado 3 o Grado 4 o neumonitis Grado 2 recurrente.	Discontinuar permanentemente.
Solo para el avelumab como monoterapia Hepatitis	Aspartato aminotransferasa (AST) o alanino aminotransferasa (ALT) mayor a 3 y hasta 5 veces el límite superior de lo normal (ULN) o bilirrubina total mayor a 1.5 hasta 3 veces ULN	Suspender hasta que las reacciones adversas se reviertan hasta el Grado 0-1
	AST o ALT mayor a 5 veces ULN o bilirrubina total mayor a 3 veces ULN	Discontinuar permanentemente.
Solo para el avelumab en combinación con axitinib Hepatitis	La ALT o la AST es más de 3 y hasta 5 veces el ULN o la bilirrubina total es más de 1.5 y hasta 3 veces el ULN	Suspender temporalmente Bavenclo® y el axitinib hasta que las reacciones adversas se reviertan a un grado 0 o 1. Si los efectos persisten (más de 5 días), se debe considerar un tratamiento con corticoesteroides con prednisona o un equivalente

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

		seguida de una reducción gradual. Considerar la posibilidad de una reexposición a Bavenclo® o al axitinib o de una reexposición al Bavenclo® seguida de una exposición al axitinib después de la recuperación*
	La ALT o la AST es más de 5 veces el ULN o más de 3 veces el ULN y a su vez la bilirrubina total es más de 2 veces el ULN o la bilirrubina total es más de 3 veces el ULN	Suspender permanentemente Bavenclo® y el axitinib Considerar un tratamiento con corticoesteroides
Colitis	Colitis Grado 2 o Grado 3 o diarrea	Suspender hasta que las reacciones adversas se reviertan hasta el Grado 0-1.
	Colitis o diarrea Grado 4 o Colitis grado 3 recurrente	Discontinuar permanentemente.
Endocrinopatías (hipotiroidismo, hipertiroidismo, insuficiencia suprarrenal, hiperglicemia)	Grado 3 o Grado 4	Suspender hasta que las reacciones adversas se reviertan hasta el Grado 0- 1.
Nefritis y disfunción renal	Creatinina sérica mayor a 1.5 y hasta 6 veces el ULN	Suspender hasta que las reacciones adversas se reviertan hasta el Grado 0-1.
	Creatinina sérica mayor a 6 veces el ULN	Discontinuar permanentemente.

Acta No. 09 de 2022 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121
www.invima.gov.co





MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Otras reacciones adversas relacionadas con el sistema Inmunológico (Incluyendo miositis, hipofituitarismo, uveítis, miastenia gravis/síndrome miasténico, síndrome de Guillain-Barré)	Para cualquiera de los siguientes:	Suspender hasta que las reacciones adversas se reviertan hasta el Grado 0- 1.
	• Signos clínicos o síntomas Grado 2 o Grado 3 de cualquier reacción adversa relacionada con el sistema Inmune no descrita arriba.	
	Para cualquiera de los siguientes:	Discontinuar permanentemente.
	• Reacción adversa Grado 4 que pone en riesgo la vida (excluyendo endocrinopatías controladas con terapia de reemplazo hormonal) • Reacción adversa grado 3 recurrente relacionada con el sistema Inmune • Requisito de 10 mg por día o más de prednisona o equivalente por más de 12 semanas • Reacciones adversas Grado 2 o Grado 3 persistentes relacionadas con el sistema Inmune que duran 12 semanas o mas	
Pancreatitis	Sospecha de pancreatitis	Suspender
	Pancreatitis confirmada	Suspender permanentemente.
Miocarditis	Sospecha de miocarditis	Suspender
	Miocarditis confirmada	Suspender permanentemente.

***Nota:** los grados de toxicidad están de acuerdo con el Criterio de Terminología Común del Instituto Nacional de Cáncer para los Eventos Adversos Versión 4.0 (NCI-CTCAE v4.03).

Solo para el avelumab en combinación con axitinib:

*** Se debe considerar reducir la dosis de acuerdo con la información del producto del axitinib si se vuelve a exponer el paciente al axitinib.**

Poblaciones especiales

Personas de edad avanzada

No se necesita ajuste de dosis para pacientes de edad avanzada (≥ 65 años).

Población pediátrica

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121
www.invima.gov.co





No se ha establecido la seguridad y eficacia de Bavencio® como monoterapia, o en combinación con axitinib en niños y adolescentes menores a 18 años de edad.

Insuficiencia renal

No se necesita un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

No se necesita ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. Bavencio® no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Administración

Bavencio® se administra durante 60 minutos como una perfusión intravenosa usando un filtro estéril, no pirogénico, de bajo contenido en proteínas, de 0.2 micrómetros, en línea o de adición.

Bavencio® tiene que ser diluido ya sea con solución de cloruro de sodio al 0.9% o al 0.45% antes de la perfusión.

La perfusión de Bavencio® no debe ser administrado como un empuje intravenoso o inyección en bolo.

Nuevas precauciones y advertencias:

La mayoría de las reacciones adversas con avelumab relacionadas con el sistema inmune fueron reversibles y se manejaron con la interrupción temporal o permanente de avelumab, la administración de corticoesteroides y/o cuidados de apoyo.

Para reacciones adversas que se sospechan tengan relación con el sistema inmune, se debe realizar una evaluación adecuada para confirmar la etiología o excluir otras causas. Con base en la gravedad de la reacción adversa, avelumab se debe retener y se deben administrar corticoesteroides. Si se utilizan corticoesteroides para tratar una reacción adversa, se debe iniciar una disminución de la duración de un mes como mínimo tras la mejora.

En los pacientes en los que las reacciones adversas relacionadas al sistema inmune no se pueden controlar con el uso de corticoesteroides, se puede considerar el uso de otros inmunosupresores sistémicos.

Neumonitis inmunitaria

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La neumonitis inmunitaria, definida como la que requiere el uso de corticoesteroides y sin una etiología alterna clara, ocurrió en pacientes que recibían avelumab.

Los pacientes deben ser monitoreados para signos y síntomas de neumonitis inmunitaria y se deben descartar otras causas diferentes a la neumonitis inmunitaria. La neumonitis sospechada se debe confirmar con una imagen radiográfica.

Se deben administrar corticoesteroides para eventos Grado ≥ 2 (dosis inicial de 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente, seguido por una disminución gradual de corticoesteroide).

Avelumab debe ser suspendido para neumonitis inmunitaria Grado 2 hasta su resolución, y discontinuar permanentemente para neumonitis inmunitaria Grado ≥ 3 o Grado 2 recurrente.

Hepatitis inmunitaria

La hepatitis inmunitaria, definida como la que requiere el uso de corticoesteroides y sin una etiología alterna clara, ocurrió en pacientes que recibieron avelumab.

Los pacientes deben ser monitoreados para detectar cambios en la función hepática y hepatitis inmunitaria y se deben descartar otras causas distintas a la hepatitis inmunitaria.

Se deben administrar corticoesteroides para eventos de Grado ≥ 2 (dosis inicial de 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente, seguido de una reducción gradual de corticosteroides).

Avelumab debe ser suspendido para la hepatitis inmunitaria de Grado 2 hasta su resolución y discontinuado permanentemente para la hepatitis inmunitaria Grado ≥ 3 .

Colitis inmunitaria

La colitis inmunitaria, incluida la diarrea inmunitaria, definida como la que requiere el uso de corticosteroides y sin etiología alternativa clara, se produjo en pacientes que recibieron avelumab.

Los pacientes deben ser monitoreados para detectar signos y síntomas de colitis y se deben descartar otras causas que no sean la colitis inmunológica. Los corticosteroides se deben administrar para eventos de Grado ≥ 2 (dosis inicial de

Acta No. 09 de 2022 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



prednisona de 1 a 2 mg/kg/día o equivalente, seguido de una reducción de corticosteroides).

Avelumab debe ser suspendido para la colitis inmunitaria de Grado 2 o Grado 3 hasta su resolución, y discontinuado permanentemente para el grado 4 o la colitis inmunitaria recurrente Grado 3.

Endocrinopatías inmunitarias

Los trastornos de tiroides inmunitarios y la insuficiencia suprarrenal y la diabetes mellitus tipo 1 inmunitaria ocurrieron en pacientes que recibieron avelumab.

Los pacientes deben ser monitoreados para detectar signos clínicos y síntomas de endocrinopatías.

Trastornos de la tiroides (Hipotiroidismo / Hipertiroidismo)

Los trastornos de la tiroides pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento. Los pacientes deben ser monitoreados para detectar cambios en la función tiroidea (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y según se indique en base a la evaluación clínica) y para detectar los síntomas clínicos de los trastornos tiroideos. Se debe manejar el hipotiroidismo con terapia de reemplazo y el hipertiroidismo con medicamentos antitiroideos según sea necesario.

Avelumab debe ser suspendido para los trastornos de la tiroides de Grado ≥ 3 .

Insuficiencia Suprarrenal

Los pacientes deben ser monitoreados para detectar signos y síntomas de insuficiencia suprarrenal durante y después del tratamiento. Los corticosteroides se deben administrar (prednisona 1 a 2 mg/kg/día intravenoso o equivalente oral) para insuficiencia suprarrenal de Grado ≥ 3 seguido de una reducción gradual ≤ 10 mg/día se haya alcanzado.

Avelumab debe ser suspendido para la insuficiencia suprarrenal sintomática de Grado ≥ 3 .

Diabetes mellitus Tipo 1

Avelumab puede provocar diabetes mellitus Tipo 1, incluyendo cetoacidosis diabética.

Acta No. 09 de 2022 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Los pacientes deben ser monitoreados para detectar hiperglucemia y otros signos y síntomas de diabetes. Iniciar el tratamiento con insulina para diabetes mellitus tipo I. Avelumab se debe suspender y se deben administrar anti hiperglucemiantes o insulina en pacientes con hiperglicemia grado ≥ 3 . El tratamiento con avelumab se debe reanudar cuando se haya alcanzado el control metabólico en el reemplazo de insulina o anti-hiperglucemiantes.

Nefritis y disfunción renal inmunitaria

Avelumab puede provocar nefritis inmunitaria, definida como la que requiere del uso de corticoesteroides y sin una etiología alterna clara, que se presenta en pacientes que reciben avelumab.

Los pacientes deben ser monitoreados para identificar la creatinina sérica elevada antes y periódicamente durante el tratamiento. Se deben administrar corticoesteroides (dosis inicial de 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente, seguida por una disminución gradual de corticoesteroides) para nefritis Grado 2 o mayor, Avelumab se debe suspender para nefritis Grado 2 o Grado 3 hasta que se haya resuelto a Grado ≤ 1 , y discontinuar permanentemente para nefritis Grado 4.

Otras reacciones adversas relacionadas con el sistema inmune

Otras reacciones adversas inmunitarias clínicamente importantes se reportaron en menos del 1% de los pacientes: miocarditis incluyendo resultados fatales, pancreatitis incluyendo resultados fatales, miositis, hipopituitarismo, uveítis, miastenia gravis/síndrome miasténico y síndrome Guillain-Barré.

Para las reacciones adversas inmunes sospechados, se debe asegurar una evaluación adecuada para confirmar la etiología o para descartar otras causas. Basado en la gravedad de la reacción adversa, avelumab debe ser suspendido y se deben administrar corticoesteroides. El tratamiento con avelumab se debe reanudar cuando la reacción adversa inmune regrese a Grado 1 o menos después de la disminución gradual del corticoide. Avelumab debe ser discontinuado permanentemente por cualquier reacción adversa inmune Grado 3 que se repita o para cualquier reacción adversa inmune Grado 4.

Reacciones relacionadas con la perfusión

Se presentaron reacciones relacionadas con la perfusión, las cuales pueden ser graves, en pacientes que reciben avelumab.

Los pacientes deben ser monitoreados para detectar signos y síntomas de reacciones relacionadas con la perfusión incluyendo pirexia, escalofríos,

Acta No. 09 de 2022 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



enrojecimiento, hipotensión, disnea, sibilancias, dolor de espalda, dolor abdominal y urticaria.

Para las reacciones relacionadas con la perfusión de Grado 1, la velocidad de perfusión debe ser reducida en un 50% para la perfusión actual. Para los pacientes con reacciones relacionadas con la perfusión Grado 2, la perfusión tiene que discontinuarse temporalmente hasta que disminuya a Grado 1 o se resuelva, luego la perfusión se reiniciará con una velocidad de perfusión un 50% más lenta. Para las reacciones relacionadas con la perfusión de Grado ≥ 3 , se debe detener la perfusión el avelumab y se debe discontinuar permanentemente.

En caso de recurrencia de una reacción relacionada con la perfusión leve (Grado 1) o moderada (Grado 2), el paciente puede continuar recibiendo avelumab con una estrecha vigilancia; se puede considerar la pre-medicación con paracetamol y antihistamínicos.

Se produjeron reacciones relacionadas con la perfusión en pacientes que recibieron avelumab en estudios clínicos. Se han notificado reacciones relacionadas con la perfusión de grado 3 y 4 en el 0.7% (12/1738) de los pacientes que recibieron avelumab. El 0.6% (11/1738) de los pacientes con estas reacciones adversas relacionadas con la perfusión de grado 3 o 4 recibieron corticoesteroides por vía intravenosa.

En caso de pancreatitis o de miocarditis, suspender el tratamiento.

Nuevas reacciones adversas:

La seguridad de avelumab, ha sido evaluada en un total de 1738 pacientes, en el estudio EMR1000070-001, un estudio de fase I, de un solo brazo, multicéntrico en pacientes con otros tumores sólidos (N=1650) y en el estudio EMR1000070-003, estudio de un solo brazo, multicéntrico con pacientes con MCC metastásico (N= 88) y en el estudio B9991001, un estudio aleatorizado, multicéntrico, abierto en pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico irresecable cuya enfermedad no había progresado con quimioterapia de inducción basada en platino de primera línea (N = 344).

Carcinoma de células de Merkel

Las reacciones adversas presentadas en la tabla 2 describen la exposición a avelumab 10 mg/kg intravenoso cada 2 semanas en 88 pacientes con MCC metastásico.

Acta No. 09 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Tabla 2: Reacciones adversas de todos los grados en $\geq 10\%$ pacientes con MCC metastásico en el estudio EMR1000070-003.

Reacciones adversas	Avelumab (N = 88)	
	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)
Trastornos de la sangre y sistema linfático		
Anemia	15	10
Trastornos gastrointestinales		
Diarrea	23	0
Nausea	22	0
Constipación	17	1
Dolor abdominal	13	2
Vómito	13	0
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración		
Fatiga	38	2
Edema periférico	20	0
Herida, intoxicación y complicaciones procedimentales		
Reacción relacionada con la perfusión	15	0
Trastornos del metabolismo y la nutrición		
Disminución del apetito	20	2
Disminución de peso	15	0
Trastornos musculo-esqueléticos y del tejido conectivo		
Dolor de espalda	10	0
Artralgia	16	1
Trastornos del sistema nervioso		
Mareo	14	0
Cefalea	10	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales		
Tos	18	0
Reacciones de la piel y tejido subcutáneo		
Eritema	14	0
Prurito	10	0
Trastornos vasculares		
Hipertensión	13	6

Carcinoma urotelial

La tabla 3 describe las reacciones adversas notificadas en 344 pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico que reciben 10 mg/kg de avelumab cada 2 semanas más los mejores cuidados de soporte (BSC) en el estudio B9991001.

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Tabla 3: Reacciones adversas notificadas con una frecuencia del 10% o más en pacientes que reciben avelumab más BSC y con una incidencia mayor que en el brazo BSC (diferencia entre brazos de $\geq 5\%$ [todos Grados] o $\geq 2\%$ [Grados 3-4]) en estudio B9991001.

Reacciones adversas	Avelumab más BSC (N = 344)	
	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)
Trastornos endocrinos		
Hipotiroidismo	12	0.3
Trastornos gastrointestinales		
Diarrea	17	0.6
Constipación	16	0.6
Nausea	16	0.3
Vómito	13	1.2
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración		
Fatiga	18	1.7
Astenia	16	0
Pirexia	15	0.3
Infecciones e Infestaciones		
Infección del tracto urinario	17	4.4
Lesión, Envenenamientos y Complicaciones del procedimiento		
Reacción relacionada con la perfusión	10	0.9
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		
Disminución del apetito	14	0.3
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Dolor de espalda	16	1.2
Artralgia	16	0.6
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Tos	13	0.3
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo		
Prurito	17	0.3
Erupción	12	0.3

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Las siguientes reacciones adversas ocurrieron en <10% de los pacientes que recibieron avelumab (N = 344) más BSC en el estudio B9991001. Estas reacciones adversas se han incluido debido a su seriedad o significancia clínica con base en la evaluación médica de la posible relación causal. Las reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario basadas en una revisión médica están marcadas con un asterisco (*).

Trastornos gastrointestinales: pancreatitis autoinmune *, enteritis *, proctitis *

Trastornos hepatobiliares: hepatotoxicidad *

Investigaciones: aumento de la hormona estimulante de la tiroides en sangre*, disminución de tiroxina libre *

Trastornos del metabolismo y de la nutrición: hiperglucemia *

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: artritis *, poliartritis *, oligoartritis *, artritis reumatoide*

Trastornos del sistema nervioso: síndrome de Miller Fisher *

Trastornos renales y urinarios: insuficiencia renal *, nefritis *

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: enfermedad pulmonar intersticial*

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: psoriasis *, dermatitis psoriasiforme *, erupción farmacológica *, liquen plano *, púrpura *, vitíligo*.

Carcinoma de Células Renales

Se evaluó la seguridad del avelumab en combinación con axitinib en un total de 434 pacientes en el estudio B9991003, un estudio aleatorizado y sin enmascaramiento en el que 873 pacientes con carcinoma de células renales avanzado sin tratamiento previo recibieron 10 mg/kg de avelumab por vía intravenosa cada 2 semanas en combinación con 5 mg de axitinib por vía oral dos veces al día (n=434) o 50 mg de sunitinib por vía oral una vez al día durante 4 semanas seguido de 2 semanas de descanso (n = 439).

Las reacciones adversas presentadas en la Tabla 4 describen el perfil de la seguridad del Avelumab en combinación con axitinib en 434 pacientes con carcinoma renal avanzado.



Tabla N 4: Reacciones adversas con una frecuencia de más del 10% en pacientes que reciben avelumab en combinación con axitinib y con una mayor incidencia que en el grupo con sunitinib (diferencia entre los grupos $\geq 5\%$ [todos los grados] o $\geq 2\%$ [grados 3 a 4]) en el estudio B9991003.

<i>Reacciones adversas</i>	<i>Avelumab más axitinib (N=434) (cierre de datos: junio-2018)</i>	
	<i>Todos los</i>	<i>Grados 3-4</i>
	<i>grados (%)</i>	<i>(%)</i>
<i>Trastornos endócrinos</i>		
<i>Hipotiroidismo</i>	24.9	0.2
<i>Trastornos gastrointestinales</i>		
<i>Diarrea</i>	62.2	6.7
<i>Trastornos generales y afecciones del sitio de administración</i>		
<i>Escalofríos</i>	15.9	0.2
<i>Lesiones, intoxicaciones y complicaciones del procedimiento</i>		
<i>Reacciones relacionadas con la infusión</i>	12.2	1.6
<i>Investigaciones</i>		
<i>Disminución del peso</i>	19.8	3.0
<i>Aumento de la alanina transaminasa (ALT)</i>	17.3	6.0
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>		
<i>Artralgia</i>	19.6	0.9
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>		
<i>Disfonía</i>	31.1	0.5
<i>Disnea</i>	19.8	3.0
<i>Trastornos vasculares</i>		
<i>Hipertensión</i>	49.5	25.6

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Las siguientes reacciones adversas se observaron en <10% de los pacientes que recibieron avelumab en combinación con axitinib (N = 434) en el estudio B9991003. Se incluyeron estas reacciones adversas debido a su intensidad o a su importancia clínica de acuerdo con la evaluación médica de la posible relación causal. Las reacciones adversas inmunomediadas basadas en la revisión médica están marcadas con un asterisco (*).

Infecciones e infestaciones: Erupción pustular*

Trastornos endócrinos: hiperglucemia*, hipofisitis*

Trastornos gastrointestinales: pancreatitis necrotizante*, pancreatitis autoinmunitaria*

Trastornos hepatobiliares: función hepática anormal*, hepatotoxicidad *, hepatitis inmunomediada*, trastornos hepáticos*

Investigaciones: aumento de la hormona estimulante de la tiroides en sangre*, disminución de la hormona estimulante de la tiroides en sangre*, prueba de la función hepática aumentada*

Trastornos renales y urinarios: lesión renal aguda*

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Exantemas medicamentosos*

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Las siguientes reacciones adversas ocurrieron en < del 10% de los pacientes que recibían Avelumab a lo largo de los estudios clínicos o experiencia postmarketing. Estos eventos han sido incluidos debido a su gravedad o significancia clínica en base a la evaluación médica de la relación causal potencial.

Desórdenes cardíacos: Miocarditis*

Desórdenes Endocrinos: Hipotiroidismo*, insuficiencia adrenal*, hipertiroidismo*, tiroiditis*, tiroiditis autoinmune*, insuficiencia aguda adrenocortical*, hipotiroidismo autoinmune*, hipopituitarismo*.

Desórdenes de la vista: Uveítis*.

Desórdenes Gastrointestinales: Colitis*, colitis autoinmune*, enterocolitis*, pancreatitis*.

Acta No. 09 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Desórdenes generales y de condiciones del sitio de administración: Resfriado, Pirexia.

Desórdenes Hepatobiliares: Hepatitis autoinmune*, insuficiencia Hepática aguda*, Insuficiencia Hepática*, Hepatitis*.

Desórdenes del sistema inmune: Hipersensibilidad al medicamento, Hipersensibilidad, reacción anafiláctica, hipersensibilidad tipo I.

Análisis: Aumento de la Aspartato aminotransferasa (AST)*, aumento de la alanina aminotransferasa (ALT)*, aumento de la creatina fosfoquinasa sanguínea*, aumento de transaminasa*.

Desórdenes del metabolismo y nutrición: Diabetes Mellitus*, diabetes mellitus tipo 1*.

Desórdenes del tejido conectivo y musculoesquelético: Miositis*.

Desórdenes del sistema nervioso: Miastenia gravis, Síndrome Miasténico, Síndrome de Guillain Barre*.

Desórdenes renales y urinarios: Nefritis tubulointersticial*.

Desórdenes respiratorios, torácicos y mediastinales: Disnea, Neumonitis*.

Desórdenes de la piel y tejidos subcutáneos: erupción maculopapular*, erupción pruriginosa*, eritema*, erupción generalizada*, erupción eritematosa*, erupción macular*, erupción papular*, dermatitis exfoliativa*, eritema multiforme*, penfigoide*, prurito generalizado*.

***Reacciones adversas inmuno-relacionadas en base a la revisión médica.**

Inmunogenicidad

De los 1738 pacientes tratados con avelumab 10 mg/kg como perfusión intravenosa cada 2 semanas, 1627 fueron evaluables para anticuerpos anti-fármaco emergentes al tratamiento (ADA) y 96 (5.9%) de los analizados resultaron positivos incluyendo 41 (2.5%) pacientes que resultaron positivos para anticuerpos neutralizantes. Basado en los datos disponibles, incluyendo la baja incidencia de inmunogenicidad, ADA contra avelumab no parece impactar la farmacocinética, seguridad y eficacia.

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En el estudio B9991001 se utilizó un nuevo método de anticuerpos antidrogas (ADA) con una sensibilidad mejorada para evaluar la ADA emergente del tratamiento en pacientes tratados con avelumab como agente único. De los 344 pacientes tratados con avelumab 10 mg / kg como una perfusión intravenosa cada 2 semanas más BSC, 325 fueron evaluables para ADA emergente del tratamiento y 62 (19,1%) dieron positivo en el estudio

B9991001.121 El desarrollo de ADA emergente del tratamiento contra avelumab no pareció alterar el riesgo de reacciones relacionadas con la perfusión.

Sólo para el avelumab en combinación con axitinib:

De los 480 pacientes con al menos un resultado válido, en cualquier momento, para los anticuerpos dirigidos contra el fármaco (ADA) tratados con 10 mg/kg de Avelumab como infusión intravenosa cada 2 semanas en combinación con 5 mg de axitinib dos veces al día, 453 sujetos constituyeron casos válidos para los anticuerpos dirigidos contra el fármaco durante el tratamiento y 66 (14.6%) tuvieron un resultado positivo. Se usó un nuevo método para determinar los anticuerpos dirigidos contra el fármaco con una mejor sensibilidad y tolerancia del ensayo al fármaco en la población con carcinoma renal avanzado.

En general, no se observó una alteración en el perfil farmacocinético ni una mayor incidencia de las reacciones debidas a la infusión o de los efectos sobre la eficacia cuando se generan anticuerpos contra el avelumab.

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

3.4.2.2. IDACIO

Expediente : 20177223
Radicado : 20211220915
Fecha : 20/10/2021
Interesado : Fresenius Kabi Colombia S.A.S.

Composición:

Cada vial con una dosis única de 0,8 ml contiene 40 mg de Adalimumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Adultos: Artritis reumatoide: Indicado para reducir los signos y síntomas e inhibir la progresión del daño estructural en pacientes adultos con artritis reumatoide moderada a

Acta No. 09 de 2022 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



severamente activa que no han respondido satisfactoriamente a uno o más agentes antirreumáticos modificadores de enfermedad (ARME). Puede emplearse solo o en combinación con metotrexato y otros agentes ARME. Espondilitis anquilosante: Espondiloartritis axial no radiográfica (espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de EA). Está indicado para reducir los signos y síntomas en pacientes con espondiloartritis axial activa, no radiográfica, quienes tienen respuesta inadecuada, son intolerantes o tienen contraindicación para recibir AINEs. Artritis psoriásica: Inhibición de la progresión del daño estructural y mejora en la función física en pacientes con artritis psoriásica. Psoriasis: Indicado para el tratamiento de pacientes adultos con psoriasis crónica en placa, de moderada a severa, que no han respondido a terapia sistémica o fototerapia. Enfermedad de Crohn: En pacientes con enfermedad de Crohn que no han respondido a la terapia convencional o han perdido respuesta o son intolerantes al infliximab. Adalimumab ha demostrado curación de la mucosa y cierre de la fístula en forma completa en pacientes con enfermedad de Crohn moderada a severa ileocolónica. Adalimumab induce y mantiene la respuesta clínica a largo plazo y la remisión en pacientes con la enfermedad de Crohn moderada a severa, adalimumab reduce el riesgo de re-hospitalización y cirugía relacionada con la enfermedad de Crohn. Colitis ulcerativa: Adalimumab está indicado para el tratamiento de colitis ulcerativa activa, de moderada a severa, en pacientes adultos que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional, incluyendo corticosteroides y 6-mercaptopurina (6-MP) o azatioprina (AZA), o quienes son intolerantes a esas terapias o tienen contraindicaciones médicas para dichas terapias. Hidradenitis supurativa: Adalimumab está indicado para el tratamiento de hidradenitis supurativa activa de moderada a severa (acné inverso) en pacientes adultos con respuesta inadecuada a la terapia sistémica convencional de la HS. Pediatría: Artritis idiopática juvenil Artritis idiopática juvenil poliarticular Adalimumab está indicado para reducir los signos y síntomas de la artritis idiopática juvenil poliarticular (pJIA, por sus siglas en inglés) activa, de moderada a severa, en pacientes de 2 años de edad y mayores. Adalimumab puede usarse solo o en combinación con metotrexato. Artritis relacionada con entesitis: Adalimumab está indicado para el tratamiento de artritis relacionada con entesitis, en pacientes de 6 años de edad y mayores, que han tenido una respuesta inadecuada, o que son intolerantes a la terapia convencional. Psoriasis en placa en pediatría: Adalimumab está indicado para el tratamiento de pacientes con psoriasis en placa crónica y severa, en niños y adolescentes a partir de los 4 años de edad que han tenido una respuesta inadecuada o que son candidatos inapropiados para terapia tópica o fototerapia. Crohn pediátrico: Adalimumab está indicado para reducir los signos y síntomas e inducir y mantener la remisión clínica en pacientes pediátricos, de 6 años de edad y mayores, con enfermedad de Crohn activa de moderada a severa que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Hipersensibilidad conocida al Adalimumab o a cualquiera de sus componentes. Tuberculosis activa u otras infecciones graves; Insuficiencia cardíaca moderada a grave (NYHA clases III/IV). No debe ser administrado a mujeres en embarazo o en lactancia.

Acta No. 09 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto
- Información para Prescribir

Nuevas indicaciones

Adultos:

Artritis reumatoide:

Indicado para reducir los signos y síntomas e inhibir la progresión del daño estructural en pacientes adultos con artritis reumatoide moderada a severamente activa que no han respondido satisfactoriamente a uno o más agentes antirreumáticos modificadores de enfermedad (ARME). Puede emplearse solo o en combinación con metotrexato y otros agentes ARME.

Espondilitis anquilosante:

Espondiloartritis axial no radiográfica (espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de EA).

Está indicado para reducir los signos y síntomas en pacientes con espondiloartritis axial activa, no radiográfica, quienes tienen respuesta inadecuada, son intolerantes o tienen contraindicación para recibir AINEs.

Artritis psoriásica:

Inhibición de la progresión del daño estructural y mejora en la función física en pacientes con artritis psoriásica.

Psoriasis:

Indicado para el tratamiento de pacientes adultos con psoriasis crónica en placa, de moderada a severa, que no han respondido a terapia sistémica o fototerapia.

Enfermedad de Crohn:

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En pacientes con enfermedad de Crohn que no han respondido a la terapia convencional o han perdido respuesta o son intolerantes al infliximab. Adalimumab ha demostrado curación de la mucosa y cierre de la fístula en forma completa en pacientes con enfermedad de Crohn moderada a severa ileocolónica.

Adalimumab induce y mantiene la respuesta clínica a largo plazo y la remisión en pacientes con la enfermedad de Crohn moderada a severa, adalimumab reduce el riesgo de re-hospitalización y cirugía relacionada con la enfermedad de Crohn.

Colitis ulcerativa:

Adalimumab está indicado para el tratamiento de colitis ulcerativa activa, de moderada a severa, en pacientes adultos que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional, incluyendo corticosteroides y 6-mercaptopurina (6-MP) o azatioprina (AZA), o quienes son intolerantes a esas terapias o tienen contraindicaciones médicas para dichas terapias.

Hidradenitis supurativa:

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

Uveítis:

Adalimumab está indicado en el tratamiento de la uveítis no infecciosa intermedia y posterior y panuveítis en pacientes adultos que han presentado una respuesta inadecuada a corticoesteroides, que necesiten disminuir su tratamiento con corticoesteroides, o en aquellos en los que el tratamiento con corticoesteroides sea inapropiado.

Pediatría:

Artritis idiopática juvenil

Artritis idiopática juvenil poliarticular

Adalimumab está indicado para reducir los signos y síntomas de la artritis idiopática juvenil poliarticular (pJIA, por sus siglas en inglés) activa, de moderada a severa, en pacientes de 2 años de edad y mayores. Adalimumab puede usarse solo o en combinación con metotrexato.

Artritis relacionada con entesitis:

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Adalimumab está indicado para el tratamiento de artritis relacionada con entesitis, en pacientes de 6 años de edad y mayores, que han tenido una respuesta inadecuada, o que son intolerantes a la terapia convencional.

Psoriasis en placa en pediatría:

Adalimumab está indicado para el tratamiento de pacientes con psoriasis en placa crónica y severa, en niños y adolescentes a partir de los 4 años de edad que han tenido una respuesta inadecuada o que son candidatos inapropiados para terapia tópica o fototerapia.

Crohn pediátrico:

Adalimumab está indicado para reducir los signos y síntomas e inducir y mantener la remisión clínica en pacientes pediátricos, de 6 años de edad y mayores, con enfermedad de Crohn activa de moderada a severa que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional.

Uveítis pediátrica:

Adalimumab está indicado para el tratamiento de la uveítis pediátrica anterior crónica no infecciosa en pacientes desde los 2 años de edad que han tenido una respuesta inadecuada o son intolerantes a la terapia convencional, o en los que la terapia convencional no es adecuada.

Nueva dosificación / grupo etario:

Dosificación y Grupo etario:

Adultos

Artritis Reumatoide, Artritis Psoriásica y Espondiloartritis Axial (Espondilitis Anquilosante y Espondiloartritis Axial no radiográfica).

La dosis recomendada de adalimumab para pacientes adultos con artritis reumatoide, artritis psoriásica o espondiloartritis axial (espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no radiográfica) es de 40 mg administrados en semanas alternas en dosis única por vía subcutánea. Metotrexato (MTX), glucocorticoides, salicilatos, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, anélgicos y otros FARMES pueden continuarse durante el tratamiento con adalimumab.

En artritis reumatoide, algunos pacientes que no toman simultáneamente MTX pueden obtener beneficio adicional al aumentar la frecuencia de la dosificación de adalimumab a 40 mg cada semana (Opcional).

Acta No. 09 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Enfermedad de Crohn

El régimen de dosificación recomendado de adalimumab para pacientes adultos con enfermedad de Crohn se inicia con 160 mg en el Día 1 (administrados como 4 inyecciones de 40 mg en un día o como 2 inyecciones de 40 mg al día por dos días consecutivos), seguido por 80 mg dos semanas más tarde (Día 15). Otras dos semanas más tarde (Día 29) comenzar con una dosis de mantenimiento de 40 mg administrada en semanas alternas. Se pueden continuar los tratamientos con aminosalicilatos, corticosteroides y/o agentes inmunomoduladores (por ejemplo, 6-mercaptopurina y azatioprina) durante el tratamiento con adalimumab.

Algunos pacientes que experimenten disminución en su respuesta se pueden beneficiar de un aumento en la frecuencia de la dosificación de adalimumab a 40 mg cada semana. Algunos pacientes que no hayan respondido a la semana 4 se pueden beneficiar de una terapia de mantenimiento continuo hasta la semana 12. La terapia continuada debe ser reconsiderada cuidadosamente en un paciente que no haya respondido dentro de este periodo de tiempo.

Durante el tratamiento de mantenimiento, los corticosteroides pueden ser disminuidos gradualmente de acuerdo con las guías de la práctica clínica.

Colitis Ulcerativa

El régimen de dosificación de inducción recomendado de adalimumab para pacientes adultos con colitis ulcerativa moderada a severa es de 160 mg en la Semana 0 (la dosis puede administrarse como cuatro inyecciones en un día o como dos inyecciones al día por dos días consecutivos) y 80 mg en la Semana 2. Después del tratamiento de inducción, la dosis recomendada es de 40 mg en semanas alternas, vía inyección subcutánea. Se pueden continuar los tratamientos con aminosalicilatos, corticosteroides y/o agentes inmunomoduladores (por ejemplo, 6-mercaptopurina y azatioprina) durante el tratamiento con adalimumab.

Durante el tratamiento de mantenimiento, los corticosteroides pueden ser disminuidos gradualmente de acuerdo con las guías de la práctica clínica.

Algunos pacientes que experimenten disminución en su respuesta se pueden beneficiar de un aumento en la frecuencia de la dosificación de adalimumab a 40 mg cada semana.

Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica se alcanza usualmente dentro de las semanas 2-8 de tratamiento. Adalimumab debe continuarse solamente en los pacientes que han presentado respuesta durante las primeras 8 semanas de terapia.

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Psoriasis en Placa

La dosis recomendada de adalimumab para pacientes adultos con psoriasis en placa es una dosis inicial de 80 mg, seguido por 40 mg, administrados en semanas alternas, comenzando una semana después de la dosis inicial.

Los pacientes con respuesta inadecuada después de 16 semanas se pueden beneficiar de un aumento en la frecuencia de dosificación a 40 mg cada semana. Los beneficios y riesgos de la terapia continua semanal de Humira se deben reconsiderar cuidadosamente en pacientes con una respuesta inadecuada después del aumento de la frecuencia. Si se obtiene una respuesta adecuada con el incremento de la dosificación, subsecuentemente se puede reducir a 40 mg cada dos semanas.

Hidradenitis supurativa

La dosis recomendada de adalimumab para pacientes adultos con Hidradenitis supurativa (HS) es una dosis inicial de 160mg en el Día 1 (administrada como cuatro inyecciones de 40mg en un día o dos inyecciones de 40mg diarias durante dos días consecutivos), seguidos de 80mg dos semanas después al Día 15 (administrados como dos inyecciones de 40mg en un día). Dos semanas después (Día 29) continuar con una dosis de 40mg cada semana. Si fuera necesario, es posible continuar con el uso de antibióticos durante el tratamiento con adalimumab.

Si el tratamiento necesita ser interrumpido, adalimumab puede volver a ser introducido.

En pacientes que no presenten ningún beneficio luego de 12 semanas de tratamiento, debe reconsiderarse la continuación de la terapia.

Uveítis

La dosis recomendada de adalimumab para pacientes adultos con uveítis no infecciosa intermedia, posterior y panuveítis que no han respondido previamente a la terapia con corticoides es una dosis inicial de 80 mg, seguido por 40 mg, administrados en semanas alternas, comenzando una semana después de la dosis inicial.

Adalimumab puede ser usado solo o en combinación con corticosteroides, los cuales pueden disminuirse gradualmente hasta retirarlos, de acuerdo a la práctica clínica, de la misma forma que otros agentes inmunomoduladores no biológicos.

Pediatría

Artritis Idiopática Juvenil

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Artritis Idiopática Juvenil Poliarticular

Nota: El estudio clínico que respalda la indicación se realizó utilizando una dosis por área de superficie corporal durante la fase controlada. En la parte de etiqueta abierta del estudio, la dosis fue cambiada a una dosis fija de acuerdo con un peso corporal límite.

La dosis de adalimumab recomendada para pacientes de 2 años de edad o mayores con artritis idiopática juvenil poliarticular (JIA) se basa en el peso, como se muestra a continuación. Metotrexato, glucocorticoides, AINEs y/o analgésicos pueden continuarse durante el tratamiento con adalimumab.

Pacientes (2 años de edad o mayores)	Dosis
10 Kg (22 lbs) a menor a 15 Kg (33 lbs)	10 mg en semanas alternas
15 Kg (33 lbs) a menor a 30 Kg (66 lbs)	20 mg en semanas alternas
Mayor o igual a 30 Kg (66 lbs)	40 mg en semanas alternas

Adalimumab no ha sido estudiado en pacientes con JIA poliarticular de menos de 2 años de edad o en pacientes con peso menor a 10 Kg.

Artritis Idiopática Juvenil Poliarticular de 2 a 12 años de edad

La dosis de adalimumab recomendada para pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular, de 2-12 años, es de 24 mg/m² de área de superficie corporal hasta una dosis única máxima de 20 mg de adalimumab (para pacientes entre 2 < 4 años de edad) y hasta una dosis única máxima de 40 mg de adalimumab (para pacientes entre 4-12 años de edad) administrado en semanas alternas, por inyección subcutánea. El volumen para inyección se selecciona con base en la estatura y peso de los pacientes (Tabla 1).

Un vial pediátrico de 40 mg está disponible para pacientes que necesitan ser administrados con menos de la dosis completa de 40 mg.

Tabla 1: Dosis de adalimumab en Mililitros (mL) por Estatura y Peso de Niños con Artritis Idiopática Juvenil Poliarticular

Altura (cm)	Peso corporal total (Kg)											
	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65
70												
80	0.2	0.3	0.3	0.3								
90	0.2	0.3	0.3	0.4	0.4	0.4						

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

100	0.3	0.3	0.3	0.4	0.4	0.4	0.5	0.5				
110	0.3	0.3	0.4	0.4	0.4	0.5	0.5	0.5	0.5	0.6	0.6	
120	0.3	0.4	0.4	0.4	0.5	0.5	0.5	0.6	0.6	0.6	0.6	0.7
130	0.7	0.4	0.4	0.5	0.5	0.5	0.6	0.6	0.6	0.6	0.7	0.7
140	0.8*	0.4	0.4	0.5	0.5	0.6	0.6	0.6	0.7	0.7	0.7	0.7
150	0.8*		0.5	0.5	0.6	0.6	0.6	0.7	0.7	0.7	0.7	
160	0.8*	0.8*	0.5	0.5	0.6	0.6	0.7	0.7	0.7	0.8*	0.8*	
170	0.8*	0.8*		0.6	0.6	0.6	0.7	0.7	0.8*	0.8*	0.8*	
180	0.8*	0.8*			0.6	0.7	0.7	0.8*	0.8*	0.8*	0.8*	

* La dosis única máxima es 40 mg (0.8 mL)

Artritis Idiopática Juvenil Poliarticular a partir de los 13 años de edad:

Para adolescentes a partir de los 13 años de edad, una dosis de 40 mg es administrada en semanas alternas sin importar el área de superficie corporal. Un pen de 40 mg y una jeringa prellenada de 40 mg también están disponibles para pacientes a quienes se les debe administrar una dosis completa de 40 mg. Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica generalmente se logra en el lapso de 12 semanas de tratamiento. Debe reconsiderarse cuidadosamente la terapia continua en un paciente que no responde en este período de tiempo.

No existe uso relevante de adalimumab en niños menores a 2 años de edad para esta indicación.

Artritis relacionada con entesitis

La dosis recomendada de adalimumab para pacientes de 6 años de edad o mayores, con artritis relacionada con entesitis, es de 24 mg/m² de área de superficie corporal, hasta un máximo de una dosis simple de 40 mg de adalimumab, administrada en semanas alternas por vía de inyección subcutánea. El volumen de la inyección se selecciona en base a la altura y peso del paciente (Tabla 2).

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121
www.invima.gov.co





Tabla 2: Dosis de adalimumab en mililitros (mL) por Estatura y Peso de Niños con Artritis relacionada con Entesitis

* La dosis única máxima es 40 mg (0.8 mL)

Adalimumab no ha sido estudiado en pacientes con artritis relacionada con entesitis, de menos de 6 años de edad.

Enfermedad de Crohn en pediatría

Pacientes con peso corporal menor a 40 Kg: La dosis inicial (Día 1) es de 80 mg (dos inyecciones de 40 mg en el día 1), seguidas de 40 mg dos semanas después (Día 15). Dos semanas después (Día 29) comenzar una dosis de mantenimiento:

- 20 mg en semanas alternas. Un vial pediátrico de 40 mg está disponible para la dosis de mantenimiento.

Pacientes con peso corporal mayor o igual a 40 Kg: La dosis inicial (Día 1) es de 160 mg (cuatro inyecciones de 40 mg en el día 1 o dos inyecciones de 40 mg diarias por dos días consecutivos), seguidas de 80 mg dos semanas después (Día 15). Dos semanas después (Día 29) comenzar una dosis de mantenimiento:

- 40 mg en semanas alternas.

Algunos pacientes pueden beneficiarse al incrementar la frecuencia a un esquema semanal si se experimenta una exacerbación o una respuesta inadecuada.

Adalimumab no ha sido estudiado en niños de menos de 6 años de edad con Enfermedad de Crohn.

Psoriasis en Placa en pediatría

La dosis recomendada de adalimumab es de 0.8mg/Kg (hasta un máximo de 40mg por dosis) administrada por vía subcutánea semanalmente durante las primeras dos dosis y luego de eso en semanas alternas. La terapia por más de 16 semanas debe ser cuidadosamente considerada en los pacientes que no han respondido durante este periodo de tiempo.

Si se indica la continuación del tratamiento, se debe seguir la guía descrita anteriormente respecto a la dosis y a la duración del tratamiento.

No hay relevancia en el uso de adalimumab en niños de menos de 4 años de edad en esta indicación.

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



El volumen de las inyecciones debe estar basado en el peso corporal del paciente (Tabla 3).

Tabla 3: Dosis de adalimumab en mililitros (mL) por peso corporal en pacientes pediátricos con psoriasis

Peso corporal (Kg)	Dosis en Psoriasis pediátrica
13 – 16	0.2 mL (10 mg)
17 – 22	0.3 mL (15 mg)
23 – 28	0.4 mL (20 mg)
29 – 34	0.5 mL (25 mg)
35 – 40	0.6 mL (30 mg)
41 – 46	0.7 mL (35 mg)
47+	0.8 mL (40 mg)

Uveítis pediátrica

La dosis recomendada de Adalimumab en pacientes pediátricos con uveítis desde los 2 años de edad se basa en el peso corporal (tabla 1).

Adalimumab se administra en inyección por vía subcutánea. En uveítis pediátrica, no hay experiencia en el tratamiento con adalimumab sin un tratamiento concomitante con metotrexato.

Tabla 1. Dosis de Hyrimoz para pacientes pediátricos con uveítis.

PESO DEL PACIENTE	PAUTA POSOLÓGICA
< 30 KG	20 mg en semanas alternas en combinación con metotrexato.
> 30 KG	40 mg en semanas alternas en combinación con metotrexato.

Cuando se inicie la terapia con Adalimumab, se pueden administrar una dosis de carga de 40 mg para pacientes de < 30 kg o de 80 mg para pacientes >30 kg una semana antes de empezar la terapia de mantenimiento. No hay datos clínicos disponibles sobre el uso de una dosis de carga de adalimumab en niños < 6 años. El uso de Adalimumab en niños menores de 2 años para esta indicación no es relevante. Se recomienda evaluar anualmente el beneficio y el riesgo en tratamientos continuados a largo plazo.

Nuevas reacciones adversas:

Acta No. 09 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Ensayos clínicos en artritis reumatoide, artritis idiopática juvenil poliarticular, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante enfermedad de crohn, colitis ulcerativa y psoriasis Adalimumab fue estudiado en 8.152 pacientes en ensayos controlados, pivotaes y de etiqueta abierta hasta por 60 meses o más. Estos ensayos incluyeron pacientes con artritis reumatoide con la enfermedad de corto y largo plazo, pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular, así como artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, enfermedad de crohn, colitis ulcerativa y psoriasis. Los datos presentados a continuación se basan en estudios pivotaes, controlados, con 5.312 pacientes que recibieron adalimumab y 3.133 pacientes que recibieron placebo o el comparador activo durante el periodo controlado.

La proporción de pacientes que discontinuó el tratamiento debido a reacciones adversas durante la porción controlada, doble ciega de los estudios pivotaes fue 6,1% para pacientes tratados con adalimumab y de 5,8% para pacientes tratados con el control.

Puede esperarse que aproximadamente el 14% de los pacientes experimenten reacciones en el sitio de la inyección, con base en los eventos adversos más comunes en los estudios clínicos controlados con adalimumab.

En la Tabla 1 se muestran los eventos adversos relacionados con adalimumab al menos como posible causalidad, tanto clínicos como de laboratorio, por sistema/órgano y frecuencia (muy común: $\geq 1/10$; común: $\geq 1/100$ a $< 1/10$; poco común: $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$; raro: $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$). Se incluyó la frecuencia más alta observada entre las diferentes indicaciones. Un asterisco (*) aparece en la columna de sistema/órgano si se ha encontrado información adicional en Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones Especiales de Uso y Reacciones Adversas.

Tabla 1. Reacciones adversas en estudios clínicos

Sistema/órgano	Frecuencia	Reacción adversa
	Muy común	Infecciones del tracto respiratorio (incluyendo infecciones del tracto respiratorio superior e inferior, neumonía, sinusitis, faringitis, nasofaringitis y neumonía por herpes viral).
	Común	Infecciones sistémicas (incluyendo sepsis, candidiasis e influenza), infecciones intestinales (incluyendo gastroenteritis viral), infecciones de la piel y de tejidos blandos (incluyendo paroniquia, celulitis, impétigo, fascitis necrotizante y herpes zoster), infecciones del oído, infecciones orales (incluyendo herpes simple, herpes oral e infecciones de los dientes), infecciones del tracto reproductivo (incluyendo Infección micótica vulvovaginal), infecciones del tracto urinario (incluyendo pielonefritis), infecciones micóticas, infecciones articulares.
	Poco común	Infecciones oportunistas y tuberculosis (incluyendo coccidioidomicosis, histoplasmosis e infección por micobacterium avium complex), infecciones neurológicas (incluyendo meningitis viral), infecciones oculares e infecciones bacterianas.

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Neoplasias benignas, malignas y no específicas (Incluyendo quistes y pólipos)* Común
Neoplasia benigna, cáncer de piel excluyendo melanoma (incluyendo carcinoma de células basales y carcinoma de células escamosas).
Poco común Linfoma**, neoplasia de órganos sólidos (incluyendo cáncer de mama, neoplasia de pulmón y neoplasia de tiroides), melanoma**.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático* Muy común Leucopenia (incluyendo neutropenia y agranulocitosis), anemia.
Común Trombocitopenia, leucocitosis.
Poco común Púrpura trombocitopénica idiopática.
raro Pancitopenia.

Trastornos del sistema inmune* Común Hipersensibilidad, alergias (incluyendo alergia estacional).

Trastornos del metabolismo y nutrición Muy común Incremento de los lípidos.
Común Hipopotasemia, elevación del ácido úrico, sodio sanguíneo anormal, hipocalcemia, hiperglucemia, hipofosfatemia, deshidratación.

Trastornos psiquiátricos Común Alteraciones del humor (incluyendo depresión), ansiedad, insomnio.

Trastornos del sistema nervioso* Muy común Cefalea
Común Parestesias (incluyendo hipoestesia), migraña, compresión de la raíz nerviosa.
Poco común Tremor, neuropatía.
Raro Esclerosis múltiple.

Trastornos oculares Común Alteraciones visuales, conjuntivitis, blefaritis, edema ocular.
Poco común Diplopía.

Trastornos del oído y del laberinto Común
Vértigo
Poco común
Sordera, tinitus.

Trastornos cardíacos* Común Taquicardia.
Poco común Arritmias, insuficiencia cardíaca congestiva.
Raro Paro cardíaco.

Trastornos vasculares Común Hipertensión, rubor, hematoma.
Poco común Oclusión arteria vascular, tromboflebitis, aneurisma aórtico.

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino* Común Tos, asma, disnea.
Poco común Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis.

Trastornos gastrointestinales Muy común Dolor abdominal, náuseas y vómitos.
Común Hemorragia gastrointestinal, dispepsia, enfermedad por reflujo gastroesofágico, síndrome de Sicca.
Poco común Pancreatitis, disfagia, edema facial.

Trastornos hepato biliares* Muy común Elevación de las enzimas hepáticas.

Acta No. 09 de 2022 SEMNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Poco común Colecistitis y colelitiasis, bilirrubina elevada, esteatosis hepática.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo Muy común Erupción (incluyendo erupción exfoliativa).

Común Prurito, urticaria, sufusión hemorrágica (incluyendo púrpura), dermatitis (incluyendo eczema), onicoclasia, hiperhidrosis.

Poco común Sudoración nocturna, cicatrices.
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo Muy común Dolor musculoesquelético.

Común Espasmos musculares (incluyendo incremento de creatina fosfoquinasa en sangre).

Poco común Rabdomiólisis, lupus eritematoso sistémico.
Trastornos renales urinarios Común Hematuria, insuficiencia renal.

Poco común Nocturia.
Trastornos del sistema reproductivo y de las mamas Poco común Disfunción eréctil.
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración* Muy común Reacción en el sitio de la inyección (incluyendo eritema en el sitio de la inyección).

Común Dolor en el pecho, edema.

Poco común Inflamación
Investigaciones común Trastornos de la coagulación y hemorragias (incluyendo prolongación en el tiempo parcial de tromboplastina activada), pruebas positivas de autoanticuerpos (incluyendo el anticuerpo del ADN de doble cadena), elevación de lactato deshidrogenasa en sangre.

Lesiones, envenenamiento y complicaciones del procedimiento Común

Alteraciones de la cicatrización.

* Para información adicional ver Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones Especiales de Uso y Reacciones Adversas.

** Incluye estudios de extensión de etiqueta abierta.

Población pediátrica: En general, las reacciones adversas en los pacientes pediátricos fueron similares en frecuencia y tipo a las observadas en los pacientes adultos.

Reacciones en el sitio de la inyección: En los ensayos pivotaes controlados en adultos y niños, 13,6% tratados con adalimumab presentaron reacciones en el sitio de la inyección (eritema y/o prurito, hemorragia, dolor o inflamación) en comparación con 7,6% de los pacientes que recibieron el tratamiento control. La mayoría de estas reacciones en el sitio de la inyección se describieron como leves y generalmente no necesitaron la discontinuación del fármaco.

Infecciones: En los ensayos pivotaes controlados en adultos y niños, la tasa de infección fue de 1,52 por paciente-año en los pacientes tratados con adalimumab y 1,45 por paciente-año en los pacientes tratados con el control. La incidencia de infecciones serias fue de 0,04 por paciente-año en los pacientes tratados con adalimumab y 0,03 por paciente-año en los pacientes tratados con el control. Las infecciones consistieron principalmente de

Acta No. 09 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



nasofaringitis, infecciones del tracto respiratorio superior y sinusitis. La mayoría de los pacientes continuó el tratamiento con adalimumab después que se resolviera la infección.

En los estudios abiertos y controlados con adalimumab en adultos y niños, se reportaron infecciones serias (incluyendo infecciones fatales que ocurrieron raramente) que incluyen reportes de tuberculosis (incluyendo el área miliar y extrapulmonar) e infecciones oportunistas invasivas (p. ej., histoplasmosis diseminada, neumonía por *Pneumocystis carinii*, aspergilosis y listeriosis).

Neoplasias y trastornos linfoproliferativos: No se observaron neoplasias en 203 pacientes entre 2 y 17 años de edad con una exposición de 605,3 pacientes-año durante ensayos con adalimumab realizado en pacientes con artritis idiopática juvenil.

Además, no se observaron neoplasias en 192 pacientes pediátricos con una exposición de 258,9 pacientes-año durante un ensayo con adalimumab realizado en pacientes con enfermedad de crohn.

Durante las partes controladas de los ensayos pivotaes con adalimumab en adultos, con una duración de 12 semanas como mínimo, en pacientes con artritis reumatoide activa, moderada a severa, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, enfermedad de crohn, colitis ulcerativa y psoriasis, se observaron neoplasias distintas de linfoma y cáncer de piel del tipo no melanoma, en una tasa (intervalo de confianza (IC) del 95%) de 6,0 (3,7; 9,8) por 1.000 pacientes-año entre 4.622 pacientes tratados con adalimumab versus una tasa de 5,1 (2,4; 10,7) por 1.000 paciente-año entre 2.828 pacientes tratados con el control (la mediana de la duración del tratamiento fue de 5,1 meses para los pacientes tratados con adalimumab y de 4,0 meses para los pacientes tratados con control).

La tasa (intervalo de confianza del 95%) de cáncer de piel del tipo no melanoma fue de 9,7 (6,6; 14,3) por 1.000 paciente-año entre los pacientes tratados con adalimumab y 5,1 (2,4; 10,7) por 1.000 paciente-año entre los pacientes tratados con el control. De estos tipos de cáncer de piel, el carcinoma de células escamosas ocurrió a una tasa (intervalo de confianza de 95%) de 2,6 (1,2; 5,5) por 1.000 paciente-año entre los pacientes tratados con adalimumab y de 0,7 (0,1; 5,2) por 1.000 paciente-año en los pacientes tratados con el control.

La tasa de linfomas (intervalo de confianza del 95%) fue de 0,7 (0,2; 3,0) por 1.000 paciente-año entre los pacientes tratados con adalimumab y de 1,5 (0,4; 5,9) por 1.000 paciente-año entre los pacientes tratados con el control.

La tasa observada de neoplasias, aparte de linfoma y tipos de cáncer de piel tipo no melanoma, es de aproximadamente 8,8 por 1.000 paciente-año en la porción controlada de los ensayos clínicos y en los estudios de extensión de etiqueta abierta en curso y completados. La tasa observada de cáncer de piel del tipo no melanoma es

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



aproximadamente 10,3 por 1.000 paciente-año y la tasa observada de linfomas es de aproximadamente 1,4 por 1.000 paciente-año. La mediana de la duración de estos estudios es aproximadamente 3,4 años e incluyó 5.727 pacientes quienes recibían adalimumab al menos por 1 año o quienes desarrollaron una neoplasia dentro del año de haber iniciado terapia, representando 24.568 paciente-año de terapia.

Autoanticuerpos: Se obtuvieron muestras séricas de los pacientes para evaluar los autoanticuerpos en distintos puntos de tiempo en los estudios I-V de AR. En estos ensayos adecuados y bien controlados, el 11,9% de los pacientes tratados con adalimumab y el 8,1% de los pacientes tratados con el placebo y con el control activo que tenían títulos de anticuerpos antinucleares basales negativos reportaron título positivo en la semana 24.

Dos de los 3.989 pacientes tratados con adalimumab en todos los estudios AR, AP y EA, desarrollaron signos clínicos indicativos de síndrome similar al lupus de nueva aparición. Los pacientes mejoraron después de la interrupción del tratamiento. Ninguno de los pacientes desarrolló nefritis por lupus ni síntomas sobre el sistema nervioso central. Se desconoce el impacto del tratamiento con adalimumab a largo plazo en el desarrollo de enfermedades autoinmunes.

Psoriasis: Aparición y empeoramiento. Se han reportado casos de psoriasis de nueva aparición, incluyendo psoriasis pustular y psoriasis palmoplantar y casos de empeoramiento de psoriasis preexistente con el uso de bloqueadores del TNF incluyendo adalimumab. Muchos de estos pacientes se encontraban recibiendo inmunosupresores concomitantemente (p. ej., MTX, corticosteroides). Algunos de estos pacientes requirieron hospitalización. La mayoría de los pacientes presentaron mejoría de su psoriasis luego de la discontinuación del bloqueador del TNF. Algunos pacientes presentaron recurrencia de la psoriasis, cuando fueron reiniciados con un bloqueador del TNF diferente. La discontinuación de AMGEVITA debe considerarse para casos severos y en aquellos pacientes que no mejoran o empeoran a pesar de los tratamientos tópicos.

Elevaciones de las enzimas hepáticas: En ensayos controlados de Fase 3 de adalimumab (40 mg SC en semanas alternas) en pacientes con AR y APs con una duración de periodo de control que oscila de 4 a 104 semanas, las elevaciones de ALT $\geq 3 \times$ LSN (Límite superior del rango normal) ocurrieron en 3,7% de los pacientes tratados con adalimumab y 1,6% de los pacientes tratados con control. Debido a que muchos de los pacientes en estos ensayos también estaban tomando medicamentos que ocasionaban elevaciones de enzimas hepáticas (p. ej., AINES, MTX) la relación entre adalimumab y las elevaciones de enzimas no está clara.

En ensayos controlados de Fase 3 de adalimumab (Dosis iniciales de 160 mg y 80 mg, u 80 mg y 40 mg de los Días 1 y 15, respectivamente, seguidos por 40 mg en semanas alternas), en pacientes con enfermedad de crohn con una duración del periodo de control

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



que oscila de 4 a 52 semanas, las elevaciones de ALT $\geq 3 \times$ LSN ocurrieron en 0,9% de los pacientes tratados con adalimumab y 0,9% de los pacientes tratados con control.

En ensayos controlados de Fase 3 de adalimumab (dosis iniciales de 160 mg y 80 mg en los Días 1 y 15 respectivamente, seguidos por 40 mg en semanas alternas) en pacientes con colitis ulcerativa con una duración de periodo de control oscilando de 1 a 52 semanas, las elevaciones de ALT $\geq 3 \times$ LSN ocurrieron en 1,5% de pacientes tratados con adalimumab y 1,0% de los pacientes tratados con control.

En ensayos controlados de Fase 3 de adalimumab (dosis inicial de 80 mg, luego de 40 mg en semanas alternas), en pacientes con psoriasis en placa recibiendo control, en un periodo de control de 12 a 24 semanas, las elevaciones de ALT $\geq 3 \times$ LSN ocurrieron en 1,8% de los pacientes tratados adalimumab y 1,8% de los pacientes tratados con control.

En ensayos controlados de Fase 3 de adalimumab (40 mg en semanas alternas) en pacientes con espondilitis anquilosante con un periodo de control de 12 a 24 semanas, las elevaciones ALT $\geq 3 \times$ LSN ocurrieron en 2,1% de pacientes tratados con adalimumab y 0,8% de pacientes tratados con control.

En el ensayo JIA, las pocas elevaciones de transaminasas observadas fueron pequeñas y similares en pacientes expuestos a placebo y a adalimumab y más que nada ocurrieron en combinación con metrotexato.

En el estudio de Fase 3 de adalimumab en pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn, se evaluó la eficacia y seguridad de dos regímenes de dosis de mantenimiento ajustados al peso corporal, después de terapia de inducción ajustada al peso corporal por hasta 52 semanas de tratamiento, las elevaciones de ALT $\geq 3 \times$ LSN ocurrieron en 2,6% de los pacientes, de los cuales todos estuvieron expuestos concomitantemente a inmunosupresores en los niveles basales.

A lo largo de todas las indicaciones en los ensayos clínicos los pacientes con el ALT elevado fueron asintomáticas y en la mayoría de casos las elevaciones fueron transitorias y se resolvieron con el tratamiento continuado. Sin embargo, ha habido muy raros informes postmercado de reacciones hepáticas severas incluyendo insuficiencia hepática en pacientes que recibieron bloqueadores del TNF, incluyendo adalimumab. La relación causal del tratamiento de adalimumab sigue siendo poco clara.

Tratamiento concomitante con azatioprina/6-mercaptopurina: En estudios en adultos con enfermedad de Crohn, se observó una incidencia más alta de eventos adversos relacionados con malignidad e infección seria con la combinación de adalimumab y azatioprina/6-mercaptopurina, comparados con adalimumab solo.

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Reacciones adversas adicionales por vigilancia postcomercialización o ensayos clínicos de Fase IV: Se reportaron eventos adversos durante el uso de adalimumab después de la aprobación. Debido a que estos eventos fueron reportados voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar con confiabilidad su frecuencia o establecer la relación causal a la exposición de adalimumab.

Tabla 2. Reacciones adversas adicionales de la vigilancia postcomercialización o de ensayos clínicos de Fase IV

Sistema/órgano	Reacción adversa
Infecciones e	Diverticulitis.
Sistema/órgano	Reacción adversa
infestaciones	
Neoplasias benignas, malignas e inespecíficas (incluidos quistes y pólipos)*	Linfoma de células T hepatoesplénicas, leucemia, carcinoma de células de merkel (carcinoma neuroendocrino de la piel).
Trastornos del sistema inmune*	Anafilaxia, sarcoidosis.
Trastornos del sistema nervioso*	Trastornos desmielinizantes (por ejemplo, neuritis óptica, síndrome de Guillain-Barré), accidente cerebrovascular.
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	Embolismo pulmonar, efusión pleural, fibrosis pulmonar.
Trastornos gastrointestinales*	Perforación intestinal.
Trastornos hepatobiliares*	Reactivación de la hepatitis B, insuficiencia hepática.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Vasculitis cutánea, síndrome de Steven Johnson, angioedema, aparición o empeoramiento de la psoriasis (incluyendo la psoriasis pustular palmoplantar), eritema multiforme, alopecia.
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Síndrome similar al lupus.
Trastornos cardíacos	Infarto al miocardio.
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Fiebre.
* Para mayor información ver Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones Especiales de Uso y Reacciones Adversas.	

No conocidos:

Aumento de peso

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la solicitud del interesado con la siguiente información:

- **Modificación de indicaciones**
- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de reacciones adversas**

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Nuevas indicaciones

Adultos:

Artritis reumatoide:

Indicado para reducir los signos y síntomas e inhibir la progresión del daño estructural en pacientes adultos con artritis reumatoide moderada a severamente activa que no han respondido satisfactoriamente a uno o más agentes antirreumáticos modificadores de enfermedad (ARME). Puede emplearse solo o en combinación con metotrexato y otros agentes ARME.

Espondilitis anquilosante:

Espondiloartritis axial no radiográfica (espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de EA).

Está indicado para reducir los signos y síntomas en pacientes con espondiloartritis axial activa, no radiográfica, quienes tienen respuesta inadecuada, son intolerantes o tienen contraindicación para recibir AINEs.

Artritis psoriásica:

Inhibición de la progresión del daño estructural y mejora en la función física en pacientes con artritis psoriásica.

Psoriasis:

Indicado para el tratamiento de pacientes adultos con psoriasis crónica en placa, de moderada a severa, que no han respondido a terapia sistémica o fototerapia.

Enfermedad de Crohn:

En pacientes con enfermedad de Crohn que no han respondido a la terapia convencional o han perdido respuesta o son intolerantes al infliximab. Adalimumab ha demostrado curación de la mucosa y cierre de la fístula en forma completa en pacientes con enfermedad de Crohn moderada a severa ileocolónica.

Adalimumab induce y mantiene la respuesta clínica a largo plazo y la remisión en pacientes con la enfermedad de Crohn moderada a severa, adalimumab reduce el riesgo de re-hospitalización y cirugía relacionada con la enfermedad de Crohn.

Colitis ulcerativa:

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Adalimumab está indicado para el tratamiento de colitis ulcerativa activa, de moderada a severa, en pacientes adultos que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional, incluyendo corticosteroides y 6-mercaptopurina (6-MP) o azatioprina (AZA), o quienes son intolerantes a esas terapias o tienen contraindicaciones médicas para dichas terapias.

Hidradenitis supurativa:

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

Uveítis:

Adalimumab está indicado en el tratamiento de la uveítis no infecciosa intermedia y posterior y panuveítis en pacientes adultos que han presentado una respuesta inadecuada a corticoesteroides, que necesiten disminuir su tratamiento con corticoesteroides, o en aquellos en los que el tratamiento con corticoesteroides sea inapropiado.

Pediatría:

Artritis idiopática juvenil

Artritis idiopática juvenil poliarticular

Adalimumab está indicado para reducir los signos y síntomas de la artritis idiopática juvenil poliarticular (pJIA, por sus siglas en inglés) activa, de moderada a severa, en pacientes de 2 años de edad y mayores. Adalimumab puede usarse solo o en combinación con metotrexato.

Artritis relacionada con entesitis:

Adalimumab está indicado para el tratamiento de artritis relacionada con entesitis, en pacientes de 6 años de edad y mayores, que han tenido una respuesta inadecuada, o que son intolerantes a la terapia convencional.

Psoriasis en placa en pediatría:

Adalimumab está indicado para el tratamiento de pacientes con psoriasis en placa crónica y severa, en niños y adolescentes a partir de los 4 años de edad que han tenido una respuesta inadecuada o que son candidatos inapropiados para terapia tópica o fototerapia.

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Crohn pediátrico:

Adalimumab está indicado para reducir los signos y síntomas e inducir y mantener la remisión clínica en pacientes pediátricos, de 6 años de edad y mayores, con enfermedad de Crohn activa de moderada a severa que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional.

Uveítis pediátrica:

Adalimumab está indicado para el tratamiento de la uveítis pediátrica anterior crónica no infecciosa en pacientes desde los 2 años de edad que han tenido una respuesta inadecuada o son intolerantes a la terapia convencional, o en los que la terapia convencional no es adecuada.

Nueva dosificación / grupo etario:

Dosificación y Grupo etario:

Adultos

Artritis Reumatoide, Artritis Psoriásica y Espondiloartritis Axial (Espondilitis Anquilosante y Espondiloartritis Axial no radiográfica).

La dosis recomendada de adalimumab para pacientes adultos con artritis reumatoide, artritis psoriásica o espondiloartritis axial (espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no radiográfica) es de 40 mg administrados en semanas alternas en dosis única por vía subcutánea. Metotrexato (MTX), glucocorticoides, salicilatos, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, analgésicos y otros FARMES pueden continuarse durante el tratamiento con adalimumab.

En artritis reumatoide, algunos pacientes que no toman simultáneamente MTX pueden obtener beneficio adicional al aumentar la frecuencia de la dosificación de adalimumab a 40 mg cada semana (Opcional).

Enfermedad de Crohn

El régimen de dosificación recomendado de adalimumab para pacientes adultos con enfermedad de Crohn se inicia con 160 mg en el Día 1 (administrados como 4 inyecciones de 40 mg en un día o como 2 inyecciones de 40 mg al día por dos días consecutivos), seguido por 80 mg dos semanas más tarde (Día 15). Otras dos semanas más tarde (Día 29) comenzar con una dosis de mantenimiento de 40 mg administrada en semanas alternas. Se pueden continuar los tratamientos con

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



aminosalicilatos, corticosteroides y/o agentes inmunomoduladores (por ejemplo, 6-mercaptopurina y azatioprina) durante el tratamiento con adalimumab.

Algunos pacientes que experimenten disminución en su respuesta se pueden beneficiar de un aumento en la frecuencia de la dosificación de adalimumab a 40 mg cada semana.

Algunos pacientes que no hayan respondido a la semana 4 se pueden beneficiar de una terapia de mantenimiento continuo hasta la semana 12. La terapia continuada debe ser reconsiderada cuidadosamente en un paciente que no haya respondido dentro de este periodo de tiempo.

Durante el tratamiento de mantenimiento, los corticosteroides pueden ser disminuidos gradualmente de acuerdo con las guías de la práctica clínica.

Colitis Ulcerativa

El régimen de dosificación de inducción recomendado de adalimumab para pacientes adultos con colitis ulcerativa moderada a severa es de 160 mg en la Semana 0 (la dosis puede administrarse como cuatro inyecciones en un día o como dos inyecciones al día por dos días consecutivos) y 80 mg en la Semana 2. Después del tratamiento de inducción, la dosis recomendada es de 40 mg en semanas alternas, vía inyección subcutánea. Se pueden continuar los tratamientos con aminosalicilatos, corticosteroides y/o agentes inmunomoduladores (por ejemplo, 6-mercaptopurina y azatioprina) durante el tratamiento con adalimumab.

Durante el tratamiento de mantenimiento, los corticosteroides pueden ser disminuidos gradualmente de acuerdo con las guías de la práctica clínica.

Algunos pacientes que experimenten disminución en su respuesta se pueden beneficiar de un aumento en la frecuencia de la dosificación de adalimumab a 40 mg cada semana.

Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica se alcanza usualmente dentro de las semanas 2-8 de tratamiento. Adalimumab debe continuarse solamente en los pacientes que han presentado respuesta durante las primeras 8 semanas de terapia.

Psoriasis en Placa

La dosis recomendada de adalimumab para pacientes adultos con psoriasis en placa es una dosis inicial de 80 mg, seguido por 40 mg, administrados en semanas alternas, comenzando una semana después de la dosis inicial.

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Los pacientes con respuesta inadecuada después de 16 semanas se pueden beneficiar de un aumento en la frecuencia de dosificación a 40 mg cada semana. Los beneficios y riesgos de la terapia continua semanal de Humira se deben reconsiderar cuidadosamente en pacientes con una respuesta inadecuada después del aumento de la frecuencia. Si se obtiene una respuesta adecuada con el incremento de la dosificación, subsecuentemente se puede reducir a 40 mg cada dos semanas.

Hidradenitis supurativa

La dosis recomendada de adalimumab para pacientes adultos con Hidradenitis supurativa (HS) es una dosis inicial de 160mg en el Día 1 (administrada como cuatro inyecciones de 40mg en un día o dos inyecciones de 40mg diarias durante dos días consecutivos), seguidos de 80mg dos semanas después al Día 15 (administrados como dos inyecciones de 40mg en un día). Dos semanas después (Día 29) continuar con una dosis de 40mg cada semana. Si fuera necesario, es posible continuar con el uso de antibióticos durante el tratamiento con adalimumab.

Si el tratamiento necesita ser interrumpido, adalimumab puede volver a ser introducido.

En pacientes que no presenten ningún beneficio luego de 12 semanas de tratamiento, debe reconsiderarse la continuación de la terapia.

Uveítis

La dosis recomendada de adalimumab para pacientes adultos con uveítis no infecciosa intermedia, posterior y panuveítis que no han respondido previamente a la terapia con corticoides es una dosis inicial de 80 mg, seguido por 40 mg, administrados en semanas alternas, comenzando una semana después de la dosis inicial.

Adalimumab puede ser usado solo o en combinación con corticosteroides, los cuales pueden disminuirse gradualmente hasta retirarlos, de acuerdo a la práctica clínica, de la misma forma que otros agentes inmunomoduladores no biológicos.

Pediatría

Artritis Idiopática Juvenil

Artritis Idiopática Juvenil Poliarticular

Nota: El estudio clínico que respalda la indicación se realizó utilizando una dosis por área de superficie corporal durante la fase controlada. En la parte de etiqueta abierta

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



del estudio, la dosis fue cambiada a una dosis fija de acuerdo con un peso corporal límite.

La dosis de adalimumab recomendada para pacientes de 2 años de edad o mayores con artritis idiopática juvenil poliarticular (JIA) se basa en el peso, como se muestra a continuación. Metotrexato, glucocorticoides, AINEs y/o analgésicos pueden continuarse durante el tratamiento con adalimumab.

Pacientes (2 años de edad o mayores) Dosis

10 Kg (22 lbs) a menor a 15 Kg (33 lbs) 10 mg en semanas alternas
15 Kg (33 lbs) a menor a 30 Kg (66 lbs) 20 mg en semanas alternas

Mayor o igual a 30 Kg (66 lbs) 40 mg en semanas alternas

Adalimumab no ha sido estudiado en pacientes con JIA poliarticular de menos de 2 años de edad o en pacientes con peso menor a 10 Kg.

Artritis Idiopática Juvenil Poliarticular de 2 a 12 años de edad

La dosis de adalimumab recomendada para pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular, de 2-12 años, es de 24 mg/m² de área de superficie corporal hasta una dosis única máxima de 20 mg de adalimumab (para pacientes entre 2 < 4 años de edad) y hasta una dosis única máxima de 40 mg de adalimumab (para pacientes entre 4-12 años de edad) administrado en semanas alternas, por inyección subcutánea. El volumen para inyección se selecciona con base en la estatura y peso de los pacientes (Tabla 1).

Un vial pediátrico de 40 mg está disponible para pacientes que necesitan ser administrados con menos de la dosis completa de 40 mg.

Tabla 1: Dosis de adalimumab en Mililitros (mL) por Estatura y Peso de Niños con Artritis Idiopática Juvenil Poliarticular

Altura (cm)	Peso corporal total (Kg)											
	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65
70												
80	0.2	0.3	0.3	0.3								
90	0.2	0.3	0.3	0.4	0.4	0.4						
100	0.3	0.3	0.3	0.4	0.4	0.4	0.5	0.5				

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



110	0.3	0.3	0.4	0.4	0.4	0.5	0.5	0.5	0.5	0.6	0.6	
120	0.3 0.7	0.4	0.4	0.4	0.5	0.5	0.5	0.6	0.6	0.6	0.6	0.7
130	0.7	0.4	0.4	0.5	0.5	0.5	0.6	0.6	0.6	0.6	0.7	0.7
140	0.8*	0.4	0.4	0.5	0.5	0.6	0.6	0.6	0.7	0.7	0.7	0.7
150	0.8*	0.8*	0.5	0.5	0.6	0.6	0.6	0.7	0.7	0.7	0.7	
160	0.8*	0.8*	0.5	0.5	0.6	0.6	0.7	0.7	0.7	0.8*	0.8*	
170	0.8*	0.8*		0.6	0.6	0.6	0.7	0.7	0.8*	0.8*	0.8*	
180	0.8*	0.8*			0.6	0.7	0.7	0.8*	0.8*	0.8*	0.8*	

* La dosis única máxima es 40 mg (0.8 mL)

Artritis Idiopática Juvenil Poliarticular a partir de los 13 años de edad:

Para adolescentes a partir de los 13 años de edad, una dosis de 40 mg es administrada en semanas alternas sin importar el área de superficie corporal. Un pen de 40 mg y una jeringa prellenada de 40 mg también están disponibles para pacientes a quienes se les debe administrar una dosis completa de 40 mg. Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica generalmente se logra en el lapso de 12 semanas de tratamiento. Debe reconsiderarse cuidadosamente la terapia continua en un paciente que no responde en este período de tiempo.

No existe uso relevante de adalimumab en niños menores a 2 años de edad para esta indicación.

Artritis relacionada con entesitis

La dosis recomendada de adalimumab para pacientes de 6 años de edad o mayores, con artritis relacionada con entesitis, es de 24 mg/m² de área de superficie corporal, hasta un máximo de una dosis simple de 40 mg de adalimumab, administrada en semanas alternas por vía de inyección subcutánea. El volumen de la inyección se selecciona en base a la altura y peso del paciente (Tabla 2).

Tabla 2: Dosis de adalimumab en mililitros (mL) por Estatura y Peso de Niños con Artritis relacionada con Entesitis

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



*** La dosis única máxima es 40 mg (0.8 mL)**

Adalimumab no ha sido estudiado en pacientes con artritis relacionada con entesitis, de menos de 6 años de edad.

Enfermedad de Crohn en pediatría

Pacientes con peso corporal menor a 40 Kg: La dosis inicial (Día 1) es de 80 mg (dos inyecciones de 40 mg en el día 1), seguidas de 40 mg dos semanas después (Día 15). Dos semanas después (Día 29) comenzar una dosis de mantenimiento:

- 20 mg en semanas alternas. Un vial pediátrico de 40 mg está disponible para la dosis de mantenimiento.

Pacientes con peso corporal mayor o igual a 40 Kg: La dosis inicial (Día 1) es de 160 mg (cuatro inyecciones de 40 mg en el día 1 o dos inyecciones de 40 mg diarias por dos días consecutivos), seguidas de 80 mg dos semanas después (Día 15). Dos semanas después (Día 29) comenzar una dosis de mantenimiento:

- 40 mg en semanas alternas.

Algunos pacientes pueden beneficiarse al incrementar la frecuencia a un esquema semanal si se experimenta una exacerbación o una respuesta inadecuada.

Adalimumab no ha sido estudiado en niños de menos de 6 años de edad con Enfermedad de Crohn.

Psoriasis en Placa en pediatría

La dosis recomendada de adalimumab es de 0.8mg/Kg (hasta un máximo de 40mg por dosis) administrada por vía subcutánea semanalmente durante las primeras dos dosis y luego de eso en semanas alternas. La terapia por más de 16 semanas debe ser cuidadosamente considerada en los pacientes que no han respondido durante este periodo de tiempo.

Si se indica la continuación del tratamiento, se debe seguir la guía descrita anteriormente respecto a la dosis y a la duración del tratamiento.

No hay relevancia en el uso de adalimumab en niños de menos de 4 años de edad en esta indicación.

El volumen de las inyecciones debe estar basado en el peso corporal del paciente (Tabla 3).

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Tabla 3: Dosis de adalimumab en mililitros (mL) por peso corporal en pacientes pediátricos con psoriasis

Peso corporal (Kg) Dosis en Psoriasis pediátrica

13 – 16	0.2 mL (10 mg)
17 – 22	0.3 mL (15 mg)
23 – 28	0.4 mL (20 mg)
29 – 34	0.5 mL (25 mg)
35 – 40	0.6 mL (30 mg)
41 – 46	0.7 mL (35 mg)
47+	0.8 mL (40 mg)

Uveítis pediátrica

La dosis recomendada de Adalimumab en pacientes pediátricos con uveítis desde los 2 años de edad se basa en el peso corporal (tabla 1).

Adalimumab se administra en inyección por vía subcutánea. En uveítis pediátrica, no hay experiencia en el tratamiento con adalimumab sin un tratamiento concomitante con metotrexato.

Tabla 1. Dosis de Hyrimoz para pacientes pediátricos con uveítis.

PESO DEL PACIENTE	PAUTA POSOLÓGICA
< 30 KG	20 mg en semanas alternas en combinación con metotrexato.
> 30 KG	40 mg en semanas alternas en combinación con metotrexato.

Cuando se inicie la terapia con Adalimumab, se pueden administrar una dosis de carga de 40 mg para pacientes de < 30 kg o de 80 mg para pacientes >30 kg una semana antes de empezar la terapia de mantenimiento. No hay datos clínicos disponibles sobre el uso de una dosis de carga de adalimumab en niños < 6 años. El uso de Adalimumab en niños menores de 2 años para esta indicación no es relevante. Se recomienda evaluar anualmente el beneficio y el riesgo en tratamientos continuados a largo plazo.

Nuevas reacciones adversas:

Ensayos clínicos en artritis reumatoide, artritis idiopática juvenil poliarticular, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante enfermedad de crohn, colitis ulcerativa y psoriasis Adalimumab fue estudiado en 8.152 pacientes en ensayos controlados,

Acta No. 09 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



pivotales y de etiqueta abierta hasta por 60 meses o más. Estos ensayos incluyeron pacientes con artritis reumatoide con la enfermedad de corto y largo plazo, pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular, así como artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, enfermedad de crohn, colitis ulcerativa y psoriasis. Los datos presentados a continuación se basan en estudios pivotales, controlados, con 5.312 pacientes que recibieron adalimumab y 3.133 pacientes que recibieron placebo o el comparador activo durante el periodo controlado.

La proporción de pacientes que discontinuó el tratamiento debido a reacciones adversas durante la porción controlada, doble ciega de los estudios pivotales fue 6,1% para pacientes tratados con adalimumab y de 5,8% para pacientes tratados con el control.

Puede esperarse que aproximadamente el 14% de los pacientes experimenten reacciones en el sitio de la inyección, con base en los eventos adversos más comunes en los estudios clínicos controlados con adalimumab.

En la Tabla 1 se muestran los eventos adversos relacionados con adalimumab al menos como posible causalidad, tanto clínicos como de laboratorio, por sistema/órgano y frecuencia (muy común: $\geq 1/10$; común: $\geq 1/100$ a $< 1/10$; poco común: $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$; raro: $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$). Se incluyó la frecuencia más alta observada entre las diferentes indicaciones. Un asterisco (*) aparece en la columna de sistema/órgano si se ha encontrado información adicional en Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones Especiales de Uso y Reacciones Adversas.

Tabla 1. Reacciones adversas en estudios clínicos

Sistema/órgano	Frecuencia	Reacción adversa
	Muy común	Infecciones del tracto respiratorio (incluyendo infecciones del tracto respiratorio superior e inferior, neumonía, sinusitis, faringitis, nasofaringitis y neumonía por herpes viral).
	Común	Infecciones sistémicas (incluyendo sepsis, candidiasis e influenza), infecciones intestinales (incluyendo gastroenteritis viral), infecciones de la piel y de tejidos blandos (incluyendo paroniquia, celulitis, impétigo, fascitis necrotizante y herpes zoster), infecciones del oído, infecciones orales (incluyendo herpes simple, herpes oral e infecciones de los dientes), infecciones del tracto reproductivo (incluyendo Infección micótica vulvovaginal), infecciones del tracto urinario (incluyendo pielonefritis), infecciones micóticas, infecciones articulares.
	Poco común	Infecciones oportunistas y tuberculosis (incluyendo coccidioidomicosis, histoplasmosis e infección por micobacterium avium complex), infecciones neurológicas (incluyendo meningitis viral), infecciones oculares e infecciones bacterianas.

Acta No. 09 de 2022 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Neoplasias benignas, malignas y no específicas (Incluyendo quistes y pólipos)***Común** Neoplasia benigna, cáncer de piel excluyendo melanoma (incluyendo carcinoma de células basales y carcinoma de células escamosas).
Poco común Linfoma**, neoplasia de órganos sólidos (incluyendo cáncer de mama, neoplasia de pulmón y neoplasia de tiroides), melanoma**.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático***Muy común** Leucopenia (incluyendo neutropenia y agranulocitosis), anemia.
Común Trombocitopenia, leucocitosis.
Poco común Púrpura trombocitopénica idiopática.
raro Pancitopenia.

Trastornos del sistema inmune* **Común** Hipersensibilidad, alergias (incluyendo alergia estacional).

Trastornos del metabolismo y nutrición **Muy común** Incremento de los lípidos.
Común Hipopotasemia, elevación del ácido úrico, sodio sanguíneo anormal, hipocalcemia, hiperglucemia, hipofosfatemia, deshidratación.

Trastornos psiquiátricos **Común** Alteraciones del humor (incluyendo depresión), ansiedad, insomnio.

Trastornos del sistema nervioso* **Muy común** Cefalea
Común Parestesias (incluyendo hipoestesia), migraña, compresión de la raíz nerviosa.
Poco común Tremor, neuropatía.
Raro Esclerosis múltiple.

Trastornos oculares**Común** Alteraciones visuales, conjuntivitis, blefaritis, edema ocular.
Poco común Diplopía.

Trastornos del oído y del laberinto **Común**
Vértigo
Poco común
Sordera, tinitus.

Trastornos cardiacos* **Común** Taquicardia.
Poco común Arritmias, insuficiencia cardiaca congestiva.
Raro Paro cardiaco.

Trastornos vasculares **Común** Hipertensión, rubor, hematoma.
Poco común Oclusión arteria vascular, tromboflebitis, aneurisma aórtico.

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino* **Común** Tos, asma, disnea.
Poco común Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis.

Trastornos gastrointestinales **Muy común** Dolor abdominal, náuseas y vómitos.
Común Hemorragia gastrointestinal, dispepsia, enfermedad por reflujo gastroesofágico, síndrome de Sicca.
Poco común Pancreatitis, disfagia, edema facial.

Trastornos hepato biliares* **Muy común** Elevación de las enzimas hepáticas.

Acta No. 09 de 2022 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Poco común Colecistitis y colelitiasis, bilirrubina elevada, esteatosis hepática.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo Muy común Erupción (incluyendo erupción exfoliativa).

Común Prurito, urticaria, sufusión hemorrágica (incluyendo púrpura), dermatitis (incluyendo eczema), onicoclasia, hiperhidrosis.

Poco común Sudoración nocturna, cicatrices.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo Muy común Dolor musculoesquelético.

Común Espasmos musculares (incluyendo incremento de creatina fosfoquinasa en sangre).

Poco común Rabdomiólisis, lupus eritematoso sistémico.

Trastornos renales urinarios Común Hematuria, insuficiencia renal.

Poco común Nocturia.

Trastornos del sistema reproductivo y de las mamas Poco común Disfunción eréctil.

Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración* Muy común Reacción en el sitio de la inyección (incluyendo eritema en el sitio de la inyección).

Común Dolor en el pecho, edema.

Poco común Inflamación

Investigaciones común Trastornos de la coagulación y hemorragias (incluyendo prolongación en el tiempo parcial de tromboplastina activada), pruebas positivas de autoanticuerpos (incluyendo el anticuerpo del ADN de doble cadena), elevación de lactato deshidrogenasa en sangre.

Lesiones, envenenamiento y complicaciones del procedimiento Común

Alteraciones de la cicatrización.

* Para información adicional ver Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones Especiales de Uso y Reacciones Adversas.

** Incluye estudios de extensión de etiqueta abierta.

Población pediátrica: En general, las reacciones adversas en los pacientes pediátricos fueron similares en frecuencia y tipo a las observadas en los pacientes adultos.

Reacciones en el sitio de la inyección: En los ensayos pivotaes controlados en adultos y niños, 13,6% tratados con adalimumab presentaron reacciones en el sitio de la inyección (eritema y/o prurito, hemorragia, dolor o inflamación) en comparación con 7,6% de los pacientes que recibieron el tratamiento control. La mayoría de estas reacciones en el sitio de la inyección se describieron como leves y generalmente no necesitaron la discontinuación del fármaco.



Infecciones: En los ensayos pivotaes controlados en adultos y niños, la tasa de infección fue de 1,52 por paciente-año en los pacientes tratados con adalimumab y 1,45 por paciente-año en los pacientes tratados con el control. La incidencia de infecciones serias fue de 0,04 por paciente-año en los pacientes tratados con adalimumab y 0,03 por paciente-año en los pacientes tratados con el control. Las infecciones consistieron principalmente de nasofaringitis, infecciones del tracto respiratorio superior y sinusitis. La mayoría de los pacientes continuó el tratamiento con adalimumab después que se resolviera la infección.

En los estudios abiertos y controlados con adalimumab en adultos y niños, se reportaron infecciones serias (incluyendo infecciones fatales que ocurrieron raramente) que incluyen reportes de tuberculosis (incluyendo el área miliar y extrapulmonar) e infecciones oportunistas invasivas (p. ej., histoplasmosis diseminada, neumonía por *Pneumocystis carinii*, aspergilosis y listeriosis).

Neoplasias y trastornos linfoproliferativos: No se observaron neoplasias en 203 pacientes entre 2 y 17 años de edad con una exposición de 605,3 pacientes-año durante ensayos con adalimumab realizado en pacientes con artritis idiopática juvenil.

Además, no se observaron neoplasias en 192 pacientes pediátricos con una exposición de 258,9 pacientes-año durante un ensayo con adalimumab realizado en pacientes con enfermedad de crohn.

Durante las partes controladas de los ensayos pivotaes con adalimumab en adultos, con una duración de 12 semanas como mínimo, en pacientes con artritis reumatoide activa, moderada a severa, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, enfermedad de crohn, colitis ulcerativa y psoriasis, se observaron neoplasias distintas de linfoma y cáncer de piel del tipo no melanoma, en una tasa (intervalo de confianza (IC) del 95%) de 6,0 (3,7; 9,8) por 1.000 pacientes-año entre 4.622 pacientes tratados con adalimumab versus una tasa de 5,1 (2,4; 10,7) por 1.000 paciente-año entre 2.828 pacientes tratados con el control (la mediana de la duración del tratamiento fue de 5,1 meses para los pacientes tratados con adalimumab y de 4,0 meses para los pacientes tratados con control).

La tasa (intervalo de confianza del 95%) de cáncer de piel del tipo no melanoma fue de 9,7 (6,6; 14,3) por 1.000 paciente-año entre los pacientes tratados con adalimumab y 5,1 (2,4; 10,7) por 1.000 paciente-año entre los pacientes tratados con el control. De estos tipos de cáncer de piel, el carcinoma de células escamosas ocurrió a una tasa (intervalo de confianza de 95%) de 2,6 (1,2; 5,5) por 1.000 paciente-año entre los pacientes tratados con adalimumab y de 0,7 (0,1; 5,2) por 1.000 paciente-año en los pacientes tratados con el control.

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La tasa de linfomas (intervalo de confianza del 95%) fue de 0,7 (0,2; 3,0) por 1.000 paciente-año entre los pacientes tratados con adalimumab y de 1.5 (0,4; 5,9) por 1.000 paciente-año entre los pacientes tratados con el control.

La tasa observada de neoplasias, aparte de linfoma y tipos de cáncer de piel tipo no melanoma, es de aproximadamente 8,8 por 1.000 paciente-año en la porción controlada de los ensayos clínicos y en los estudios de extensión de etiqueta abierta en curso y completados. La tasa observada de cáncer de piel del tipo no melanoma es aproximadamente 10,3 por 1.000 paciente-año y la tasa observada de linfomas es de aproximadamente 1,4 por 1.000 paciente-año. La mediana de la duración de estos estudios es aproximadamente 3,4 años e incluyó 5.727 pacientes quienes recibían adalimumab al menos por 1 año o quienes desarrollaron una neoplasia dentro del año de haber iniciado terapia, representando 24.568 paciente-año de terapia.

Autoanticuerpos: Se obtuvieron muestras séricas de los pacientes para evaluar los autoanticuerpos en distintos puntos de tiempo en los estudios I-V de AR. En estos ensayos adecuados y bien controlados, el 11,9% de los pacientes tratados con adalimumab y el 8,1% de los pacientes tratados con el placebo y con el control activo que tenían títulos de anticuerpos antinucleares basales negativos reportaron título positivo en la semana 24.

Dos de los 3.989 pacientes tratados con adalimumab en todos los estudios AR, AP y EA, desarrollaron signos clínicos indicativos de síndrome similar al lupus de nueva aparición. Los pacientes mejoraron después de la interrupción del tratamiento. Ninguno de los pacientes desarrolló nefritis por lupus ni síntomas sobre el sistema nervioso central. Se desconoce el impacto del tratamiento con adalimumab a largo plazo en el desarrollo de enfermedades autoinmunes.

Psoriasis: Aparición y empeoramiento. Se han reportado casos de psoriasis de nueva aparición, incluyendo psoriasis pustular y psoriasis palmoplantar y casos de empeoramiento de psoriasis preexistente con el uso de bloqueadores del TNF incluyendo adalimumab. Muchos de estos pacientes se encontraban recibiendo inmunosupresores concomitantemente (p. ej., MTX, corticosteroides). Algunos de estos pacientes requirieron hospitalización. La mayoría de los pacientes presentaron mejoría de su psoriasis luego de la discontinuación del bloqueador del TNF. Algunos pacientes presentaron recurrencia de la psoriasis, cuando fueron reiniciados con un bloqueador del TNF diferente. La discontinuación de AMGEVITA debe considerarse para casos severos y en aquellos pacientes que no mejoran o empeoran a pesar de los tratamientos tópicos.

Elevaciones de las enzimas hepáticas: En ensayos controlados de Fase 3 de adalimumab (40 mg SC en semanas alternas) en pacientes con AR y APs con una duración de periodo de control que oscila de 4 a 104 semanas, las elevaciones de

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



ALT $\geq 3 \times$ LSN (Límite superior del rango normal) ocurrieron en 3,7% de los pacientes tratados con adalimumab y 1,6% de los pacientes tratados con control. Debido a que muchos de los pacientes en estos ensayos también estaban tomando medicamentos que ocasionaban elevaciones de enzimas hepáticas (p. ej., AINEs, MTX) la relación entre adalimumab y las elevaciones de enzimas no está clara.

En ensayos controlados de Fase 3 de adalimumab (Dosis iniciales de 160 mg y 80 mg, u 80 mg y 40 mg de los Días 1 y 15, respectivamente, seguidos por 40 mg en semanas alternas), en pacientes con enfermedad de crohn con una duración del periodo de control que oscila de 4 a 52 semanas, las elevaciones de ALT $\geq 3 \times$ LSN ocurrieron en 0,9% de los pacientes tratados con adalimumab y 0,9% de los pacientes tratados con control.

En ensayos controlados de Fase 3 de adalimumab (dosis iniciales de 160 mg y 80 mg en los Días 1 y 15 respectivamente, seguidos por 40 mg en semanas alternas) en pacientes con colitis ulcerativa con una duración de periodo de control oscilando de 1 a 52 semanas, las elevaciones de ALT $\geq 3 \times$ LSN ocurrieron en 1,5% de pacientes tratados con adalimumab y 1,0% de los pacientes tratados con control.

En ensayos controlados de Fase 3 de adalimumab (dosis inicial de 80 mg, luego de 40 mg en semanas alternas), en pacientes con psoriasis en placa recibiendo control, en un periodo de control de 12 a 24 semanas, las elevaciones de ALT $\geq 3 \times$ LSN ocurrieron en 1,8% de los pacientes tratados adalimumab y 1,8% de los pacientes tratados con control.

En ensayos controlados de Fase 3 de adalimumab (40 mg en semanas alternas) en pacientes con espondilitis anquilosante con un periodo de control de 12 a 24 semanas, las elevaciones ALT $\geq 3 \times$ LSN ocurrieron en 2,1% de pacientes tratados con adalimumab y 0,8% de pacientes tratados con control.

En el ensayo JIA, las pocas elevaciones de transaminasas observadas fueron pequeñas y similares en pacientes expuestos a placebo y a adalimumab y más que nada ocurrieron en combinación con metrotexato.

En el estudio de Fase 3 de adalimumab en pacientes pediátricos con enfermedad de crohn, se evaluó la eficacia y seguridad de dos regímenes de dosis de mantenimiento ajustados al peso corporal, después de terapia de inducción ajustada al peso corporal por hasta 52 semanas de tratamiento, las elevaciones de ALT $\geq 3 \times$ LSN ocurrieron en 2,6% de los pacientes, de los cuales todos estuvieron expuestos concomitantemente a inmunosupresores en los niveles basales.

A lo largo de todas las indicaciones en los ensayos clínicos los pacientes con el ALT elevado fueron asintomáticas y en la mayoría de casos las elevaciones fueron

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



transitorias y se resolvieron con el tratamiento continuado. Sin embargo, ha habido muy raros informes postmercado de reacciones hepáticas severas incluyendo insuficiencia hepática en pacientes que recibieron bloqueadores del TNF, incluyendo adalimumab. La relación causal del tratamiento de adalimumab sigue siendo poco clara.

Tratamiento concomitante con azatioprina/6-mercaptopurina: En estudios en adultos con enfermedad de Crohn, se observó una incidencia más alta de eventos adversos relacionados con malignidad e infección seria con la combinación de adalimumab y azatioprina/6-mercaptopurina, comparados con adalimumab solo.

Reacciones adversas adicionales por vigilancia postcomercialización o ensayos clínicos de Fase IV: Se reportaron eventos adversos durante el uso de adalimumab después de la aprobación. Debido a que estos eventos fueron reportados voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar con confiabilidad su frecuencia o establecer la relación causal a la exposición de adalimumab.

Tabla 2. Reacciones adversas adicionales de la vigilancia postcomercialización o de ensayos clínicos de Fase IV

Sistema/órgano	Reacción adversa
Infecciones e	Diverticulitis.
Sistema/órgano	Reacción adversa
infestaciones	
Neoplasias benignas, malignas e inespecíficas (incluidos quistes y pólipos)*	
	Linfoma de células T hepatoesplénicas, leucemia, carcinoma de células de merkel (carcinoma neuroendocrino de la piel).
Trastornos del sistema inmune*	Anafilaxia, sarcoidosis.
Trastornos del sistema nervioso*	Trastornos desmielinizantes (por ejemplo, neuritis óptica, síndrome de Guillain-Barré), accidente cerebrovascular.
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	Embolismo pulmonar, efusión pleural, fibrosis pulmonar.
Trastornos gastrointestinales*	Perforación intestinal.
Trastornos hepatobiliares*	Reactivación de la hepatitis B, insuficiencia hepática.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Vasculitis cutánea, síndrome de Steven Johnson, angioedema, aparición o empeoramiento de la psoriasis (incluyendo la psoriasis pustular palmoplantar), eritema multiforme, alopecia.
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Síndrome similar al lupus.
Trastornos cardiacos	Infarto al miocardio.
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Fiebre.

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



*** Para mayor información ver Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones Especiales de Uso y Reacciones Adversas.**

No conocidos:

Aumento de peso

Finalmente, la Sala solicita al interesado que allegue el inserto y la información para prescribir.

3.4.2.3. KEYTRUDA® 100 mg

Expediente : 20085509
Radicado : 20211228279 / 20211239104
Fecha : 05/11/2021
Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S.

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

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Melanoma

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

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

Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas

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

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

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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

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

Cáncer de Cabeza y Cuello

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

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

Carcinoma Urotelial

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

Cáncer Esofágico

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

Carcinoma de células renales

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

Contraindicaciones: (Del Registro)

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Acta No. 09 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Contraindicaciones:

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

Nuevas precauciones y advertencias:

Reacciones adversas mediadas inmunológicamente

Se han presentado reacciones adversas mediadas inmunológicamente, incluyendo casos severos y fatales, en pacientes que recibieron keytruda. Reacciones adversas inmunomediadas, pueden ocurrir luego de la discontinuación del tratamiento. En los ensayos clínicos, la mayoría de las reacciones adversas mediadas inmunológicamente fueron reversibles y fueron manejadas con interrupciones de keytruda, administración de corticoides y/o con tratamiento de apoyo. Reacciones adversas inmunomediadas que afectan mas de un sistema corporal, pueden ocurrir simultáneamente.

Cuando se sospechan reacciones adversas mediadas inmunológicamente, se debe garantizar una evaluación adecuada para confirmar la etiología o excluir otras causas. Con base en la severidad de la reacción adversa, suspender keytruda y considerar la administración de corticoides. Después de mejorar a grado 1 o menos, iniciar la disminución de corticoides y continuar la disminución gradual durante al menos 1 mes. Con base en datos limitados de los estudios clínicos en pacientes cuyas reacciones adversas relacionadas inmunológicamente no pudieron ser controladas con el uso de corticoides, puede considerarse la administración de otros inmunosupresores sistémicos. Reiniciar keytruda si la reacción adversa permanece en grado 1 o menos después de la disminución gradual de corticoides. Si se produce otro episodio de reacción adversa severa, suspenda keytruda permanentemente.

Neumonitis mediada inmunológicamente

Se reportó neumonitis (incluyendo los casos fatales) en pacientes que recibieron. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de neumonitis. Si se sospecha neumonitis, evaluar con imagenes radiográficas y excluir otras causas. Administrar corticoides para grado 2 o eventos mayores (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender keytruda en caso de neumonitis moderada (grado 2) y descontinuar permanentemente keytruda en neumonitis severa (grado 3), con riesgo para la vida (grado 4) o moderada recurrente (grado 2).

Colitis mediada inmunológicamente

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se ha reportado colitis en pacientes que reciben keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de colitis y excluir otras causas. Administrar corticoides para los eventos grado 2 o mayores (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender keytruda en caso de colitis moderada (grado 2) o colitis severa (grado 3) y discontinuar permanentemente keytruda en caso de colitis que ponga en riesgo la vida (grado 4).

Hepatitis mediada inmunológicamente

Se ha reportado hepatitis en pacientes que reciben keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función hepática (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y como se indica con base en la evaluación clínica) y síntomas de hepatitis y excluir otras causas. Administrar corticoides (dosis inicial 0.5-1 mg/kg/día [para eventos grado 2] y 1-2 mg/kg/día [para eventos grado 3 o mayores] de prednisona o su equivalente, seguido de una reducción gradual de la dosis) y con base en la severidad de las elevaciones de las enzimas hepáticas, interrumpir o suspender keytruda.

Nefritis mediada inmunológicamente

Se ha reportado nefritis en pacientes que reciben keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función renal y excluir otras causas. Administrar corticoides para eventos grado 2 o mayores (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender keytruda en caso de nefritis moderada (grado 2) y discontinuar permanentemente keytruda en caso de nefritis severa (grado 3) o que ponga en riesgo la vida (grado 4).

Endocrinopatías mediadas inmunológicamente

Se ha reportado hipofisitis en pacientes que reciben keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de hipofisitis (incluyendo hipopituitarismo e insuficiencia suprarrenal secundaria) y excluir otras causas. Administrar corticoides para tratar la insuficiencia suprarrenal secundaria y hacer reemplazo hormonal según lo indicado clínicamente, suspender keytruda en caso de hipofisitis moderada (grado 2), interrumpir o suspender keytruda en caso de hipofisitis severa (grado 3) o que ponga en riesgo la vida (grado 4).

Se ha reportado diabetes mellitus tipo 1, incluyendo cetoacidosis diabética, en pacientes que reciben keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar hiperglucemia u otros signos y síntomas de diabetes. Administrar insulina para la diabetes tipo 1 y suspender keytruda en casos de hiperglucemia severa, hasta que se logre el control metabólico.

Se han reportado trastornos de la tiroides, incluyendo hipertiroidismo, hipotiroidismo y tiroiditis, en pacientes que reciben keytruda y pueden ocurrir en cualquier momento durante

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



el tratamiento; por tanto, se debe monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función tiroidea (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y según lo indicado en base a la evaluación clínica) y signos y síntomas clínicos de trastornos de la tiroides. El hipotiroidismo se puede manejar con terapia de reemplazo sin interrupción del tratamiento y sin corticoides. El hipertiroidismo puede manejarse sintomáticamente. Interrumpir o suspender keytruda en caso de hipertiroidismo severo (grado 3) o que ponga en riesgo la vida (grado 4).

Se puede considerar la continuación de keytruda en pacientes con endocrinopatía severa (grado 3) o que ponga en riesgo la vida (grado 4) que mejoran a grado 2 o menor y se controlan con reemplazo hormonal.

Reacciones cutáneas severas

En pacientes tratados con keytruda se han notificado reacciones cutáneas severas inmunomediadas. Monitorear a los pacientes por sospecha de reacciones cutáneas graves y excluir otras causas. Basándose en la severidad de la reacción adversa, suspender o discontinuar permanentemente keytruda y administrar corticosteroides.

Se han notificado casos de síndrome de stevens-johnson (sjs) y necrólisis epidérmica tóxica (ten), algunos con resultado fatal, en pacientes tratados con keytruda. Para signos o síntomas de sjs o ten, interrumpir keytruda y dirigir al paciente a atención especializada para evaluación y tratamiento. Si se confirma sjs o ten, discontinuar permanentemente keytruda.

Otras reacciones adversas mediadas inmunológicamente

Las siguientes reacciones adversas adicionales mediadas inmunológicamente, clínicamente significativas, fueron reportadas en menos del 1% de los pacientes tratados con keytruda en keynote-001, keynote-002, keynote-006 y keynote-010: uveítis, miositis, síndrome de guillain-barré, pancreatitis, encefalitis, sarcoidosis y síndrome miasténico/miastenia gravis (incluyendo exacerbación). En otros estudios clínicos con keytruda o en uso post-comercialización se reportó: miocarditis.

Casos de estas reacciones adversas inmunomediadas, algunas de las cuales fueron severas, han sido reportadas en estudios clínicos o en uso post-comercialización.

Reacciones adversas relacionadas con trasplante

El rechazo de trasplante de órganos sólidos ha sido reportado en el contexto post-comercialización en pacientes tratados con keytruda. El tratamiento con keytruda puede aumentar el riesgo de rechazo en receptores de trasplante de órganos sólidos. Considere

Acta No. 09 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



el beneficio del tratamiento con keytruda versus el riesgo de posible rechazo de órganos en estos pacientes.

Enfermedad aguda del injerto contra huesped (gvhd, por sus siglas en inglés), incluyendo gvhd fatal, ha sido reportado luego del tratamiento con keytruda en pacientes con una historia de trasplante de células madre hematopoyéticas alogénicas (hsct por sus siglas en inglés). Los pacientes que han experimentado gvhd después del procedimiento del trasplante pueden estar en mayor riesgo de gvhd luego del tratamiento con keytruda.

Considere el beneficio del tratamiento con keytruda vs el riesgo del posible gvhd en pacientes con una historia de hsct alogénica.

Enzimas hepáticas elevadas cuando keytruda se administra en combinación con axitinib para rcc

Cuando keytruda se administra con axitinib, se han informado elevaciones superiores a las esperadas de los grados 3 y 4 de alt y ast en pacientes con ccr avanzado. Monitoree las enzimas hepáticas antes del inicio y periódicamente durante todo el tratamiento. Considere un monitoreo más frecuente de las enzimas hepáticas en comparación a cuando los medicamentos se usan en monoterapia. Siga las pautas de manejo médico para ambos medicamentos.

Aumento de la mortalidad en pacientes con mieloma múltiple cuando keytruda se agrega a un análogo de talidomida y dexametasona

En dos ensayos clínicos aleatorizados, en pacientes con mieloma múltiple, la adición de keytruda a un análogo de la talidomida más dexametasona, un uso para el cual no está indicado el anticuerpo bloqueador de pd-1 o pd-l1, dio como resultado un aumento de la mortalidad. No se recomienda el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple con un anticuerpo bloqueador de pd-1 o pd-l1 en combinación con un análogo de la talidomida más dexametasona fuera de los ensayos clínicos controlados.

Reacciones relacionadas con la infusión

Se han reportado reacciones de infusión severas, incluyendo hipersensibilidad y anafilaxia, en 6 (0.2%) de los 2799 pacientes que reciben keytruda en keynote-001, keynote-002, keynote-006 y keynote-010. En caso de reacciones severas a la infusión, suspender la infusión y discontinuar permanentemente keytruda. Los pacientes con reacción leve o moderada a la infusión pueden continuar recibiendo keytruda con supervisión cercana; se puede considerar la premedicación con antipiréticos y antihistamínicos.

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

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Modificación de indicaciones
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto versión 092021 fecha de revisión 05- noviembre-2021 allegado mediante radicado No. 20211239104
- Información para Prescribir versión 092021 fecha de revisión 05- noviembre-2021 allegado mediante radicado No. 20211239104

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 ometidos 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 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.

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

Cáncer de Cabeza y Cuello

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

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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

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

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

Carcinoma de células renales

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

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 microsátelites (MSI-H) o reparación deficiente de errores del emparejamiento (dMMR)".

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.

Acta No. 09 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Nuevas reacciones adversas:

Experiencia en los Ensayos Clínicos

La seguridad de KEYTRUDA fue evaluada 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. Los eventos adversos serios (EAS) relacionados con el tratamiento reportados hasta 90 días después de la última dosis se presentaron en el 10% de los pacientes que recibieron KEYTRUDA. De estos EAS relacionados con el tratamiento, los más comunes fueron neumonitis, colitis, diarrea y pirexia.

Reacciones adversas mediadas inmunológicamente:

Las reacciones adversas mediadas inmunológicamente se presentan en base a 2799 pacientes con melanoma y NSCLC. El perfil de seguridad fue generalmente similar para los pacientes con melanoma y NSCLC. La Tabla 2 presenta la incidencia de las reacciones adversas mediadas inmunológicamente de acuerdo al Grado que se produjeron en pacientes que recibieron KEYTRUDA.

Tabla 2: Reacciones Adversas Mediadas Inmunológicamente

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

Acta No. 09 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



0.3% de Grado 3. En pacientes con HNSCC tratados con KEYTRUDA en combinación con quimioterapia de platino y 5-FU (n=276), la incidencia de hipotiroidismo fue de 15.2%, todos los casos fueron Grado 1 o 2.

† En pacientes con 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 pacientes (0.1%). La hipofisitis se resolvió en 7 pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición del hipertiroidismo fue de 1.4 meses (rango 1 día a 21.9 meses). La mediana de la duración fue de 2.1 meses (rango 3 días a 15.0+ meses). El hipertiroidismo provocó discontinuación de KEYTRUDA en 2 pacientes (<0.1%). El hipertiroidismo se resolvió en 71 pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición del hipotiroidismo fue de 3.5 meses (rango 1 día a 18.9 meses). La mediana de la duración no se alcanzó (rango 2 días a 27.7+ meses). Un paciente (<0.1%) discontinuó KEYTRUDA debido a hipotiroidismo.

Neumonitis: La mediana de tiempo hasta la aparición de neumonitis fue de 3.3 meses (rango 2 días a 19.3 meses). La mediana de la duración fue de 1.5 meses (rango 1 día a 17.2+ meses). La neumonitis condujo a la discontinuación de KEYTRUDA en 36 pacientes (1.3%). La neumonitis se resolvió en 55 pacientes.

Colitis: La mediana de tiempo hasta la aparición de colitis fue de 3.5 meses (rango 10 días a 16.2 meses). La mediana de la duración fue de 1.3 meses (rango 1 día a 8.7+ meses). La colitis condujo a la discontinuación de KEYTRUDA en 15 pacientes (0.5%). La colitis se resolvió en 41 pacientes.

Hepatitis: La mediana de tiempo hasta la aparición de hepatitis fue de 1.3 meses (rango 8 días a 21.4 meses). La mediana de la duración fue de 1.8 meses (rango 8 días a 20.9+ meses). La hepatitis condujo a la discontinuación de KEYTRUDA en 6 pacientes (0.2%). La hepatitis se resolvió en 15 pacientes.

Acta No. 09 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Nefritis: La mediana del tiempo hasta la aparición de la nefritis fue de 5.1 meses (rango 12 días a 12.8 meses). La mediana de duración fue de 3.3 meses (rango 12 días a 8.9+ meses). La nefritis condujo a la discontinuación de KEYTRUDA en 3 pacientes (0.1%). La nefritis se resolvió en 5 pacientes.

Otros eventos adversos

Melanoma

La tabla 3 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes con melanoma tratados con KEYTRUDA en KEYNOTE-006. Los eventos adversos más comunes (reportados en al menos el 15% de los pacientes) fueron artralgias y tos.

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

	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* (%)
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo				
Artralgia	18	0	10	1
Dolor de espalda	12	1	7	1
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos				
Tos	17	0	7	0
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo				
Vitiligo	11	0	2	0

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

La Tabla 4 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes con melanoma tratados con KEYTRUDA a una dosis de 2 mg/Kg en KEYNOTE-002. El evento adverso más común (reportado en al menos el 20% de los pacientes) fue prurito.

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

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121
www.invima.gov.co





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

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

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

Melanoma Resecado

Entre los 1019 pacientes con melanoma 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 5 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes con NSCLC previamente tratados que recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE-010. El evento adverso más común (reportado en al menos el 15% de los pacientes) fue tos. Los eventos adversos que ocurrieron en pacientes con NSCLC no tratado previamente que recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE-024 fueron generalmente similares a aquellos que ocurrieron en los pacientes en KEYNOTE-010.

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

Acta No. 09 de 2022 SEMNINB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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

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

Terapia Combinada

La tabla 6 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 20% de los pacientes tratados con KEYTRUDA, pemetrexed y quimioterapia con platino en KEYNOTE-189. Los eventos adversos que ocurrieron en pacientes con NSCLC no tratados previamente que recibieron KEYTRUDA en combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel en KEYNOTE-407 fueron en general similares a los que ocurrieron en pacientes en KEYNOTE-189 con la excepción de alopecia (46%) y artralgia (21%).

Tabla 6: Eventos Adversos que Ocurrieron en $\geq 20\%$ de los Pacientes que Recibieron KEYTRUDA con Pemetrexed y Quimioterapia basada en Platino y con una Incidencia Mayor que en Pacientes que Recibieron Placebo con Pemetrexed y Quimioterapia basada en y Platino (Diferencia Entre los Brazos $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grados 3-4]) (KEYNOTE 189)



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

* Clasificado por NCI CTCAE v4.03

Otros tipos de Cáncer

Monoterapia

Los eventos adversos que ocurrieron en los pacientes con 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), las reacciones adversas que ocurrieron con una mayor severidad (Grado 3-4) y con una mayor incidencia (diferencia $\geq 2\%$) comparado con cetuximab más quimioterapia (platino y 5-FU) fueron: fatiga (7% versus 4.9%), inflamación de la mucosa (10% versus 5%) y estomatitis (8% versus 3.5%).

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, las reacciones adversas que ocurren con una mayor incidencia ($\geq 2\%$) 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%).

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Carcinoma de Células Renales

Las reacciones adversas más comunes que ocurrieron en al menos el 20% de los pacientes con RCC no tratados previamente que recibieron KEYTRUDA y axitinib en KEYNOTE-426 fueron diarrea, hipertensión, fatiga, hipotiroidismo, disminución del apetito, síndrome de eritrodisestesia 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 ≥ 3 veces el LSN (Grados 2-4, n= 116), la elevación de ALT se resolvió a Grados 0-1 en el 94%. El cincuenta y nueve por ciento de los pacientes con aumento de ALT recibieron corticosteroides sistémicos. De los pacientes que se recuperaron, 92 (84%) fueron expuestos nuevamente ya sea a monoterapia con KEYTRUDA (3%) o axitinib (31%) o con ambos (50%). De estos pacientes, el 55% no tuvo recurrencia de ALT >3 veces el LSN, y de aquellos pacientes con recurrencia de ALT >3 veces el LSN, todos se recuperaron. No hubo eventos adversos hepáticos de Grado 5.

Experiencia postcomercialización

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

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo:

Artritis

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

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado allega como soporte clínico principal para la indicación *“...en combinación con quimioterapia con o sin bevacizumab, está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico”*, el estudio KEYNOTE-826 que incluyó 617 pacientes con cancer cervical persistente, recurrente o metastásico en el que se comparó

Acta No. 09 de 2022 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



pembrolizumab versus placebo que fueron añadido a quimioterapia con o sin bevacizumab. En la muestra seleccionada se encontró una diferencia en la mediana de sobrevida global de 24.4 meses versus 16.5 meses, que corresponde a un cociente de riesgo de 0.67 (0.54-0.84; $P=0.0003$), una tendencia a un mayor tiempo para el deterioro de la calidad de vida medida con la escala EQ-5D-5L, no hubo diferencia en el estado de salud global medido con la escala EORTC QLQ-C30; en el grupo de mujeres con expresión de PD-L1 *con una CPS < 1* no se encontró diferencia en sobrevida global. Adicionalmente, no surgieron nuevas señales de seguridad a las ya conocidas para pembrolizumab. Con base en lo anterior, la Sala considera que el balance beneficio-riesgo de pembrolizumab en la indicación “...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 ≥ 1 .” es favorable y por tanto recomienda aprobarla, con la información correspondiente en posología y demás apartados de la información farmacológica.

Por tanto, la Sala recomienda aprobar la solicitud para el producto de la referencia con la siguiente información así:

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 ometidos 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 NSCLC metastásico, cuyos tumores expresan PD-L1 con un $\geq 50\%$ de

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



puntuación de proporción de células tumorales (PPT), determinado por una prueba validada, sin aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK.

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

Cáncer de Cabeza y Cuello

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

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

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

Carcinoma de células renales

Acta No. 09 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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

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 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.

Nuevas reacciones adversas:

Experiencia en los Ensayos Clínicos

La seguridad de KEYTRUDA fue evaluada 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. Los eventos adversos serios (EAS) relacionados con el tratamiento reportados hasta 90 días después de la última dosis se presentaron en el 10% de los pacientes que recibieron KEYTRUDA. De estos EAS relacionados con el tratamiento, los más comunes fueron neumonitis, colitis, diarrea y pirexia.

Reacciones adversas mediadas inmunológicamente:

Las reacciones adversas mediadas inmunológicamente se presentan en base a 2799 pacientes con melanoma y NSCLC. El perfil de seguridad fue generalmente similar para los pacientes con melanoma y NSCLC. La Tabla 2 presenta la incidencia de las reacciones adversas mediadas inmunológicamente de acuerdo al Grado que se produjeron en pacientes que recibieron KEYTRUDA.

Tabla 2: Reacciones Adversas Mediadas Inmunológicamente

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

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

* En estudios individuales de pacientes con HNSCC tratados con KEYTRUDA como monoterapia (n=909) la incidencia de hipotiroidismo fue de 16.1% (todos los Grados) con 0.3% de Grado 3. En pacientes con HNSCC tratados con KEYTRUDA en combinación con quimioterapia de platino y 5-FU (n=276), la incidencia de hipotiroidismo fue de 15.2%, todos los casos fueron Grado 1 o 2.

† En pacientes con 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 pacientes (0.1%). La hipofisitis se resolvió en 7 pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición del hipertiroidismo fue de 1.4 meses (rango 1 día a 21.9 meses). La mediana de la duración fue de 2.1 meses (rango 3 días a 15.0+ meses). El hipertiroidismo provocó discontinuación de KEYTRUDA en 2 pacientes (<0.1%). El

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



hipertiroidismo se resolvió en 71 pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición del hipotiroidismo fue de 3.5 meses (rango 1 día a 18.9 meses). La mediana de la duración no se alcanzó (rango 2 días a 27.7+ meses). Un paciente (<0.1%) discontinuó KEYTRUDA debido a hipotiroidismo.

Neumonitis: La mediana de tiempo hasta la aparición de neumonitis fue de 3.3 meses (rango 2 días a 19.3 meses). La mediana de la duración fue de 1.5 meses (rango 1 día a 17.2+ meses). La neumonitis condujo a la discontinuación de KEYTRUDA en 36 pacientes (1.3%). La neumonitis se resolvió en 55 pacientes.

Colitis: La mediana de tiempo hasta la aparición de colitis fue de 3.5 meses (rango 10 días a 16.2 meses). La mediana de la duración fue de 1.3 meses (rango 1 día a 8.7+ meses). La colitis condujo a la discontinuación de KEYTRUDA en 15 pacientes (0.5%). La colitis se resolvió en 41 pacientes.

Hepatitis: La mediana de tiempo hasta la aparición de hepatitis fue de 1.3 meses (rango 8 días a 21.4 meses). La mediana de la duración fue de 1.8 meses (rango 8 días a 20.9+ meses). La hepatitis condujo a la discontinuación de KEYTRUDA en 6 pacientes (0.2%). La hepatitis se resolvió en 15 pacientes.

Nefritis: La mediana del tiempo hasta la aparición de la nefritis fue de 5.1 meses (rango 12 días a 12.8 meses). La mediana de duración fue de 3.3 meses (rango 12 días a 8.9+ meses). La nefritis condujo a la discontinuación de KEYTRUDA en 3 pacientes (0.1%). La nefritis se resolvió en 5 pacientes.

Otros eventos adversos

Melanoma

La tabla 3 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes con melanoma tratados con KEYTRUDA en KEYNOTE-006. Los eventos adversos más comunes (reportados en al menos el 15% de los pacientes) fueron artralgias y tos.

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



	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* (%)
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo				
Artralgia	18	0	10	1
Dolor de espalda	12	1	7	1
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos				
Tos	17	0	7	0
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo				
Vitiligo	11	0	2	0

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

La Tabla 4 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes con melanoma tratados con KEYTRUDA a una dosis de 2 mg/Kg en KEYNOTE-002. El evento adverso más común (reportado en al menos el 20% de los pacientes) fue prurito.

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

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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

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

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

Melanoma Resecado

Entre los 1019 pacientes con melanoma 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 5 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes con NSCLC previamente tratados que recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE-010. El evento adverso más común (reportado en al menos el 15% de los pacientes) fue tos. Los eventos adversos que ocurrieron en pacientes con NSCLC no tratado previamente que recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE-024 fueron generalmente similares a aquellos que ocurrieron en los pacientes en KEYNOTE-010.

Tabla 5: Eventos Adversos que Ocurrieron en $\geq 10\%$ de los Pacientes con NSCLC Tratados con KEYTRUDA y con una Incidencia Mayor que en el Brazo de Docetaxel

Acta No. 09 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



(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 ² cada 3 semanas n=309	
Evento Adverso	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos				
Tos	19	1	14	0
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo				
Erupción	14	<1	7	0
Prurito	11	0	3	<1

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

Terapia Combinada

La tabla 6 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 20% de los pacientes tratados con KEYTRUDA, pemetrexed y quimioterapia con platino en KEYNOTE-189. Los eventos adversos que ocurrieron en pacientes con NSCLC no tratados previamente que recibieron KEYTRUDA en combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel en KEYNOTE-407 fueron en general similares a los que ocurrieron en pacientes en KEYNOTE-189 con la excepción de alopecia (46%) y artralgia (21%).

Tabla 6: Eventos Adversos que Ocurrieron en $\geq 20\%$ de los Pacientes que Recibieron KEYTRUDA con Pemetrexed y Quimioterapia basada en Platino y con una Incidencia Mayor que en Pacientes que Recibieron Placebo con Pemetrexed y Quimioterapia basada en y Platino (Diferencia Entre los Brazos $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grados 3-4]) (KEYNOTE 189)



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

* Clasificado por NCI CTCAE v4.03

Otros tipos de Cáncer

Monoterapia

Los eventos adversos que ocurrieron en los pacientes con 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), las reacciones adversas que ocurrieron con una mayor severidad (Grado 3-4) y con una mayor incidencia (diferencia $\geq 2\%$) comparado con cetuximab más quimioterapia (platino y 5-FU) fueron: fatiga (7% versus 4.9%), inflamación de la mucosa (10% versus 5%) y estomatitis (8% versus 3.5%).

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, las reacciones adversas que ocurren con una mayor incidencia ($\geq 2\%$) 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

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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

Carcinoma de Células Renales

Las reacciones adversas más comunes que ocurrieron en al menos el 20% de los pacientes con RCC no tratados previamente que recibieron KEYTRUDA y axitinib en KEYNOTE-426 fueron diarrea, hipertensión, fatiga, hipotiroidismo, disminución del apetito, síndrome de eritrodisestesia 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 ≥ 3 veces el LSN (Grados 2-4, n= 116), la elevación de ALT se resolvió a Grados 0-1 en el 94%. El cincuenta y nueve por ciento de los pacientes con aumento de ALT recibieron corticosteroides sistémicos. De los pacientes que se recuperaron, 92 (84%) fueron expuestos nuevamente ya sea a monoterapia con KEYTRUDA (3%) o axitinib (31%) o con ambos (50%). De estos pacientes, el 55% no tuvo recurrencia de ALT >3 veces el LSN, y de aquellos pacientes con recurrencia de ALT >3 veces el LSN, todos se recuperaron. No hubo eventos adversos hepáticos de Grado 5.

Experiencia postcomercialización

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.

La Sala recuerda al interesado que la información farmacológica propuestas para registro, inserto, información para prescribir y demás debe ajustarse a lo aprobado.

Acta No. 09 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



3.4.2.4. EPAPURE®

Expediente : 20179173
Radicado : 20211235277
Fecha : 8/11/2022
Interesado : Procaps S.A.

Composición:

Cada cápsula blanda contiene 1 g de Icosapentanoato de etilo

Forma farmacéutica: Cápsula blanda

Indicaciones: (Del Registro)

Complemento de la dieta y estilo de vida saludable para reducir los niveles de triglicéridos (TG) en pacientes adultos con hipertrigliceridemia severa (≥ 500 mg / dl).

Contraindicaciones: (Del Registro)

Epapure está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al ácido eicosapentaenoico etil éster o cualquiera de sus componentes. Precauciones y advertencias: fibrilación / aleteo auricular icosapentanoato de etilo se asocia con un mayor riesgo de fibrilación auricular o aleteo auricular que requiere hospitalización. En un ensayo doble ciego controlado con placebo de 8,179 sujetos tratados con estatinas con enfermedad cardiovascular establecida (cvd) o diabetes más un factor de riesgo adicional para cvd, se produjo fibrilación auricular o aleteo auricular que requirió hospitalización durante 24 o más horas en 127 (3%) pacientes tratados con icosapentanoato de etilo en comparación con 84 (2%) pacientes que recibieron placebo [hr = 1.5 (ic 95% 1.14, 1.98)]. La incidencia de fibrilación auricular fue mayor en pacientes con antecedentes de fibrilación auricular o aleteo auricular. Potencial de reacciones alérgicas en pacientes con alergia a los peces epapure contiene ésteres etílicos del ácido graso omega-3, ácido eicosapentaenoico (epa), obtenido del aceite de pescado. No se sabe si los pacientes con alergias al pescado y / o mariscos tienen un mayor riesgo de una reacción alérgica a epapure. Informe a los pacientes con hipersensibilidad conocida a los peces y / o mariscos sobre el potencial de reacciones alérgicas a epapure y les aconsejará que suspendan epapure y busquen atención médica si se produce alguna reacción. Sangrado epapure se asocia con un mayor riesgo de sangrado. En un ensayo de resultados cardiovasculares doble ciego controlado con placebo de 8.179 pacientes, 482 (12%) pacientes que recibieron icosapentanoato de etilo experimentaron un evento hemorrágico en comparación con 404 (10%) pacientes que recibieron placebo. Se produjeron hemorragias graves en 111 (3%) de los pacientes con icosapentanoato de etilo frente a 85 (2%) de los pacientes que recibieron placebo. La incidencia de sangrado fue mayor en pacientes que recibieron medicamentos

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



antitrombóticos concomitantes, como aspirina, clopidogrel o warfarina. Embarazo: los datos disponibles de los informes de casos publicados y la base de datos de farmacovigilancia sobre el uso de icosapentanoato de etilo en mujeres embarazadas son insuficientes para identificar un riesgo asociado con el medicamento para defectos congénitos mayores, aborto involuntario o resultados adversos maternos o fetales. Se desconoce el riesgo estimado de defectos congénitos importantes y aborto involuntario para la población indicada. Todos los embarazos tienen un riesgo de defecto de nacimiento, pérdida u otros resultados adversos. En la población general de ee. Uu., el riesgo estimado de defectos congénitos importantes y abortos espontáneos en embarazos clínicamente reconocidos es de 2-4% y 15-20%, respectivamente. Lactancia: los estudios publicados han detectado ácidos grasos omega-3, incluido el epa, en la leche humana. Las mujeres lactantes que reciben ácidos grasos omega-3 orales para suplementación han resultado en niveles más altos de ácidos grasos omega-3 en la leche materna. No hay datos sobre los efectos de los ésteres etílicos de ácidos grasos omega-3 en el lactante ni en la producción de leche. Los beneficios para el desarrollo y la salud de la lactancia materna deben considerarse junto con la necesidad clínica de epapure de la madre y cualquier posible efecto adverso de epapure sobre el niño amamantado o por la afección materna subyacente. Uso pediátrico no se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos. Uso geriátrico del número total de pacientes en estudios clínicos bien controlados de icosapentanoato de etilo, el 45% tenía 65 años o más. No se observaron diferencias generales en seguridad o efectividad entre estos pacientes y los grupos más jóvenes. Otra experiencia clínica informada no ha identificado diferencias en las respuestas entre los pacientes de edad avanzada y los más jóvenes. Insuficiencia hepática en pacientes con insuficiencia hepática, los niveles de alanina aminotransferasa (alt) y aspartato aminotransferasa (ast) deben controlarse periódicamente durante el tratamiento con epapure.

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

Nuevas indicaciones

Complemento de la dieta y estilo de vida saludable para reducir los niveles de triglicéridos (TG) en pacientes adultos con hipertrigliceridemia severa (≥ 500 mg/dL).

Como complemento de la terapia con estatinas máximamente tolerada para reducir el riesgo de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, revascularización coronaria y angina inestable que requiere hospitalización en pacientes adultos con niveles elevados de triglicéridos (TG) (≥ 150 mg / dL) y -enfermedad cardiovascular establecida -diabetes mellitus y 2 o más factores de riesgo adicionales para enfermedad cardiovascular.

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

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Revisora encuentra que considerando los resultados del estudio REDUCE-IT realizados cerca de 8.179 pacientes en tratamiento con estatinas en niveles de (≥ 150 mg / dL) con un seguimiento hasta de 5 años observándose resultados favorables en el desenlace global: 61 versus 89/ 1000 versus placebo sin que se incrementen significativamente los eventos adversos, recomienda aprobar las nuevas indicaciones así:

- Complemento de la dieta y estilo de vida saludable para reducir los niveles de triglicéridos (TG) en pacientes adultos con hipertrigliceridemia severa (≥ 500 mg/dL).
- Como complemento a recomendaciones sobre dieta, ejercicio y estilo de vida más terapia con estatinas a la dosis máxima tolerada en pacientes adultos con niveles elevados de triglicéridos (TG) (≥ 150 mg / dL) y -enfermedad cardiovascular establecida -diabetes mellitus y 2 o más factores de riesgo adicionales para enfermedad cardiovascular.

Adicionalmente, La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que en indicaciones se identifican los pacientes que se pueden beneficiar de un tratamiento, por tanto, no es un lugar adecuado para hacer mención a los efectos terapéuticos, especialmente cuando se hace referencia a disminución de morbilidad y mortalidad. Adicionalmente, hacer solo mención a un beneficio clínico sin mencionar la magnitud de este beneficio y sin mencionar los riesgos y sus magnitudes, induce a una interpretación equivocada de los beneficios y riesgos de utilizar una intervención farmacológica.

La Sala precisa que las consecuencias de los tratamientos no deben estar incluidas en las indicaciones y que éstas pueden ser reivindicadas en otro tipo de información, tal como los datos de estudios clínicos. La Sala considera que no expresar el posible resultado en cuanto a reducción de riesgo de morbilidad y disminución de la mortalidad cardiovascular y de otras patologías, no limita el uso del medicamento en quienes lo necesitan, puesto que el paciente que lo requiere se puede beneficiar de las consecuencias esperadas del tratamiento.

La Sala continuará en su tarea para que en las indicaciones no se reivindiquen usos y consecuencias de las terapias, es importante que dicha información esté presentada en apartados distintos en los que se declare en contexto los posibles beneficios y riesgos con sus tamaños de efecto, de manera que la información se presente en forma balanceada.

3.4.2.5. ENOXAPARINA SODICA 40 MG JERINGAS PRELLENADAS

Acta No. 09 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Expediente : 20084685
Radicado : 20211293976
Fecha : 24/12/2021
Interesado : Laboratorios Delta S.A.S.

Composición: Cada 0,4 mL contiene 40 mg de Enoxaparina sódica

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Profilaxis de enfermedad tromboembólica venosa (ETV), en particular cuando puede estar asociada con cirugía ortopédica o general. Profilaxis del tromboembolismo en pacientes médicos confinados a cama debido a una enfermedad aguda incluyendo insuficiencia cardíaca, falla respiratoria, infección severa y enfermedades reumáticas. Tratamiento de trombosis venosa profunda (TVP), con o sin embolismo pulmonar. Prevención de la formación de trombos en la circulación extracorpórea durante la hemodiálisis. Tratamiento de angina inestable y del infarto de miocardio sin onda q, administrado concomitantemente con ácido acetilsalicílico. Tratamiento del infarto agudo de miocardio con la elevación del ST (IAMST) incluyendo pacientes que serán manejados médicamente o con una posterior intervención coronaria percutánea (ICP).

Contraindicaciones: (Del Registro)

Hipersensibilidad a la enoxaparina sódica, a la heparina o sus derivados incluyendo otras heparinas de bajo peso molecular. Sangrado importante activo y condiciones con un alto riesgo de hemorragia no controlable, incluyendo accidente cerebro vascular hemorrágico reciente. Endocarditis séptica. Historia de trombocitopenia o TIH (trombocitopenia inducida por heparina) con trombosis secundaria a la enoxaparina.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación
- Modificación de vía de administración
- Inserto allegado mediante radicado No. 20211293976

Nuevas indicaciones:

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121
www.invima.gov.co





Profilaxis de enfermedad tromboembólica venosa (ETV), en particular cuando puede estar asociada con cirugía ortopédica o cirugía general, incluida la cirugía por cáncer, con un riesgo moderado o alto de tromboembolismo.

Profilaxis del tromboembolismo en pacientes médicos confinados a cama debido a una enfermedad aguda incluyendo insuficiencia cardíaca, falla respiratoria, infección severa y enfermedades reumáticas.

Tratamiento de trombosis venosa profunda (TVP), con o sin embolismo pulmonar.

Tratamiento de la angina inestable y del infarto al miocardio sin onda Q, administrado concomitantemente con aspirina.

Prevención de la formación de trombos en la circulación extracorpórea durante la hemodiálisis.

Tratamiento del infarto agudo de miocardio con la elevación del ST(IAMST) incluyendo pacientes que serán manejados medicamente con una posterior intervención Coronaria Percutánea (ICP).

Nueva dosificación

Dosis y administración:

Profilaxis de trombosis venosa profunda (IVP)

Profilaxis de enfermedad tromboembólica venosa (ETV), en particular cuando puede estar asociada con cirugía ortopédica en general:

En pacientes con riesgo moderado de tromboembolismo (por ej.: cirugía abdominal), la dosis recomendada de enoxaparina sódica es de 20 mg ó 40 mg administrados 1 vez al día por inyección S.C. En cirugía general, la primera inyección debe aplicarse 2 horas antes del procedimiento quirúrgico.

En pacientes con alto riesgo de tromboembolismo (por ej. cirugía ortopédica), la dosis recomendada de enoxaparina sódica por inyección S.C., es de 40 mg administrados 1 vez al día, con inicio 12 horas antes de la cirugía. El tratamiento con enoxaparina sódica generalmente se prescribe por un periodo promedio de 7 a 10 días. Tratamientos más prolongados pueden ser apropiados en algunos pacientes, y la enoxaparina sódica debe continuarse durante todo el tiempo en que haya riesgo de trombo-embolismo venoso y hasta que el paciente sea ambulatorio.

Acta No. 09 de 2022 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Profilaxis del tromboembolismo en pacientes médicos confinados a cama debido a una enfermedad aguda incluyendo insuficiencia cardíaca, falla respiratoria, infección severa y enfermedades reumáticas: 40 mg una vez al día. El tratamiento con enoxaparina sódica se prescribe por un mínimo de 6 días y se continúa hasta que se retome a la situación ambulatoria plena, durante un máximo de 14 días.

Tratamiento de la trombosis venosa profunda con o sin embolismo pulmonar: Pacientes tratados en casa (sin embolismo pulmonar): La dosis recomendada es 1 mg/kg cada 12 horas administrados por vía subcutánea.

Pacientes hospitalizados: La dosis recomendada es 1 mg/kg cada 12 horas administrados por vía SC o 1.5 mg/kg una vez al día.

En ambos casos la terapia anticoagulante oral debe iniciarse cuando sea adecuado (usualmente 72 horas después de la primera inyección de enoxaparina), y el tratamiento con enoxaparina debe continuarse hasta haber logrado un efecto anticoagulante terapéutico (INR2a3).

Tratamiento de la angina inestable e Infarto miocárdico sin onda Q: La dosis recomendada de enoxaparina sódica es de 1 mg/kg cada 12 horas, administrada por vía S.C., administrada concomitantemente con aspirina oral (100 a 325 mg 1 vez al día). En estos pacientes el tratamiento con enoxaparina debe prescribirse para un mínimo de 2 días y continuarse hasta la estabilización clínica. La duración habitual del tratamiento es de 2 a 8 días. Con el fin de minimizar el riesgo de sangrado debe tenerse especial cuidado en administrar el medicamento en los intervalos recomendados.

Prevención de la formación de trombos en la circulación extracorpórea

Dosis recomendada 1 mg/kg de enoxaparina sódica.

En pacientes con un alto riesgo de hemorragia, se debe reducir la dosis a 0,5 mg/kg para doble acceso vascular o 0,75 mg/kg para acceso vascular simple.

Introducir la enoxaparina sódica durante la hemodiálisis en la línea arterial del circuito al comienzo de la sesión de diálisis. En general, el efecto de esta dosis es suficiente para una sesión de 4 horas; sin embargo, si aparecieran anillos de fibrina (por ejemplo, después de una sesión más larga), se podría administrar una nueva dosis de 0,5 a 1 mg/kg.

No existen datos disponibles relacionados con la utilización de enoxaparina sódica en pacientes para profilaxis o tratamiento durante las sesiones de hemodiálisis.

Tratamiento del Infarto agudo de miocardio con elevación del ST

Acta No. 09 de 2022 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Para el tratamiento de IAMST agudo, se recomienda un bolo de enoxaparina sódica intravenosa (IV) de 30 mg más una dosis SC de 1 mg/kg seguido de una administración SC de 1mg/kg cada 12 horas (máximo 100 mg para cada una de las dos primeras dosis SC). Se recomienda administrar de forma conjunta un tratamiento Antiplaquetario apropiado como ácido acetilsalicílico vía oral (de 75 mg a 325 mg una vez al día) al menos que esté contraindicado.

La duración recomendada del tratamiento es de 8 días o hasta el alta hospitalaria, lo que suceda primero. Cuando se administre conjuntamente con un trombolítico (fibrino específico o no fibrino específico), enoxaparina sódica debe ser administrada entre 15 minutos antes y 30 minutos después del inicio del tratamiento fibrinolítico.

Para dosificación en pacientes ≥ 75 años, ver apartado de “Pacientes de edad avanzada”. Para pacientes sometidos a ICP, si la última dosis de enoxaparina sódica SC fue Administrada dentro de las 8 horas anteriores al inflado del globo, no es necesario la administración de ninguna dosis adicional. Si la última dosis SC fue administrada en el período anterior a las 8 horas previas al inflado de globo, se debe administrar un bolo IV de 0,3 mg/kg de enoxaparina sódica.

Pacientes de edad avanzada

Para todas las indicaciones excepto IAMST, no es necesaria la reducción de dosis en pacientes de edad avanzada, a menos que la función renal esté alterada (ver “Insuficiencia renal”). Para el tratamiento del IAMST agudo en pacientes de edad avanzada ≥ 75 años, no administrar inicialmente el bolo IV.

Iniciar el tratamiento con 0,75 mg/kg por vía SC cada 12 horas (sólo para cada una de las dos primeras dosis un máximo de 75 mg vía SC, seguido de 0,75 mg/kg vía SC para las dosis restantes). Para la dosificación en pacientes de edad avanzada con función renal alterada, ver “Insuficiencia renal”.

Ajuste de dosis en Insuficiencia renal:

Eliminación= ≥ 30 ml/min: No existen recomendaciones específicas sobre el ajuste de dosis; monitorizar evidencias de hemorragia.

Eliminación= ≤ 30 ml/min:

Profilaxis de TPV en cirugía abdominal, reemplazo de cadera o rodilla, en pacientes con restricciones severas de la movilidad: 20 mg: una vez al día.

Tratamiento de TVP (pacientes hospitalizados y ambulatorios tratados de manera conjunta con warfarina), 1 mg/ kg una vez al día.

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Angina inestable, infarto de miocardio sin onda Q (con ASA): 1 mg/ kg una vez al día

Administración:

Técnica de administración subcutánea: La jeringa prellenada desechable está lista para su uso inmediato.

Preferentemente, la inyección debe aplicarse cuando el paciente esté acostado. La enoxaparina sódica se administra mediante inyección S.C. profunda. No expulsar la burbuja de aire de la jeringa antes de la inyección para evitar la pérdida de fármaco. La administración debe alternarse entre la pared abdominal antero-lateral o postero-lateral izquierda y derecha. Debe introducirse verticalmente toda la aguja en un pliegue de la piel sostenido con cuidado entre los dedos pulgar e índice. No debe soltarse el pliegue de la piel hasta completar la inyección. No masajear el sitio de la inyección después de la administración del fármaco.

Nueva vía de administración

Subcutanea
Intra-arterial
Intravenosa

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia con la siguiente información:

- **Modificación de indicaciones**
- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de vía de administración**
- **Inserto allegado mediante radicado No. 20211293976**

Nuevas indicaciones:

Profilaxis de enfermedad tromboembólica venosa (ETV), en particular cuando puede estar asociada con cirugía ortopédica o cirugía general, incluida la cirugía por cáncer, con un riesgo moderado o alto de tromboembolismo.

Profilaxis del tromboembolismo en pacientes médicos confinados a cama debido a una enfermedad aguda incluyendo insuficiencia cardíaca, falla respiratoria, infección severa y enfermedades reumáticas.

Tratamiento de trombosis venosa profunda (TVP), con o sin embolismo pulmonar.

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Tratamiento de la angina inestable y del infarto al miocardio sin onda Q, administrado concomitantemente con aspirina.

Prevención de la formación de trombos en la circulación extracorpórea durante la hemodiálisis.

Tratamiento del infarto agudo de miocardio con la elevación del ST(IAMST) incluyendo pacientes que serán manejados medicamente con una posterior intervención Coronaria Percutánea (ICP).

Nueva dosificación

Dosis y administración:

Profilaxis de trombosis venosa profunda (IVP)

Profilaxis de enfermedad tromboembólica venosa (ETV), en particular cuando puede estar asociada con cirugía ortopédica en general:

En pacientes con riesgo moderado de tromboembolismo (por ej.: cirugía abdominal), la dosis recomendada de enoxaparina sódica es de 20 mg ó 40 mg administrados 1 vez al día por inyección S.C. En cirugía general, la primera inyección debe aplicarse 2 horas antes del procedimiento quirúrgico.

En pacientes con alto riesgo de tromboembolismo (por ej. cirugía ortopédica), la dosis recomendada de enoxaparina sódica por inyección S.C., es de 40 mg administrados 1 vez al día, con inicio 12 horas antes de la cirugía. El tratamiento con enoxaparina sódica generalmente se prescribe por un periodo promedio de 7 a 10 días. Tratamientos más prolongados pueden ser apropiados en algunos pacientes, y la enoxaparina sódica debe continuarse durante todo el tiempo en que haya riesgo de trombo-embolismo venoso y hasta que el paciente sea ambulatorio.

Profilaxis del tromboembolismo en pacientes médicos confinados a cama debido a una enfermedad aguda incluyendo insuficiencia cardíaca, falla respiratoria, infección severa y enfermedades reumáticas: 40 mg una vez al día. El tratamiento con enoxaparina sódica se prescribe por un mínimo de 6 días y se continúa hasta que se retome a la situación ambulatoria plena, durante un máximo de 14 días.

Tratamiento de la trombosis venosa profunda con o sin embolismo pulmonar: Pacientes tratados en casa (sin embolismo pulmonar): La dosis recomendada es 1 mg/kg cada 12 horas administrados por vía subcutánea.

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Pacientes hospitalizados: La dosis recomendada es 1 mg/kg cada 12 horas administrados por vía SC o 1.5 mg/kg una vez al día.

En ambos casos la terapia anticoagulante oral debe iniciarse cuando sea adecuado (usualmente 72 horas después de la primera inyección de enoxaparina), y el tratamiento con enoxaparina debe continuarse hasta haber logrado un efecto anticoagulante terapéutico (INR2a3).

Tratamiento de la angina inestable e Infarto miocárdico sin onda Q: La dosis recomendada de enoxaparina sódica es de 1 mg/kg cada 12 horas, administrada por vía S.C., administrada concomitantemente con aspirina oral (100 a 325 mg 1 vez al día). En estos pacientes el tratamiento con enoxaparina debe prescribirse para un mínimo de 2 días y continuarse hasta la estabilización clínica. La duración habitual del tratamiento es de 2 a 8 días. Con el fin de minimizar el riesgo de sangrado debe tenerse especial cuidado en administrar el medicamento en los intervalos recomendados.

Prevención de la formación de trombos en la circulación extracorpórea

Dosis recomendada 1 mg/kg de enoxaparina sódica.

En pacientes con un alto riesgo de hemorragia, se debe reducir la dosis a 0,5 mg/kg para doble acceso vascular o 0,75 mg/kg para acceso vascular simple.

Introducir la enoxaparina sódica durante la hemodiálisis en la línea arterial del circuito al comienzo de la sesión de diálisis. En general, el efecto de esta dosis es suficiente para una sesión de 4 horas; sin embargo, si aparecieran anillos de fibrina (por ejemplo, después de una sesión más larga), se podría administrar una nueva dosis de 0,5 a 1 mg/kg.

No existen datos disponibles relacionados con la utilización de enoxaparina sódica en pacientes para profilaxis o tratamiento durante las sesiones de hemodiálisis.

Tratamiento del Infarto agudo de miocardio con elevación del ST

Para el tratamiento de IAMST agudo, se recomienda un bolo de enoxaparina sódica intravenosa (IV) de 30 mg más una dosis SC de 1 mg/kg seguido de una administración SC de 1mg/kg cada 12 horas (máximo 100 mg para cada una de las dos primeras dosis SC). Se recomienda administrar de forma conjunta un tratamiento Antiplaquetario apropiado como ácido acetilsalicílico vía oral (de 75 mg a 325 mg una vez al día) al menos que esté contraindicado.

La duración recomendada del tratamiento es de 8 días o hasta el alta hospitalaria, lo que suceda primero. Cuando se administre conjuntamente con un trombolítico

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



(fibrino específico o no fibrino específico), enoxaparina sódica debe ser administrada entre 15 minutos antes y 30 minutos después del inicio del tratamiento fibrinolítico.

Para dosificación en pacientes ≥ 75 años, ver apartado de “Pacientes de edad avanzada”. Para pacientes sometidos a ICP, si la última dosis de enoxaparina sódica SC fue Administrada dentro de las 8 horas anteriores al inflado del globo, no es necesario la administración de ninguna dosis adicional. Si la última dosis SC fue administrada en el período anterior a las 8 horas previas al inflado de globo, se debe administrar un bolo IV de 0,3 mg/kg de enoxaparina sódica.

Pacientes de edad avanzada

Para todas las indicaciones excepto IAMST, no es necesaria la reducción de dosis en pacientes de edad avanzada, a menos que la función renal esté alterada (ver “Insuficiencia renal”). Para el tratamiento del IAMST agudo en pacientes de edad avanzada ≥ 75 años, no administrar inicialmente el bolo IV.

Iniciar el tratamiento con 0,75 mg/kg por vía SC cada 12 horas (sólo para cada una de las dos primeras dosis un máximo de 75 mg vía SC, seguido de 0,75 mg/kg vía SC para las dosis restantes). Para la dosificación en pacientes de edad avanzada con función renal alterada, ver “Insuficiencia renal”.

Ajuste de dosis en Insuficiencia renal:

Eliminación ≥ 30 ml/min: No existen recomendaciones específicas sobre el ajuste de dosis; monitorizar evidencias de hemorragia.

Eliminación ≤ 30 ml/min:

Profilaxis de TPV en cirugía abdominal, reemplazo de cadera o rodilla, en pacientes con restricciones severas de la movilidad: 20 mg: una vez al día.

Tratamiento de TVP (pacientes hospitalizados y ambulatorios tratados de manera conjunta con warfarina), 1 mg/ kg una vez al día.

Angina inestable, infarto de miocardio sin onda Q (con ASA): 1 mg/ kg una vez al día

Administración:

Técnica de administración subcutánea: La jeringa prellenada desechable está lista para su uso inmediato.

Preferentemente, la inyección debe aplicarse cuando el paciente esté acostado. La enoxaparina sódica se administra mediante inyección S.C. profunda. No expulsar la

Acta No. 09 de 2022 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



burbuja de aire de la jeringa antes de la inyección para evitar la pérdida de fármaco. La administración debe alternarse entre la pared abdominal antero-lateral o postero-lateral izquierda y derecha. Debe introducirse verticalmente toda la aguja en un pliegue de la piel sostenido con cuidado entre los dedos pulgar e índice. No debe soltarse el pliegue de la piel hasta completar la inyección. No masajear el sitio de la inyección después de la administración del fármaco.

Nueva vía de administración

**Subcutanea
Intra-arterial
Intravenosa**

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto allegado mediante radicado No. 20211293976

3.4.2.6. ENOXAPARINA SODICA JERINGAS PRELLENADAS 60 MG/ 0.6 ML

Expediente : 20084687
Radicado : 20211293981
Fecha : 24/12/2021
Interesado : Laboratorios Delta S.A.S.

Composición: Cada 0,6 mL contiene 60 mg de Enoxaparina sódica

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Profilaxis de enfermedad tromboembólica venosa (ETV), en particular cuando puede estar asociada con cirugía ortopédica o general. Profilaxis del tromboembolismo en pacientes médicos confinados a cama debido a una enfermedad aguda incluyendo insuficiencia cardíaca, falla respiratoria, infección severa y enfermedades reumáticas. Tratamiento de trombosis venosa profunda (TVP), con o sin embolismo pulmonar. Prevención de la formación de trombos en la circulación extracorpórea durante la hemodiálisis. Tratamiento de angina inestable y del infarto de miocardio sin onda q, administrado concomitantemente con ácido acetilsalicílico. Tratamiento del infarto agudo de miocardio con la elevación del ST (IAMST) incluyendo pacientes que serán manejados médicamente o con una posterior intervención coronaria percutánea (ICP).

Contraindicaciones: (Del Registro)

Acta No. 09 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Hipersensibilidad a la enoxaparina sódica, a la heparina o sus derivados incluyendo otras heparinas de bajo peso molecular. Sangrado importante activo y condiciones con un alto riesgo de hemorragia no controlable, incluyendo accidente cerebro vascular hemorrágico reciente. Endocarditis séptica. Historia de trombocitopenia o TIH (trombocitopenia inducida por heparina) con trombosis secundaria a la enoxaparina.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación
- Modificación de vía de administración
- Inserto allegado mediante radicado No. 20211293981

Nuevas indicaciones:

Profilaxis de enfermedad tromboembólica venosa (ETV), en particular cuando puede estar asociada con cirugía ortopédica o cirugía general, incluida la cirugía por cáncer, con un riesgo moderado o alto de tromboembolismo.

Profilaxis del tromboembolismo en pacientes médicos confinados a cama debido a una enfermedad aguda incluyendo insuficiencia cardíaca, falla respiratoria, infección severa y enfermedades reumáticas.

Tratamiento de trombosis venosa profunda (TVP), con o sin embolismo pulmonar.

Tratamiento de la angina inestable y del infarto al miocardio sin onda Q, administrado concomitantemente con aspirina.

Prevención de la formación de trombos en la circulación extracorpórea durante la hemodiálisis.

Tratamiento del infarto agudo de miocardio con la elevación del ST(IAMST) incluyendo pacientes que serán manejados medicamente con una posterior intervención Coronaria Percutánea (ICP).

Nueva dosificación

Dosis y administración:

Profilaxis de trombosis venosa profunda (IVP)

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Profilaxis de enfermedad tromboembólica venosa (ETV), en particular cuando puede estar asociada con cirugía ortopédica en general:

En pacientes con riesgo moderado de tromboembolismo (por ej.: cirugía abdominal), la dosis recomendada de enoxaparina sódica es de 20 mg ó 40 mg administrados 1 vez al día por inyección S.C. En cirugía general, la primera inyección debe aplicarse 2 horas antes del procedimiento quirúrgico.

En pacientes con alto riesgo de tromboembolismo (por ej. cirugía ortopédica), la dosis recomendada de enoxaparina sódica por inyección S.C., es de 40 mg administrados 1 vez al día, con inicio 12 horas antes de la cirugía. El tratamiento con enoxaparina sódica generalmente se prescribe por un periodo promedio de 7 a 10 días. Tratamientos más prolongados pueden ser apropiados en algunos pacientes, y la enoxaparina sódica debe continuarse durante todo el tiempo en que haya riesgo de trombo-embolismo venoso y hasta que el paciente sea ambulatorio.

Profilaxis del tromboembolismo en pacientes médicos confinados a cama debido a una enfermedad aguda incluyendo insuficiencia cardíaca, falla respiratoria, infección severa y enfermedades reumáticas: 40 mg una vez al día. El tratamiento con enoxaparina sódica se prescribe por un mínimo de 6 días y se continúa hasta que se retome a la situación ambulatoria plena, durante un máximo de 14 días.

Tratamiento de la trombosis venosa profunda con o sin embolismo pulmonar: Pacientes tratados en casa (sin embolismo pulmonar): La dosis recomendada es 1 mg/kg cada 12 horas administrados por vía subcutánea.

Pacientes hospitalizados: La dosis recomendada es 1 mg/kg cada 12 horas administrados por vía SC o 1.5 mg/kg una vez al día.

En ambos casos la terapia anticoagulante oral debe iniciarse cuando sea adecuado (usualmente 72 horas después de la primera inyección de enoxaparina), y el tratamiento con enoxaparina debe continuarse hasta haber logrado un efecto anticoagulante terapéutico (INR2a3).

Tratamiento de la angina inestable e Infarto miocárdico sin onda Q: La dosis recomendada de enoxaparina sódica es de 1 mg/kg cada 12 horas, administrada por vía S.C., administrada concomitantemente con aspirina oral (100 a 325 mg 1 vez al día). En estos pacientes el tratamiento con enoxaparina debe prescribirse para un mínimo de 2 días y continuarse hasta la estabilización clínica. La duración habitual del tratamiento es de 2 a 8 días. Con el fin de minimizar el riesgo de sangrado debe tenerse especial cuidado en administrar el medicamento en los intervalos recomendados.

Prevención de la formación de trombos en la circulación extracorpórea

Acta No. 09 de 2022 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Dosis recomendada 1 mg/kg de enoxaparina sódica.

En pacientes con un alto riesgo de hemorragia, se debe reducir la dosis a 0,5 mg/kg para doble acceso vascular o 0,75 mg/kg para acceso vascular simple.

Introducir la enoxaparina sódica durante la hemodiálisis en la línea arterial del circuito al comienzo de la sesión de diálisis. En general, el efecto de esta dosis es suficiente para una sesión de 4 horas; sin embargo, si aparecieran anillos de fibrina (por ejemplo, después de una sesión más larga), se podría administrar una nueva dosis de 0,5 a 1 mg/kg.

No existen datos disponibles relacionados con la utilización de enoxaparina sódica en pacientes para profilaxis o tratamiento durante las sesiones de hemodiálisis.

Tratamiento del Infarto agudo de miocardio con elevación del ST

Para el tratamiento de IAMST agudo, se recomienda un bolo de enoxaparina sódica intravenosa (IV) de 30 mg más una dosis SC de 1 mg/kg seguido de una administración SC de 1mg/kg cada 12 horas (máximo 100 mg para cada una de las dos primeras dosis SC). Se recomienda administrar de forma conjunta un tratamiento Antiplaquetario apropiado como ácido acetilsalicílico vía oral (de 75 mg a 325 mg una vez al día) al menos que esté contraindicado.

La duración recomendada del tratamiento es de 8 días o hasta el alta hospitalaria, lo que suceda primero. Cuando se administre conjuntamente con un trombolítico (fibrino específico o no fibrino específico), enoxaparina sódica debe ser administrada entre 15 minutos antes y 30 minutos después del inicio del tratamiento fibrinolítico.

Para dosificación en pacientes ≥ 75 años, ver apartado de “Pacientes de edad avanzada”. Para pacientes sometidos a ICP, si la última dosis de enoxaparina sódica SC fue Administrada dentro de las 8 horas anteriores al inflado del globo, no es necesario la administración de ninguna dosis adicional. Si la última dosis SC fue administrada en el período anterior a las 8 horas previas al inflado de globo, se debe administrar un bolo IV de 0,3 mg/kg de enoxaparina sódica.

Pacientes de edad avanzada

Para todas las indicaciones excepto IAMST, no es necesaria la reducción de dosis en pacientes de edad avanzada, a menos que la función renal esté alterada (ver “Insuficiencia renal”). Para el tratamiento del IAMST agudo en pacientes de edad avanzada ≥ 75 años, no administrar inicialmente el bolo IV.

Iniciar el tratamiento con 0,75 mg/kg por vía SC cada 12 horas (sólo para cada una de las dos primeras dosis un máximo de 75 mg vía SC, seguido de 0,75 mg/kg vía SC para las

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



dosis restantes). Para la dosificación en pacientes de edad avanzada con función renal alterada, ver “Insuficiencia renal”.

Ajuste de dosis en Insuficiencia renal:

Eliminación= ≥ 30 ml/min: No existen recomendaciones específicas sobre el ajuste de dosis; monitorizar evidencias de hemorragia.

Eliminación= ≤ 30 ml/min:

Profilaxis de TPV en cirugía abdominal, reemplazo de cadera o rodilla, en pacientes con restricciones severas de la movilidad: 20 mg: una vez al día.

Tratamiento de TVP (pacientes hospitalizados y ambulatorios tratados de manera conjunta con warfarina), 1 mg/ kg una vez al día.

Angina inestable, infarto de miocardio sin onda Q (con ASA): 1 mg/ kg una vez al día

Administración:

Técnica de administración subcutánea: La jeringa prellenada desechable está lista para su uso inmediato.

Preferentemente, la inyección debe aplicarse cuando el paciente esté acostado. La enoxaparina sódica se administra mediante inyección S.C. profunda. No expulsar la burbuja de aire de la jeringa antes de la inyección para evitar la pérdida de fármaco. La administración debe alternarse entre la pared abdominal antero-lateral o postero-lateral izquierda y derecha. Debe introducirse verticalmente toda la aguja en un pliegue de la piel sostenido con cuidado entre los dedos pulgar e índice. No debe soltarse el pliegue de la piel hasta completar la inyección. No masajear el sitio de la inyección después de la administración del fármaco.

Nueva vía de administración

Subcutanea

Intra-arterial

Intravenosa

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia con la siguiente información:

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- **Modificación de indicaciones**
- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de vía de administración**

Nuevas indicaciones:

Profilaxis de enfermedad tromboembólica venosa (ETV), en particular cuando puede estar asociada con cirugía ortopédica o cirugía general, incluida la cirugía por cáncer, con un riesgo moderado o alto de tromboembolismo.

Profilaxis del tromboembolismo en pacientes médicos confinados a cama debido a una enfermedad aguda incluyendo insuficiencia cardíaca, falla respiratoria, infección severa y enfermedades reumáticas.

Tratamiento de trombosis venosa profunda (TVP), con o sin embolismo pulmonar.

Tratamiento de la angina inestable y del infarto al miocardio sin onda Q, administrado concomitantemente con aspirina.

Prevención de la formación de trombos en la circulación extracorpórea durante la hemodiálisis.

Tratamiento del infarto agudo de miocardio con la elevación del ST(IAMST) incluyendo pacientes que serán manejados medicamente con una posterior intervención Coronaria Percutánea (ICP).

Nueva dosificación

Dosis y administración:

Profilaxis de trombosis venosa profunda (IVP)

Profilaxis de enfermedad tromboembólica venosa (ETV), en particular cuando puede estar asociada con cirugía ortopédica en general:

En pacientes con riesgo moderado de tromboembolismo (por ej.: cirugía abdominal), la dosis recomendada de enoxaparina sódica es de 20 mg ó 40 mg administrados 1 vez al día por inyección S.C. En cirugía general, la primera inyección debe aplicarse 2 horas antes del procedimiento quirúrgico.

En pacientes con alto riesgo de tromboembolismo (por ej. cirugía ortopédica), la dosis recomendada de enoxaparina sódica por inyección S.C., es de 40 mg administrados 1 vez al día, con inicio 12 horas antes de la cirugía. El tratamiento con

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



enoxaparina sódica generalmente se prescribe por un periodo promedio de 7 a 10 días. Tratamientos más prolongados pueden ser apropiados en algunos pacientes, y la enoxaparina sódica debe continuarse durante todo el tiempo en que haya riesgo de trombo-embolismo venoso y hasta que el paciente sea ambulatorio.

Profilaxis del tromboembolismo en pacientes médicos confinados a cama debido a una enfermedad aguda incluyendo insuficiencia cardíaca, falla respiratoria, infección severa y enfermedades reumáticas: 40 mg una vez al día. El tratamiento con enoxaparina sódica se prescribe por un mínimo de 6 días y se continúa hasta que se retome a la situación ambulatoria plena, durante un máximo de 14 días.

Tratamiento de la trombosis venosa profunda con o sin embolismo pulmonar: Pacientes tratados en casa (sin embolismo pulmonar): La dosis recomendada es 1 mg/kg cada 12 horas administrados por vía subcutánea.

Pacientes hospitalizados: La dosis recomendada es 1 mg/kg cada 12 horas administrados por vía SC o 1.5 mg/kg una vez al día.

En ambos casos la terapia anticoagulante oral debe iniciarse cuando sea adecuado (usualmente 72 horas después de la primera inyección de enoxaparina), y el tratamiento con enoxaparina debe continuarse hasta haber logrado un efecto anticoagulante terapéutico (INR2a3).

Tratamiento de la angina inestable e Infarto miocárdico sin onda Q: La dosis recomendada de enoxaparina sódica es de 1 mg/kg cada 12 horas, administrada por vía S.C., administrada concomitantemente con aspirina oral (100 a 325 mg 1 vez al día). En estos pacientes el tratamiento con enoxaparina debe prescribirse para un mínimo de 2 días y continuarse hasta la estabilización clínica. La duración habitual del tratamiento es de 2 a 8 días. Con el fin de minimizar el riesgo de sangrado debe tenerse especial cuidado en administrar el medicamento en los intervalos recomendados.

Prevención de la formación de trombos en la circulación extracorpórea

Dosis recomendada 1 mg/kg de enoxaparina sódica.

En pacientes con un alto riesgo de hemorragia, se debe reducir la dosis a 0,5 mg/kg para doble acceso vascular o 0,75 mg/kg para acceso vascular simple.

Introducir la enoxaparina sódica durante la hemodiálisis en la línea arterial del circuito al comienzo de la sesión de diálisis. En general, el efecto de esta dosis es suficiente para una sesión de 4 horas; sin embargo, si aparecieran anillos de fibrina (por ejemplo, después de una sesión más larga), se podría administrar una nueva dosis de 0,5 a 1 mg/kg.

Acta No. 09 de 2022 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



No existen datos disponibles relacionados con la utilización de enoxaparina sódica en pacientes para profilaxis o tratamiento durante las sesiones de hemodiálisis.

Tratamiento del Infarto agudo de miocardio con elevación del ST

Para el tratamiento de IAMST agudo, se recomienda un bolo de enoxaparina sódica intravenosa (IV) de 30 mg más una dosis SC de 1 mg/kg seguido de una administración SC de 1mg/kg cada 12 horas (máximo 100 mg para cada una de las dos primeras dosis SC). Se recomienda administrar de forma conjunta un tratamiento Antiplaquetario apropiado como ácido acetilsalicílico vía oral (de 75 mg a 325 mg una vez al día) al menos que esté contraindicado.

La duración recomendada del tratamiento es de 8 días o hasta el alta hospitalaria, lo que suceda primero. Cuando se administre conjuntamente con un trombolítico (fibrino específico o no fibrino específico), enoxaparina sódica debe ser administrada entre 15 minutos antes y 30 minutos después del inicio del tratamiento fibrinolítico.

Para dosificación en pacientes ≥ 75 años, ver apartado de “Pacientes de edad avanzada”. Para pacientes sometidos a ICP, si la última dosis de enoxaparina sódica SC fue Administrada dentro de las 8 horas anteriores al inflado del globo, no es necesario la administración de ninguna dosis adicional. Si la última dosis SC fue administrada en el período anterior a las 8 horas previas al inflado de globo, se debe administrar un bolo IV de 0,3 mg/kg de enoxaparina sódica.

Pacientes de edad avanzada

Para todas las indicaciones excepto IAMST, no es necesaria la reducción de dosis en pacientes de edad avanzada, a menos que la función renal esté alterada (ver “Insuficiencia renal”). Para el tratamiento del IAMST agudo en pacientes de edad avanzada ≥ 75 años, no administrar inicialmente el bolo IV.

Iniciar el tratamiento con 0,75 mg/kg por vía SC cada 12 horas (sólo para cada una de las dos primeras dosis un máximo de 75 mg vía SC, seguido de 0,75 mg/kg vía SC para las dosis restantes). Para la dosificación en pacientes de edad avanzada con función renal alterada, ver “Insuficiencia renal”.

Ajuste de dosis en Insuficiencia renal:

Eliminación ≥ 30 ml/min: No existen recomendaciones específicas sobre el ajuste de dosis; monitorizar evidencias de hemorragia.

Eliminación ≤ 30 ml/min:

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Profilaxis de TPV en cirugía abdominal, reemplazo de cadera o rodilla, en pacientes con restricciones severas de la movilidad: 20 mg: una vez al día.

Tratamiento de TVP (pacientes hospitalizados y ambulatorios tratados de manera conjunta con warfarina), 1 mg/ kg una vez al día.

Angina inestable, infarto de miocardio sin onda Q (con ASA): 1 mg/ kg una vez al día

Administración:

Técnica de administración subcutánea: La jeringa prellenada desechable está lista para su uso inmediato.

Preferentemente, la inyección debe aplicarse cuando el paciente esté acostado. La enoxaparina sódica se administra mediante inyección S.C. profunda. No expulsar la burbuja de aire de la jeringa antes de la inyección para evitar la pérdida de fármaco. La administración debe alternarse entre la pared abdominal antero-lateral o postero-lateral izquierda y derecha. Debe introducirse verticalmente toda la aguja en un pliegue de la piel sostenido con cuidado entre los dedos pulgar e índice. No debe soltarse el pliegue de la piel hasta completar la inyección. No masajear el sitio de la inyección después de la administración del fármaco.

Nueva vía de administración

**Subcutanea
Intra-arterial
Intravenosa**

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto allegado mediante radicado No. 20211293981

3.4.2.7. ENOXAPARINA SODICA JERINGAS PRELLENADAS 80 MG/0.8 ML

Expediente : 20084690
Radicado : 20211293985
Fecha : 24/12/2021
Interesado : Laboratorios Delta S.A.S.

Composición: Cada 0,8 mL contiene 80 mg de Enoxaparina sódica

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Profilaxis de enfermedad tromboembólica venosa (ETV), en particular cuando puede estar asociada con cirugía ortopédica o general. Profilaxis del tromboembolismo en pacientes médicos confinados a cama debido a una enfermedad aguda incluyendo insuficiencia cardíaca, falla respiratoria, infección severa y enfermedades reumáticas. Tratamiento de trombosis venosa profunda (TVP), con o sin embolismo pulmonar. Prevención de la formación de trombos en la circulación extracorpórea durante la hemodiálisis. Tratamiento de angina inestable y del infarto de miocardio sin onda q, administrado concomitantemente con ácido acetilsalicílico Tratamiento del infarto agudo de miocardio con la elevación del ST (IAMST) incluyendo pacientes que serán manejados médicamente o con una posterior intervención coronaria percutánea (ICP).

Contraindicaciones: (Del Registro)

Hipersensibilidad a la enoxaparina sódica, a la heparina o sus derivados incluyendo otras heparinas de bajo peso molecular. Sangrado importante activo y condiciones con un alto riesgo de hemorragia no controlable, incluyendo accidente cerebro vascular hemorrágico reciente. Endocarditis séptica. Historia de trombocitopenia o TIH (trombocitopenia inducida por heparina) con trombosis secundaria a la enoxaparina.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación
- Modificación de vía de administración
- Inserto allegado mediante radicado No. 20211293985

Nuevas indicaciones:

Profilaxis de enfermedad tromboembólica venosa (ETV), en particular cuando puede estar asociada con cirugía ortopédica o cirugía general, incluida la cirugía por cáncer, con un riesgo moderado o alto de tromboembolismo.

Profilaxis del tromboembolismo en pacientes médicos confinados a cama debido a una enfermedad aguda incluyendo insuficiencia cardíaca, falla respiratoria, infección severa y enfermedades reumáticas.

Tratamiento de trombosis venosa profunda (TVP), con o sin embolismo pulmonar.

Tratamiento de la angina inestable y del infarto al miocardio sin onda Q, administrado concomitantemente con aspirina.

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Prevención de la formación de trombos en la circulación extracorpórea durante la hemodiálisis.

Tratamiento del infarto agudo de miocardio con la elevación del ST(IAMST) incluyendo pacientes que serán manejados medicamente con una posterior intervención Coronaria Percutánea (ICP).

Nueva dosificación

Dosis y administración:

Profilaxis de trombosis venosa profunda (IVP)

Profilaxis de enfermedad tromboembólica venosa (ETV), en particular cuando puede estar asociada con cirugía ortopédica en general:

En pacientes con riesgo moderado de tromboembolismo (por ej.: cirugía abdominal), la dosis recomendada de enoxaparina sódica es de 20 mg ó 40 mg administrados 1 vez al día por inyección S.C. En cirugía general, la primera inyección debe aplicarse 2 horas antes del procedimiento quirúrgico.

En pacientes con alto riesgo de tromboembolismo (por ej. cirugía ortopédica), la dosis recomendada de enoxaparina sódica por inyección S.C., es de 40 mg administrados 1 vez al día, con inicio 12 horas antes de la cirugía. El tratamiento con enoxaparina sódica generalmente se prescribe por un periodo promedio de 7 a 10 días. Tratamientos más prolongados pueden ser apropiados en algunos pacientes, y la enoxaparina sódica debe continuarse durante todo el tiempo en que haya riesgo de trombo-embolismo venoso y hasta que el paciente sea ambulatorio.

Profilaxis del tromboembolismo en pacientes médicos confinados a cama debido a una enfermedad aguda incluyendo insuficiencia cardíaca, falla respiratoria, infección severa y enfermedades reumáticas: 40 mg una vez al día. El tratamiento con enoxaparina sódica se prescribe por un mínimo de 6 días y se continúa hasta que se retome a la situación ambulatoria plena, durante un máximo de 14 días.

Tratamiento de la trombosis venosa profunda con o sin embolismo pulmonar: Pacientes tratados en casa (sin embolismo pulmonar): La dosis recomendada es 1 mg/kg cada 12 horas administrados por vía subcutánea.

Pacientes hospitalizados: La dosis recomendada es 1 mg/kg cada 12 horas administrados por vía SC o 1.5 mg/kg una vez al día.

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En ambos casos la terapia anticoagulante oral debe iniciarse cuando sea adecuado (usualmente 72 horas después de la primera inyección de enoxaparina), y el tratamiento con enoxaparina debe continuarse hasta haber logrado un efecto anticoagulante terapéutico (INR2a3).

Tratamiento de la angina inestable e Infarto miocárdico sin onda Q: La dosis recomendada de enoxaparina sódica es de 1 mg/kg cada 12 horas, administrada por vía S.C., administrada concomitantemente con aspirina oral (100 a 325 mg 1 vez al día). En estos pacientes el tratamiento con enoxaparina debe prescribirse para un mínimo de 2 días y continuarse hasta la estabilización clínica. La duración habitual del tratamiento es de 2 a 8 días. Con el fin de minimizar el riesgo de sangrado debe tenerse especial cuidado en administrar el medicamento en los intervalos recomendados.

Prevención de la formación de trombos en la circulación extracorpórea

Dosis recomendada 1 mg/kg de enoxaparina sódica.

En pacientes con un alto riesgo de hemorragia, se debe reducir la dosis a 0,5 mg/kg para doble acceso vascular o 0,75 mg/kg para acceso vascular simple.

Introducir la enoxaparina sódica durante la hemodiálisis en la línea arterial del circuito al comienzo de la sesión de diálisis. En general, el efecto de esta dosis es suficiente para una sesión de 4 horas; sin embargo, si aparecieran anillos de fibrina (por ejemplo, después de una sesión más larga), se podría administrar una nueva dosis de 0,5 a 1 mg/kg.

No existen datos disponibles relacionados con la utilización de enoxaparina sódica en pacientes para profilaxis o tratamiento durante las sesiones de hemodiálisis.

Tratamiento del Infarto agudo de miocardio con elevación del ST

Para el tratamiento de IAMST agudo, se recomienda un bolo de enoxaparina sódica intravenosa (IV) de 30 mg más una dosis SC de 1 mg/kg seguido de una administración SC de 1mg/kg cada 12 horas (máximo 100 mg para cada una de las dos primeras dosis SC). Se recomienda administrar de forma conjunta un tratamiento Antiplaquetario apropiado como ácido acetilsalicílico vía oral (de 75 mg a 325 mg una vez al día) al menos que esté contraindicado.

La duración recomendada del tratamiento es de 8 días o hasta el alta hospitalaria, lo que suceda primero. Cuando se administre conjuntamente con un trombolítico (fibrino específico o no fibrino específico), enoxaparina sódica debe ser administrada entre 15 minutos antes y 30 minutos después del inicio del tratamiento fibrinolítico.

Para dosificación en pacientes ≥ 75 años, ver apartado de "Pacientes de edad avanzada". Para pacientes sometidos a ICP, si la última dosis de enoxaparina sódica SC fue

Acta No. 09 de 2022 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Administrada dentro de las 8 horas anteriores al inflado del globo, no es necesario la administración de ninguna dosis adicional. Si la última dosis SC fue administrada en el período anterior a las 8 horas previas al inflado de globo, se debe administrar un bolo IV de 0,3 mg/kg de enoxaparina sódica.

Pacientes de edad avanzada

Para todas las indicaciones excepto IAMST, no es necesaria la reducción de dosis en pacientes de edad avanzada, a menos que la función renal esté alterada (ver “Insuficiencia renal”). Para el tratamiento del IAMST agudo en pacientes de edad avanzada ≥ 75 años, no administrar inicialmente el bolo IV.

Iniciar el tratamiento con 0,75 mg/kg por vía SC cada 12 horas (sólo para cada una de las dos primeras dosis un máximo de 75 mg vía SC, seguido de 0,75 mg/kg vía SC para las dosis restantes). Para la dosificación en pacientes de edad avanzada con función renal alterada, ver “Insuficiencia renal”.

Ajuste de dosis en Insuficiencia renal:

Eliminación ≥ 30 ml/min: No existen recomendaciones específicas sobre el ajuste de dosis; monitorizar evidencias de hemorragia.

Eliminación ≤ 30 ml/min:

Profilaxis de TPV en cirugía abdominal, reemplazo de cadera o rodilla, en pacientes con restricciones severas de la movilidad: 20 mg: una vez al día.

Tratamiento de TVP (pacientes hospitalizados y ambulatorios tratados de manera conjunta con warfarina), 1 mg/ kg una vez al día.

Angina inestable, infarto de miocardio sin onda Q (con ASA): 1 mg/ kg una vez al día

Administración:

Técnica de administración subcutánea: La jeringa prellenada desechable está lista para su uso inmediato.

Preferentemente, la inyección debe aplicarse cuando el paciente esté acostado. La enoxaparina sódica se administra mediante inyección S.C. profunda. No expulsar la burbuja de aire de la jeringa antes de la inyección para evitar la pérdida de fármaco. La administración debe alternarse entre la pared abdominal antero-lateral o postero-lateral izquierda y derecha. Debe introducirse verticalmente toda la aguja en un pliegue de la piel sostenido con cuidado entre los dedos pulgar e índice. No debe soltarse el pliegue de la piel hasta completar la inyección. No masajear el sitio de la inyección después de la

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



administración del fármaco.

Nueva vía de administración

Subcutanea
Intra-arterial
Intravenosa

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia con la siguiente información:

- **Modificación de indicaciones**
- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de vía de administración**

Nuevas indicaciones:

Profilaxis de enfermedad tromboembólica venosa (ETV), en particular cuando puede estar asociada con cirugía ortopédica o cirugía general, incluida la cirugía por cáncer, con un riesgo moderado o alto de tromboembolismo.

Profilaxis del tromboembolismo en pacientes médicos confinados a cama debido a una enfermedad aguda incluyendo insuficiencia cardíaca, falla respiratoria, infección severa y enfermedades reumáticas.

Tratamiento de trombosis venosa profunda (TVP), con o sin embolismo pulmonar.

Tratamiento de la angina inestable y del infarto al miocardio sin onda Q, administrado concomitantemente con aspirina.

Prevención de la formación de trombos en la circulación extracorpórea durante la hemodiálisis.

Tratamiento del infarto agudo de miocardio con la elevación del ST(IAMST) incluyendo pacientes que serán manejados medicamente con una posterior intervención Coronaria Percutánea (ICP).

Nueva dosificación

Dosis y administración:

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Profilaxis de trombosis venosa profunda (IVP)

Profilaxis de enfermedad tromboembólica venosa (ETV), en particular cuando puede estar asociada con cirugía ortopédica en general:

En pacientes con riesgo moderado de tromboembolismo (por ej.: cirugía abdominal), la dosis recomendada de enoxaparina sódica es de 20 mg ó 40 mg administrados 1 vez al día por inyección S.C. En cirugía general, la primera inyección debe aplicarse 2 horas antes del procedimiento quirúrgico.

En pacientes con alto riesgo de tromboembolismo (por ej. cirugía ortopédica), la dosis recomendada de enoxaparina sódica por inyección S.C., es de 40 mg administrados 1 vez al día, con inicio 12 horas antes de la cirugía. El tratamiento con enoxaparina sódica generalmente se prescribe por un periodo promedio de 7 a 10 días. Tratamientos más prolongados pueden ser apropiados en algunos pacientes, y la enoxaparina sódica debe continuarse durante todo el tiempo en que haya riesgo de trombo-embolismo venoso y hasta que el paciente sea ambulatorio.

Profilaxis del tromboembolismo en pacientes médicos confinados a cama debido a una enfermedad aguda incluyendo insuficiencia cardíaca, falla respiratoria, infección severa y enfermedades reumáticas: 40 mg una vez al día. El tratamiento con enoxaparina sódica se prescribe por un mínimo de 6 días y se continúa hasta que se retome a la situación ambulatoria plena, durante un máximo de 14 días.

Tratamiento de la trombosis venosa profunda con o sin embolismo pulmonar: Pacientes tratados en casa (sin embolismo pulmonar): La dosis recomendada es 1 mg/kg cada 12 horas administrados por vía subcutánea.

Pacientes hospitalizados: La dosis recomendada es 1 mg/kg cada 12 horas administrados por vía SC o 1.5 mg/kg una vez al día.

En ambos casos la terapia anticoagulante oral debe iniciarse cuando sea adecuado (usualmente 72 horas después de la primera inyección de enoxaparina), y el tratamiento con enoxaparina debe continuarse hasta haber logrado un efecto anticoagulante terapéutico (INR2a3).

Tratamiento de la angina inestable e Infarto miocárdico sin onda Q: La dosis recomendada de enoxaparina sódica es de 1 mg/kg cada 12 horas, administrada por vía S.C., administrada concomitantemente con aspirina oral (100 a 325 mg 1 vez al día). En estos pacientes el tratamiento con enoxaparina debe prescribirse para un mínimo de 2 días y continuarse hasta la estabilización clínica. La duración habitual del tratamiento es de 2 a 8 días. Con el fin de minimizar el riesgo de sangrado debe

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



tenerse especial cuidado en administrar el medicamento en los intervalos recomendados.

Prevención de la formación de trombos en la circulación extracorpórea

Dosis recomendada 1 mg/kg de enoxaparina sódica.

En pacientes con un alto riesgo de hemorragia, se debe reducir la dosis a 0,5 mg/kg para doble acceso vascular o 0,75 mg/kg para acceso vascular simple.

Introducir la enoxaparina sódica durante la hemodiálisis en la línea arterial del circuito al comienzo de la sesión de diálisis. En general, el efecto de esta dosis es suficiente para una sesión de 4 horas; sin embargo, si aparecieran anillos de fibrina (por ejemplo, después de una sesión más larga), se podría administrar una nueva dosis de 0,5 a 1 mg/kg.

No existen datos disponibles relacionados con la utilización de enoxaparina sódica en pacientes para profilaxis o tratamiento durante las sesiones de hemodiálisis.

Tratamiento del Infarto agudo de miocardio con elevación del ST

Para el tratamiento de IAMST agudo, se recomienda un bolo de enoxaparina sódica intravenosa (IV) de 30 mg más una dosis SC de 1 mg/kg seguido de una administración SC de 1mg/kg cada 12 horas (máximo 100 mg para cada una de las dos primeras dosis SC). Se recomienda administrar de forma conjunta un tratamiento Antiplaquetario apropiado como ácido acetilsalicílico vía oral (de 75 mg a 325 mg una vez al día) al menos que esté contraindicado.

La duración recomendada del tratamiento es de 8 días o hasta el alta hospitalaria, lo que suceda primero. Cuando se administre conjuntamente con un trombolítico (fibrino específico o no fibrino específico), enoxaparina sódica debe ser administrada entre 15 minutos antes y 30 minutos después del inicio del tratamiento fibrinolítico.

Para dosificación en pacientes ≥ 75 años, ver apartado de “Pacientes de edad avanzada”. Para pacientes sometidos a ICP, si la última dosis de enoxaparina sódica SC fue Administrada dentro de las 8 horas anteriores al inflado del globo, no es necesario la administración de ninguna dosis adicional. Si la última dosis SC fue administrada en el período anterior a las 8 horas previas al inflado de globo, se debe administrar un bolo IV de 0,3 mg/kg de enoxaparina sódica.

Pacientes de edad avanzada

Para todas las indicaciones excepto IAMST, no es necesaria la reducción de dosis en pacientes de edad avanzada, a menos que la función renal esté alterada (ver

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



“Insuficiencia renal”). Para el tratamiento del IAMST agudo en pacientes de edad avanzada ≥ 75 años, no administrar inicialmente el bolo IV.

Iniciar el tratamiento con 0,75 mg/kg por vía SC cada 12 horas (sólo para cada una de las dos primeras dosis un máximo de 75 mg vía SC, seguido de 0,75 mg/kg vía SC para las dosis restantes). Para la dosificación en pacientes de edad avanzada con función renal alterada, ver “Insuficiencia renal”.

Ajuste de dosis en Insuficiencia renal:

Eliminación ≥ 30 ml/min: No existen recomendaciones específicas sobre el ajuste de dosis; monitorizar evidencias de hemorragia.

Eliminación ≤ 30 ml/min:

Profilaxis de TPV en cirugía abdominal, reemplazo de cadera o rodilla, en pacientes con restricciones severas de la movilidad: 20 mg: una vez al día.

Tratamiento de TVP (pacientes hospitalizados y ambulatorios tratados de manera conjunta con warfarina), 1 mg/ kg una vez al día.

Angina inestable, infarto de miocardio sin onda Q (con ASA): 1 mg/ kg una vez al día

Administración:

Técnica de administración subcutánea: La jeringa prellenada desechable está lista para su uso inmediato.

Preferentemente, la inyección debe aplicarse cuando el paciente esté acostado. La enoxaparina sódica se administra mediante inyección S.C. profunda. No expulsar la burbuja de aire de la jeringa antes de la inyección para evitar la pérdida de fármaco. La administración debe alternarse entre la pared abdominal antero-lateral o postero-lateral izquierda y derecha. Debe introducirse verticalmente toda la aguja en un pliegue de la piel sostenido con cuidado entre los dedos pulgar e índice. No debe soltarse el pliegue de la piel hasta completar la inyección. No masajear el sitio de la inyección después de la administración del fármaco.

Nueva vía de administración

**Subcutanea
Intra-arterial
Intravenosa**

Acta No. 09 de 2022 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto allegado mediante radicado No. 20211293985.

3.4.2.8. ENOXAPARINA SODICA JERINGAS PRELLENADAS 20 MG/0.2ML

Expediente : 20084686
Radicado : 20211276217
Fecha : 10/12/2021
Interesado : Laboratorios Delta S.A.S.

Composición: Cada 0,2 mL contiene 20 mg de Enoxaparina sódica

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Profilaxis de enfermedad tromboembólica venosa (ETV), en particular cuando puede estar asociada con cirugía ortopédica o general. Profilaxis del tromboembolismo en pacientes médicos confinados a cama debido a una enfermedad aguda incluyendo insuficiencia cardíaca, falla respiratoria, infección severa y enfermedades reumáticas. Tratamiento de trombosis venosa profunda (TVP), con o sin embolismo pulmonar. Prevención de la formación de trombos en la circulación extracorpórea durante la hemodiálisis. Tratamiento de angina inestable y del infarto de miocardio sin onda q, administrado concomitantemente con ácido acetilsalicílico. Tratamiento del infarto agudo de miocardio con la elevación del ST (IAMST) incluyendo pacientes que serán manejados médicamente o con una posterior intervención coronaria percutánea (ICP).

Contraindicaciones: (Del Registro)

Hipersensibilidad a la enoxaparina sódica, a la heparina o sus derivados incluyendo otras heparinas de bajo peso molecular. Sangrado importante activo y condiciones con un alto riesgo de hemorragia no controlable, incluyendo accidente cerebro vascular hemorrágico reciente. Endocarditis séptica. Historia de trombocitopenia o TIH (trombocitopenia inducida por heparina) con trombosis secundaria a la enoxaparina.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación
- Modificación de vía de administración

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Inserto allegado mediante radicado No. 20211276217

Nuevas indicaciones:

Profilaxis de enfermedad tromboembólica venosa (ETV), en particular cuando puede estar asociada con cirugía ortopédica o cirugía general, incluida la cirugía por cáncer, con un riesgo moderado o alto de tromboembolismo.

Profilaxis del tromboembolismo en pacientes médicos confinados a cama debido a una enfermedad aguda incluyendo insuficiencia cardíaca, falla respiratoria, infección severa y enfermedades reumáticas.

Tratamiento de trombosis venosa profunda (TVP), con o sin embolismo pulmonar.

Tratamiento de la angina inestable y del infarto al miocardio sin onda Q, administrado concomitantemente con aspirina.

Prevención de la formación de trombos en la circulación extracorpórea durante la hemodiálisis.

Tratamiento del infarto agudo de miocardio con la elevación del ST(IAMST) incluyendo pacientes que serán manejados medicamente con una posterior intervención Coronaria Percutánea (ICP).

Nueva dosificación

Dosis y administración:

Profilaxis de trombosis venosa profunda (IVP)

Profilaxis de enfermedad tromboembólica venosa (ETV), en particular cuando puede estar asociada con cirugía ortopédica en general:

En pacientes con riesgo moderado de tromboembolismo (por ej.: cirugía abdominal), la dosis recomendada de enoxaparina sódica es de 20 mg ó 40 mg administrados 1 vez al día por inyección S.C. En cirugía general, la primera inyección debe aplicarse 2 horas antes del procedimiento quirúrgico.

En pacientes con alto riesgo de tromboembolismo (por ej. cirugía ortopédica), la dosis recomendada de enoxaparina sódica por inyección S.C., es de 40 mg administrados 1 vez al día, con inicio 12 horas antes de la cirugía. El tratamiento con enoxaparina sódica generalmente se prescribe por un periodo promedio de 7 a 10 días. Tratamientos más prolongados pueden ser apropiados en algunos pacientes, y la enoxaparina sódica debe

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



continuarse durante todo el tiempo en que haya riesgo de trombo-embolismo venoso y hasta que el paciente sea ambulatorio.

Profilaxis del tromboembolismo en pacientes médicos confinados a cama debido a una enfermedad aguda incluyendo insuficiencia cardíaca, falla respiratoria, infección severa y enfermedades reumáticas: 40 mg una vez al día. El tratamiento con enoxaparina sódica se prescribe por un mínimo de 6 días y se continúa hasta que se retome a la situación ambulatoria plena, durante un máximo de 14 días.

Tratamiento de la trombosis venosa profunda con o sin embolismo pulmonar: Pacientes tratados en casa (sin embolismo pulmonar): La dosis recomendada es 1 mg/kg cada 12 horas administrados por vía subcutánea.

Pacientes hospitalizados: La dosis recomendada es 1 mg/kg cada 12 horas administrados por vía SC o 1.5 mg/kg una vez al día.

En ambos casos la terapia anticoagulante oral debe iniciarse cuando sea adecuado (usualmente 72 horas después de la primera inyección de enoxaparina), y el tratamiento con enoxaparina debe continuarse hasta haber logrado un efecto anticoagulante terapéutico (INR2a3).

Tratamiento de la angina inestable e Infarto miocárdico sin onda Q: La dosis recomendada de enoxaparina sódica es de 1 mg/kg cada 12 horas, administrada por vía S.C., administrada concomitantemente con aspirina oral (100 a 325 mg 1 vez al día). En estos pacientes el tratamiento con enoxaparina debe prescribirse para un mínimo de 2 días y continuarse hasta la estabilización clínica. La duración habitual del tratamiento es de 2 a 8 días. Con el fin de minimizar el riesgo de sangrado debe tenerse especial cuidado en administrar el medicamento en los intervalos recomendados.

Prevención de la formación de trombos en la circulación extracorpórea

Dosis recomendada 1 mg/kg de enoxaparina sódica.

En pacientes con un alto riesgo de hemorragia, se debe reducir la dosis a 0,5 mg/kg para doble acceso vascular o 0,75 mg/kg para acceso vascular simple.

Introducir la enoxaparina sódica durante la hemodiálisis en la línea arterial del circuito al comienzo de la sesión de diálisis. En general, el efecto de esta dosis es suficiente para una sesión de 4 horas; sin embargo, si aparecieran anillos de fibrina (por ejemplo, después de una sesión más larga), se podría administrar una nueva dosis de 0,5 a 1 mg/kg.

No existen datos disponibles relacionados con la utilización de enoxaparina sódica en pacientes para profilaxis o tratamiento durante las sesiones de hemodiálisis.

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Tratamiento del Infarto agudo de miocardio con elevación del ST

Para el tratamiento de IAMST agudo, se recomienda un bolo de enoxaparina sódica intravenosa (IV) de 30 mg más una dosis SC de 1 mg/kg seguido de una administración SC de 1mg/kg cada 12 horas (máximo 100 mg para cada una de las dos primeras dosis SC). Se recomienda administrar de forma conjunta un tratamiento Antiplaquetario apropiado como ácido acetilsalicílico vía oral (de 75 mg a 325 mg una vez al día) al menos que esté contraindicado.

La duración recomendada del tratamiento es de 8 días o hasta el alta hospitalaria, lo que suceda primero. Cuando se administre conjuntamente con un trombolítico (fibrino específico o no fibrino específico), enoxaparina sódica debe ser administrada entre 15 minutos antes y 30 minutos después del inicio del tratamiento fibrinolítico.

Para dosificación en pacientes ≥ 75 años, ver apartado de “Pacientes de edad avanzada”. Para pacientes sometidos a ICP, si la última dosis de enoxaparina sódica SC fue Administrada dentro de las 8 horas anteriores al inflado del globo, no es necesario la administración de ninguna dosis adicional. Si la última dosis SC fue administrada en el período anterior a las 8 horas previas al inflado de globo, se debe administrar un bolo IV de 0,3 mg/kg de enoxaparina sódica.

Pacientes de edad avanzada

Para todas las indicaciones excepto IAMST, no es necesaria la reducción de dosis en pacientes de edad avanzada, a menos que la función renal esté alterada (ver “Insuficiencia renal”). Para el tratamiento del IAMST agudo en pacientes de edad avanzada ≥ 75 años, no administrar inicialmente el bolo IV.

Iniciar el tratamiento con 0,75 mg/kg por vía SC cada 12 horas (sólo para cada una de las dos primeras dosis un máximo de 75 mg vía SC, seguido de 0,75 mg/kg vía SC para las dosis restantes). Para la dosificación en pacientes de edad avanzada con función renal alterada, ver “Insuficiencia renal”.

Ajuste de dosis en Insuficiencia renal:

Eliminación ≥ 30 ml/min: No existen recomendaciones específicas sobre el ajuste de dosis; monitorizar evidencias de hemorragia.

Eliminación ≤ 30 ml/min:

Profilaxis de TPV en cirugía abdominal, reemplazo de cadera o rodilla, en pacientes con restricciones severas de la movilidad: 20 mg: una vez al día.

Acta No. 09 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Tratamiento de TVP (pacientes hospitalizados y ambulatorios tratados de manera conjunta con warfarina), 1 mg/ kg una vez al día.

Angina inestable, infarto de miocardio sin onda Q (con ASA): 1 mg/ kg una vez al día

Administración:

Técnica de administración subcutánea: La jeringa prellenada desechable está lista para su uso inmediato.

Preferentemente, la inyección debe aplicarse cuando el paciente esté acostado. La enoxaparina sódica se administra mediante inyección S.C. profunda. No expulsar la burbuja de aire de la jeringa antes de la inyección para evitar la pérdida de fármaco. La administración debe alternarse entre la pared abdominal antero-lateral o postero-lateral izquierda y derecha. Debe introducirse verticalmente toda la aguja en un pliegue de la piel sostenido con cuidado entre los dedos pulgar e índice. No debe soltarse el pliegue de la piel hasta completar la inyección. No masajear el sitio de la inyección después de la administración del fármaco.

Nueva vía de administración

Subcutanea
Intra-arterial
Intravenosa

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia con la siguiente información:

- **Modificación de indicaciones**
- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de vía de administración**

Nuevas indicaciones:

Profilaxis de enfermedad tromboembólica venosa (ETV), en particular cuando puede estar asociada con cirugía ortopédica o cirugía general, incluida la cirugía por cáncer, con un riesgo moderado o alto de tromboembolismo.

Profilaxis del tromboembolismo en pacientes médicos confinados a cama debido a una enfermedad aguda incluyendo insuficiencia cardíaca, falla respiratoria, infección severa y enfermedades reumáticas.

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Tratamiento de trombosis venosa profunda (TVP), con o sin embolismo pulmonar.

Tratamiento de la angina inestable y del infarto al miocardio sin onda Q, administrado concomitantemente con aspirina.

Prevención de la formación de trombos en la circulación extracorpórea durante la hemodiálisis.

Tratamiento del infarto agudo de miocardio con la elevación del ST(IAMST) incluyendo pacientes que serán manejados médicamente con una posterior intervención Coronaria Percutánea (ICP).

Nueva dosificación

Dosis y administración:

Profilaxis de trombosis venosa profunda (IVP)

Profilaxis de enfermedad tromboembólica venosa (ETV), en particular cuando puede estar asociada con cirugía ortopédica en general:

En pacientes con riesgo moderado de tromboembolismo (por ej.: cirugía abdominal), la dosis recomendada de enoxaparina sódica es de 20 mg ó 40 mg administrados 1 vez al día por inyección S.C. En cirugía general, la primera inyección debe aplicarse 2 horas antes del procedimiento quirúrgico.

En pacientes con alto riesgo de tromboembolismo (por ej. cirugía ortopédica), la dosis recomendada de enoxaparina sódica por inyección S.C., es de 40 mg administrados 1 vez al día, con inicio 12 horas antes de la cirugía. El tratamiento con enoxaparina sódica generalmente se prescribe por un periodo promedio de 7 a 10 días. Tratamientos más prolongados pueden ser apropiados en algunos pacientes, y la enoxaparina sódica debe continuarse durante todo el tiempo en que haya riesgo de trombo-embolismo venoso y hasta que el paciente sea ambulatorio.

Profilaxis del tromboembolismo en pacientes médicos confinados a cama debido a una enfermedad aguda incluyendo insuficiencia cardíaca, falla respiratoria, infección severa y enfermedades reumáticas: 40 mg una vez al día. El tratamiento con enoxaparina sódica se prescribe por un mínimo de 6 días y se continúa hasta que se retome a la situación ambulatoria plena, durante un máximo de 14 días.

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Tratamiento de la trombosis venosa profunda con o sin embolismo pulmonar: Pacientes tratados en casa (sin embolismo pulmonar): La dosis recomendada es 1 mg/kg cada 12 horas administrados por vía subcutánea.

Pacientes hospitalizados: La dosis recomendada es 1 mg/kg cada 12 horas administrados por vía SC o 1.5 mg/kg una vez al día.

En ambos casos la terapia anticoagulante oral debe iniciarse cuando sea adecuado (usualmente 72 horas después de la primera inyección de enoxaparina), y el tratamiento con enoxaparina debe continuarse hasta haber logrado un efecto anticoagulante terapéutico (INR2a3).

Tratamiento de la angina inestable e Infarto miocárdico sin onda Q: La dosis recomendada de enoxaparina sódica es de 1 mg/kg cada 12 horas, administrada por vía S.C., administrada concomitantemente con aspirina oral (100 a 325 mg 1 vez al día). En estos pacientes el tratamiento con enoxaparina debe prescribirse para un mínimo de 2 días y continuarse hasta la estabilización clínica. La duración habitual del tratamiento es de 2 a 8 días. Con el fin de minimizar el riesgo de sangrado debe tenerse especial cuidado en administrar el medicamento en los intervalos recomendados.

Prevención de la formación de trombos en la circulación extracorpórea

Dosis recomendada 1 mg/kg de enoxaparina sódica.

En pacientes con un alto riesgo de hemorragia, se debe reducir la dosis a 0,5 mg/kg para doble acceso vascular o 0,75 mg/kg para acceso vascular simple.

Introducir la enoxaparina sódica durante la hemodiálisis en la línea arterial del circuito al comienzo de la sesión de diálisis. En general, el efecto de esta dosis es suficiente para una sesión de 4 horas; sin embargo, si aparecieran anillos de fibrina (por ejemplo, después de una sesión más larga), se podría administrar una nueva dosis de 0,5 a 1 mg/kg.

No existen datos disponibles relacionados con la utilización de enoxaparina sódica en pacientes para profilaxis o tratamiento durante las sesiones de hemodiálisis.

Tratamiento del Infarto agudo de miocardio con elevación del ST

Para el tratamiento de IAMST agudo, se recomienda un bolo de enoxaparina sódica intravenosa (IV) de 30 mg más una dosis SC de 1 mg/kg seguido de una administración SC de 1mg/kg cada 12 horas (máximo 100 mg para cada una de las dos primeras dosis SC). Se recomienda administrar de forma conjunta un tratamiento

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Antiplaquetario apropiado como ácido acetilsalicílico vía oral (de 75 mg a 325 mg una vez al día) al menos que esté contraindicado.

La duración recomendada del tratamiento es de 8 días o hasta el alta hospitalaria, lo que suceda primero. Cuando se administre conjuntamente con un trombolítico (fibrino específico o no fibrino específico), enoxaparina sódica debe ser administrada entre 15 minutos antes y 30 minutos después del inicio del tratamiento fibrinolítico.

Para dosificación en pacientes ≥ 75 años, ver apartado de “Pacientes de edad avanzada”. Para pacientes sometidos a ICP, si la última dosis de enoxaparina sódica SC fue Administrada dentro de las 8 horas anteriores al inflado del globo, no es necesario la administración de ninguna dosis adicional. Si la última dosis SC fue administrada en el período anterior a las 8 horas previas al inflado de globo, se debe administrar un bolo IV de 0,3 mg/kg de enoxaparina sódica.

Pacientes de edad avanzada

Para todas las indicaciones excepto IAMST, no es necesaria la reducción de dosis en pacientes de edad avanzada, a menos que la función renal esté alterada (ver “Insuficiencia renal”). Para el tratamiento del IAMST agudo en pacientes de edad avanzada ≥ 75 años, no administrar inicialmente el bolo IV.

Iniciar el tratamiento con 0,75 mg/kg por vía SC cada 12 horas (sólo para cada una de las dos primeras dosis un máximo de 75 mg vía SC, seguido de 0,75 mg/kg vía SC para las dosis restantes). Para la dosificación en pacientes de edad avanzada con función renal alterada, ver “Insuficiencia renal”.

Ajuste de dosis en Insuficiencia renal:

Eliminación= ≥ 30 ml/min: No existen recomendaciones específicas sobre el ajuste de dosis; monitorizar evidencias de hemorragia.

Eliminación= ≤ 30 ml/min:

Profilaxis de TPV en cirugía abdominal, reemplazo de cadera o rodilla, en pacientes con restricciones severas de la movilidad: 20 mg: una vez al día.

Tratamiento de TVP (pacientes hospitalizados y ambulatorios tratados de manera conjunta con warfarina), 1 mg/ kg una vez al día.

Angina inestable, infarto de miocardio sin onda Q (con ASA): 1 mg/ kg una vez al día

Administración:

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Técnica de administración subcutánea: La jeringa prellenada desechable está lista para su uso inmediato.

Preferentemente, la inyección debe aplicarse cuando el paciente esté acostado. La enoxaparina sódica se administra mediante inyección S.C. profunda. No expulsar la burbuja de aire de la jeringa antes de la inyección para evitar la pérdida de fármaco. La administración debe alternarse entre la pared abdominal antero-lateral o postero-lateral izquierda y derecha. Debe introducirse verticalmente toda la aguja en un pliegue de la piel sostenido con cuidado entre los dedos pulgar e índice. No debe soltarse el pliegue de la piel hasta completar la inyección. No masajear el sitio de la inyección después de la administración del fármaco.

Nueva vía de administración

**Subcutanea
Intra-arterial
Intravenosa**

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto allegado mediante radicado No. 20211276217

3.4.2.9. OPDIVO® 100MG/10ML

Expediente : 20091924
Radicado : 20211276305
Fecha : 10/12/2021
Interesado : Bristol Myers Squibb de Colombia S.A.

Composición: Cada 10 mL contiene 100 mg de Nivolumab

Forma farmacéutica: Solución para infusión

Indicaciones: (Del Registro)

Cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas: Nivolumab está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) que muestra progresión durante o después de la quimioterapia basada en platino. Previo a recibir Nivolumab los pacientes con mutaciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber presentado progresión de la enfermedad con una terapia aprobada para estas mutaciones. Melanoma irresecable o metastásico: Nivolumab como monoterapia o en combinación con ipilimumab está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma avanzado (irresecable o metastásico) en adultos. Tratamiento adyuvante del melanoma: Nivolumab está indicado para el tratamiento

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



adyuvante de pacientes con melanoma estadio IIIB/IIIC y IV con alto riesgo de recurrencia, que han sido sometidos a resección completa. Carcinoma avanzado de células renales: Nivolumab está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de células renales (RCC, por sus siglas en inglés) que han recibido terapia anti-angiogénica previa. Nivolumab en combinación con ipilimumab, está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de células renales (RCC, por sus siglas en inglés) con riesgo intermedio o alto que no han recibido tratamiento previo. Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (SCCHN): Nivolumab está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (SCCHN, por sus siglas en inglés) recurrente o metastásico que han sufrido progresión de la enfermedad durante o luego de una terapia basada en platino. Cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico o recurrente: Nivolumab en combinación con ipilimumab y 2 ciclos de quimioterapia con doblete de platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) metastásico o recurrente, sin aberraciones tumorales genómicas EGFR o ALK.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Opdivotm (nivolumab) está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad previamente demostrada a nivolumab o a cualquier componente del producto. Nuevas precauciones y advertencias neumonitis mediada por la respuesta inmune opdivo puede causar neumonitis mediada por la respuesta inmune, que se define por requerir el uso de corticosteroides sin una etiología alternativa clara. Se han informado casos mortales. Monitorear a los pacientes en busca de signos y síntomas de neumonitis a través de imágenes radiográficas. Administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona para los casos de neumonitis moderada (grado 2) o más severa (grado 3-4), seguido por la reducción gradual de los corticosteroides. Discontinuar opdivo en forma permanente en caso de neumonitis severa (grado 3) o potencialmente mortal (grado 4), y suspender opdivo hasta la resolución en caso de neumonitis moderada (grado 2). Opdivo como monoterapia en pacientes que recibieron opdivo como monoterapia, se produjo neumonitis mediada por la respuesta inmune en el 3,1% (61/1994) de los pacientes. La mediana del tiempo hasta el inicio de la neumonitis mediada por la respuesta inmune fue de 3,5 meses (rango: 1 día a 22,3 meses). La neumonitis mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente de opdivo en el 1,1%, y a la suspensión de opdivo en el 1,3% de los pacientes. Aproximadamente el 89% de los pacientes con neumonitis recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 26 días (rango: 1 día a 6 meses). Se produjo la resolución completa de los síntomas luego de la disminución gradual de los corticosteroides en el 67% de los pacientes. Aproximadamente el 8% de los pacientes tuvieron recurrencia de la neumonitis tras la reiniciación de opdivo. Opdivo con ipilimumab en pacientes que recibieron opdivo con ipilimumab, se produjo neumonitis mediada por la respuesta inmune en el 6% (25/407) de los pacientes. La mediana del tiempo hasta el inicio de la neumonitis mediada por la respuesta inmune fue de 1,6 meses (rango: 24 días a 10,1 meses). La neumonitis mediada

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente o a la suspensión de opdivo con ipilimumab en el 2,2% y 3,7% de los pacientes, respectivamente. Aproximadamente el 84% de los pacientes con neumonitis recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 30 días (rango: 5 días a 11,8 meses). Se produjo la resolución completa en el 68% de los pacientes. Aproximadamente el 13% de los pacientes tuvieron recurrencia de la neumonitis tras la reiniciación de opdivo con ipilimumab. Colitis mediada por la respuesta inmune opdivo puede causar colitis mediada por la respuesta inmune, definida por la necesidad de usar corticosteroides sin una etiología alternativa clara. Monitorear a los pacientes en busca de signos y síntomas de colitis. Administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona, seguido por la reducción gradual de los corticosteroides en caso de colitis severa (grado 3) o con potencialmente mortal (grado 4). Administrar corticosteroides en una dosis de 0,5 a 1 mg/kg/día de equivalentes de prednisona, seguido por la disminución gradual de los corticosteroides en caso de colitis moderada (grado 2) de más de 5 días de duración; si se produce un empeoramiento o no se registra mejoría a pesar de haber iniciado los corticosteroides, aumentar la dosis a 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona. Suspender opdivo por colitis moderada o severa (grado 2 o 3). Discontinuar permanentemente opdivo en caso de colitis potencialmente mortal (grado 4) o colitis recurrente tras reiniciar opdivo. Cuando se administra en combinación con ipilimumab, suspender opdivo e ipilimumab por colitis moderada (grado 2). Discontinuar permanentemente opdivo e ipilimumab en caso de colitis severa o potencialmente mortal (grado 3 o 4), o por colitis recurrente. Opdivo como monoterapia en pacientes que recibieron opdivo como monoterapia, se produjo colitis mediada por la respuesta inmune en el 2,9% (58/1994) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 5,3 meses (rango: 2 días a 20,9 meses). La colitis mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente de opdivo en el 0,7% y a la suspensión de opdivo en el 1% de los pacientes. Aproximadamente el 91% de los pacientes con colitis recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 23 días (rango: 1 día a 9,3 meses). Cuatro pacientes requirieron la adición de infliximab a los corticosteroides en altas dosis. Se produjo la resolución completa en el 74% de los pacientes. Aproximadamente el 16% de los pacientes tuvieron recurrencia de colitis tras la reiniciación de opdivo. Opdivo con ipilimumab en pacientes que recibieron opdivo con ipilimumab, se produjo colitis mediada por la respuesta inmune en el 26% (107/407) de los pacientes, incluidos tres casos mortales. La mediana del tiempo hasta el inicio de la colitis mediada por la respuesta inmune fue de 1,6 meses (rango: 3 días a 15,2 meses). La colitis mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente o a la suspensión de opdivo con ipilimumab en el 16% y 7% de los pacientes, respectivamente. Aproximadamente el 96% de los pacientes con colitis recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 1,1 meses (rango: 1 día a 12 meses). Aproximadamente el 23% de los pacientes requirieron la adición de infliximab a los corticosteroides en altas dosis. Se produjo la resolución completa en el 75% de los pacientes. Aproximadamente el 28% de los pacientes tuvieron recurrencia de la colitis tras la reiniciación de opdivo con

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



ipilimumab. Hepatitis mediada por la respuesta inmune opdivo puede causar hepatitis mediada por la respuesta inmune, definida por la necesidad de usar corticosteroides sin una etiología alternativa clara. Monitorear a los pacientes por anormalidades en las pruebas hepáticas antes del tratamiento y periódicamente durante el tratamiento. Administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona, seguido por la disminución gradual de los corticosteroides, en caso de elevación de transaminasas severa (grado 3) o potencialmente mortal (grado 4), con o sin elevación concomitante de la bilirrubina total. Administrar corticosteroides en una dosis de 0,5 a 1 mg/kg/día de equivalentes de prednisona en caso de elevación de transaminasas moderada (grado 2). Suspender opdivo en caso de hepatitis mediada por la respuesta inmune moderada (grado 2) y discontinuar permanentemente opdivo en casos severos (grado 3) o con riesgo de muerte (grado 4). Opdivo como monoterapia en pacientes que recibieron opdivo como monoterapia, se produjo hepatitis mediada por la respuesta inmune en el 1,8% (35/1994) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 3,3 meses (rango: 6 días a 9 meses). La hepatitis mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente de opdivo en el 0,7% y a la suspensión de opdivo en el 1% de los pacientes. Todos los pacientes con hepatitis recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona) durante una mediana de 23 días (rango: 1 día a 2 meses). Dos pacientes requirieron la adición de ácido micofenólico a los corticosteroides en altas dosis. Se produjo la resolución completa en el 74% de los pacientes. Aproximadamente el 29% de los pacientes tuvieron recurrencia de la hepatitis tras la reiniciación de opdivo. Opdivo con ipilimumab en pacientes que recibieron opdivo con ipilimumab, se produjo hepatitis mediada por la respuesta inmune en el 13% (51/407) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,1 meses (rango: 15 días a 11 meses). La hepatitis mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente o a la suspensión de opdivo con ipilimumab en el 6% y el 5% de los pacientes, respectivamente. Aproximadamente el 92% de los pacientes con hepatitis recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 1,1 meses (rango: 1 día a 13,2 meses). Se produjo la resolución completa en el 75% de los pacientes. Aproximadamente el 11% de los pacientes tuvieron recurrencia de la hepatitis tras la reiniciación de opdivo con ipilimumab. Endocrinopatías mediadas por la respuesta inmune hipofisitis opdivo puede causar hipofisitis mediada por la respuesta inmune. Monitorear a los pacientes en busca de signos y síntomas de hipofisitis. Administrar terapia de reemplazo hormonal, según esté clínicamente indicado, y corticosteroides en una dosis de 1 mg/kg/día de equivalentes de prednisona, seguido por la disminución gradual de los corticosteroides, en caso de hipofisitis moderada (grado 2) o mayor. Suspender opdivo por hipofisitis moderada (grado 2) o severa (grado 3). Discontinuar permanentemente opdivo por hipofisitis potencialmente mortal (grado 4). En pacientes que recibieron opdivo como monoterapia, se produjo hipofisitis en el 0,6% (12/1994) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 4,9 meses (rango: 1,4 a 11 meses). La hipofisitis condujo a la discontinuación permanente de opdivo en el 0,1% y a la suspensión de opdivo en el 0,2% de los pacientes. Aproximadamente el 67% de los pacientes con hipofisitis recibieron terapia de reemplazo hormonal, y el 33% recibieron altas dosis de corticosteroides (al

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 14 días (rango: 5 a 26 días). En pacientes que recibieron opdivo con ipilimumab, se produjo hipofisitis en el 9% (36/407) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,7 meses (rango: 27 días a 5,5 meses). La hipofisitis condujo a la discontinuación permanente o a la suspensión de opdivo con ipilimumab en el 1,0% y el 3,9% de los pacientes, respectivamente. Aproximadamente el 75% de los pacientes con hipofisitis recibieron terapia de reemplazo hormonal, y el 56% recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 19 días (rango: 1 día a 2,0 meses). Insuficiencia adrenal opdivo puede causar insuficiencia adrenal mediada por la respuesta inmune. Monitorear a los pacientes en busca de signos y síntomas de insuficiencia adrenal. Administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona, seguido por la disminución gradual de los corticosteroides, en caso de insuficiencia adrenal severa (grado 3) o potencialmente mortal (grado 4). Suspender opdivo en caso de insuficiencia adrenal moderada (grado 2), y discontinuar permanentemente opdivo en caso de insuficiencia adrenal severa (grado 3) o potencialmente mortal (grado 4). En pacientes que recibieron opdivo con ipilimumab, se produjo insuficiencia adrenal en el 5% (21/407) de los pacientes, y la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 3,0 meses (rango: 21 días a 9,4 meses). La insuficiencia adrenal condujo a la discontinuación permanente o a la suspensión de opdivo con ipilimumab en el 0,5% y el 1,7% de los pacientes, respectivamente. Aproximadamente el 57% de los pacientes con insuficiencia adrenal recibieron terapia de reemplazo hormonal, y el 33% recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 9 días (rango: 1 día a 2,7 meses). Hipotiroidismo e hipertiroidismo opdivo puede causar trastornos tiroideos autoinmunes. Monitorear la función tiroidea antes y periódicamente durante el tratamiento con opdivo. Administrar terapia de reemplazo hormonal en caso de hipotiroidismo. Iniciar tratamiento médico para el control del hipertiroidismo. No hay ajustes de dosis recomendados de opdivo para hipotiroidismo o hipertiroidismo. En pacientes que recibieron opdivo como monoterapia, se produjo hipotiroidismo o tiroiditis que condujo a hipotiroidismo en el 9% (171/1994) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,9 meses (rango: 1 día a 16,6 meses). Aproximadamente el 79% de los pacientes con hipotiroidismo recibieron levotiroxina, y el 4% también requirieron corticosteroides. Se produjo la resolución en el 35% de los pacientes. Se produjo hipertiroidismo en el 2,7% (54/1994) de los pacientes que recibieron opdivo como monoterapia; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 1,5 meses (rango: 1 día a 14,2 meses). Aproximadamente el 26% de los pacientes con hipertiroidismo recibieron metimazol, el 9% recibieron carbimazol, el 4% recibieron propiltiouracilo, y el 9% recibieron corticosteroides. Se produjo la resolución en el 76% de los pacientes. En pacientes que recibieron opdivo con ipilimumab, se produjo hipotiroidismo o tiroiditis que condujo a hipotiroidismo en el 22% (89/407) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,1 meses (rango: 1 día a 10,1 meses). Aproximadamente el 73% de los pacientes con hipotiroidismo o tiroiditis recibieron levotiroxina. Se produjo la resolución en el 45% de los pacientes. Se produjo hipertiroidismo en el 8% (34/407) de los pacientes que recibieron opdivo con ipilimumab: la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 23 días (rango: 3 días

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



a 3,7 meses). Aproximadamente el 29% de los pacientes con hipertiroidismo recibieron metimazol, y el 24% recibieron carbimazol. Se produjo la resolución en el 94% de los pacientes. Diabetes mellitus tipo 1 opdivo puede causar diabetes mellitus tipo 1. Monitorear a los pacientes para detectar la aparición de hiperglucemia. Suspender opdivo en caso de hiperglucemia severa (grado 3) hasta alcanzar el control metabólico. Discontinuar opdivo en forma permanente en caso de hiperglucemia con riesgo de muerte (grado 4). En pacientes que recibieron opdivo como monoterapia, se produjo diabetes en el 0,9% (17/1994) de los pacientes, incluidos dos casos de cetoacidosis diabética. La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 4,4 meses (rango: 15 días a 22 meses). En pacientes que recibieron opdivo con ipilimumab, se produjo diabetes en el 1,5% (6/407) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,5 meses (rango: 1,3 a 4,4 meses). Opdivo con ipilimumab se suspendió en un paciente y se discontinuó permanentemente en un segundo paciente que desarrolló diabetes. Nefritis y disfunción renal mediadas por la respuesta inmune opdivo puede causar nefritis mediada por la respuesta inmune, definida como disfunción renal o aumento de creatinina ?grado 2, requisito de corticosteroides y ausencia de una etiología alternativa clara. Monitorear a los pacientes para detectar una elevación de la creatinina sérica antes y periódicamente durante el tratamiento. Administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona, seguido por la disminución gradual de los corticosteroides en caso de aumento de creatinina sérica potencialmente mortal (grado 4). Administrar corticosteroides en una dosis de 0,5 a 1 mg/kg/día de equivalentes de prednisona en caso de aumento de creatinina sérica moderado (grado 2) o severo (grado 3); si el cuadro empeora o no se produce una mejoría, aumentar la dosis de corticosteroides a 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona. Suspender opdivo en caso de aumento de creatinina sérica moderado (grado 2) o severo (grado 3). Discontinuar permanentemente opdivo en caso de aumento de creatinina sérica potencialmente mortal (grado 4). Opdivo como monoterapia en pacientes que recibieron opdivo como monoterapia, se produjo nefritis y disfunción renal mediadas por la respuesta inmune en el 1,2% (23/1994) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 4,6 meses (rango: 23 días a 12,3 meses). La nefritis y disfunción renal mediadas por la respuesta inmune condujeron a la discontinuación permanente de opdivo en el 0,3% y a la suspensión de opdivo en el 0,8% de los pacientes. Todos los pacientes recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 21 días (rango: 1 día a 15,4 meses). Se produjo la resolución completa en el 48% de los pacientes. Ningún paciente presentó recurrencia de nefritis o disfunción renal tras la reiniciación de opdivo. Opdivo con ipilimumab en pacientes que recibieron opdivo con ipilimumab, se produjo nefritis y disfunción renal mediadas por la respuesta inmune en el 2,2% (9/407) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,7 meses (rango: 9 días a 7,9 meses). La nefritis y disfunción renal mediadas por la respuesta inmune condujeron a la discontinuación permanente o a la suspensión de opdivo con ipilimumab en el 0,7% y el 0,5% de los pacientes, respectivamente. Aproximadamente el 67% de los pacientes recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 13,5 días (rango: 1 día a 1,1 meses). Se produjo la resolución completa en todos los pacientes. Dos pacientes reiniciaron opdivo con

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



ipilimumab, sin recurrencia de la nefritis o disfunción renal. Reacciones adversas dérmicas mediadas por la respuesta inmune opdivo puede causar erupción mediada por la respuesta inmune, incluido síndrome de stevens-johnson (sjs) y necrólisis epidérmica tóxica (ten), algunos casos con desenlace mortal. En caso de signos o síntomas de sjs o ten, suspender opdivo y remitir al paciente para recibir atención especializada para su evaluación y tratamiento. Si se confirma sjs o ten, discontinuar opdivo en forma permanente. En caso de erupción mediada por la respuesta inmune, administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona, seguido por la disminución gradual de los corticosteroides, en caso de erupción severa (grado 3) o potencialmente mortal (grado 4). Suspender opdivo en caso de erupción severa (grado 3) y discontinuar permanentemente opdivo en caso de erupción potencialmente mortal (grado 4). Opdivo como monoterapia en pacientes que recibieron opdivo como monoterapia, se produjo erupción mediada por la respuesta inmune en el 9% (171/1994) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,8 meses (rango: <1 día a 25,8 meses). La erupción mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente de opdivo en el 0,3% y a la suspensión de opdivo en el 0,8% de los pacientes. Aproximadamente el 16% de los pacientes con erupción recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 12 días (rango: 1 día a 8,9 meses), y el 85% recibieron corticosteroides tópicos. Se produjo la resolución completa en el 48% de los pacientes. Se produjo la recurrencia de la erupción en el 1,4% de los pacientes que reiniciaron opdivo tras la resolución de la erupción. Opdivo con ipilimumab en pacientes que recibieron opdivo con ipilimumab, se produjo erupción mediada por la respuesta inmune en el 22,6% (92/407) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 18 días (rango: 1 día a 9,7 meses). La erupción mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente o a la suspensión de opdivo con ipilimumab en el 0,5% y el 3,9% de los pacientes, respectivamente. Aproximadamente el 17% de los pacientes con erupción recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 14 días (rango: 2 días a 4,7 meses). Se produjo la resolución completa en el 47% de los pacientes. Aproximadamente el 6% de los pacientes que reiniciaron opdivo e ipilimumab tras la resolución presentaron recurrencia de la erupción. Encefalitis mediada por la respuesta inmune opdivo puede causar encefalitis mediada por la respuesta inmune, sin una etiología alternativa clara. La evaluación de pacientes con síntomas neurológicos puede incluir, entre otras cosas, consulta con un neurólogo, estudio por resonancia magnética del cerebro y punción lumbar. Suspender opdivo en pacientes con signos o síntomas neurológicos de inicio reciente moderados a severos, y evaluar para descartar causas infecciosas u otras causas de deterioro neurológico moderado a severo. Si se descartan otras etiologías, administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona para pacientes con encefalitis mediada por la respuesta inmune, seguido por la disminución gradual de los corticosteroides. Discontinuar permanentemente opdivo por encefalitis mediada por la respuesta. Opdivo como monoterapia en los pacientes que recibieron opdivo como monoterapia, se produjo encefalitis en el 0,2% (3/1994). Se produjo encefalitis límbica fatal en un paciente luego de 7,2 meses de exposición a pesar de la discontinuación de

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



opdivo y la administración de corticosteroides. En los otros dos pacientes, se produjo encefalitis post-trasplante de células madre hematopoyéticas (hsct, por sus siglas en inglés) alogénico. Opdivo con ipilimumab se produjo encefalitis en un paciente que recibió opdivo con ipilimumab (0,2%) luego de 1,7 meses de exposición. Otras reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune opdivo puede causar otras reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune clínicamente significativas. Pueden ocurrir reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune luego de la discontinuación de la terapia con opdivo. Para cualquier presunta reacción adversa mediada por la respuesta inmune, excluir otras causas. En función de la severidad de la reacción adversa, discontinuar permanentemente o suspender opdivo, administrar corticosteroides en altas dosis y, si corresponde, iniciar terapia de reemplazo hormonal. Tras la mejoría hasta alcanzar el grado 1 o menor, disminuir los corticosteroides gradualmente y continuar con dicha disminución durante al menos 1 mes. Considerar reiniciar opdivo luego de completar la disminución gradual de los corticosteroides, según la severidad del evento. En los ensayos clínicos de opdivo administrado como monoterapia o en combinación con ipilimumab, se produjeron las siguientes reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune, clínicamente significativas, algunas con resultado mortal, en menos del 1,0% de los pacientes que recibieron opdivo: miocarditis, rabdomiólisis, miositis, uveítis, iritis, pancreatitis, parálisis facial y del nervio abducens, desmielinización, polimialgia reumática, neuropatía autoinmune, síndrome de guillain-barré, hipopituitarismo, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, gastritis, duodenitis, sarcoidosis, linfadenitis necrotizante histiocítica (linfadenitis de kikuchi), disfunción motriz, vasculitis y síndrome miasténico. En el caso de que la uveítis ocurriera junto con otras reacciones adversas inmunomediadas, considere un síndrome tipo vogt-koyanagi-harada, que se ha observado en pacientes que reciben opdivo u opdivo en combinación con ipilimumab y pueden requerir tratamiento con esteroides sistémicos para reducir el riesgo de pérdida permanente de la visión. Reacciones a la infusión opdivo puede causar reacciones severas a la infusión, que se han reportado en menos del 1,0% de los pacientes en los ensayos clínicos. Discontinuar opdivo en pacientes con reacciones a la infusión severas o potencialmente mortales. Interrumpir o demorar la velocidad de infusión en pacientes con reacciones a la infusión leves o moderadas. Opdivo como monoterapia en los pacientes que recibieron opdivo como monoterapia, se produjeron reacciones relacionadas con la infusión en el 6,4% (127/1994) de los pacientes. Opdivo con ipilimumab en los pacientes que recibieron opdivo con ipilimumab, se produjeron reacciones relacionadas con la infusión en el 2,5% (10/407) de los pacientes. Complicaciones del hsct alogénico tras opdivo se produjeron complicaciones, incluidos eventos fatales, en pacientes que recibieron hsct alogénico tras recibir opdivo. Se evaluaron los resultados en 17 pacientes de los ensayos checkmate-205 y checkmate-039 que fueron sometidos a hsct alogénico tras discontinuar opdivo (15 con condicionamiento de intensidad reducida y 2 con acondicionamiento mieloablatoivo). La mediana de la edad al momento del hsct fue de 33 (rango: 18 a 56), y se había administrado una mediana de 9 dosis de opdivo (rango: 4 a 16). Seis de 17 pacientes (35%) murieron a raíz de complicaciones del hsct alogénico después de recibir opdivo. Cinco muertes se produjeron en el contexto de enfermedad de injerto versus huésped (gvhd) severa o refractaria. Se reportó gvhd aguda de grado 3 o

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



mayor en 5/17 pacientes (29%). Se reportó gvhd hiperaguda, definida como gvhd ocurrida dentro de los 14 días luego de la infusión de células madre, en 2 pacientes (20%). Se reportó síndrome febril que requirió esteroides, sin una causa infecciosa identificada, en seis pacientes (35%) dentro de las primeras 6 semanas post-trasplante, con cinco pacientes que respondieron a los esteroides. Se reportaron dos casos de encefalitis: un caso de encefalitis linfocítica de grado 3 sin una causa infecciosa identificada, que se produjo y se resolvió con esteroides, y un caso de encefalitis presuntamente de origen viral de grado 3 que se resolvió con tratamiento antiviral. Se produjo enfermedad veno-oclusiva (vod) hepática en un paciente, quien recibió hsct alogénico con condicionamiento de intensidad reducida, y murió por gvhd y falla multi-orgánica. Otros casos de vod hepática tras el hsct alogénico con condicionamiento de intensidad reducida también se han reportado en pacientes con linfoma que recibieron un anticuerpo bloqueador del receptor de pd-1 antes del trasplante. También se han reportado casos de gvhd hiperaguda fatal. Estas complicaciones podrían ocurrir, a pesar de la terapia interviniente, entre el bloqueo de pd-1 y el hsct alogénico. Seguir a los pacientes de cerca para obtener evidencia temprana de complicaciones relacionadas con el trasplante, tales como gvhd hiperaguda, gvhd aguda severa (grado 3 a 4), síndrome febril que requiere esteroides, vod hepática, y otras reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune, e intervenir prontamente. Toxicidad embriofetal sobre la base de su mecanismo de acción y los datos de estudios en animales, opdivo puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. En los estudios de reproducción en animales, la administración de nivolumab a monos cynomolgus desde el comienzo de la organogénesis hasta el parto dio como resultado un aumento de los abortos y las muertes prematuras de la cría. Advertir a las mujeres embarazadas sobre el potencial riesgo para el feto. Aconsejar a las mujeres en edad fértil que usen un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento con un régimen que contiene opdivo y durante al menos 5 meses después de la última dosis de opdivo. Uso en poblaciones específicas embarazo resumen del riesgo sobre la base de su mecanismo de acción y los datos de estudios realizados en animales, opdivo puede causar daño fetal cuando es administrado a una mujer embarazada. En los estudios de reproducción animal, la administración de nivolumab a monos cynomolgus desde el inicio de la organogénesis hasta el parto dio como resultado un aumento de los abortos y las muertes prematuras de la cría. Se sabe que la igaG4 humana atraviesa la barrera placentaria, y el nivolumab es una inmunoglobulina g4 (igaG4); por lo tanto, nivolumab tiene el potencial de ser transmitido de la madre al feto en desarrollo. Los efectos de opdivo probablemente sean mayores durante el segundo y el tercer trimestre del embarazo. No se dispone de datos en humanos que informen sobre el riesgo asociado con el fármaco. Advertir a las mujeres en edad fértil sobre el riesgo potencial para el feto. Se desconoce el riesgo de referencia de defectos graves del nacimiento y aborto espontáneo para la población indicada; sin embargo, el riesgo de referencia en la población general de ee.uu. De defectos graves del nacimiento es del 2% a 4% y de aborto espontáneo es del 15% a 20% de los embarazos clínicamente reconocidos. Datos en animales una función central de la vía pd-1/pd-l1 es preservar el embarazo, manteniendo la tolerancia inmune materna al feto. Se ha demostrado en modelos murinos de embarazo que el bloqueo de la señalización de pd-l1 altera la tolerancia

Acta No. 09 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



al feto y aumenta los casos de pérdida del feto. Los efectos de nivolumab sobre el desarrollo prenatal y postnatal fueron evaluados en monos que recibieron nivolumab dos veces por semana desde el inicio de la organogénesis hasta el parto, a niveles de exposición entre 9 y 42 veces mayores que aquellos observados con la dosis clínica de 3 mg/kg de nivolumab (sobre la base del auc). La administración de nivolumab dio como resultado un aumento no relacionado con la dosis de los abortos espontáneos y un aumento de las muertes neonatales. Sobre la base de su mecanismo de acción, la exposición fetal a nivolumab puede aumentar el riesgo de desarrollar trastornos mediados por la respuesta inmune o de alterar la respuesta inmune normal, y se han informado trastornos mediados por la respuesta inmune en ratones pd-1 knockout. En las crías sobrevivientes de monos cynomolgus tratados con nivolumab (18 de 32, en comparación con 11 de 16 crías expuestas al vehículo), no hubo malformaciones evidentes ni efectos sobre los parámetros de neuroconducta, inmunológicos o de patología clínica durante el período postnatal de 6 meses. Mujeres en período de lactancia resumen del riesgo se desconoce si opdivo está presente en la leche humana. Dado que muchos fármacos, incluidos los anticuerpos, se excretan en la leche humana y debido al potencial de reacciones adversas serias en los lactantes a raíz de opdivo, se debe advertir a las mujeres que discontinúen la lactancia durante el tratamiento con opdivo. Hombres y mujeres en edad fértil anticoncepción en función de su mecanismo de acción, opdivo puede causar daño fetal cuando es administrado a una mujer embarazada [véase uso en poblaciones específicas (8.1)]. Indicar a las mujeres en edad fértil que deben usar un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento con opdivo y durante al menos 5 meses luego de la última dosis de opdivo. Uso pediátrico no se ha establecido la seguridad y la efectividad de opdivo en pacientes pediátricos de menos de 18 años de edad. Uso geriátrico de los 1359 pacientes randomizados para recibir opdivo como monoterapia en los ensayos checkmate-017, checkmate-057, checkmate-066, checkmate-025, y checkmate-067, 39% tenía 65 años de edad o más, y el 9% tenía 75 años o más. No se reportaron diferencias generales en la seguridad ni la efectividad entre pacientes geriátricos y pacientes más jóvenes. En el estudio checkmate-238 (tratamiento adyuvante del melanoma), el 26% de los pacientes tenían 65 años de edad o más, y el 3% tenían 75 años de edad o más. No se informaron diferencias generales en la seguridad o la efectividad entre pacientes geriátricos y pacientes más jóvenes. Los ensayos checkmate-037, checkmate-205, checkmate-039 y checkmate-141 no incluyeron suficiente cantidad de pacientes de 65 años de edad o más para determinar si responden de manera diferente a los pacientes más jóvenes. De los 314 pacientes randomizados para recibir opdivo administrado con ipilimumab en el checkmate-067, el 41% tenía 65 años de edad o más, y el 11% tenía 75 años de edad o más. No se reportaron diferencias generales en la seguridad ni la efectividad entre pacientes geriátricos y pacientes más jóvenes

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

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas

Nuevas indicaciones

Cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas

OPDIVO® está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) que muestra progresión durante o después de la quimioterapia basada en platino. Previo a recibir OPDIVO® los pacientes con mutaciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber presentado progresión de la enfermedad con una terapia aprobada para estas mutaciones.

Melanoma irresecable o metastásico

OPDIVO® como monoterapia o en combinación con ipilimumab está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma avanzado (irresecable o metastásico) en adultos.

Tratamiento adyuvante del melanoma

OPDIVO® está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma estadio IIIB/IIIC y IV con alto riesgo de recurrencia, que han sido sometidos a resección completa.

Carcinoma avanzado de células renales

OPDIVO® está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de células renales (RCC, por sus siglas en inglés) que han recibido terapia anti-angiogénica previa.

OPDIVO® en combinación con ipilimumab, está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de células renales (RCC, por sus siglas en inglés) con riesgo intermedio o alto que no han recibido tratamiento previo.

Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (SCCHN)

OPDIVO® está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (SCCHN, por sus siglas en inglés) recurrente o metastásico que han sufrido progresión de la enfermedad durante o luego de una terapia basada en platino.

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico o recurrente

OPDIVO® en combinación con ipilimumab y 2 ciclos de quimioterapia con doblete de platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) metastásico o recurrente, sin aberraciones tumorales genómicas EGFR o ALK

Carcinoma avanzado de Células Renales

OPDIVO® (nivolumab), en combinación con cabozantinib, está indicado para el tratamiento en primera línea de pacientes con carcinoma de células renales avanzado (RCC, por sus siglas en inglés).

Nueva dosificación:

Dosis recomendada de OPDIVO para el tratamiento en primera línea del cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico o recurrente:

OPDIVO 360 mg administrado como infusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas, ipilimumab 1 mg/kg administrado como infusión intravenosa durante 30 minutos cada 6 semanas y quimioterapia con doblete de platino según histología cada 3 semanas durante 2 ciclos. OPDIVO en combinación con ipilimumab se administra hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o hasta 2 años en pacientes sin progresión de la enfermedad.

Dosis recomendada de OPDIVO® para el tratamiento del carcinoma avanzado de células renales

240 mg de nivolumab administrados como infusión intravenosa durante 30 minutos cada 2 semanas en combinación con cabozantinib 40 mg por vía oral una vez por día alejado de las comidas. Nivolumab se administra hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o hasta un máximo de 2 años. Cabozantinib se administra hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Nuevas precauciones y advertencias:

Neumonitis mediada por la respuesta inmune:

OPDIVO puede causar neumonitis mediada por la respuesta inmune, que se define por requerir el uso de corticosteroides sin una etiología alternativa clara. Se han informado casos mortales. Monitorear a los pacientes en busca de signos y síntomas de neumonitis a través de imágenes radiográficas. Administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona para los casos de neumonitis moderada (Grado

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



2) o más severa (Grado 3-4), seguido por la reducción gradual de los corticosteroides. Discontinuar OPDIVO en forma permanente en caso de neumonitis severa (Grado 3) o potencialmente mortal (Grado 4), y suspender OPDIVO hasta la resolución en caso de neumonitis moderada (Grado 2).

OPDIVO como monoterapia:

En pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, se produjo neumonitis mediada por la respuesta inmune en el 3,1% (61/1994) de los pacientes. La mediana del tiempo hasta el inicio de la neumonitis mediada por la respuesta inmune fue de 3,5 meses (rango: 1 día a 22,3 meses). La neumonitis mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO en el 1,1%, y a la suspensión de OPDIVO en el 1,3% de los pacientes. Aproximadamente el 89% de los pacientes con neumonitis recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 26 días (rango: 1 día a 6 meses). Se produjo la resolución completa de los síntomas luego de la disminución gradual de los corticosteroides en el 67% de los pacientes. Aproximadamente el 8% de los pacientes tuvieron recurrencia de la neumonitis tras la reiniciación de OPDIVO.

OPDIVO con ipilimumab:

En pacientes que recibieron OPDIVO con ipilimumab, se produjo neumonitis mediada por la respuesta inmune en el 6% (25/407) de los pacientes. La mediana del tiempo hasta el inicio de la neumonitis mediada por la respuesta inmune fue de 1,6 meses (rango: 24 días a 10,1 meses). La neumonitis mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente o a la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 2,2% y 3,7% de los pacientes, respectivamente. Aproximadamente el 84% de los pacientes con neumonitis recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 30 días (rango: 5 días a 11,8 meses). Se produjo la resolución completa en el 68% de los pacientes. Aproximadamente el 13% de los pacientes tuvieron recurrencia de la neumonitis tras la reiniciación de OPDIVO con ipilimumab.

Colitis mediada por la respuesta inmune:

OPDIVO puede causar colitis mediada por la respuesta inmune, definida por la necesidad de usar corticosteroides sin una etiología alternativa clara. Monitorear a los pacientes en busca de signos y síntomas de colitis. Administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona, seguido por la reducción gradual de los corticosteroides en caso de colitis severa (Grado 3) o con potencialmente mortal (Grado 4). Administrar corticosteroides en una dosis de 0,5 a 1 mg/kg/día de equivalentes de prednisona, seguido por la disminución gradual de los corticosteroides en caso de colitis moderada (Grado 2) de más de 5 días de duración; si se produce un empeoramiento o no

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



se registra mejoría a pesar de haber iniciado los corticosteroides, aumentar la dosis a 1 - 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona. Suspender OPDIVO por colitis moderada o severa (Grado 2 o 3). Discontinuar permanentemente OPDIVO en caso de colitis potencialmente mortal (Grado 4) o colitis recurrente tras reiniciar OPDIVO.

Cuando se administra en combinación con ipilimumab, suspender OPDIVO e ipilimumab por colitis moderada (Grado 2). Discontinuar permanentemente OPDIVO e ipilimumab en caso de colitis severa o potencialmente mortal (Grado 3 o 4), o por colitis recurrente.

OPDIVO como monoterapia:

En pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, se produjo colitis mediada por la respuesta inmune en el 2,9% (58/1994) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 5,3 meses (rango: 2 días a 20,9 meses). La colitis mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO en el 0,7% y a la suspensión de OPDIVO en el 1% de los pacientes. Aproximadamente el 91% de los pacientes con colitis recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 23 días (rango: 1 día a 9,3 meses). Cuatro pacientes requirieron la adición de infliximab a los corticosteroides en altas dosis. Se produjo la resolución completa en el 74% de los pacientes. Aproximadamente el 16% de los pacientes tuvieron recurrencia de colitis tras la reiniciación de OPDIVO.

OPDIVO con ipilimumab:

En pacientes que recibieron OPDIVO con ipilimumab, se produjo colitis mediada por la respuesta inmune en el 26% (107/407) de los pacientes, incluidos tres casos mortales. La mediana del tiempo hasta el inicio de la colitis mediada por la respuesta inmune fue de 1,6 meses (rango: 3 días a 15,2 meses). La colitis mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente o a la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 16% y 7% de los pacientes, respectivamente. Aproximadamente el 96% de los pacientes con colitis recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 1,1 meses (rango: 1 día a 12 meses). Aproximadamente el 23% de los pacientes requirieron la adición de infliximab a los corticosteroides en altas dosis. Se produjo la resolución completa en el 75% de los pacientes. Aproximadamente el 28% de los pacientes tuvieron recurrencia de la colitis tras la reiniciación de OPDIVO con ipilimumab.

Hepatitis mediada por la respuesta inmune:

OPDIVO puede causar hepatitis mediada por la respuesta inmune, definida por la necesidad de usar corticosteroides sin una etiología alternativa clara. Monitorear a los pacientes por anomalías en las pruebas hepáticas antes del tratamiento y periódicamente durante el tratamiento. Administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



mg/kg/día de equivalentes de prednisona, seguido por la disminución gradual de los corticosteroides, en caso de elevación de transaminasas severa (Grado 3) o potencialmente mortal (Grado 4), con o sin elevación concomitante de la bilirrubina total. Administrar corticosteroides en unadosis de 0,5 a 1 mg/kg/día de equivalentes de prednisona en caso de elevación de transaminasas moderada (Grado 2). Suspender OPDIVO en caso de hepatitis mediada por la respuesta inmune moderada (Grado 2) y discontinuar permanentemente OPDIVO en casos severos (Grado 3) o con riesgo de muerte (Grado 4).

OPDIVO como monoterapia:

En pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, se produjo hepatitis mediada por la respuesta inmune en el 1,8% (35/1994) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 3,3 meses (rango: 6 días a 9 meses). La hepatitis mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO en el 0,7% y a la suspensión de OPDIVO en el 1% de los pacientes. Todos los pacientes con hepatitis recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona) durante una mediana de 23 días (rango: 1 día a 2 meses). Dos pacientes requirieron la adición de ácido micofenólico a los corticosteroides en altas dosis. Se produjo la resolución completa en el 74% de los pacientes. Aproximadamente el 29% de los pacientes tuvieron recurrencia de la hepatitis tras la reiniciación de OPDIVO.

OPDIVO con ipilimumab:

En pacientes que recibieron OPDIVO con ipilimumab, se produjo hepatitis mediada por la respuesta inmune en el 13% (51/407) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,1 meses (rango: 15 días a 11 meses). La hepatitis mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente o a la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 6% y el 5% de los pacientes, respectivamente. Aproximadamente el 92% de los pacientes con hepatitis recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 1,1 meses (rango: 1 día a 13,2 meses). Se produjo la resolución completa en el 75% de los pacientes. Aproximadamente el 11% de los pacientes tuvieron recurrencia de la hepatitis tras la reiniciación de OPDIVO con ipilimumab.

Endocrinopatías mediadas por la respuesta inmune:

Hipofisitis:

OPDIVO puede causar hipofisitis mediada por la respuesta inmune. Monitorear a los pacientes en busca de signos y síntomas de hipofisitis. Administrar terapia de reemplazo hormonal, según esté clínicamente indicado, y corticosteroides en una dosis de 1 mg/kg/día de equivalentes de prednisona, seguido por la disminución gradual de los corticosteroides, en caso de hipofisitis moderada (Grado 2) o mayor. Suspender OPDIVO por hipofisitis

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



moderada (Grado 2) o severa (Grado 3). Discontinuar permanentemente OPDIVO por hipofisitis potencialmente mortal (Grado 4).

En pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, se produjo hipofisitis en el 0,6% (12/1994) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 4,9 meses (rango: 1,4 a 11 meses). La hipofisitis condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO en el 0,1% y a la suspensión de OPDIVO en el 0,2% de los pacientes. Aproximadamente el 67% de los pacientes con hipofisitis recibieron terapia de reemplazo hormonal, y el 33% recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 14 días (rango: 5 a 26 días).

En pacientes que recibieron OPDIVO con ipilimumab, se produjo hipofisitis en el 9% (36/407) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,7 meses (rango: 27 días a 5,5 meses). La hipofisitis condujo a la discontinuación permanente o a la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 1,0% y el 3,9% de los pacientes, respectivamente. Aproximadamente el 75% de los pacientes con hipofisitis recibieron terapia de reemplazo hormonal, y el 56% recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 19 días (rango: 1 día a 2,0 meses).

Insuficiencia adrenal:

OPDIVO puede causar insuficiencia adrenal mediada por la respuesta inmune. Monitorear a los pacientes en busca de signos y síntomas de insuficiencia adrenal. Administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona, seguido por la disminución gradual de los corticosteroides, en caso de insuficiencia adrenal severa (Grado 3) o potencialmente mortal (Grado 4). Suspender OPDIVO en caso de insuficiencia adrenal moderada (Grado 2), y discontinuar permanentemente OPDIVO en caso de insuficiencia adrenal severa (Grado 3) o potencialmente mortal (Grado 4).

En pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, se produjo insuficiencia adrenal en el 1% (20/1994) de los pacientes, y la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 4,3 meses (rango: 15 días a 21 meses). La insuficiencia adrenal condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO en el 0,1% y a la suspensión de OPDIVO en el 0,5% de los pacientes.

Aproximadamente el 85% de los pacientes con insuficiencia adrenal recibieron terapia de reemplazo hormonal, y el 25% recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 11 días (rango: 1 día a 1 mes).

En pacientes que recibieron OPDIVO con ipilimumab, se produjo insuficiencia adrenal en el 5% (21/407) de los pacientes, y la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 3,0 meses

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



(rango: 21 días a 9,4 meses). La insuficiencia adrenal condujo a la discontinuación permanente o a la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 0,5% y el 1,7% de los pacientes, respectivamente. Aproximadamente el 57% de los pacientes con insuficiencia adrenal recibieron terapia de reemplazo hormonal, y el 33% recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 9 días (rango: 1 día a 2,7 meses).

Hipotiroidismo e hipertiroidismo:

OPDIVO puede causar trastornos tiroideos autoinmunes. Monitorear la función tiroidea antes y periódicamente durante el tratamiento con OPDIVO. Administrar terapia de reemplazo hormonal en caso de hipotiroidismo. Iniciar tratamiento médico para el control del hipertiroidismo. No hay ajustes de dosis recomendados de OPDIVO para hipotiroidismo o hipertiroidismo.

En pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, se produjo hipotiroidismo o tiroiditis que condujo a hipotiroidismo en el 9% (171/1994) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,9 meses (rango: 1 día a 16,6 meses).

Aproximadamente el 79% de los pacientes con hipotiroidismo recibieron levotiroxina, y el 4% también requirieron corticosteroides. Se produjo la resolución en el 35% de los pacientes. Se produjo hipertiroidismo en el 2,7% (54/1994) de los pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 1,5 meses (rango: 1 día a 14,2 meses). Aproximadamente el 26% de los pacientes con hipertiroidismo recibieron metimazol, el 9% recibieron carbimazol, el 4% recibieron propiltiouracilo, y el 9% recibieron corticosteroides. Se produjo la resolución en el 76% de los pacientes.

En pacientes que recibieron OPDIVO con ipilimumab, se produjo hipotiroidismo o tiroiditis que condujo a hipotiroidismo en el 22% (89/407) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,1 meses (rango: 1 día a 10,1 meses). Aproximadamente el 73% de los pacientes con hipotiroidismo o tiroiditis recibieron levotiroxina. Se produjo la resolución en el 45% de los pacientes.

Se produjo hipertiroidismo en el 8% (34/407) de los pacientes que recibieron OPDIVO con ipilimumab; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 23 días (rango: 3 días a 3,7 meses). Aproximadamente el 29% de los pacientes con hipertiroidismo recibieron metimazol, y el 24% recibieron carbimazol. Se produjo la resolución en el 94% de los pacientes.

Diabetes mellitus tipo 1:

OPDIVO puede causar diabetes mellitus tipo 1. Monitorear a los pacientes para detectar la aparición de hiperglucemia. Suspender OPDIVO en caso de hiperglucemia severa (Grado

Acta No. 09 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



3) hasta alcanzar el control metabólico. Discontinuar OPDIVO en forma permanente en caso de hiperglucemia con riesgo de muerte (Grado 4).

En pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, se produjo diabetes en el 0,9% (17/1994) de los pacientes, incluidos dos casos de cetoacidosis diabética. La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 4,4 meses (rango: 15 días a 22 meses). En pacientes que recibieron OPDIVO con ipilimumab, se produjo diabetes en el 1,5% (6/407) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,5 meses (rango: 1,3 a 4,4 meses). OPDIVO con ipilimumab se suspendió en un paciente y se discontinuó permanentemente en un segundo paciente que desarrolló diabetes.

Nefritis y disfunción renal mediadas por la respuesta inmune:

OPDIVO puede causar nefritis mediada por la respuesta inmune, definida como disfunción renal o aumento de creatinina $\geq$ Grado 2, requisito de corticosteroides y ausencia de una etiología alternativa clara. Monitorear a los pacientes para detectar una elevación de la creatinina sérica antes y periódicamente durante el tratamiento. Administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona, seguido por la disminución gradual de los corticosteroides en caso de aumento de creatinina sérica potencialmente mortal (Grado 4). Administrar corticosteroides en una dosis de 0,5 a 1 mg/kg/día de equivalentes de prednisona en caso de aumento de creatinina sérica moderado (Grado 2) o severo (Grado 3); si el cuadro empeora o no se produce una mejoría, aumentar la dosis de corticosteroides a 1 - 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona.

Suspender OPDIVO en caso de aumento de creatinina sérica moderado (Grado 2) o severo (Grado 3). Discontinuar permanentemente OPDIVO en caso de aumento de creatinina sérica potencialmente mortal (Grado 4).

OPDIVO como monoterapia:

En pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, se produjo nefritis y disfunción renal mediadas por la respuesta inmune en el 1,2% (23/1994) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 4,6 meses (rango: 23 días a 12,3 meses). La nefritis y disfunción renal mediadas por la respuesta inmune condujeron a la discontinuación permanente de OPDIVO en el 0,3% y a la suspensión de OPDIVO en el 0,8% de los pacientes. Todos los pacientes recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 21 días (rango: 1 día a 15,4 meses). Se produjo la resolución completa en el 48% de los pacientes. Ningún paciente presentó recurrencia de nefritis o disfunción renal tras la reiniciación de OPDIVO.

OPDIVO con ipilimumab:

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En pacientes que recibieron OPDIVO con ipilimumab, se produjo nefritis y disfunción renal mediadas por la respuesta inmune en el 2,2% (9/407) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,7 meses (rango: 9 días a 7,9 meses). La nefritis y disfunción renal mediadas por la respuesta inmune condujeron a la discontinuación permanente o a la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 0,7% y el 0,5% de los pacientes, respectivamente. Aproximadamente el 67% de los pacientes recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 13,5 días (rango: 1 día a 1,1 meses). Se produjo la resolución completa en todos los pacientes. Dos pacientes reiniciaron OPDIVO con ipilimumab, sin recurrencia de la nefritis o disfunción renal.

Reacciones adversas dérmicas mediadas por la respuesta inmune:

OPDIVO puede causar erupción mediada por la respuesta inmune, incluido síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y necrólisis epidérmica tóxica (TEN), algunos casos con desenlace mortal. En caso de signos o síntomas de SJS o TEN, suspender OPDIVO y remitir al paciente para recibir atención especializada para su evaluación y tratamiento. Si se confirma SJS o TEN, discontinuar OPDIVO en forma permanente.

En caso de erupción mediada por la respuesta inmune, administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona, seguido por la disminución gradual de los corticosteroides, en caso de erupción severa (Grado 3) o potencialmente mortal (Grado 4). Suspender OPDIVO en caso de erupción severa (Grado 3) y discontinuar permanentemente OPDIVO en caso de erupción potencialmente mortal (Grado 4).

OPDIVO como monoterapia:

En pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, se produjo erupción mediada por la respuesta inmune en el 9% (171/1994) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,8 meses (rango: <1 día a 25,8 meses). La erupción mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO en el 0,3% y a la suspensión de OPDIVO en el 0,8% de los pacientes. Aproximadamente el 16% de los pacientes con erupción recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 12 días (rango: 1 día a 8,9 meses), y el 85% recibieron corticosteroides tópicos. Se produjo la resolución completa en el 48% de los pacientes. Se produjo la recurrencia de la erupción en el 1,4% de los pacientes que reiniciaron OPDIVO tras la resolución de la erupción.

OPDIVO con ipilimumab:

En pacientes que recibieron OPDIVO con ipilimumab, se produjo erupción mediada por la respuesta inmune en el 22,6% (92/407) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 18 días (rango: 1 día a 9,7 meses). La erupción mediada por la respuesta

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



inmune condujo a la discontinuación permanente o a la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 0,5% y el 3,9% de los pacientes, respectivamente.

Aproximadamente el 17% de los pacientes con erupción recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 14 días (rango: 2 días a 4,7 meses). Se produjo la resolución completa en el 47% de los pacientes. Aproximadamente el 6% de los pacientes que reiniciaron OPDIVO e ipilimumab tras la resolución presentaron recurrencia de la erupción.

Encefalitis mediada por la respuesta inmune:

OPDIVO puede causar encefalitis mediada por la respuesta inmune, sin una etiología alternativa clara. La evaluación de pacientes con síntomas neurológicos puede incluir, entre otras cosas, consulta con un neurólogo, estudio por resonancia magnética del cerebro y punción lumbar. Suspender OPDIVO en pacientes con signos o síntomas neurológicos de inicio reciente moderados a severos, y evaluar para descartar causas infecciosas u otras causas de deterioro neurológico moderado a severo. Si se descartan otras etiologías, administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona para pacientes con encefalitis mediada por la respuesta inmune, seguido por la disminución gradual de los corticosteroides. Discontinuar permanentemente OPDIVO por encefalitis mediada por la respuesta inmune.

OPDIVO como monoterapia:

En los pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, se produjo encefalitis en el 0,2% (3/1994). Se produjo encefalitis límbica fatal en un paciente luego de 7,2 meses de exposición a pesar de la discontinuación de OPDIVO y la administración de corticosteroides. En los otros dos pacientes, se produjo encefalitis post-trasplante de células madre hematopoyéticas (HSCT por sus siglas en inglés) alogénico.

OPDIVO con ipilimumab:

Se produjo encefalitis en un paciente que recibió OPDIVO con ipilimumab (0,2%) luego de 1,7 meses de exposición.

Otras reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune:

OPDIVO puede causar otras reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune clínicamente significativas. Pueden ocurrir reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune luego de la discontinuación de la terapia con OPDIVO. Para cualquier presunta reacción adversa mediada por la respuesta inmune, excluir otras causas. En función de la severidad de la reacción adversa, discontinuar permanentemente o suspender OPDIVO, administrar corticosteroides en altas dosis y, si corresponde, iniciar terapia de reemplazo

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



hormonal. Tras la mejoría hasta alcanzar el Grado 1 o menor, disminuir los corticosteroides gradualmente y continuar con dicha disminución durante al menos 1 mes. Considerar reiniciar OPDIVO luego de completar la disminución gradual de los corticosteroides, según la severidad del evento.

En los ensayos clínicos de OPDIVO administrado como monoterapia o en combinación con ipilimumab, se produjeron las siguientes reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune, clínicamente significativas en menos del 1,0% de los pacientes que recibieron OPDIVO: uveítis, iritis, pancreatitis, parálisis facial y del nervio abducens, desmielinización, polimialgia reumática, neuropatía autoinmune, síndrome de Guillain-Barré, hipopituitarismo, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, gastritis, duodenitis, sarcoidosis, linfadenitis necrotizante histiocítica (linfadenitis de Kikuchi), miositis, miocarditis, rhabdomiólisis, disfunción motriz, vasculitis y síndrome miasténico.

Reacciones a la infusión:

OPDIVO puede causar reacciones severas a la infusión, que se han reportado en menos del 1,0% de los pacientes en los ensayos clínicos. Discontinuar OPDIVO en pacientes con reacciones a la infusión severas o potencialmente mortales. Interrumpir o demorar la velocidad de infusión en pacientes con reacciones a la infusión leves o moderadas.

OPDIVO como monoterapia:

En los pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, se produjeron reacciones relacionadas con la infusión en el 6,4% (127/1994) de los pacientes.

OPDIVO con ipilimumab:

En los pacientes que recibieron OPDIVO con ipilimumab, se produjeron reacciones relacionadas con la infusión en el 2,5% (10/407) de los pacientes.

Complicaciones del HSCT alogénico tras OPDIVO:

Se produjeron complicaciones, incluidos eventos fatales, en pacientes que recibieron HSCT alogénico tras recibir OPDIVO. Se evaluaron los resultados en 17 pacientes de los Ensayos 8 y 9 que fueron sometidos a HSCT alogénico tras discontinuar OPDIVO (15 con condicionamiento de intensidad reducida y 2 con acondicionamiento mieloablativo). La mediana de la edad al momento del HSCT fue de 33 (rango: 18 a 56), y se había administrado una mediana de 9 dosis de OPDIVO (rango: 4 a 16). Seis de 17 pacientes (35%) murieron a raíz de complicaciones del HSCT alogénico después de recibir OPDIVO. Cinco muertes se produjeron en el contexto de enfermedad de injerto versus huésped (GVHD) severa o refractaria. Se reportó GVHD aguda de Grado 3 o mayor en 5/17 pacientes (29%). Se reportó GVHD hiperaguda, definida como GVHD ocurrida dentro de

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



los 14 días luego de la infusión de células madre, en 2 pacientes (20%). Se reportó síndrome febril que requirió esteroides, sin una causa infecciosa identificada, en seis pacientes (35%) dentro de las primeras 6 semanas post-trasplante, con cinco pacientes que respondieron a los esteroides. Se reportaron dos casos de encefalitis: un caso de encefalitis linfocítica de Grado 3 sin una causa infecciosa identificada, que se produjo y se resolvió con esteroides, y un caso de encefalitis presuntamente de origen viral de Grado 3 que se resolvió con tratamiento antiviral. Se produjo enfermedad veno-oclusiva (VOD) hepática en un paciente, quien recibió HSCT alogénico con condicionamiento de intensidad reducida, y murió por GVHD y falla multi-orgánica.

Otros casos de VOD hepática tras el HSCT alogénico con condicionamiento de intensidad reducida también se han reportado en pacientes con linfoma que recibieron un anticuerpo bloqueador del receptor de PD1 antes del trasplante. También se han reportado casos de GVHD hiperaguda fatal. Estas complicaciones podrían ocurrir, a pesar de la terapia interviniente, entre el bloqueo de PD-1 y el HSCT alogénico.

Seguir a los pacientes de cerca para obtener evidencia temprana de complicaciones relacionadas con el trasplante, tales como GVHD hiperaguda, GVHD aguda severa (Grado 3 a 4), síndrome febril que requiere esteroides, VOD hepática, y otras reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune, e intervenir prontamente.

Toxicidad embriofetal:

Sobre la base de su mecanismo de acción y los datos de estudios en animales, OPDIVO puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. En los estudios de reproducción en animales, la administración de nivolumab a monos cynomolgus desde el comienzo de la organogénesis hasta el parto dio como resultado un aumento de los abortos y las muertes prematuras de la cría. Advertir a las mujeres embarazadas sobre el potencial riesgo para el feto. Aconsejar a las mujeres en edad fértil que usen un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento con un régimen que contiene OPDIVO y durante al menos 5 meses después de la última dosis de OPDIVO.

La incidencia y la gravedad de la neumonitis mediada por la respuesta inmune en pacientes con NSCLC metastásico o recurrente tratados con nivolumab 360 mg cada 3 semanas en combinación con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas y 2 ciclos de quimioterapia con doblete de platino fueron comparables con el tratamiento con nivolumab en combinación con ipilimumab.

OPDIVO en combinación con cabozantinib puede causar toxicidad hepática con frecuencias más altas de elevaciones de ALT y AST Grado 3 y 4 en comparación con OPDIVO solo. Monitorear las enzimas hepáticas antes de iniciar el tratamiento y periódicamente durante éste. Se debe considerar un monitoreo más frecuente de las enzimas hepáticas que cuando se administran los medicamentos como agentes únicos. Cuando se presenta la elevación

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



de las enzimas hepáticas, interrumpir OPDIVO y cabozantinib, y considerar la administración de corticosteroides.

Con la combinación de OPDIVO y cabozantinib, se observó un aumento de ALT o AST de Grados 3 y 4 en el 11% de los pacientes. Se reportó incremento de ALT o AST > 3 veces el ULN (Grado ≥ 2) en 83 pacientes, de los cuales 23 (28%) recibieron corticosteroides sistémicos; la elevación de los niveles de ALT o AST se redujo a Grados 0-1 en 74 pacientes (89%). Entre los 44 pacientes con un aumento de ALT o AST de Grado ≥ 2 que volvieron a recibir OPDIVO ($n = 11$) o cabozantinib ($n = 9$) administrados como agente único o ambos fármacos ($n = 24$), se observó recurrencia del aumento de ALT o AST Grado ≥ 2 en 2 pacientes que recibieron OPDIVO, 2 pacientes que recibieron cabozantinib, y 7 pacientes que recibieron OPDIVO y cabozantinib.

Se produjo insuficiencia suprarrenal en el 4.7% (15/320) de los pacientes con RCC que recibieron OPDIVO con cabozantinib, incluidas reacciones adversas Grado 3 (2.2%) y Grado 2 (1.9%). La insuficiencia suprarrenal condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO y cabozantinib en el 0.9% y a la suspensión de OPDIVO y cabozantinib en el 2.8% de los pacientes con RCC.

Aproximadamente el 80% (12/15) de los pacientes con insuficiencia suprarrenal recibieron terapia de reemplazo hormonal, incluidos corticosteroides sistémicos. La insuficiencia suprarrenal se resolvió en el 27% ($n = 4$) de los 15 pacientes. De los 9 pacientes en los que se suspendió OPDIVO con cabozantinib por insuficiencia suprarrenal, 6 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas; de estos, todos ($n = 6$) recibieron terapia de reemplazo hormonal y 2 tuvieron recurrencia de la insuficiencia suprarrenal.

Nuevas reacciones adversas:

Las reacciones adversas serias más frecuentes que se presentaron en los pacientes fueron neumonía, diarrea, neutropenia febril, anemia, lesión renal aguda, dolor musculoesquelético, disnea, neumonitis, e insuficiencia respiratoria. Se produjeron reacciones adversas mortales que incluyeron toxicidad hepática, insuficiencia renal aguda, septicemia, neumonitis, diarrea con hipopotasemia, y hemoptisis masiva en el contexto de trombocitopenia. Las reacciones adversas más comunes que llevaron a la discontinuación de la terapia fueron fatiga, dolor musculoesquelético, náuseas, diarrea, erupción cutánea, disminución del apetito, constipación y prurito.

Las reacciones adversas más comunes notificadas en los pacientes tratados con nivolumab en combinación con cabozantinib fueron diarrea, Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, hipotiroidismo, hipertensión, fatiga, aumento de alanina aminotransferasa, aumento de aspartato aminotransferasa, disgeusia, náusea, disminución del apetito, erupción cutánea, inflamación de las mucosas, astenia, prurito, estomatitis, aumento de lipasa, vómitos, anemia, trombocitopenia.

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se presentó una reacción adversa mortal en un paciente tratado con nivolumab en combinación con cabozantinib: perforación del intestino delgado.

Se presentaron reacciones adversas severas en los pacientes tratados con nivolumab en combinación con cabozantinib que incluyeron diarrea, progresión de neoplasias malignas, embolia pulmonar, neumonía, hiponatremia, infección del tracto urinario, insuficiencia adrenal y pirexia.

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 nueva indicación para nivolumab en asociación con cabozantinib para el “...tratamiento en primera línea de pacientes con carcinoma de células renales avanzado (RCC, por sus siglas en inglés)”. Presenta como soporte clínico principal el estudio CHECKMATE-9ER en el que se comparó la asociación versus sunitinib, incluyó 640 pacientes, se encontró un incremento en la sobrevida global (a los 12 meses de seguimiento 85.5% versus 75.6% en el grupo sunitinib permanecían vivos), también se evidenciaron mejores puntuaciones en la escala de calidad de vida Índice de Evaluación de Síntomas de la Terapia de Cáncer Renal (Functional assessment of cancer therapy-kidney symptom index -FKSI-19). Los efectos adversos de la asociación nivolumab con cabozantinib fueron importantes, en concordancia con lo descrito para cada uno de ellos, no se encontraron nuevas señales de seguridad.

Por lo anterior, la Sala recomienda aprobar la indicación solicitada y las modificaciones de dosificación, precauciones y advertencias y reacciones adversas

Nuevas indicaciones

Cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas

OPDIVO® está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) que muestra progresión durante o después de la quimioterapia basada en platino. Previo a recibir OPDIVO® los pacientes con mutaciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber presentado progresión de la enfermedad con una terapia aprobada para estas mutaciones.

Melanoma irresecable o metastásico

OPDIVO® como monoterapia o en combinación con ipilimumab está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma avanzado (irresecable o metastásico) en adultos.

Acta No. 09 de 2022 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Tratamiento adyuvante del melanoma

OPDIVO® está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma estadio IIIB/IIIC y IV con alto riesgo de recurrencia, que han sido sometidos a resección completa.

Carcinoma avanzado de células renales

OPDIVO® está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de células renales (RCC, por sus siglas en inglés) que han recibido terapia anti-angiogénica previa.

OPDIVO® en combinación con ipilimumab, está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de células renales (RCC, por sus siglas en inglés) con riesgo intermedio o alto que no han recibido tratamiento previo.

Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (SCCHN)

OPDIVO® está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (SCCHN, por sus siglas en inglés) recurrente o metastásico que han sufrido progresión de la enfermedad durante o luego de una terapia basada en platino.

Cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico o recurrente

OPDIVO® en combinación con ipilimumab y 2 ciclos de quimioterapia con doblete de platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) metastásico o recurrente, sin aberraciones tumorales genómicas EGFR o ALK

Carcinoma avanzado de Células Renales

OPDIVO® (nivolumab), en combinación con cabozantinib, está indicado para el tratamiento en primera línea de pacientes con carcinoma de células renales avanzado (RCC, por sus siglas en inglés).

Nueva dosificación:

Dosis recomendada de OPDIVO para el tratamiento en primera línea del cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico o recurrente:

OPDIVO 360 mg administrado como infusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas, ipilimumab 1 mg/kg administrado como infusión intravenosa durante 30

Acta No. 09 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



minutos cada 6 semanas y quimioterapia con doblete de platino según histología cada 3 semanas durante 2 ciclos. OPDIVO en combinación con ipilimumab se administra hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o hasta 2 años en pacientes sin progresión de la enfermedad.

Dosis recomendada de OPDIVO® para el tratamiento del carcinoma avanzado de células renales.

240 mg de nivolumab administrados como infusión intravenosa durante 30 minutos cada 2 semanas en combinación con cabozantinib 40 mg por vía oral una vez por día alejado de las comidas. Nivolumab se administra hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o hasta un máximo de 2 años. Cabozantinib se administra hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Nuevas precauciones y advertencias:

Neumonitis mediada por la respuesta inmune:

OPDIVO puede causar neumonitis mediada por la respuesta inmune, que se define por requerir el uso de corticosteroides sin una etiología alternativa clara. Se han informado casos mortales. Monitorear a los pacientes en busca de signos y síntomas de neumonitis a través de imágenes radiográficas. Administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona para los casos de neumonitis moderada (Grado 2) o más severa (Grado 3-4), seguido por la reducción gradual de los corticosteroides. Discontinuar OPDIVO en forma permanente en caso de neumonitis severa (Grado 3) o potencialmente mortal (Grado 4), y suspender OPDIVO hasta la resolución en caso de neumonitis moderada (Grado 2).

OPDIVO como monoterapia:

En pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, se produjo neumonitis mediada por la respuesta inmune en el 3,1% (61/1994) de los pacientes. La mediana del tiempo hasta el inicio de la neumonitis mediada por la respuesta inmune fue de 3,5 meses (rango: 1 día a 22,3 meses). La neumonitis mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO en el 1,1%, y a la suspensión de OPDIVO en el 1,3% de los pacientes. Aproximadamente el 89% de los pacientes con neumonitis recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 26 días (rango: 1 día a 6 meses). Se produjo la resolución completa de los síntomas luego de la disminución gradual de los corticosteroides en el 67% de los pacientes. Aproximadamente el 8% de los pacientes tuvieron recurrencia de la neumonitis tras la reiniciación de OPDIVO.

Acta No. 09 de 2022 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



OPDIVO con ipilimumab:

En pacientes que recibieron OPDIVO con ipilimumab, se produjo neumonitis mediada por la respuesta inmune en el 6% (25/407) de los pacientes. La mediana del tiempo hasta el inicio de la neumonitis mediada por la respuesta inmune fue de 1,6 meses (rango: 24 días a 10,1 meses). La neumonitis mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente o a la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 2,2% y 3,7% de los pacientes, respectivamente. Aproximadamente el 84% de los pacientes con neumonitis recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 30 días (rango: 5 días a 11,8 meses). Se produjo la resolución completa en el 68% de los pacientes. Aproximadamente el 13% de los pacientes tuvieron recurrencia de la neumonitis tras la reiniciación de OPDIVO con ipilimumab.

Colitis mediada por la respuesta inmune:

OPDIVO puede causar colitis mediada por la respuesta inmune, definida por la necesidad de usar corticosteroides sin una etiología alternativa clara. Monitorear a los pacientes en busca de signos y síntomas de colitis. Administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona, seguido por la reducción gradual de los corticosteroides en caso de colitis severa (Grado 3) o con potencialmente mortal (Grado 4). Administrar corticosteroides en una dosis de 0,5 a 1 mg/kg/día de equivalentes de prednisona, seguido por la disminución gradual de los corticosteroides en caso de colitis moderada (Grado 2) de más de 5 días de duración; si se produce un empeoramiento o no se registra mejoría a pesar de haber iniciado los corticosteroides, aumentar la dosis a 1 - 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona. Suspender OPDIVO por colitis moderada o severa (Grado 2 o 3). Discontinuar permanentemente OPDIVO en caso de colitis potencialmente mortal (Grado 4) o colitis recurrente tras reiniciar OPDIVO.

Cuando se administra en combinación con ipilimumab, suspender OPDIVO e ipilimumab por colitis moderada (Grado 2). Discontinuar permanentemente OPDIVO e ipilimumab en caso de colitis severa o potencialmente mortal (Grado 3 o 4), o por colitis recurrente.

OPDIVO como monoterapia:

En pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, se produjo colitis mediada por la respuesta inmune en el 2,9% (58/1994) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 5,3 meses (rango: 2 días a 20,9 meses). La colitis mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO en el 0,7% y a la suspensión de OPDIVO en el 1% de los pacientes. Aproximadamente el 91% de los pacientes con colitis recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 23 días (rango: 1 día a 9,3 meses). Cuatro pacientes requirieron la adición de infliximab a los corticosteroides en altas dosis. Se produjo la resolución completa en el 74% de los pacientes. Aproximadamente el 16% de los pacientes tuvieron recurrencia de colitis tras la reiniciación de OPDIVO.

OPDIVO con ipilimumab:

En pacientes que recibieron OPDIVO con ipilimumab, se produjo colitis mediada por la respuesta inmune en el 26% (107/407) de los pacientes, incluidos tres casos mortales. La mediana del tiempo hasta el inicio de la colitis mediada por la respuesta inmune fue de 1,6 meses (rango: 3 días a 15,2 meses). La colitis mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente o a la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 16% y 7% de los pacientes, respectivamente. Aproximadamente el 96% de los pacientes con colitis recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 1,1 meses (rango: 1 día a 12 meses). Aproximadamente el 23% de los pacientes requirieron la adición de infliximab a los corticosteroides en altas dosis. Se produjo la resolución completa en el 75% de los pacientes. Aproximadamente el 28% de los pacientes tuvieron recurrencia de la colitis tras la reiniciación de OPDIVO con ipilimumab.

Hepatitis mediada por la respuesta inmune:

OPDIVO puede causar hepatitis mediada por la respuesta inmune, definida por la necesidad de usar corticosteroides sin una etiología alternativa clara. Monitorear a los pacientes por anomalías en las pruebas hepáticas antes del tratamiento y periódicamente durante el tratamiento. Administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona, seguido por la disminución gradual de los corticosteroides, en caso de elevación de transaminasas severa (Grado 3) o potencialmente mortal (Grado 4), con o sin elevación concomitante de la bilirrubina total. Administrar corticosteroides en unadosis de 0,5 a 1 mg/kg/día de equivalentes de prednisona en caso de elevación de transaminasas moderada (Grado 2). Suspender OPDIVO en caso de hepatitis mediada por la respuesta inmune moderada (Grado 2) y discontinuar permanentemente OPDIVO en casos severos (Grado 3) o con riesgo de muerte (Grado 4).

OPDIVO como monoterapia:

En pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, se produjo hepatitis mediada por la respuesta inmune en el 1,8% (35/1994) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 3,3 meses (rango: 6 días a 9 meses). La hepatitis mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente de

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



OPDIVO en el 0,7% y a la suspensión de OPDIVO en el 1% de los pacientes. Todos los pacientes con hepatitis recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona) durante una mediana de 23 días (rango: 1 día a 2 meses). Dos pacientes requirieron la adición de ácido micofenólico a los corticosteroides en altas dosis. Se produjo la resolución completa en el 74% de los pacientes. Aproximadamente el 29% de los pacientes tuvieron recurrencia de la hepatitis tras la reiniciación de OPDIVO.

OPDIVO con ipilimumab:

En pacientes que recibieron OPDIVO con ipilimumab, se produjo hepatitis mediada por la respuesta inmune en el 13% (51/407) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,1 meses (rango: 15 días a 11 meses). La hepatitis mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente o a la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 6% y el 5% de los pacientes, respectivamente. Aproximadamente el 92% de los pacientes con hepatitis recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 1,1 meses (rango: 1 día a 13,2 meses). Se produjo la resolución completa en el 75% de los pacientes. Aproximadamente el 11% de los pacientes tuvieron recurrencia de la hepatitis tras la reiniciación de OPDIVO con ipilimumab.

Endocrinopatías mediadas por la respuesta inmune:

Hipofisitis:

OPDIVO puede causar hipofisitis mediada por la respuesta inmune. Monitorear a los pacientes en busca de signos y síntomas de hipofisitis. Administrar terapia de reemplazo hormonal, según esté clínicamente indicado, y corticosteroides en una dosis de 1 mg/kg/día de equivalentes de prednisona, seguido por la disminución gradual de los corticosteroides, en caso de hipofisitis moderada (Grado 2) o mayor. Suspender OPDIVO por hipofisitis moderada (Grado 2) o severa (Grado 3). Discontinuar permanentemente OPDIVO por hipofisitis potencialmente mortal (Grado 4).

En pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, se produjo hipofisitis en el 0,6% (12/1994) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 4,9 meses (rango: 1,4 a 11 meses). La hipofisitis condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO en el 0,1% y a la suspensión de OPDIVO en el 0,2% de los pacientes. Aproximadamente el 67% de los pacientes con hipofisitis recibieron terapia de reemplazo hormonal, y el 33% recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 14 días (rango: 5 a 26 días).

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En pacientes que recibieron OPDIVO con ipilimumab, se produjo hipofisitis en el 9% (36/407) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,7 meses (rango: 27 días a 5,5 meses). La hipofisitis condujo a la discontinuación permanente o a la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 1,0% y el 3,9% de los pacientes, respectivamente. Aproximadamente el 75% de los pacientes con hipofisitis recibieron terapia de reemplazo hormonal, y el 56% recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 19 días (rango: 1 día a 2,0 meses).

Insuficiencia adrenal:

OPDIVO puede causar insuficiencia adrenal mediada por la respuesta inmune. Monitorear a los pacientes en busca de signos y síntomas de insuficiencia adrenal. Administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona, seguido por la disminución gradual de los corticosteroides, en caso de insuficiencia adrenal severa (Grado 3) o potencialmente mortal (Grado 4). Suspender OPDIVO en caso de insuficiencia adrenal moderada (Grado 2), y discontinuar permanentemente OPDIVO en caso de insuficiencia adrenal severa (Grado 3) o potencialmente mortal (Grado 4).

En pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, se produjo insuficiencia adrenal en el 1% (20/1994) de los pacientes, y la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 4,3 meses (rango: 15 días a 21 meses). La insuficiencia adrenal condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO en el 0,1% y a la suspensión de OPDIVO en el 0,5% de los pacientes.

Aproximadamente el 85% de los pacientes con insuficiencia adrenal recibieron terapia de reemplazo hormonal, y el 25% recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 11 días (rango: 1 día a 1 mes).

En pacientes que recibieron OPDIVO con ipilimumab, se produjo insuficiencia adrenal en el 5% (21/407) de los pacientes, y la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 3,0 meses (rango: 21 días a 9,4 meses). La insuficiencia adrenal condujo a la discontinuación permanente o a la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 0,5% y el 1,7% de los pacientes, respectivamente. Aproximadamente el 57% de los pacientes con insuficiencia adrenal recibieron terapia de reemplazo hormonal, y el 33% recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 9 días (rango: 1 día a 2,7 meses).

Hipotiroidismo e hipertiroidismo:

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



OPDIVO puede causar trastornos tiroideos autoinmunes. Monitorear la función tiroidea antes y periódicamente durante el tratamiento con OPDIVO. Administrar terapia de reemplazo hormonal en caso de hipotiroidismo. Iniciar tratamiento médico para el control del hipertiroidismo. No hay ajustes de dosis recomendados de OPDIVO para hipotiroidismo o hipertiroidismo.

En pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, se produjo hipotiroidismo o tiroiditis que condujo a hipotiroidismo en el 9% (171/1994) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,9 meses (rango: 1 día a 16,6 meses).

Aproximadamente el 79% de los pacientes con hipotiroidismo recibieron levotiroxina, y el 4% también requirieron corticosteroides. Se produjo la resolución en el 35% de los pacientes. Se produjo hipertiroidismo en el 2,7% (54/1994) de los pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 1,5 meses (rango: 1 día a 14,2 meses). Aproximadamente el 26% de los pacientes con hipertiroidismo recibieron metimazol, el 9% recibieron carbimazol, el 4% recibieron propiltiouracilo, y el 9% recibieron corticosteroides. Se produjo la resolución en el 76% de los pacientes.

En pacientes que recibieron OPDIVO con ipilimumab, se produjo hipotiroidismo o tiroiditis que condujo a hipotiroidismo en el 22% (89/407) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,1 meses (rango: 1 día a 10,1 meses). Aproximadamente el 73% de los pacientes con hipotiroidismo o tiroiditis recibieron levotiroxina. Se produjo la resolución en el 45% de los pacientes.

Se produjo hipertiroidismo en el 8% (34/407) de los pacientes que recibieron OPDIVO con ipilimumab: la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 23 días (rango: 3 días a 3,7 meses). Aproximadamente el 29% de los pacientes con hipertiroidismo recibieron metimazol, y el 24% recibieron carbimazol. Se produjo la resolución en el 94% de los pacientes.

Diabetes mellitus tipo 1:

OPDIVO puede causar diabetes mellitus tipo 1. Monitorear a los pacientes para detectar la aparición de hiperglucemia. Suspender OPDIVO en caso de hiperglucemia severa (Grado 3) hasta alcanzar el control metabólico. Discontinuar OPDIVO en forma permanente en caso de hiperglucemia con riesgo de muerte (Grado 4).

En pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, se produjo diabetes en el 0,9% (17/1994) de los pacientes, incluidos dos casos de cetoacidosis diabética. La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 4,4 meses (rango: 15 días a 22 meses). En pacientes que recibieron OPDIVO con ipilimumab, se produjo diabetes en el 1,5% (6/407) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,5 meses (rango:

Acta No. 09 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



1,3 a 4,4 meses). OPDIVO con ipilimumab se suspendió en un paciente y se discontinuó permanentemente en un segundo paciente que desarrolló diabetes.

Nefritis y disfunción renal mediadas por la respuesta inmune:

OPDIVO puede causar nefritis mediada por la respuesta inmune, definida como disfunción renal o aumento de creatinina $\geq$ Grado 2, requisito de corticosteroides y ausencia de una etiología alternativa clara. Monitorear a los pacientes para detectar una elevación de la creatinina sérica antes y periódicamente durante el tratamiento. Administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona, seguido por la disminución gradual de los corticosteroides en caso de aumento de creatinina sérica potencialmente mortal (Grado 4). Administrar corticosteroides en una dosis de 0,5 a 1 mg/kg/día de equivalentes de prednisona en caso de aumento de creatinina sérica moderado (Grado 2) o severo (Grado 3); si el cuadro empeora o no se produce una mejoría, aumentar la dosis de corticosteroides a 1 - 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona.

Suspender OPDIVO en caso de aumento de creatinina sérica moderado (Grado 2) o severo (Grado 3). Discontinuar permanentemente OPDIVO en caso de aumento de creatinina sérica potencialmente mortal (Grado 4).

OPDIVO como monoterapia:

En pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, se produjo nefritis y disfunción renal mediadas por la respuesta inmune en el 1,2% (23/1994) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 4,6 meses (rango: 23 días a 12,3 meses). La nefritis y disfunción renal mediadas por la respuesta inmune condujeron a la discontinuación permanente de OPDIVO en el 0,3% y a la suspensión de OPDIVO en el 0,8% de los pacientes. Todos los pacientes recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 21 días (rango: 1 día a 15,4 meses). Se produjo la resolución completa en el 48% de los pacientes. Ningún paciente presentó recurrencia de nefritis o disfunción renal tras la reiniciación de OPDIVO.

OPDIVO con ipilimumab:

En pacientes que recibieron OPDIVO con ipilimumab, se produjo nefritis y disfunción renal mediadas por la respuesta inmune en el 2,2% (9/407) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,7 meses (rango: 9 días a 7,9 meses). La nefritis y disfunción renal mediadas por la respuesta inmune condujeron a la discontinuación permanente o a la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 0,7% y el 0,5% de los pacientes, respectivamente. Aproximadamente el 67% de los pacientes recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



de prednisona por día) durante una mediana de 13,5 días (rango: 1 día a 1,1 meses). Se produjo la resolución completa en todos los pacientes. Dos pacientes reiniciaron OPDIVO con ipilimumab, sin recurrencia de la nefritis o disfunción renal.

Reacciones adversas dérmicas mediadas por la respuesta inmune:

OPDIVO puede causar erupción mediada por la respuesta inmune, incluido síndrome de StevensJohnson (SJS) y necrólisis epidérmica tóxica (TEN), algunos casos con desenlace mortal. En caso de signos o síntomas de SJS o TEN, suspender OPDIVO y remitir al paciente para recibir atención especializada para su evaluación y tratamiento. Si se confirma SJS o TEN, discontinuar OPDIVO en forma permanente.

En caso de erupción mediada por la respuesta inmune, administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona, seguido por la disminución gradual de los corticosteroides, en caso de erupción severa (Grado 3) o potencialmente mortal (Grado 4). Suspender OPDIVO en caso de erupción severa (Grado 3) y discontinuar permanentemente OPDIVO en caso de erupción potencialmente mortal (Grado 4).

OPDIVO como monoterapia:

En pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, se produjo erupción mediada por la respuesta inmune en el 9% (171/1994) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,8 meses (rango: <1 día a 25,8 meses). La erupción mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO en el 0,3% y a la suspensión de OPDIVO en el 0,8% de los pacientes. Aproximadamente el 16% de los pacientes con erupción recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 12 días (rango: 1 día a 8,9 meses), y el 85% recibieron corticosteroides tópicos. Se produjo la resolución completa en el 48% de los pacientes. Se produjo la recurrencia de la erupción en el 1,4% de los pacientes que reiniciaron OPDIVO tras la resolución de la erupción.

OPDIVO con ipilimumab:

En pacientes que recibieron OPDIVO con ipilimumab, se produjo erupción mediada por la respuesta inmune en el 22,6% (92/407) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 18 días (rango: 1 día a 9,7 meses). La erupción mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente o a la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 0,5% y el 3,9% de los pacientes, respectivamente.

Aproximadamente el 17% de los pacientes con erupción recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



mediana de 14 días (rango: 2 días a 4,7 meses). Se produjo la resolución completa en el 47% de los pacientes. Aproximadamente el 6% de los pacientes que reiniciaron OPDIVO e ipilimumab tras la resolución presentaron recurrencia de la erupción.

Encefalitis mediada por la respuesta inmune:

OPDIVO puede causar encefalitis mediada por la respuesta inmune, sin una etiología alternativa clara. La evaluación de pacientes con síntomas neurológicos puede incluir, entre otras cosas, consulta con un neurólogo, estudio por resonancia magnética del cerebro y punción lumbar. Suspender OPDIVO en pacientes con signos o síntomas neurológicos de inicio reciente moderados a severos, y evaluar para descartar causas infecciosas u otras causas de deterioro neurológico moderado a severo. Si se descartan otras etiologías, administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona para pacientes con encefalitis mediada por la respuesta inmune, seguido por la disminución gradual de los corticosteroides. Discontinuar permanentemente OPDIVO por encefalitis mediada por la respuesta inmune.

OPDIVO como monoterapia:

En los pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, se produjo encefalitis en el 0,2% (3/1994). Se produjo encefalitis límbica fatal en un paciente luego de 7,2 meses de exposición a pesar de la discontinuación de OPDIVO y la administración de corticosteroides. En los otros dos pacientes, se produjo encefalitis post-trasplante de células madre hematopoyéticas (HSCT por sus siglas en inglés) alogénico.

OPDIVO con ipilimumab:

Se produjo encefalitis en un paciente que recibió OPDIVO con ipilimumab (0,2%) luego de 1,7 meses de exposición.

Otras reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune:

OPDIVO puede causar otras reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune clínicamente significativas. Pueden ocurrir reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune luego de la discontinuación de la terapia con OPDIVO. Para cualquier presunta reacción adversa mediada por la respuesta inmune, excluir otras causas. En función de la severidad de la reacción adversa, discontinuar permanentemente o suspender OPDIVO, administrar corticosteroides en altas dosis y, si corresponde, iniciar terapia de reemplazo hormonal. Tras la mejoría hasta alcanzar el Grado 1 o menor, disminuir los corticosteroides gradualmente y continuar con dicha disminución durante al menos 1 mes. Considerar reiniciar OPDIVO luego

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



de completar la disminución gradual de los corticosteroides, según la severidad del evento.

En los ensayos clínicos de OPDIVO administrado como monoterapia o en combinación con ipilimumab, se produjeron las siguientes reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune, clínicamente significativas en menos del 1,0% de los pacientes que recibieron OPDIVO: uveítis, iritis, pancreatitis, parálisis facial y del nervio abducens, desmielinización, polimialgia reumática, neuropatía autoinmune, síndrome de Guillain-Barré, hipopituitarismo, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, gastritis, duodenitis, sarcoidosis, linfadenitis necrotizante histiocítica (linfadenitis de Kikuchi), miositis, miocarditis, rabdomiólisis, disfunción motriz, vasculitis y síndrome miasténico.

Reacciones a la infusión:

OPDIVO puede causar reacciones severas a la infusión, que se han reportado en menos del 1,0% de los pacientes en los ensayos clínicos. Discontinuar OPDIVO en pacientes con reacciones a la infusión severas o potencialmente mortales. Interrumpir o demorar la velocidad de infusión en pacientes con reacciones a la infusión leves o moderadas.

OPDIVO como monoterapia:

En los pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, se produjeron reacciones relacionadas con la infusión en el 6,4% (127/1994) de los pacientes.

OPDIVO con ipilimumab:

En los pacientes que recibieron OPDIVO con ipilimumab, se produjeron reacciones relacionadas con la infusión en el 2,5% (10/407) de los pacientes.

Complicaciones del HSCT alogénico tras OPDIVO:

Se produjeron complicaciones, incluidos eventos fatales, en pacientes que recibieron HSCT alogénico tras recibir OPDIVO. Se evaluaron los resultados en 17 pacientes de los Ensayos 8 y 9 que fueron sometidos a HSCT alogénico tras discontinuar OPDIVO (15 con condicionamiento de intensidad reducida y 2 con acondicionamiento mieloablativo). La mediana de la edad al momento del HSCT fue de 33 (rango: 18 a 56), y se había administrado una mediana de 9 dosis de OPDIVO (rango: 4 a 16). Seis de 17 pacientes (35%) murieron a raíz de complicaciones del HSCT alogénico después de recibir OPDIVO. Cinco muertes se produjeron en el contexto de enfermedad de injerto versus huésped (GVHD) severa o refractaria. Se reportó GVHD aguda de Grado 3 o mayor en 5/17 pacientes (29%). Se reportó GVHD hiperaguda,

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



definida como GVHD ocurrida dentro de los 14 días luego de la infusión de células madre, en 2 pacientes (20%). Se reportó síndrome febril que requirió esteroides, sin una causa infecciosa identificada, en seis pacientes (35%) dentro de las primeras 6 semanas post-trasplante, con cinco pacientes que respondieron a los esteroides. Se reportaron dos casos de encefalitis: un caso de encefalitis linfocítica de Grado 3 sin una causa infecciosa identificada, que se produjo y se resolvió con esteroides, y un caso de encefalitis presuntamente de origen viral de Grado 3 que se resolvió con tratamiento antiviral. Se produjo enfermedad veno-oclusiva (VOD) hepática en un paciente, quien recibió HSCT alogénico con condicionamiento de intensidad reducida, y murió por GVHD y falla multi-orgánica.

Otros casos de VOD hepática tras el HSCT alogénico con condicionamiento de intensidad reducida también se han reportado en pacientes con linfoma que recibieron un anticuerpo bloqueador del receptor de PD1 antes del trasplante. También se han reportado casos de GVHD hiperaguda fatal. Estas complicaciones podrían ocurrir, a pesar de la terapia interviniente, entre el bloqueo de PD-1 y el HSCT alogénico.

Seguir a los pacientes de cerca para obtener evidencia temprana de complicaciones relacionadas con el trasplante, tales como GVHD hiperaguda, GVHD aguda severa (Grado 3 a 4), síndrome febril que requiere esteroides, VOD hepática, y otras reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune, e intervenir prontamente.

Toxicidad embriofetal:

Sobre la base de su mecanismo de acción y los datos de estudios en animales, OPDIVO puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. En los estudios de reproducción en animales, la administración de nivolumab a monos cynomolgus desde el comienzo de la organogénesis hasta el parto dio como resultado un aumento de los abortos y las muertes prematuras de la cría. Advertir a las mujeres embarazadas sobre el potencial riesgo para el feto. Aconsejar a las mujeres en edad fértil que usen un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento con un régimen que contiene OPDIVO y durante al menos 5 meses después de la última dosis de OPDIVO

La incidencia y la gravedad de la neumonitis mediada por la respuesta inmune en pacientes con NSCLC metastásico o recurrente tratados con nivolumab 360 mg cada 3 semanas en combinación con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas y 2 ciclos de quimioterapia con doblete de platino fueron comparables con el tratamiento con nivolumab en combinación con ipilimumab.

OPDIVO en combinación con cabozantinib puede causar toxicidad hepática con frecuencias más altas de elevaciones de ALT y AST Grado 3 y 4 en comparación con

Acta No. 09 de 2022 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



OPDIVO solo. Monitorear las enzimas hepáticas antes de iniciar el tratamiento y periódicamente durante éste. Se debe considerar un monitoreo más frecuente de las enzimas hepáticas que cuando se administran los medicamentos como agentes únicos. Cuando se presenta la elevación de las enzimas hepáticas, interrumpir OPDIVO y cabozantinib, y considerar la administración de corticosteroides.

Con la combinación de OPDIVO y cabozantinib, se observó un aumento de ALT o AST de Grados 3 y 4 en el 11% de los pacientes. Se reportó incremento de ALT o AST > 3 veces el ULN (Grado ≥ 2) en 83 pacientes, de los cuales 23 (28%) recibieron corticosteroides sistémicos; la elevación de los niveles de ALT o AST se redujo a Grados 0-1 en 74 pacientes (89%). Entre los 44 pacientes con un aumento de ALT o AST de Grado ≥ 2 que volvieron a recibir OPDIVO (n = 11) o cabozantinib (n = 9) administrados como agente único o ambos fármacos (n = 24), se observó recurrencia del aumento de ALT o AST Grado ≥ 2 en 2 pacientes que recibieron OPDIVO, 2 pacientes que recibieron cabozantinib, y 7 pacientes que recibieron OPDIVO y cabozantinib.

Se produjo insuficiencia suprarrenal en el 4.7% (15/320) de los pacientes con RCC que recibieron OPDIVO con cabozantinib, incluidas reacciones adversas Grado 3 (2.2%) y Grado 2 (1.9%). La insuficiencia suprarrenal condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO y cabozantinib en el 0.9% y a la suspensión de OPDIVO y cabozantinib en el 2.8% de los pacientes con RCC.

Aproximadamente el 80% (12/15) de los pacientes con insuficiencia suprarrenal recibieron terapia de reemplazo hormonal, incluidos corticosteroides sistémicos. La insuficiencia suprarrenal se resolvió en el 27% (n = 4) de los 15 pacientes. De los 9 pacientes en los que se suspendió OPDIVO con cabozantinib por insuficiencia suprarrenal, 6 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas; de estos, todos (n = 6) recibieron terapia de reemplazo hormonal y 2 tuvieron recurrencia de la insuficiencia suprarrenal.

Nuevas reacciones adversas:

Las reacciones adversas serias más frecuentes que se presentaron en los pacientes fueron neumonía, diarrea, neutropenia febril, anemia, lesión renal aguda, dolor musculoesquelético, disnea, neumonitis, e insuficiencia respiratoria. Se produjeron reacciones adversas mortales que incluyeron toxicidad hepática, insuficiencia renal aguda, septicemia, neumonitis, diarrea con hipopotasemia, y hemoptisis masiva en el contexto de trombocitopenia. Las reacciones adversas más comunes que llevaron a la discontinuación de la terapia fueron fatiga, dolor musculoesquelético, náuseas, diarrea, erupción cutánea, disminución del apetito, constipación y prurito.

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Las reacciones adversas más comunes notificadas en los pacientes tratados con nivolumab en combinación con cabozantinib fueron diarrea, Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, hipotiroidismo, hipertensión, fatiga, aumento de alanina aminotransferasa, aumento de aspartato aminotransferasa, disgeusia, náusea, disminución del apetito, erupción cutánea, inflamación de las mucosas, astenia, prurito, estomatitis, aumento de lipasa, vómitos, anemia, trombocitopenia.

Se presentó una reacción adversa mortal en un paciente tratado con nivolumab en combinación con cabozantinib: perforación del intestino delgado.

Se presentaron reacciones adversas severas en los pacientes tratados con nivolumab en combinación con cabozantinib que incluyeron diarrea, progresión de neoplasias malignas, embolia pulmonar, neumonía, hiponatremia, infección del tracto urinario, insuficiencia adrenal y pirexia.

3.4.2.10. OPDIVO® 40MG/4ML

Expediente : 20108161
Radicado : 20211276312
Fecha : 10/12/2021
Interesado : Bristol Myers Squibb de Colombia S.A.

Composición: Cada 4 mL contiene 40 mg de Nivolumab

Forma farmacéutica: Solución para infusión

Indicaciones: (Del Registro)

Cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas: Nivolumab está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) que muestra progresión durante o después de la quimioterapia basada en platino. Previo a recibir Nivolumab los pacientes con mutaciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber presentado progresión de la enfermedad con una terapia aprobada para estas mutaciones. Melanoma irresecable o metastásico: Nivolumab como monoterapia o en combinación con ipilimumab está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma avanzado (irresecable o metastásico) en adultos. Tratamiento adyuvante del melanoma: Nivolumab está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma estadio IIIB/IIIC y IV con alto riesgo de recurrencia, que han sido sometidos a resección completa. Carcinoma avanzado de células renales: Nivolumab está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de células renales (RCC, por sus siglas en inglés) que han recibido terapia anti-angiogénica previa. Nivolumab en combinación con ipilimumab, está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de células renales (RCC, por sus siglas en inglés) con riesgo intermedio o alto que no han recibido tratamiento previo. Carcinoma de células

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



escamosas de cabeza y cuello (SCCHN): Nivolumab está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (SCCHN, por sus siglas en inglés) recurrente o metastásico que han sufrido progresión de la enfermedad durante o luego de una terapia basada en platino. Cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico o recurrente: Nivolumab en combinación con ipilimumab y 2 ciclos de quimioterapia con doblete de platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) metastásico o recurrente, sin aberraciones tumorales genómicas EGFR o ALK.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Opdivotm (nivolumab) está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad previamente demostrada a nivolumab o a cualquier componente del producto. Nuevas precauciones y advertencias neumonitis mediada por la respuesta inmune opdivo puede causar neumonitis mediada por la respuesta inmune, que se define por requerir el uso de corticosteroides sin una etiología alternativa clara. Se han informado casos mortales. Monitorear a los pacientes en busca de signos y síntomas de neumonitis a través de imágenes radiográficas. Administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona para los casos de neumonitis moderada (grado 2) o más severa (grado 3-4), seguido por la reducción gradual de los corticosteroides. Discontinuar opdivo en forma permanente en caso de neumonitis severa (grado 3) o potencialmente mortal (grado 4), y suspender opdivo hasta la resolución en caso de neumonitis moderada (grado 2). Opdivo como monoterapia en pacientes que recibieron opdivo como monoterapia, se produjo neumonitis mediada por la respuesta inmune en el 3,1% (61/1994) de los pacientes. La mediana del tiempo hasta el inicio de la neumonitis mediada por la respuesta inmune fue de 3,5 meses (rango: 1 día a 22,3 meses). La neumonitis mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente de opdivo en el 1,1%, y a la suspensión de opdivo en el 1,3% de los pacientes. Aproximadamente el 89% de los pacientes con neumonitis recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 26 días (rango: 1 día a 6 meses). Se produjo la resolución completa de los síntomas luego de la disminución gradual de los corticosteroides en el 67% de los pacientes. Aproximadamente el 8% de los pacientes tuvieron recurrencia de la neumonitis tras la reiniciación de opdivo. Opdivo con ipilimumab en pacientes que recibieron opdivo con ipilimumab, se produjo neumonitis mediada por la respuesta inmune en el 6% (25/407) de los pacientes. La mediana del tiempo hasta el inicio de la neumonitis mediada por la respuesta inmune fue de 1,6 meses (rango: 24 días a 10,1 meses). La neumonitis mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente o a la suspensión de opdivo con ipilimumab en el 2,2% y 3,7% de los pacientes, respectivamente. Aproximadamente el 84% de los pacientes con neumonitis recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 30 días (rango: 5 días a 11,8 meses). Se produjo la resolución completa en el 68% de los pacientes. Aproximadamente el 13% de los pacientes tuvieron recurrencia de la neumonitis tras la reiniciación de opdivo con ipilimumab. Colitis mediada por la respuesta

Acta No. 09 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



immune opdivo puede causar colitis mediada por la respuesta inmune, definida por la necesidad de usar corticosteroides sin una etiología alternativa clara. Monitorear a los pacientes en busca de signos y síntomas de colitis. Administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona, seguido por la reducción gradual de los corticosteroides en caso de colitis severa (grado 3) o con potencialmente mortal (grado 4). Administrar corticosteroides en una dosis de 0,5 a 1 mg/kg/día de equivalentes de prednisona, seguido por la disminución gradual de los corticosteroides en caso de colitis moderada (grado 2) de más de 5 días de duración; si se produce un empeoramiento o no se registra mejoría a pesar de haber iniciado los corticosteroides, aumentar la dosis a 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona. Suspender opdivo por colitis moderada o severa (grado 2 o 3). Discontinuar permanentemente opdivo en caso de colitis potencialmente mortal (grado 4) o colitis recurrente tras reiniciar opdivo. Cuando se administra en combinación con ipilimumab, suspender opdivo e ipilimumab por colitis moderada (grado 2). Discontinuar permanentemente opdivo e ipilimumab en caso de colitis severa o potencialmente mortal (grado 3 o 4), o por colitis recurrente. Opdivo como monoterapia en pacientes que recibieron opdivo como monoterapia, se produjo colitis mediada por la respuesta inmune en el 2,9% (58/1994) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 5,3 meses (rango: 2 días a 20,9 meses). La colitis mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente de opdivo en el 0,7% y a la suspensión de opdivo en el 1% de los pacientes. Aproximadamente el 91% de los pacientes con colitis recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 23 días (rango: 1 día a 9,3 meses). Cuatro pacientes requirieron la adición de infliximab a los corticosteroides en altas dosis. Se produjo la resolución completa en el 74% de los pacientes. Aproximadamente el 16% de los pacientes tuvieron recurrencia de colitis tras la reiniciación de opdivo. Opdivo con ipilimumab en pacientes que recibieron opdivo con ipilimumab, se produjo colitis mediada por la respuesta inmune en el 26% (107/407) de los pacientes, incluidos tres casos mortales. La mediana del tiempo hasta el inicio de la colitis mediada por la respuesta inmune fue de 1,6 meses (rango: 3 días a 15,2 meses). La colitis mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente o a la suspensión de opdivo con ipilimumab en el 16% y 7% de los pacientes, respectivamente. Aproximadamente el 96% de los pacientes con colitis recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 1,1 meses (rango: 1 día a 12 meses). Aproximadamente el 23% de los pacientes requirieron la adición de infliximab a los corticosteroides en altas dosis. Se produjo la resolución completa en el 75% de los pacientes. Aproximadamente el 28% de los pacientes tuvieron recurrencia de la colitis tras la reiniciación de opdivo con ipilimumab. Hepatitis mediada por la respuesta inmune opdivo puede causar hepatitis mediada por la respuesta inmune, definida por la necesidad de usar corticosteroides sin una etiología alternativa clara. Monitorear a los pacientes por anomalías en las pruebas hepáticas antes del tratamiento y periódicamente durante el tratamiento. Administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona, seguido por la disminución gradual de los corticosteroides, en caso de elevación de transaminasas severa (grado 3) o potencialmente mortal (grado 4), con o sin elevación concomitante de la

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



bilirrubina total. Administrar corticosteroides en una dosis de 0,5 a 1 mg/kg/día de equivalentes de prednisona en caso de elevación de transaminasas moderada (grado 2). Suspender opdivo en caso de hepatitis mediada por la respuesta inmune moderada (grado 2) y discontinuar permanentemente opdivo en casos severos (grado 3) o con riesgo de muerte (grado 4). Opdivo como monoterapia en pacientes que recibieron opdivo como monoterapia, se produjo hepatitis mediada por la respuesta inmune en el 1,8% (35/1994) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 3,3 meses (rango: 6 días a 9 meses). La hepatitis mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente de opdivo en el 0,7% y a la suspensión de opdivo en el 1% de los pacientes. Todos los pacientes con hepatitis recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona) durante una mediana de 23 días (rango: 1 día a 2 meses). Dos pacientes requirieron la adición de ácido micofenólico a los corticosteroides en altas dosis. Se produjo la resolución completa en el 74% de los pacientes. Aproximadamente el 29% de los pacientes tuvieron recurrencia de la hepatitis tras la reiniciación de opdivo. Opdivo con ipilimumab en pacientes que recibieron opdivo con ipilimumab, se produjo hepatitis mediada por la respuesta inmune en el 13% (51/407) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,1 meses (rango: 15 días a 11 meses). La hepatitis mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente o a la suspensión de opdivo con ipilimumab en el 6% y el 5% de los pacientes, respectivamente. Aproximadamente el 92% de los pacientes con hepatitis recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 1,1 meses (rango: 1 día a 13,2 meses). Se produjo la resolución completa en el 75% de los pacientes. Aproximadamente el 11% de los pacientes tuvieron recurrencia de la hepatitis tras la reiniciación de opdivo con ipilimumab. Endocrinopatías mediadas por la respuesta inmune hipofisitis opdivo puede causar hipofisitis mediada por la respuesta inmune. Monitorear a los pacientes en busca de signos y síntomas de hipofisitis. Administrar terapia de reemplazo hormonal, según esté clínicamente indicado, y corticosteroides en una dosis de 1 mg/kg/día de equivalentes de prednisona, seguido por la disminución gradual de los corticosteroides, en caso de hipofisitis moderada (grado 2) o mayor. Suspender opdivo por hipofisitis moderada (grado 2) o severa (grado 3). Discontinuar permanentemente opdivo por hipofisitis potencialmente mortal (grado 4). En pacientes que recibieron opdivo como monoterapia, se produjo hipofisitis en el 0,6% (12/1994) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 4,9 meses (rango: 1,4 a 11 meses). La hipofisitis condujo a la discontinuación permanente de opdivo en el 0,1% y a la suspensión de opdivo en el 0,2% de los pacientes. Aproximadamente el 67% de los pacientes con hipofisitis recibieron terapia de reemplazo hormonal, y el 33% recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 14 días (rango: 5 a 26 días). En pacientes que recibieron opdivo con ipilimumab, se produjo hipofisitis en el 9% (36/407) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,7 meses (rango: 27 días a 5,5 meses). La hipofisitis condujo a la discontinuación permanente o a la suspensión de opdivo con ipilimumab en el 1,0% y el 3,9% de los pacientes, respectivamente. Aproximadamente el 75% de los pacientes con hipofisitis recibieron terapia de reemplazo hormonal, y el 56% recibieron altas dosis de

Acta No. 09 de 2022 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 19 días (rango: 1 día a 2,0 meses). Insuficiencia adrenal opdivo puede causar insuficiencia adrenal mediada por la respuesta inmune. Monitorear a los pacientes en busca de signos y síntomas de insuficiencia adrenal. Administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona, seguido por la disminución gradual de los corticosteroides, en caso de insuficiencia adrenal severa (grado 3) o potencialmente mortal (grado 4). Suspender opdivo en caso de insuficiencia adrenal moderada (grado 2), y discontinuar permanentemente opdivo en caso de insuficiencia adrenal severa (grado 3) o potencialmente mortal (grado 4). En pacientes que recibieron opdivo con ipilimumab, se produjo insuficiencia adrenal en el 5% (21/407) de los pacientes, y la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 3,0 meses (rango: 21 días a 9,4 meses). La insuficiencia adrenal condujo a la discontinuación permanente o a la suspensión de opdivo con ipilimumab en el 0,5% y el 1,7% de los pacientes, respectivamente. Aproximadamente el 57% de los pacientes con insuficiencia adrenal recibieron terapia de reemplazo hormonal, y el 33% recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 9 días (rango: 1 día a 2,7 meses). Hipotiroidismo e hipertiroidismo opdivo puede causar trastornos tiroideos autoinmunes. Monitorear la función tiroidea antes y periódicamente durante el tratamiento con opdivo. Administrar terapia de reemplazo hormonal en caso de hipotiroidismo. Iniciar tratamiento médico para el control del hipertiroidismo. No hay ajustes de dosis recomendados de opdivo para hipotiroidismo o hipertiroidismo. En pacientes que recibieron opdivo como monoterapia, se produjo hipotiroidismo o tiroiditis que condujo a hipotiroidismo en el 9% (171/1994) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,9 meses (rango: 1 día a 16,6 meses). Aproximadamente el 79% de los pacientes con hipotiroidismo recibieron levotiroxina, y el 4% también requirieron corticosteroides. Se produjo la resolución en el 35% de los pacientes. Se produjo hipertiroidismo en el 2,7% (54/1994) de los pacientes que recibieron opdivo como monoterapia; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 1,5 meses (rango: 1 día a 14,2 meses). Aproximadamente el 26% de los pacientes con hipertiroidismo recibieron metimazol, el 9% recibieron carbimazol, el 4% recibieron propiltiouracilo, y el 9% recibieron corticosteroides. Se produjo la resolución en el 76% de los pacientes. En pacientes que recibieron opdivo con ipilimumab, se produjo hipotiroidismo o tiroiditis que condujo a hipotiroidismo en el 22% (89/407) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,1 meses (rango: 1 día a 10,1 meses). Aproximadamente el 73% de los pacientes con hipotiroidismo o tiroiditis recibieron levotiroxina. Se produjo la resolución en el 45% de los pacientes. Se produjo hipertiroidismo en el 8% (34/407) de los pacientes que recibieron opdivo con ipilimumab: la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 23 días (rango: 3 días a 3,7 meses). Aproximadamente el 29% de los pacientes con hipertiroidismo recibieron metimazol, y el 24% recibieron carbimazol. Se produjo la resolución en el 94% de los pacientes. Diabetes mellitus tipo 1 opdivo puede causar diabetes mellitus tipo 1. Monitorear a los pacientes para detectar la aparición de hiperglucemia. Suspender opdivo en caso de hiperglucemia severa (grado 3) hasta alcanzar el control metabólico. Discontinuar opdivo en forma permanente en caso de hiperglucemia con riesgo de muerte (grado 4). En pacientes que recibieron opdivo como monoterapia, se produjo diabetes en el 0,9%

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



(17/1994) de los pacientes, incluidos dos casos de cetoacidosis diabética. La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 4,4 meses (rango: 15 días a 22 meses). En pacientes que recibieron opdivo con ipilimumab, se produjo diabetes en el 1,5% (6/407) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,5 meses (rango: 1,3 a 4,4 meses). Opdivo con ipilimumab se suspendió en un paciente y se discontinuó permanentemente en un segundo paciente que desarrolló diabetes. Nefritis y disfunción renal mediadas por la respuesta inmune opdivo puede causar nefritis mediada por la respuesta inmune, definida como disfunción renal o aumento de creatinina grado 2, requisito de corticosteroides y ausencia de una etiología alternativa clara. Monitorear a los pacientes para detectar una elevación de la creatinina sérica antes y periódicamente durante el tratamiento. Administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona, seguido por la disminución gradual de los corticosteroides en caso de aumento de creatinina sérica potencialmente mortal (grado 4). Administrar corticosteroides en una dosis de 0,5 a 1 mg/kg/día de equivalentes de prednisona en caso de aumento de creatinina sérica moderado (grado 2) o severo (grado 3); si el cuadro empeora o no se produce una mejoría, aumentar la dosis de corticosteroides a 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona. Suspender opdivo en caso de aumento de creatinina sérica moderado (grado 2) o severo (grado 3). Discontinuar permanentemente opdivo en caso de aumento de creatinina sérica potencialmente mortal (grado 4). Opdivo como monoterapia en pacientes que recibieron opdivo como monoterapia, se produjo nefritis y disfunción renal mediadas por la respuesta inmune en el 1,2% (23/1994) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 4,6 meses (rango: 23 días a 12,3 meses). La nefritis y disfunción renal mediadas por la respuesta inmune condujeron a la discontinuación permanente de opdivo en el 0,3% y a la suspensión de opdivo en el 0,8% de los pacientes. Todos los pacientes recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 21 días (rango: 1 día a 15,4 meses). Se produjo la resolución completa en el 48% de los pacientes. Ningún paciente presentó recurrencia de nefritis o disfunción renal tras la reiniciación de opdivo. Opdivo con ipilimumab en pacientes que recibieron opdivo con ipilimumab, se produjo nefritis y disfunción renal mediadas por la respuesta inmune en el 2,2% (9/407) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,7 meses (rango: 9 días a 7,9 meses). La nefritis y disfunción renal mediadas por la respuesta inmune condujeron a la discontinuación permanente o a la suspensión de opdivo con ipilimumab en el 0,7% y el 0,5% de los pacientes, respectivamente. Aproximadamente el 67% de los pacientes recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 13,5 días (rango: 1 día a 1,1 meses). Se produjo la resolución completa en todos los pacientes. Dos pacientes reiniciaron opdivo con ipilimumab, sin recurrencia de la nefritis o disfunción renal. Reacciones adversas dérmicas mediadas por la respuesta inmune opdivo puede causar erupción mediada por la respuesta inmune, incluido síndrome de stevens-johnson (sjs) y necrólisis epidérmica tóxica (ten), algunos casos con desenlace mortal. En caso de signos o síntomas de sjs o ten, suspender opdivo y remitir al paciente para recibir atención especializada para su evaluación y tratamiento. Si se confirma sjs o ten, discontinuar opdivo en forma permanente. En caso de erupción mediada por la respuesta inmune, administrar corticosteroides en una dosis de 1

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona, seguido por la disminución gradual de los corticosteroides, en caso de erupción severa (grado 3) o potencialmente mortal (grado 4). Suspendir opdivo en caso de erupción severa (grado 3) y discontinuar permanentemente opdivo en caso de erupción potencialmente mortal (grado 4). Opdivo como monoterapia en pacientes que recibieron opdivo como monoterapia, se produjo erupción mediada por la respuesta inmune en el 9% (171/1994) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,8 meses (rango: <1 día a 25,8 meses). La erupción mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente de opdivo en el 0,3% y a la suspensión de opdivo en el 0,8% de los pacientes. Aproximadamente el 16% de los pacientes con erupción recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 12 días (rango: 1 día a 8,9 meses), y el 85% recibieron corticosteroides tópicos. Se produjo la resolución completa en el 48% de los pacientes. Se produjo la recurrencia de la erupción en el 1,4% de los pacientes que reiniciaron opdivo tras la resolución de la erupción. Opdivo con ipilimumab en pacientes que recibieron opdivo con ipilimumab, se produjo erupción mediada por la respuesta inmune en el 22,6% (92/407) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 18 días (rango: 1 día a 9,7 meses). La erupción mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente o a la suspensión de opdivo con ipilimumab en el 0,5% y el 3,9% de los pacientes, respectivamente. Aproximadamente el 17% de los pacientes con erupción recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 14 días (rango: 2 días a 4,7 meses). Se produjo la resolución completa en el 47% de los pacientes. Aproximadamente el 6% de los pacientes que reiniciaron opdivo e ipilimumab tras la resolución presentaron recurrencia de la erupción. Encefalitis mediada por la respuesta inmune opdivo puede causar encefalitis mediada por la respuesta inmune, sin una etiología alternativa clara. La evaluación de pacientes con síntomas neurológicos puede incluir, entre otras cosas, consulta con un neurólogo, estudio por resonancia magnética del cerebro y punción lumbar. Suspendir opdivo en pacientes con signos o síntomas neurológicos de inicio reciente moderados a severos, y evaluar para descartar causas infecciosas u otras causas de deterioro neurológico moderado a severo. Si se descartan otras etiologías, administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona para pacientes con encefalitis mediada por la respuesta inmune, seguido por la disminución gradual de los corticosteroides. Discontinuar permanentemente opdivo por encefalitis mediada por la respuesta. Opdivo como monoterapia en los pacientes que recibieron opdivo como monoterapia, se produjo encefalitis en el 0,2% (3/1994). Se produjo encefalitis límbica fatal en un paciente luego de 7,2 meses de exposición a pesar de la discontinuación de opdivo y la administración de corticosteroides. En los otros dos pacientes, se produjo encefalitis post-trasplante de células madre hematopoyéticas (hsct, por sus siglas en inglés) alogénico. Opdivo con ipilimumab se produjo encefalitis en un paciente que recibió opdivo con ipilimumab (0,2%) luego de 1,7 meses de exposición. Otras reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune opdivo puede causar otras reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune clínicamente significativas. Pueden ocurrir reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune luego de la discontinuación de la terapia con

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



opdivo. Para cualquier presunta reacción adversa mediada por la respuesta inmune, excluir otras causas. En función de la severidad de la reacción adversa, discontinuar permanentemente o suspender opdivo, administrar corticosteroides en altas dosis y, si corresponde, iniciar terapia de reemplazo hormonal. Tras la mejoría hasta alcanzar el grado 1 o menor, disminuir los corticosteroides gradualmente y continuar con dicha disminución durante al menos 1 mes. Considerar reiniciar opdivo luego de completar la disminución gradual de los corticosteroides, según la severidad del evento. En los ensayos clínicos de opdivo administrado como monoterapia o en combinación con ipilimumab, se produjeron las siguientes reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune, clínicamente significativas, algunas con resultado mortal, en menos del 1,0% de los pacientes que recibieron opdivo: miocarditis, rabdomiólisis, miositis, uveítis, iritis, pancreatitis, parálisis facial y del nervio abducens, desmielinización, polimialgia reumática, neuropatía autoinmune, síndrome de guillain-barré, hipopituitarismo, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, gastritis, duodenitis, sarcoidosis, linfadenitis necrotizante histiocítica (linfadenitis de kikuchi), disfunción motriz, vasculitis y síndrome miasténico. En el caso de que la uveítis ocurriera junto con otras reacciones adversas inmunomediadas, considere un síndrome tipo vogt-koyanagi-harada, que se ha observado en pacientes que reciben opdivo u opdivo en combinación con ipilimumab y pueden requerir tratamiento con esteroides sistémicos para reducir el riesgo de pérdida permanente de la visión. Reacciones a la infusión opdivo puede causar reacciones severas a la infusión, que se han reportado en menos del 1,0% de los pacientes en los ensayos clínicos. Discontinuar opdivo en pacientes con reacciones a la infusión severas o potencialmente mortales. Interrumpir o demorar la velocidad de infusión en pacientes con reacciones a la infusión leves o moderadas. Opdivo como monoterapia en los pacientes que recibieron opdivo como monoterapia, se produjeron reacciones relacionadas con la infusión en el 6,4% (127/1994) de los pacientes. Opdivo con ipilimumab en los pacientes que recibieron opdivo con ipilimumab, se produjeron reacciones relacionadas con la infusión en el 2,5% (10/407) de los pacientes. Complicaciones del hsct alogénico tras opdivo se produjeron complicaciones, incluidos eventos fatales, en pacientes que recibieron hsct alogénico tras recibir opdivo. Se evaluaron los resultados en 17 pacientes de los ensayos checkmate-205 y checkmate-039 que fueron sometidos a hsct alogénico tras discontinuar opdivo (15 con condicionamiento de intensidad reducida y 2 con acondicionamiento mieloablativo). La mediana de la edad al momento del hsct fue de 33 (rango: 18 a 56), y se había administrado una mediana de 9 dosis de opdivo (rango: 4 a 16). Seis de 17 pacientes (35%) murieron a raíz de complicaciones del hsct alogénico después de recibir opdivo. Cinco muertes se produjeron en el contexto de enfermedad de injerto versus huésped (gvhd) severa o refractaria. Se reportó gvhd aguda de grado 3 o mayor en 5/17 pacientes (29%). Se reportó gvhd hiperaguda, definida como gvhd ocurrida dentro de los 14 días luego de la infusión de células madre, en 2 pacientes (20%). Se reportó síndrome febril que requirió esteroides, sin una causa infecciosa identificada, en seis pacientes (35%) dentro de las primeras 6 semanas post-trasplante, con cinco pacientes que respondieron a los esteroides. Se reportaron dos casos de encefalitis: un caso de encefalitis linfocítica de grado 3 sin una causa infecciosa identificada, que se produjo y se resolvió con esteroides, y un caso de encefalitis presuntamente de origen viral de grado 3

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



que se resolvió con tratamiento antiviral. Se produjo enfermedad veno-oclusiva (vod) hepática en un paciente, quien recibió hsct alogénico con condicionamiento de intensidad reducida, y murió por gvhd y falla multi-orgánica. Otros casos de vod hepática tras el hsct alogénico con condicionamiento de intensidad reducida también se han reportado en pacientes con linfoma que recibieron un anticuerpo bloqueador del receptor de pd-1 antes del trasplante. También se han reportado casos de gvhd hiperaguda fatal. Estas complicaciones podrían ocurrir, a pesar de la terapia interviniente, entre el bloqueo de pd-1 y el hsct alogénico. Seguir a los pacientes de cerca para obtener evidencia temprana de complicaciones relacionadas con el trasplante, tales como gvhd hiperaguda, gvhd aguda severa (grado 3 a 4), síndrome febril que requiere esteroides, vod hepática, y otras reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune, e intervenir prontamente. Toxicidad embriofetal sobre la base de su mecanismo de acción y los datos de estudios en animales, opdivo puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. En los estudios de reproducción en animales, la administración de nivolumab a monos cynomolgus desde el comienzo de la organogénesis hasta el parto dio como resultado un aumento de los abortos y las muertes prematuras de la cría. Advertir a las mujeres embarazadas sobre el potencial riesgo para el feto. Aconsejar a las mujeres en edad fértil que usen un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento con un régimen que contiene opdivo y durante al menos 5 meses después de la última dosis de opdivo. Uso en poblaciones específicas embarazo resumen del riesgo sobre la base de su mecanismo de acción y los datos de estudios realizados en animales, opdivo puede causar daño fetal cuando es administrado a una mujer embarazada. En los estudios de reproducción animal, la administración de nivolumab a monos cynomolgus desde el inicio de la organogénesis hasta el parto dio como resultado un aumento de los abortos y las muertes prematuras de la cría. Se sabe que la igg4 humana atraviesa la barrera placentaria, y el nivolumab es una inmunoglobulina g4 (igg4); por lo tanto, nivolumab tiene el potencial de ser transmitido de la madre al feto en desarrollo. Los efectos de opdivo probablemente sean mayores durante el segundo y el tercer trimestre del embarazo. No se dispone de datos en humanos que informen sobre el riesgo asociado con el fármaco. Advertir a las mujeres en edad fértil sobre el riesgo potencial para el feto. Se desconoce el riesgo de referencia de defectos graves del nacimiento y aborto espontáneo para la población indicada; sin embargo, el riesgo de referencia en la población general de ee.uu. De defectos graves del nacimiento es del 2% a 4% y de aborto espontáneo es del 15% a 20% de los embarazos clínicamente reconocidos. Datos en animales una función central de la vía pd-1/pd-l1 es preservar el embarazo, manteniendo la tolerancia inmune materna al feto. Se ha demostrado en modelos murinos de embarazo que el bloqueo de la señalización de pd-l1 altera la tolerancia al feto y aumenta los casos de pérdida del feto. Los efectos de nivolumab sobre el desarrollo prenatal y postnatal fueron evaluados en monos que recibieron nivolumab dos veces por semana desde el inicio de la organogénesis hasta el parto, a niveles de exposición entre 9 y 42 veces mayores que aquellos observados con la dosis clínica de 3 mg/kg de nivolumab (sobre la base del auc). La administración de nivolumab dio como resultado un aumento no relacionado con la dosis de los abortos espontáneos y un aumento de las muertes neonatales. Sobre la base de su mecanismo de acción, la exposición fetal a nivolumab

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



puede aumentar el riesgo de desarrollar trastornos mediados por la respuesta inmune o de alterar la respuesta inmune normal, y se han informado trastornos mediados por la respuesta inmune en ratones pd-1 knockout. En las crías sobrevivientes de monos cynomolgus tratados con nivolumab (18 de 32, en comparación con 11 de 16 crías expuestas al vehículo), no hubo malformaciones evidentes ni efectos sobre los parámetros de neuroconducta, inmunológicos o de patología clínica durante el período postnatal de 6 meses. Mujeres en período de lactancia resumen del riesgo se desconoce si opdivo está presente en la leche humana. Dado que muchos fármacos, incluidos los anticuerpos, se excretan en la leche humana y debido al potencial de reacciones adversas serias en los lactantes a raíz de opdivo, se debe advertir a las mujeres que discontinúen la lactancia durante el tratamiento con opdivo. Hombres y mujeres en edad fértil anticoncepción en función de su mecanismo de acción, opdivo puede causar daño fetal cuando es administrado a una mujer embarazada [véase uso en poblaciones específicas (8.1)]. Indicar a las mujeres en edad fértil que deben usar un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento con opdivo y durante al menos 5 meses luego de la última dosis de opdivo. Uso pediátrico no se ha establecido la seguridad y la efectividad de opdivo en pacientes pediátricos de menos de 18 años de edad. Uso geriátrico de los 1359 pacientes randomizados para recibir opdivo como monoterapia en los ensayos checkmate-017, checkmate-057, checkmate-066, checkmate-025, y checkmate-067, 39% tenía 65 años de edad o más, y el 9% tenía 75 años o más. No se reportaron diferencias generales en la seguridad ni la efectividad entre pacientes geriátricos y pacientes más jóvenes. En el estudio checkmate-238 (tratamiento adyuvante del melanoma), el 26% de los pacientes tenían 65 años de edad o más, y el 3% tenían 75 años de edad o más. No se informaron diferencias generales en la seguridad o la efectividad entre pacientes geriátricos y pacientes más jóvenes. Los ensayos checkmate-037, checkmate-205, checkmate-039 y checkmate-141 no incluyeron suficiente cantidad de pacientes de 65 años de edad o más para determinar si responden de manera diferente a los pacientes más jóvenes. De los 314 pacientes randomizados para recibir opdivo administrado con ipilimumab en el checkmate-067, el 41% tenía 65 años de edad o más, y el 11% tenía 75 años de edad o más. No se reportaron diferencias generales en la seguridad ni la efectividad entre pacientes geriátricos y pacientes más jóvenes

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas

Nuevas indicaciones

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas

OPDIVO® está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) que muestra progresión durante o después de la quimioterapia basada en platino. Previo a recibir OPDIVO® los pacientes con mutaciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber presentado progresión de la enfermedad con una terapia aprobada para estas mutaciones.

Melanoma irresecable o metastásico

OPDIVO® como monoterapia o en combinación con ipilimumab está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma avanzado (irresecable o metastásico) en adultos.

Tratamiento adyuvante del melanoma

OPDIVO® está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma estadio IIIB/IIIC y IV con alto riesgo de recurrencia, que han sido sometidos a resección completa.

Carcinoma avanzado de células renales

OPDIVO® está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de células renales (RCC, por sus siglas en inglés) que han recibido terapia anti-angiogénica previa.

OPDIVO® en combinación con ipilimumab, está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de células renales (RCC, por sus siglas en inglés) con riesgo intermedio o alto que no han recibido tratamiento previo.

Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (SCCHN)

OPDIVO® está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (SCCHN, por sus siglas en inglés) recurrente o metastásico que han sufrido progresión de la enfermedad durante o luego de una terapia basada en platino.

Cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico o recurrente

OPDIVO® en combinación con ipilimumab y 2 ciclos de quimioterapia con doblete de platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) metastásico o recurrente, sin aberraciones tumorales genómicas EGFR o ALK

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Carcinoma avanzado de Células Renales

OPDIVO® (nivolumab), en combinación con cabozantinib, está indicado para el tratamiento en primera línea de pacientes con carcinoma de células renales avanzado (RCC, por sus siglas en inglés).

Nueva dosificación:

Dosis recomendada de OPDIVO para el tratamiento en primera línea del cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico o recurrente:

OPDIVO 360 mg administrado como infusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas, ipilimumab 1 mg/kg administrado como infusión intravenosa durante 30 minutos cada 6 semanas y quimioterapia con doblete de platino según histología cada 3 semanas durante 2 ciclos. OPDIVO en combinación con ipilimumab se administra hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o hasta 2 años en pacientes sin progresión de la enfermedad.

Dosis recomendada de OPDIVO® para el tratamiento del carcinoma avanzado de células renales

240 mg de nivolumab administrados como infusión intravenosa durante 30 minutos cada 2 semanas en combinación con cabozantinib 40 mg por vía oral una vez por día alejado de las comidas. Nivolumab se administra hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o hasta un máximo de 2 años. Cabozantinib se administra hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Nuevas precauciones y advertencias:

Neumonitis mediada por la respuesta inmune:

OPDIVO puede causar neumonitis mediada por la respuesta inmune, que se define por requerir el uso de corticosteroides sin una etiología alternativa clara. Se han informado casos mortales. Monitorear a los pacientes en busca de signos y síntomas de neumonitis a través de imágenes radiográficas. Administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona para los casos de neumonitis moderada (Grado 2) o más severa (Grado 3-4), seguido por la reducción gradual de los corticosteroides. Discontinuar OPDIVO en forma permanente en caso de neumonitis severa (Grado 3) o potencialmente mortal (Grado 4), y suspender OPDIVO hasta la resolución en caso de neumonitis moderada (Grado 2).

OPDIVO como monoterapia:

Acta No. 09 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, se produjo neumonitis mediada por la respuesta inmune en el 3,1% (61/1994) de los pacientes. La mediana del tiempo hasta el inicio de la neumonitis mediada por la respuesta inmune fue de 3,5 meses (rango: 1 día a 22,3 meses). La neumonitis mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO en el 1,1%, y a la suspensión de OPDIVO en el 1,3% de los pacientes. Aproximadamente el 89% de los pacientes con neumonitis recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 26 días (rango: 1 día a 6 meses). Se produjo la resolución completa de los síntomas luego de la disminución gradual de los corticosteroides en el 67% de los pacientes. Aproximadamente el 8% de los pacientes tuvieron recurrencia de la neumonitis tras la reiniciación de OPDIVO.

OPDIVO con ipilimumab:

En pacientes que recibieron OPDIVO con ipilimumab, se produjo neumonitis mediada por la respuesta inmune en el 6% (25/407) de los pacientes. La mediana del tiempo hasta el inicio de la neumonitis mediada por la respuesta inmune fue de 1,6 meses (rango: 24 días a 10,1 meses). La neumonitis mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente o a la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 2,2% y 3,7% de los pacientes, respectivamente. Aproximadamente el 84% de los pacientes con neumonitis recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 30 días (rango: 5 días a 11,8 meses). Se produjo la resolución completa en el 68% de los pacientes. Aproximadamente el 13% de los pacientes tuvieron recurrencia de la neumonitis tras la reiniciación de OPDIVO con ipilimumab.

Colitis mediada por la respuesta inmune:

OPDIVO puede causar colitis mediada por la respuesta inmune, definida por la necesidad de usar corticosteroides sin una etiología alternativa clara. Monitorear a los pacientes en busca de signos y síntomas de colitis. Administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona, seguido por la reducción gradual de los corticosteroides en caso de colitis severa (Grado 3) o con potencialmente mortal (Grado 4). Administrar corticosteroides en una dosis de 0,5 a 1 mg/kg/día de equivalentes de prednisona, seguido por la disminución gradual de los corticosteroides en caso de colitis moderada (Grado 2) de más de 5 días de duración; si se produce un empeoramiento o no se registra mejoría a pesar de haber iniciado los corticosteroides, aumentar la dosis a 1 - 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona. Suspender OPDIVO por colitis moderada o severa (Grado 2 o 3). Discontinuar permanentemente OPDIVO en caso de colitis potencialmente mortal (Grado 4) o colitis recurrente tras reiniciar OPDIVO.

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Cuando se administra en combinación con ipilimumab, suspender OPDIVO e ipilimumab por colitis moderada (Grado 2). Discontinuar permanentemente OPDIVO e ipilimumab en caso de colitis severa o potencialmente mortal (Grado 3 o 4), o por colitis recurrente.

OPDIVO como monoterapia:

En pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, se produjo colitis mediada por la respuesta inmune en el 2,9% (58/1994) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 5,3 meses (rango: 2 días a 20,9 meses). La colitis mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO en el 0,7% y a la suspensión de OPDIVO en el 1% de los pacientes. Aproximadamente el 91% de los pacientes con colitis recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 23 días (rango: 1 día a 9,3 meses). Cuatro pacientes requirieron la adición de infliximab a los corticosteroides en altas dosis. Se produjo la resolución completa en el 74% de los pacientes. Aproximadamente el 16% de los pacientes tuvieron recurrencia de colitis tras la reiniciación de OPDIVO.

OPDIVO con ipilimumab:

En pacientes que recibieron OPDIVO con ipilimumab, se produjo colitis mediada por la respuesta inmune en el 26% (107/407) de los pacientes, incluidos tres casos mortales. La mediana del tiempo hasta el inicio de la colitis mediada por la respuesta inmune fue de 1,6 meses (rango: 3 días a 15,2 meses). La colitis mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente o a la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 16% y 7% de los pacientes, respectivamente. Aproximadamente el 96% de los pacientes con colitis recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 1,1 meses (rango: 1 día a 12 meses). Aproximadamente el 23% de los pacientes requirieron la adición de infliximab a los corticosteroides en altas dosis. Se produjo la resolución completa en el 75% de los pacientes. Aproximadamente el 28% de los pacientes tuvieron recurrencia de la colitis tras la reiniciación de OPDIVO con ipilimumab.

Hepatitis mediada por la respuesta inmune:

OPDIVO puede causar hepatitis mediada por la respuesta inmune, definida por la necesidad de usar corticosteroides sin una etiología alternativa clara. Monitorear a los pacientes por anomalías en las pruebas hepáticas antes del tratamiento y periódicamente durante el tratamiento. Administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona, seguido por la disminución gradual de los corticosteroides, en caso de elevación de transaminasas severa (Grado 3) o potencialmente mortal (Grado 4), con o sin elevación concomitante de la bilirrubina total. Administrar corticosteroides en una dosis de 0,5 a 1 mg/kg/día de equivalentes de prednisona en caso de elevación de transaminasas moderada (Grado 2). Suspender OPDIVO en caso de

Acta No. 09 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



hepatitis mediada por la respuesta inmune moderada (Grado 2) y discontinuar permanentemente OPDIVO en casos severos (Grado 3) o con riesgo de muerte (Grado 4).

OPDIVO como monoterapia:

En pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, se produjo hepatitis mediada por la respuesta inmune en el 1,8% (35/1994) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 3,3 meses (rango: 6 días a 9 meses). La hepatitis mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO en el 0,7% y a la suspensión de OPDIVO en el 1% de los pacientes. Todos los pacientes con hepatitis recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona) durante una mediana de 23 días (rango: 1 día a 2 meses). Dos pacientes requirieron la adición de ácido micofenólico a los corticosteroides en altas dosis. Se produjo la resolución completa en el 74% de los pacientes. Aproximadamente el 29% de los pacientes tuvieron recurrencia de la hepatitis tras la reiniciación de OPDIVO.

OPDIVO con ipilimumab:

En pacientes que recibieron OPDIVO con ipilimumab, se produjo hepatitis mediada por la respuesta inmune en el 13% (51/407) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,1 meses (rango: 15 días a 11 meses). La hepatitis mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente o a la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 6% y el 5% de los pacientes, respectivamente. Aproximadamente el 92% de los pacientes con hepatitis recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 1,1 meses (rango: 1 día a 13,2 meses). Se produjo la resolución completa en el 75% de los pacientes. Aproximadamente el 11% de los pacientes tuvieron recurrencia de la hepatitis tras la reiniciación de OPDIVO con ipilimumab.

Endocrinopatías mediadas por la respuesta inmune:

Hipofisitis:

OPDIVO puede causar hipofisitis mediada por la respuesta inmune. Monitorear a los pacientes en busca de signos y síntomas de hipofisitis. Administrar terapia de reemplazo hormonal, según esté clínicamente indicado, y corticosteroides en una dosis de 1 mg/kg/día de equivalentes de prednisona, seguido por la disminución gradual de los corticosteroides, en caso de hipofisitis moderada (Grado 2) o mayor. Suspender OPDIVO por hipofisitis moderada (Grado 2) o severa (Grado 3). Discontinuar permanentemente OPDIVO por hipofisitis potencialmente mortal (Grado 4).

En pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, se produjo hipofisitis en el 0,6% (12/1994) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 4,9 meses (rango:

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



1,4 a 11 meses). La hipofisitis condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO en el 0,1% y a la suspensión de OPDIVO en el 0,2% de los pacientes. Aproximadamente el 67% de los pacientes con hipofisitis recibieron terapia de reemplazo hormonal, y el 33% recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 14 días (rango: 5 a 26 días).

En pacientes que recibieron OPDIVO con ipilimumab, se produjo hipofisitis en el 9% (36/407) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,7 meses (rango: 27 días a 5,5 meses). La hipofisitis condujo a la discontinuación permanente o a la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 1,0% y el 3,9% de los pacientes, respectivamente. Aproximadamente el 75% de los pacientes con hipofisitis recibieron terapia de reemplazo hormonal, y el 56% recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 19 días (rango: 1 día a 2,0 meses).

Insuficiencia adrenal:

OPDIVO puede causar insuficiencia adrenal mediada por la respuesta inmune. Monitorear a los pacientes en busca de signos y síntomas de insuficiencia adrenal. Administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona, seguido por la disminución gradual de los corticosteroides, en caso de insuficiencia adrenal severa (Grado 3) o potencialmente mortal (Grado 4). Suspender OPDIVO en caso de insuficiencia adrenal moderada (Grado 2), y discontinuar permanentemente OPDIVO en caso de insuficiencia adrenal severa (Grado 3) o potencialmente mortal (Grado 4).

En pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, se produjo insuficiencia adrenal en el 1% (20/1994) de los pacientes, y la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 4,3 meses (rango: 15 días a 21 meses). La insuficiencia adrenal condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO en el 0,1% y a la suspensión de OPDIVO en el 0,5% de los pacientes.

Aproximadamente el 85% de los pacientes con insuficiencia adrenal recibieron terapia de reemplazo hormonal, y el 25% recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 11 días (rango: 1 día a 1 mes).

En pacientes que recibieron OPDIVO con ipilimumab, se produjo insuficiencia adrenal en el 5% (21/407) de los pacientes, y la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 3,0 meses (rango: 21 días a 9,4 meses). La insuficiencia adrenal condujo a la discontinuación permanente o a la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 0,5% y el 1,7% de los pacientes, respectivamente. Aproximadamente el 57% de los pacientes con insuficiencia adrenal recibieron terapia de reemplazo hormonal, y el 33% recibieron altas dosis de

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 9 días (rango: 1 día a 2,7 meses).

Hipotiroidismo e hipertiroidismo:

OPDIVO puede causar trastornos tiroideos autoinmunes. Monitorear la función tiroidea antes y periódicamente durante el tratamiento con OPDIVO. Administrar terapia de reemplazo hormonal en caso de hipotiroidismo. Iniciar tratamiento médico para el control del hipertiroidismo. No hay ajustes de dosis recomendados de OPDIVO para hipotiroidismo o hipertiroidismo.

En pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, se produjo hipotiroidismo o tiroiditis que condujo a hipotiroidismo en el 9% (171/1994) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,9 meses (rango: 1 día a 16,6 meses).

Aproximadamente el 79% de los pacientes con hipotiroidismo recibieron levotiroxina, y el 4% también requirieron corticosteroides. Se produjo la resolución en el 35% de los pacientes. Se produjo hipertiroidismo en el 2,7% (54/1994) de los pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 1,5 meses (rango: 1 día a 14,2 meses). Aproximadamente el 26% de los pacientes con hipertiroidismo recibieron metimazol, el 9% recibieron carbimazol, el 4% recibieron propiltiouracilo, y el 9% recibieron corticosteroides. Se produjo la resolución en el 76% de los pacientes.

En pacientes que recibieron OPDIVO con ipilimumab, se produjo hipotiroidismo o tiroiditis que condujo a hipotiroidismo en el 22% (89/407) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,1 meses (rango: 1 día a 10,1 meses). Aproximadamente el 73% de los pacientes con hipotiroidismo o tiroiditis recibieron levotiroxina. Se produjo la resolución en el 45% de los pacientes.

Se produjo hipertiroidismo en el 8% (34/407) de los pacientes que recibieron OPDIVO con ipilimumab: la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 23 días (rango: 3 días a 3,7 meses). Aproximadamente el 29% de los pacientes con hipertiroidismo recibieron metimazol, y el 24% recibieron carbimazol. Se produjo la resolución en el 94% de los pacientes.

Diabetes mellitus tipo 1:

OPDIVO puede causar diabetes mellitus tipo 1. Monitorear a los pacientes para detectar la aparición de hiperglucemia. Suspender OPDIVO en caso de hiperglucemia severa (Grado 3) hasta alcanzar el control metabólico. Discontinuar OPDIVO en forma permanente en caso de hiperglucemia con riesgo de muerte (Grado 4).

En pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, se produjo diabetes en el 0,9% (17/1994) de los pacientes, incluidos dos casos de cetoacidosis diabética. La mediana del

Acta No. 09 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



tiempo hasta el inicio fue de 4,4 meses (rango: 15 días a 22 meses). En pacientes que recibieron OPDIVO con ipilimumab, se produjo diabetes en el 1,5% (6/407) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,5 meses (rango: 1,3 a 4,4 meses). OPDIVO con ipilimumab se suspendió en un paciente y se discontinuó permanentemente en un segundo paciente que desarrolló diabetes.

Nefritis y disfunción renal mediadas por la respuesta inmune:

OPDIVO puede causar nefritis mediada por la respuesta inmune, definida como disfunción renal o aumento de creatinina $\geq$ Grado 2, requisito de corticosteroides y ausencia de una etiología alternativa clara. Monitorear a los pacientes para detectar una elevación de la creatinina sérica antes y periódicamente durante el tratamiento. Administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona, seguido por la disminución gradual de los corticosteroides en caso de aumento de creatinina sérica potencialmente mortal (Grado 4). Administrar corticosteroides en una dosis de 0,5 a 1 mg/kg/día de equivalentes de prednisona en caso de aumento de creatinina sérica moderado (Grado 2) o severo (Grado 3); si el cuadro empeora o no se produce una mejoría, aumentar la dosis de corticosteroides a 1 - 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona.

Suspender OPDIVO en caso de aumento de creatinina sérica moderado (Grado 2) o severo (Grado 3). Discontinuar permanentemente OPDIVO en caso de aumento de creatinina sérica potencialmente mortal (Grado 4).

OPDIVO como monoterapia:

En pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, se produjo nefritis y disfunción renal mediadas por la respuesta inmune en el 1,2% (23/1994) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 4,6 meses (rango: 23 días a 12,3 meses). La nefritis y disfunción renal mediadas por la respuesta inmune condujeron a la discontinuación permanente de OPDIVO en el 0,3% y a la suspensión de OPDIVO en el 0,8% de los pacientes. Todos los pacientes recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 21 días (rango: 1 día a 15,4 meses). Se produjo la resolución completa en el 48% de los pacientes. Ningún paciente presentó recurrencia de nefritis o disfunción renal tras la reiniciación de OPDIVO.

OPDIVO con ipilimumab:

En pacientes que recibieron OPDIVO con ipilimumab, se produjo nefritis y disfunción renal mediadas por la respuesta inmune en el 2,2% (9/407) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,7 meses (rango: 9 días a 7,9 meses). La nefritis y disfunción renal mediadas por la respuesta inmune condujeron a la discontinuación permanente o a la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 0,7% y el 0,5% de los pacientes, respectivamente. Aproximadamente el 67% de los pacientes recibieron altas dosis de

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 13,5 días (rango: 1 día a 1,1 meses). Se produjo la resolución completa en todos los pacientes. Dos pacientes reiniciaron OPDIVO con ipilimumab, sin recurrencia de la nefritis o disfunción renal.

Reacciones adversas dérmicas mediadas por la respuesta inmune:

OPDIVO puede causar erupción mediada por la respuesta inmune, incluido síndrome de StevensJohnson (SJS) y necrólisis epidérmica tóxica (TEN), algunos casos con desenlace mortal. En caso de signos o síntomas de SJS o TEN, suspender OPDIVO y remitir al paciente para recibir atención especializada para su evaluación y tratamiento. Si se confirma SJS o TEN, discontinuar OPDIVO en forma permanente.

En caso de erupción mediada por la respuesta inmune, administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona, seguido por la disminución gradual de los corticosteroides, en caso de erupción severa (Grado 3) o potencialmente mortal (Grado 4). Suspender OPDIVO en caso de erupción severa (Grado 3) y discontinuar permanentemente OPDIVO en caso de erupción potencialmente mortal (Grado 4).

OPDIVO como monoterapia:

En pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, se produjo erupción mediada por la respuesta inmune en el 9% (171/1994) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,8 meses (rango: <1 día a 25,8 meses). La erupción mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO en el 0,3% y a la suspensión de OPDIVO en el 0,8% de los pacientes. Aproximadamente el 16% de los pacientes con erupción recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 12 días (rango: 1 día a 8,9 meses), y el 85% recibieron corticosteroides tópicos. Se produjo la resolución completa en el 48% de los pacientes. Se produjo la recurrencia de la erupción en el 1,4% de los pacientes que reiniciaron OPDIVO tras la resolución de la erupción.

OPDIVO con ipilimumab:

En pacientes que recibieron OPDIVO con ipilimumab, se produjo erupción mediada por la respuesta inmune en el 22,6% (92/407) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 18 días (rango: 1 día a 9,7 meses). La erupción mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente o a la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 0,5% y el 3,9% de los pacientes, respectivamente.

Aproximadamente el 17% de los pacientes con erupción recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 14 días (rango: 2 días a 4,7 meses). Se produjo la resolución completa en el

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



47% de los pacientes. Aproximadamente el 6% de los pacientes que reiniciaron OPDIVO e ipilimumab tras la resolución presentaron recurrencia de la erupción.

Encefalitis mediada por la respuesta inmune:

OPDIVO puede causar encefalitis mediada por la respuesta inmune, sin una etiología alternativa clara. La evaluación de pacientes con síntomas neurológicos puede incluir, entre otras cosas, consulta con un neurólogo, estudio por resonancia magnética del cerebro y punción lumbar. Suspender OPDIVO en pacientes con signos o síntomas neurológicos de inicio reciente moderados a severos, y evaluar para descartar causas infecciosas u otras causas de deterioro neurológico moderado a severo. Si se descartan otras etiologías, administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona para pacientes con encefalitis mediada por la respuesta inmune, seguido por la disminución gradual de los corticosteroides. Discontinuar permanentemente OPDIVO por encefalitis mediada por la respuesta inmune.

OPDIVO como monoterapia:

En los pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, se produjo encefalitis en el 0,2% (3/1994). Se produjo encefalitis límbica fatal en un paciente luego de 7,2 meses de exposición a pesar de la discontinuación de OPDIVO y la administración de corticosteroides. En los otros dos pacientes, se produjo encefalitis post-trasplante de células madre hematopoyéticas (HSCT por sus siglas en inglés) alogénico.

OPDIVO con ipilimumab:

Se produjo encefalitis en un paciente que recibió OPDIVO con ipilimumab (0,2%) luego de 1,7 meses de exposición.

Otras reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune:

OPDIVO puede causar otras reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune clínicamente significativas. Pueden ocurrir reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune luego de la discontinuación de la terapia con OPDIVO. Para cualquier presunta reacción adversa mediada por la respuesta inmune, excluir otras causas. En función de la severidad de la reacción adversa, discontinuar permanentemente o suspender OPDIVO, administrar corticosteroides en altas dosis y, si corresponde, iniciar terapia de reemplazo hormonal. Tras la mejoría hasta alcanzar el Grado 1 o menor, disminuir los corticosteroides gradualmente y continuar con dicha disminución durante al menos 1 mes. Considerar reiniciar OPDIVO luego de completar la disminución gradual de los corticosteroides, según la severidad del evento.

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En los ensayos clínicos de OPDIVO administrado como monoterapia o en combinación con ipilimumab, se produjeron las siguientes reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune, clínicamente significativas en menos del 1,0% de los pacientes que recibieron OPDIVO: uveítis, iritis, pancreatitis, parálisis facial y del nervio abducens, desmielinización, polimialgia reumática, neuropatía autoinmune, síndrome de Guillain-Barré, hipopituitarismo, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, gastritis, duodenitis, sarcoidosis, linfadenitis necrotizante histiocítica (linfadenitis de Kikuchi), miositis, miocarditis, rabdomiólisis, disfunción motriz, vasculitis y síndrome miasténico.

Reacciones a la infusión:

OPDIVO puede causar reacciones severas a la infusión, que se han reportado en menos del 1,0% de los pacientes en los ensayos clínicos. Discontinuar OPDIVO en pacientes con reacciones a la infusión severas o potencialmente mortales. Interrumpir o demorar la velocidad de infusión en pacientes con reacciones a la infusión leves o moderadas.

OPDIVO como monoterapia:

En los pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, se produjeron reacciones relacionadas con la infusión en el 6,4% (127/1994) de los pacientes.

OPDIVO con ipilimumab:

En los pacientes que recibieron OPDIVO con ipilimumab, se produjeron reacciones relacionadas con la infusión en el 2,5% (10/407) de los pacientes.

Complicaciones del HSCT alogénico tras OPDIVO:

Se produjeron complicaciones, incluidos eventos fatales, en pacientes que recibieron HSCT alogénico tras recibir OPDIVO. Se evaluaron los resultados en 17 pacientes de los Ensayos 8 y 9 que fueron sometidos a HSCT alogénico tras discontinuar OPDIVO (15 con condicionamiento de intensidad reducida y 2 con acondicionamiento mieloablativo). La mediana de la edad al momento del HSCT fue de 33 (rango: 18 a 56), y se había administrado una mediana de 9 dosis de OPDIVO (rango: 4 a 16). Seis de 17 pacientes (35%) murieron a raíz de complicaciones del HSCT alogénico después de recibir OPDIVO. Cinco muertes se produjeron en el contexto de enfermedad de injerto versus huésped (GVHD) severa o refractaria. Se reportó GVHD aguda de Grado 3 o mayor en 5/17 pacientes (29%). Se reportó GVHD hiperaguda, definida como GVHD ocurrida dentro de los 14 días luego de la infusión de células madre, en 2 pacientes (20%). Se reportó síndrome febril que requirió esteroides, sin una causa infecciosa identificada, en seis pacientes (35%) dentro de las primeras 6 semanas post-trasplante, con cinco pacientes que respondieron a los esteroides. Se reportaron dos casos de encefalitis: un caso de encefalitis linfocítica de Grado 3 sin una causa infecciosa identificada, que se produjo y se resolvió

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



con esteroides, y un caso de encefalitis presuntamente de origen viral de Grado 3 que se resolvió con tratamiento antiviral. Se produjo enfermedad veno-oclusiva (VOD) hepática en un paciente, quien recibió HSCT alogénico con condicionamiento de intensidad reducida, y murió por GVHD y falla multi-orgánica.

Otros casos de VOD hepática tras el HSCT alogénico con condicionamiento de intensidad reducida también se han reportado en pacientes con linfoma que recibieron un anticuerpo bloqueador del receptor de PD1 antes del trasplante. También se han reportado casos de GVHD hiperaguda fatal. Estas complicaciones podrían ocurrir, a pesar de la terapia interviniente, entre el bloqueo de PD-1 y el HSCT alogénico.

Seguir a los pacientes de cerca para obtener evidencia temprana de complicaciones relacionadas con el trasplante, tales como GVHD hiperaguda, GVHD aguda severa (Grado 3 a 4), síndrome febril que requiere esteroides, VOD hepática, y otras reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune, e intervenir prontamente.

Toxicidad embriofetal:

Sobre la base de su mecanismo de acción y los datos de estudios en animales, OPDIVO puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. En los estudios de reproducción en animales, la administración de nivolumab a monos cynomolgus desde el comienzo de la organogénesis hasta el parto dio como resultado un aumento de los abortos y las muertes prematuras de la cría. Advertir a las mujeres embarazadas sobre el potencial riesgo para el feto. Aconsejar a las mujeres en edad fértil que usen un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento con un régimen que contiene OPDIVO y durante al menos 5 meses después de la última dosis de OPDIVO.

La incidencia y la gravedad de la neumonitis mediada por la respuesta inmune en pacientes con NSCLC metastásico o recurrente tratados con nivolumab 360 mg cada 3 semanas en combinación con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas y 2 ciclos de quimioterapia con doblete de platino fueron comparables con el tratamiento con nivolumab en combinación con ipilimumab.

OPDIVO en combinación con cabozantinib puede causar toxicidad hepática con frecuencias más altas de elevaciones de ALT y AST Grado 3 y 4 en comparación con OPDIVO solo. Monitorear las enzimas hepáticas antes de iniciar el tratamiento y periódicamente durante éste. Se debe considerar un monitoreo más frecuente de las enzimas hepáticas que cuando se administran los medicamentos como agentes únicos. Cuando se presenta la elevación de las enzimas hepáticas, interrumpir OPDIVO y cabozantinib, y considerar la administración de corticosteroides.

Con la combinación de OPDIVO y cabozantinib, se observó un aumento de ALT o AST de Grados 3 y 4 en el 11% de los pacientes. Se reportó incremento de ALT o AST > 3 veces

Acta No. 09 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



el ULN (Grado ≥ 2) en 83 pacientes, de los cuales 23 (28%) recibieron corticosteroides sistémicos; la elevación de los niveles de ALT o AST se redujo a Grados 0-1 en 74 pacientes (89%). Entre los 44 pacientes con un aumento de ALT o AST de Grado ≥ 2 que volvieron a recibir OPDIVO (n = 11) o cabozantinib (n = 9) administrados como agente único o ambos fármacos (n = 24), se observó recurrencia del aumento de ALT o AST Grado ≥ 2 en 2 pacientes que recibieron OPDIVO, 2 pacientes que recibieron cabozantinib, y 7 pacientes que recibieron OPDIVO y cabozantinib.

Se produjo insuficiencia suprarrenal en el 4.7% (15/320) de los pacientes con RCC que recibieron OPDIVO con cabozantinib, incluidas reacciones adversas Grado 3 (2.2%) y Grado 2 (1.9%). La insuficiencia suprarrenal condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO y cabozantinib en el 0.9% y a la suspensión de OPDIVO y cabozantinib en el 2.8% de los pacientes con RCC.

Aproximadamente el 80% (12/15) de los pacientes con insuficiencia suprarrenal recibieron terapia de reemplazo hormonal, incluidos corticosteroides sistémicos. La insuficiencia suprarrenal se resolvió en el 27% (n = 4) de los 15 pacientes. De los 9 pacientes en los que se suspendió OPDIVO con cabozantinib por insuficiencia suprarrenal, 6 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas; de estos, todos (n = 6) recibieron terapia de reemplazo hormonal y 2 tuvieron recurrencia de la insuficiencia suprarrenal.

Nuevas reacciones adversas:

Las reacciones adversas serias más frecuentes que se presentaron en los pacientes fueron neumonía, diarrea, neutropenia febril, anemia, lesión renal aguda, dolor musculoesquelético, disnea, neumonitis, e insuficiencia respiratoria. Se produjeron reacciones adversas mortales que incluyeron toxicidad hepática, insuficiencia renal aguda, septicemia, neumonitis, diarrea con hipopotasemia, y hemoptisis masiva en el contexto de trombocitopenia. Las reacciones adversas más comunes que llevaron a la discontinuación de la terapia fueron fatiga, dolor musculoesquelético, náuseas, diarrea, erupción cutánea, disminución del apetito, constipación y prurito.

Las reacciones adversas más comunes notificadas en los pacientes tratados con nivolumab en combinación con cabozantinib fueron diarrea, Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, hipotiroidismo, hipertensión, fatiga, aumento de alanina aminotransferasa, aumento de aspartato aminotransferasa, disgeusia, náusea, disminución del apetito, erupción cutánea, inflamación de las mucosas, astenia, prurito, estomatitis, aumento de lipasa, vómitos, anemia, trombocitopenia.

Se presentó una reacción adversa mortal en un paciente tratado con nivolumab en combinación con cabozantinib: perforación del intestino delgado.

Se presentaron reacciones adversas severas en los pacientes tratados con nivolumab en combinación con cabozantinib que incluyeron diarrea, progresión de neoplasias malignas,

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



embolia pulmonar, neumonía, hiponatremia, infección del tracto urinario, insuficiencia adrenal y pirexia.

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 nueva indicación para nivolumab en asociación con cabozantinib para el “...tratamiento en primera línea de pacientes con carcinoma de células renales avanzado (RCC, por sus siglas en inglés)”. Presenta como soporte clínico principal el estudio CHECKMATE-9ER en el que se comparó la asociación versus sunitinib, incluyó 640 pacientes, se encontró un incremento en la sobrevida global (a los 12 meses de seguimiento 85.5% versus 75.6% en el grupo sunitinib permanecían vivos), también se evidenciaron mejores puntuaciones en la escala de calidad de vida Índice de Evaluación de Síntomas de la Terapia de Cáncer Renal (Functional assessment of cancer therapy-kidney symptom index -FKSI-19). Los efectos adversos de la asociación nivolumab con cabozantinib fueron importantes, en concordancia con lo descrito para cada uno de ellos, no se encontraron nuevas señales de seguridad.

Por lo anterior, la Sala recomienda aprobar la indicación solicitada y las modificaciones de dosificación, precauciones y advertencias y reacciones adversas

Nuevas indicaciones

Cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas

OPDIVO® está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) que muestra progresión durante o después de la quimioterapia basada en platino. Previo a recibir OPDIVO® los pacientes con mutaciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber presentado progresión de la enfermedad con una terapia aprobada para estas mutaciones.

Melanoma irresecable o metastásico

OPDIVO® como monoterapia o en combinación con ipilimumab está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma avanzado (irresecable o metastásico) en adultos.

Tratamiento adyuvante del melanoma

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



OPDIVO® está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma estadio IIIB/IIIC y IV con alto riesgo de recurrencia, que han sido sometidos a resección completa.

Carcinoma avanzado de células renales

OPDIVO® está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de células renales (RCC, por sus siglas en inglés) que han recibido terapia anti-angiogénica previa.

OPDIVO® en combinación con ipilimumab, está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de células renales (RCC, por sus siglas en inglés) con riesgo intermedio o alto que no han recibido tratamiento previo.

Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (SCCHN)

OPDIVO® está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (SCCHN, por sus siglas en inglés) recurrente o metastásico que han sufrido progresión de la enfermedad durante o luego de una terapia basada en platino.

Cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico o recurrente

OPDIVO® en combinación con ipilimumab y 2 ciclos de quimioterapia con doblete de platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) metastásico o recurrente, sin aberraciones tumorales genómicas EGFR o ALK

Carcinoma avanzado de Células Renales

OPDIVO® (nivolumab), en combinación con cabozantinib, está indicado para el tratamiento en primera línea de pacientes con carcinoma de células renales avanzado (RCC, por sus siglas en inglés).

Nueva dosificación:

Dosis recomendada de OPDIVO para el tratamiento en primera línea del cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico o recurrente:

OPDIVO 360 mg administrado como infusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas, ipilimumab 1 mg/kg administrado como infusión intravenosa durante 30 minutos cada 6 semanas y quimioterapia con doblete de platino según histología cada 3 semanas durante 2 ciclos. OPDIVO en combinación con ipilimumab se

Acta No. 09 de 2022 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



administra hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o hasta 2 años en pacientes sin progresión de la enfermedad.

Dosis recomendada de OPDIVO® para el tratamiento del carcinoma avanzado de células renales

240 mg de nivolumab administrados como infusión intravenosa durante 30 minutos cada 2 semanas en combinación con cabozantinib 40 mg por vía oral una vez por día alejado de las comidas. Nivolumab se administra hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o hasta un máximo de 2 años. Cabozantinib se administra hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Nuevas precauciones y advertencias:

Neumonitis mediada por la respuesta inmune:

OPDIVO puede causar neumonitis mediada por la respuesta inmune, que se define por requerir el uso de corticosteroides sin una etiología alternativa clara. Se han informado casos mortales. Monitorear a los pacientes en busca de signos y síntomas de neumonitis a través de imágenes radiográficas. Administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona para los casos de neumonitis moderada (Grado 2) o más severa (Grado 3-4), seguido por la reducción gradual de los corticosteroides. Discontinuar OPDIVO en forma permanente en caso de neumonitis severa (Grado 3) o potencialmente mortal (Grado 4), y suspender OPDIVO hasta la resolución en caso de neumonitis moderada (Grado 2).

OPDIVO como monoterapia:

En pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, se produjo neumonitis mediada por la respuesta inmune en el 3,1% (61/1994) de los pacientes. La mediana del tiempo hasta el inicio de la neumonitis mediada por la respuesta inmune fue de 3,5 meses (rango: 1 día a 22,3 meses). La neumonitis mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO en el 1,1%, y a la suspensión de OPDIVO en el 1,3% de los pacientes. Aproximadamente el 89% de los pacientes con neumonitis recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 26 días (rango: 1 día a 6 meses). Se produjo la resolución completa de los síntomas luego de la disminución gradual de los corticosteroides en el 67% de los pacientes. Aproximadamente el 8% de los pacientes tuvieron recurrencia de la neumonitis tras la reiniciación de OPDIVO.

OPDIVO con ipilimumab:

Acta No. 09 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En pacientes que recibieron OPDIVO con ipilimumab, se produjo neumonitis mediada por la respuesta inmune en el 6% (25/407) de los pacientes. La mediana del tiempo hasta el inicio de la neumonitis mediada por la respuesta inmune fue de 1,6 meses (rango: 24 días a 10,1 meses). La neumonitis mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente o a la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 2,2% y 3,7% de los pacientes, respectivamente. Aproximadamente el 84% de los pacientes con neumonitis recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 30 días (rango: 5 días a 11,8 meses). Se produjo la resolución completa en el 68% de los pacientes. Aproximadamente el 13% de los pacientes tuvieron recurrencia de la neumonitis tras la reiniciación de OPDIVO con ipilimumab.

Colitis mediada por la respuesta inmune:

OPDIVO puede causar colitis mediada por la respuesta inmune, definida por la necesidad de usar corticosteroides sin una etiología alternativa clara. Monitorear a los pacientes en busca de signos y síntomas de colitis. Administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona, seguido por la reducción gradual de los corticosteroides en caso de colitis severa (Grado 3) o con potencialmente mortal (Grado 4). Administrar corticosteroides en una dosis de 0,5 a 1 mg/kg/día de equivalentes de prednisona, seguido por la disminución gradual de los corticosteroides en caso de colitis moderada (Grado 2) de más de 5 días de duración; si se produce un empeoramiento o no se registra mejoría a pesar de haber iniciado los corticosteroides, aumentar la dosis a 1 - 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona. Suspender OPDIVO por colitis moderada o severa (Grado 2 o 3). Discontinuar permanentemente OPDIVO en caso de colitis potencialmente mortal (Grado 4) o colitis recurrente tras reiniciar OPDIVO.

Cuando se administra en combinación con ipilimumab, suspender OPDIVO e ipilimumab por colitis moderada (Grado 2). Discontinuar permanentemente OPDIVO e ipilimumab en caso de colitis severa o potencialmente mortal (Grado 3 o 4), o por colitis recurrente.

OPDIVO como monoterapia:

En pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, se produjo colitis mediada por la respuesta inmune en el 2,9% (58/1994) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 5,3 meses (rango: 2 días a 20,9 meses). La colitis mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO en el 0,7% y a la suspensión de OPDIVO en el 1% de los pacientes. Aproximadamente el 91% de los pacientes con colitis recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 23 días (rango: 1 día a 9,3 meses). Cuatro pacientes requirieron la adición de infliximab a los

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



corticosteroides en altas dosis. Se produjo la resolución completa en el 74% de los pacientes. Aproximadamente el 16% de los pacientes tuvieron recurrencia de colitis tras la reiniciación de OPDIVO.

OPDIVO con ipilimumab:

En pacientes que recibieron OPDIVO con ipilimumab, se produjo colitis mediada por la respuesta inmune en el 26% (107/407) de los pacientes, incluidos tres casos mortales. La mediana del tiempo hasta el inicio de la colitis mediada por la respuesta inmune fue de 1,6 meses (rango: 3 días a 15,2 meses). La colitis mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente o a la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 16% y 7% de los pacientes, respectivamente. Aproximadamente el 96% de los pacientes con colitis recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 1,1 meses (rango: 1 día a 12 meses). Aproximadamente el 23% de los pacientes requirieron la adición de infliximab a los corticosteroides en altas dosis. Se produjo la resolución completa en el 75% de los pacientes. Aproximadamente el 28% de los pacientes tuvieron recurrencia de la colitis tras la reiniciación de OPDIVO con ipilimumab.

Hepatitis mediada por la respuesta inmune:

OPDIVO puede causar hepatitis mediada por la respuesta inmune, definida por la necesidad de usar corticosteroides sin una etiología alternativa clara. Monitorear a los pacientes por anormalidades en las pruebas hepáticas antes del tratamiento y periódicamente durante el tratamiento. Administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona, seguido por la disminución gradual de los corticosteroides, en caso de elevación de transaminasas severa (Grado 3) o potencialmente mortal (Grado 4), con o sin elevación concomitante de la bilirrubina total. Administrar corticosteroides en una dosis de 0,5 a 1 mg/kg/día de equivalentes de prednisona en caso de elevación de transaminasas moderada (Grado 2). Suspender OPDIVO en caso de hepatitis mediada por la respuesta inmune moderada (Grado 2) y discontinuar permanentemente OPDIVO en casos severos (Grado 3) o con riesgo de muerte (Grado 4).

OPDIVO como monoterapia:

En pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, se produjo hepatitis mediada por la respuesta inmune en el 1,8% (35/1994) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 3,3 meses (rango: 6 días a 9 meses). La hepatitis mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO en el 0,7% y a la suspensión de OPDIVO en el 1% de los pacientes. Todos los pacientes con hepatitis recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



mg de equivalentes de prednisona) durante una mediana de 23 días (rango: 1 día a 2 meses). Dos pacientes requirieron la adición de ácido micofenólico a los corticosteroides en altas dosis. Se produjo la resolución completa en el 74% de los pacientes. Aproximadamente el 29% de los pacientes tuvieron recurrencia de la hepatitis tras la reiniciación de OPDIVO.

OPDIVO con ipilimumab:

En pacientes que recibieron OPDIVO con ipilimumab, se produjo hepatitis mediada por la respuesta inmune en el 13% (51/407) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,1 meses (rango: 15 días a 11 meses). La hepatitis mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente o a la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 6% y el 5% de los pacientes, respectivamente. Aproximadamente el 92% de los pacientes con hepatitis recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 1,1 meses (rango: 1 día a 13,2 meses). Se produjo la resolución completa en el 75% de los pacientes. Aproximadamente el 11% de los pacientes tuvieron recurrencia de la hepatitis tras la reiniciación de OPDIVO con ipilimumab.

Endocrinopatías mediadas por la respuesta inmune:

Hipofisitis:

OPDIVO puede causar hipofisitis mediada por la respuesta inmune. Monitorear a los pacientes en busca de signos y síntomas de hipofisitis. Administrar terapia de reemplazo hormonal, según esté clínicamente indicado, y corticosteroides en una dosis de 1 mg/kg/día de equivalentes de prednisona, seguido por la disminución gradual de los corticosteroides, en caso de hipofisitis moderada (Grado 2) o mayor. Suspender OPDIVO por hipofisitis moderada (Grado 2) o severa (Grado 3). Discontinuar permanentemente OPDIVO por hipofisitis potencialmente mortal (Grado 4).

En pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, se produjo hipofisitis en el 0,6% (12/1994) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 4,9 meses (rango: 1,4 a 11 meses). La hipofisitis condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO en el 0,1% y a la suspensión de OPDIVO en el 0,2% de los pacientes. Aproximadamente el 67% de los pacientes con hipofisitis recibieron terapia de reemplazo hormonal, y el 33% recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 14 días (rango: 5 a 26 días).

En pacientes que recibieron OPDIVO con ipilimumab, se produjo hipofisitis en el 9% (36/407) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,7 meses

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



(rango: 27 días a 5,5 meses). La hipofisitis condujo a la discontinuación permanente o a la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 1,0% y el 3,9% de los pacientes, respectivamente. Aproximadamente el 75% de los pacientes con hipofisitis recibieron terapia de reemplazo hormonal, y el 56% recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 19 días (rango: 1 día a 2,0 meses).

Insuficiencia adrenal:

OPDIVO puede causar insuficiencia adrenal mediada por la respuesta inmune. Monitorear a los pacientes en busca de signos y síntomas de insuficiencia adrenal. Administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona, seguido por la disminución gradual de los corticosteroides, en caso de insuficiencia adrenal severa (Grado 3) o potencialmente mortal (Grado 4). Suspender OPDIVO en caso de insuficiencia adrenal moderada (Grado 2), y discontinuar permanentemente OPDIVO en caso de insuficiencia adrenal severa (Grado 3) o potencialmente mortal (Grado 4).

En pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, se produjo insuficiencia adrenal en el 1% (20/1994) de los pacientes, y la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 4,3 meses (rango: 15 días a 21 meses). La insuficiencia adrenal condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO en el 0,1% y a la suspensión de OPDIVO en el 0,5% de los pacientes.

Aproximadamente el 85% de los pacientes con insuficiencia adrenal recibieron terapia de reemplazo hormonal, y el 25% recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 11 días (rango: 1 día a 1 mes).

En pacientes que recibieron OPDIVO con ipilimumab, se produjo insuficiencia adrenal en el 5% (21/407) de los pacientes, y la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 3,0 meses (rango: 21 días a 9,4 meses). La insuficiencia adrenal condujo a la discontinuación permanente o a la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 0,5% y el 1,7% de los pacientes, respectivamente. Aproximadamente el 57% de los pacientes con insuficiencia adrenal recibieron terapia de reemplazo hormonal, y el 33% recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 9 días (rango: 1 día a 2,7 meses).

Hipotiroidismo e hipertiroidismo:

OPDIVO puede causar trastornos tiroideos autoinmunes. Monitorear la función tiroidea antes y periódicamente durante el tratamiento con OPDIVO. Administrar terapia de reemplazo hormonal en caso de hipotiroidismo. Iniciar tratamiento médico

Acta No. 09 de 2022 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



para el control del hipertiroidismo. No hay ajustes de dosis recomendados de OPDIVO para hipotiroidismo o hipertiroidismo.

En pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, se produjo hipotiroidismo o tiroiditis que condujo a hipotiroidismo en el 9% (171/1994) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,9 meses (rango: 1 día a 16,6 meses).

Aproximadamente el 79% de los pacientes con hipotiroidismo recibieron levotiroxina, y el 4% también requirieron corticosteroides. Se produjo la resolución en el 35% de los pacientes. Se produjo hipertiroidismo en el 2,7% (54/1994) de los pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 1,5 meses (rango: 1 día a 14,2 meses). Aproximadamente el 26% de los pacientes con hipertiroidismo recibieron metimazol, el 9% recibieron carbimazol, el 4% recibieron propiltiouracilo, y el 9% recibieron corticosteroides. Se produjo la resolución en el 76% de los pacientes.

En pacientes que recibieron OPDIVO con ipilimumab, se produjo hipotiroidismo o tiroiditis que condujo a hipotiroidismo en el 22% (89/407) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,1 meses (rango: 1 día a 10,1 meses). Aproximadamente el 73% de los pacientes con hipotiroidismo o tiroiditis recibieron levotiroxina. Se produjo la resolución en el 45% de los pacientes.

Se produjo hipertiroidismo en el 8% (34/407) de los pacientes que recibieron OPDIVO con ipilimumab: la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 23 días (rango: 3 días a 3,7 meses). Aproximadamente el 29% de los pacientes con hipertiroidismo recibieron metimazol, y el 24% recibieron carbimazol. Se produjo la resolución en el 94% de los pacientes.

Diabetes mellitus tipo 1:

OPDIVO puede causar diabetes mellitus tipo 1. Monitorear a los pacientes para detectar la aparición de hiperglucemia. Suspender OPDIVO en caso de hiperglucemia severa (Grado 3) hasta alcanzar el control metabólico. Discontinuar OPDIVO en forma permanente en caso de hiperglucemia con riesgo de muerte (Grado 4).

En pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, se produjo diabetes en el 0,9% (17/1994) de los pacientes, incluidos dos casos de cetoacidosis diabética. La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 4,4 meses (rango: 15 días a 22 meses). En pacientes que recibieron OPDIVO con ipilimumab, se produjo diabetes en el 1,5% (6/407) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,5 meses (rango: 1,3 a 4,4 meses). OPDIVO con ipilimumab se suspendió en un paciente y se discontinuó permanentemente en un segundo paciente que desarrolló diabetes.



Nefritis y disfunción renal mediadas por la respuesta inmune:

OPDIVO puede causar nefritis mediada por la respuesta inmune, definida como disfunción renal o aumento de creatinina $\geq$ Grado 2, requisito de corticosteroides y ausencia de una etiología alternativa clara. Monitorear a los pacientes para detectar una elevación de la creatinina sérica antes y periódicamente durante el tratamiento. Administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona, seguido por la disminución gradual de los corticosteroides en caso de aumento de creatinina sérica potencialmente mortal (Grado 4). Administrar corticosteroides en una dosis de 0,5 a 1 mg/kg/día de equivalentes de prednisona en caso de aumento de creatinina sérica moderado (Grado 2) o severo (Grado 3); si el cuadro empeora o no se produce una mejoría, aumentar la dosis de corticosteroides a 1 - 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona.

Suspender OPDIVO en caso de aumento de creatinina sérica moderado (Grado 2) o severo (Grado 3). Discontinuar permanentemente OPDIVO en caso de aumento de creatinina sérica potencialmente mortal (Grado 4).

OPDIVO como monoterapia:

En pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, se produjo nefritis y disfunción renal mediadas por la respuesta inmune en el 1,2% (23/1994) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 4,6 meses (rango: 23 días a 12,3 meses). La nefritis y disfunción renal mediadas por la respuesta inmune condujeron a la discontinuación permanente de OPDIVO en el 0,3% y a la suspensión de OPDIVO en el 0,8% de los pacientes. Todos los pacientes recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 21 días (rango: 1 día a 15,4 meses). Se produjo la resolución completa en el 48% de los pacientes. Ningún paciente presentó recurrencia de nefritis o disfunción renal tras la reiniciación de OPDIVO.

OPDIVO con ipilimumab:

En pacientes que recibieron OPDIVO con ipilimumab, se produjo nefritis y disfunción renal mediadas por la respuesta inmune en el 2,2% (9/407) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,7 meses (rango: 9 días a 7,9 meses). La nefritis y disfunción renal mediadas por la respuesta inmune condujeron a la discontinuación permanente o a la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 0,7% y el 0,5% de los pacientes, respectivamente. Aproximadamente el 67% de los pacientes recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 13,5 días (rango: 1 día a 1,1 meses). Se produjo la resolución completa en todos los pacientes. Dos pacientes reiniciaron OPDIVO con ipilimumab, sin recurrencia de la nefritis o disfunción renal.

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Reacciones adversas dérmicas mediadas por la respuesta inmune:

OPDIVO puede causar erupción mediada por la respuesta inmune, incluido síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y necrólisis epidérmica tóxica (TEN), algunos casos con desenlace mortal. En caso de signos o síntomas de SJS o TEN, suspender OPDIVO y remitir al paciente para recibir atención especializada para su evaluación y tratamiento. Si se confirma SJS o TEN, discontinuar OPDIVO en forma permanente.

En caso de erupción mediada por la respuesta inmune, administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona, seguido por la disminución gradual de los corticosteroides, en caso de erupción severa (Grado 3) o potencialmente mortal (Grado 4). Suspender OPDIVO en caso de erupción severa (Grado 3) y discontinuar permanentemente OPDIVO en caso de erupción potencialmente mortal (Grado 4).

OPDIVO como monoterapia:

En pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, se produjo erupción mediada por la respuesta inmune en el 9% (171/1994) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,8 meses (rango: <1 día a 25,8 meses). La erupción mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO en el 0,3% y a la suspensión de OPDIVO en el 0,8% de los pacientes. Aproximadamente el 16% de los pacientes con erupción recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 12 días (rango: 1 día a 8,9 meses), y el 85% recibieron corticosteroides tópicos. Se produjo la resolución completa en el 48% de los pacientes. Se produjo la recurrencia de la erupción en el 1,4% de los pacientes que reiniciaron OPDIVO tras la resolución de la erupción.

OPDIVO con ipilimumab:

En pacientes que recibieron OPDIVO con ipilimumab, se produjo erupción mediada por la respuesta inmune en el 22,6% (92/407) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 18 días (rango: 1 día a 9,7 meses). La erupción mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente o a la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 0,5% y el 3,9% de los pacientes, respectivamente.

Aproximadamente el 17% de los pacientes con erupción recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 14 días (rango: 2 días a 4,7 meses). Se produjo la resolución completa en el 47% de los pacientes. Aproximadamente el 6% de los pacientes que reiniciaron OPDIVO e ipilimumab tras la resolución presentaron recurrencia de la erupción.

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Encefalitis mediada por la respuesta inmune:

OPDIVO puede causar encefalitis mediada por la respuesta inmune, sin una etiología alternativa clara. La evaluación de pacientes con síntomas neurológicos puede incluir, entre otras cosas, consulta con un neurólogo, estudio por resonancia magnética del cerebro y punción lumbar. Suspender OPDIVO en pacientes con signos o síntomas neurológicos de inicio reciente moderados a severos, y evaluar para descartar causas infecciosas u otras causas de deterioro neurológico moderado a severo. Si se descartan otras etiologías, administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona para pacientes con encefalitis mediada por la respuesta inmune, seguido por la disminución gradual de los corticosteroides. Discontinuar permanentemente OPDIVO por encefalitis mediada por la respuesta inmune.

OPDIVO como monoterapia:

En los pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, se produjo encefalitis en el 0,2% (3/1994). Se produjo encefalitis límbica fatal en un paciente luego de 7,2 meses de exposición a pesar de la discontinuación de OPDIVO y la administración de corticosteroides. En los otros dos pacientes, se produjo encefalitis post-trasplante de células madre hematopoyéticas (HSCT por sus siglas en inglés) alogénico.

OPDIVO con ipilimumab:

Se produjo encefalitis en un paciente que recibió OPDIVO con ipilimumab (0,2%) luego de 1,7 meses de exposición.

Otras reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune:

OPDIVO puede causar otras reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune clínicamente significativas. Pueden ocurrir reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune luego de la discontinuación de la terapia con OPDIVO. Para cualquier presunta reacción adversa mediada por la respuesta inmune, excluir otras causas. En función de la severidad de la reacción adversa, discontinuar permanentemente o suspender OPDIVO, administrar corticosteroides en altas dosis y, si corresponde, iniciar terapia de reemplazo hormonal. Tras la mejoría hasta alcanzar el Grado 1 o menor, disminuir los corticosteroides gradualmente y continuar con dicha disminución durante al menos 1 mes. Considerar reiniciar OPDIVO luego de completar la disminución gradual de los corticosteroides, según la severidad del evento.

En los ensayos clínicos de OPDIVO administrado como monoterapia o en combinación con ipilimumab, se produjeron las siguientes reacciones adversas

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



mediadas por la respuesta inmune, clínicamente significativas en menos del 1,0% de los pacientes que recibieron OPDIVO: uveítis, iritis, pancreatitis, parálisis facial y del nervio abducens, desmielinización, polimialgia reumática, neuropatía autoinmune, síndrome de Guillain-Barré, hipopituitarismo, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, gastritis, duodenitis, sarcoidosis, linfadenitis necrotizante histiocítica (linfadenitis de Kikuchi), miositis, miocarditis, rabdomiólisis, disfunción motriz, vasculitis y síndrome miasténico.

Reacciones a la infusión:

OPDIVO puede causar reacciones severas a la infusión, que se han reportado en menos del 1,0% de los pacientes en los ensayos clínicos. Discontinuar OPDIVO en pacientes con reacciones a la infusión severas o potencialmente mortales. Interrumpir o demorar la velocidad de infusión en pacientes con reacciones a la infusión leves o moderadas.

OPDIVO como monoterapia:

En los pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, se produjeron reacciones relacionadas con la infusión en el 6,4% (127/1994) de los pacientes.

OPDIVO con ipilimumab:

En los pacientes que recibieron OPDIVO con ipilimumab, se produjeron reacciones relacionadas con la infusión en el 2,5% (10/407) de los pacientes.

Complicaciones del HSCT alogénico tras OPDIVO:

Se produjeron complicaciones, incluidos eventos fatales, en pacientes que recibieron HSCT alogénico tras recibir OPDIVO. Se evaluaron los resultados en 17 pacientes de los Ensayos 8 y 9 que fueron sometidos a HSCT alogénico tras discontinuar OPDIVO (15 con condicionamiento de intensidad reducida y 2 con acondicionamiento mieloablativo). La mediana de la edad al momento del HSCT fue de 33 (rango: 18 a 56), y se había administrado una mediana de 9 dosis de OPDIVO (rango: 4 a 16). Seis de 17 pacientes (35%) murieron a raíz de complicaciones del HSCT alogénico después de recibir OPDIVO. Cinco muertes se produjeron en el contexto de enfermedad de injerto versus huésped (GVHD) severa o refractaria. Se reportó GVHD aguda de Grado 3 o mayor en 5/17 pacientes (29%). Se reportó GVHD hiperaguda, definida como GVHD ocurrida dentro de los 14 días luego de la infusión de células madre, en 2 pacientes (20%). Se reportó síndrome febril que requirió esteroides, sin una causa infecciosa identificada, en seis pacientes (35%) dentro de las primeras 6 semanas post-trasplante, con cinco pacientes que respondieron a los esteroides. Se reportaron dos casos de encefalitis: un caso de encefalitis linfocítica de Grado 3 sin

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



una causa infecciosa identificada, que se produjo y se resolvió con esteroides, y un caso de encefalitis presuntamente de origen viral de Grado 3 que se resolvió con tratamiento antiviral. Se produjo enfermedad veno-oclusiva (VOD) hepática en un paciente, quien recibió HSCT alogénico con condicionamiento de intensidad reducida, y murió por GVHD y falla multi-orgánica.

Otros casos de VOD hepática tras el HSCT alogénico con condicionamiento de intensidad reducida también se han reportado en pacientes con linfoma que recibieron un anticuerpo bloqueador del receptor de PD1 antes del trasplante. También se han reportado casos de GVHD hiperaguda fatal. Estas complicaciones podrían ocurrir, a pesar de la terapia interviniente, entre el bloqueo de PD-1 y el HSCT alogénico.

Seguir a los pacientes de cerca para obtener evidencia temprana de complicaciones relacionadas con el trasplante, tales como GVHD hiperaguda, GVHD aguda severa (Grado 3 a 4), síndrome febril que requiere esteroides, VOD hepática, y otras reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune, e intervenir prontamente.

Toxicidad embriofetal:

Sobre la base de su mecanismo de acción y los datos de estudios en animales, OPDIVO puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. En los estudios de reproducción en animales, la administración de nivolumab a monos cynomolgus desde el comienzo de la organogénesis hasta el parto dio como resultado un aumento de los abortos y las muertes prematuras de la cría. Advertir a las mujeres embarazadas sobre el potencial riesgo para el feto. Aconsejar a las mujeres en edad fértil que usen un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento con un régimen que contiene OPDIVO y durante al menos 5 meses después de la última dosis de OPDIVO

La incidencia y la gravedad de la neumonitis mediada por la respuesta inmune en pacientes con NSCLC metastásico o recurrente tratados con nivolumab 360 mg cada 3 semanas en combinación con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas y 2 ciclos de quimioterapia con doblete de platino fueron comparables con el tratamiento con nivolumab en combinación con ipilimumab.

OPDIVO en combinación con cabozantinib puede causar toxicidad hepática con frecuencias más altas de elevaciones de ALT y AST Grado 3 y 4 en comparación con OPDIVO solo. Monitorear las enzimas hepáticas antes de iniciar el tratamiento y periódicamente durante éste. Se debe considerar un monitoreo más frecuente de las enzimas hepáticas que cuando se administran los medicamentos como agentes únicos. Cuando se presenta la elevación de las enzimas hepáticas, interrumpir OPDIVO y cabozantinib, y considerar la administración de corticosteroides.

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Con la combinación de OPDIVO y cabozantinib, se observó un aumento de ALT o AST de Grados 3 y 4 en el 11% de los pacientes. Se reportó incremento de ALT o AST > 3 veces el ULN (Grado ≥ 2) en 83 pacientes, de los cuales 23 (28%) recibieron corticosteroides sistémicos; la elevación de los niveles de ALT o AST se redujo a Grados 0-1 en 74 pacientes (89%). Entre los 44 pacientes con un aumento de ALT o AST de Grado ≥ 2 que volvieron a recibir OPDIVO (n = 11) o cabozantinib (n = 9) administrados como agente único o ambos fármacos (n = 24), se observó recurrencia del aumento de ALT o AST Grado ≥ 2 en 2 pacientes que recibieron OPDIVO, 2 pacientes que recibieron cabozantinib, y 7 pacientes que recibieron OPDIVO y cabozantinib.

Se produjo insuficiencia suprarrenal en el 4.7% (15/320) de los pacientes con RCC que recibieron OPDIVO con cabozantinib, incluidas reacciones adversas Grado 3 (2.2%) y Grado 2 (1.9%). La insuficiencia suprarrenal condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO y cabozantinib en el 0.9% y a la suspensión de OPDIVO y cabozantinib en el 2.8% de los pacientes con RCC.

Aproximadamente el 80% (12/15) de los pacientes con insuficiencia suprarrenal recibieron terapia de reemplazo hormonal, incluidos corticosteroides sistémicos. La insuficiencia suprarrenal se resolvió en el 27% (n = 4) de los 15 pacientes. De los 9 pacientes en los que se suspendió OPDIVO con cabozantinib por insuficiencia suprarrenal, 6 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas; de estos, todos (n = 6) recibieron terapia de reemplazo hormonal y 2 tuvieron recurrencia de la insuficiencia suprarrenal.

Nuevas reacciones adversas:

Las reacciones adversas serias más frecuentes que se presentaron en los pacientes fueron neumonía, diarrea, neutropenia febril, anemia, lesión renal aguda, dolor musculoesquelético, disnea, neumonitis, e insuficiencia respiratoria. Se produjeron reacciones adversas mortales que incluyeron toxicidad hepática, insuficiencia renal aguda, septicemia, neumonitis, diarrea con hipopotasemia, y hemoptisis masiva en el contexto de trombocitopenia. Las reacciones adversas más comunes que llevaron a la discontinuación de la terapia fueron fatiga, dolor musculoesquelético, náuseas, diarrea, erupción cutánea, disminución del apetito, constipación y prurito.

Las reacciones adversas más comunes notificadas en los pacientes tratados con nivolumab en combinación con cabozantinib fueron diarrea, Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, hipotiroidismo, hipertensión, fatiga, aumento de alanina aminotransferasa, aumento de aspartato aminotransferasa, disgeusia, náusea, disminución del apetito, erupción cutánea, inflamación de las mucosas, astenia, prurito, estomatitis, aumento de lipasa, vómitos, anemia, trombocitopenia.

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se presentó una reacción adversa mortal en un paciente tratado con nivolumab en combinación con cabozantinib: perforación del intestino delgado.

Se presentaron reacciones adversas severas en los pacientes tratados con nivolumab en combinación con cabozantinib que incluyeron diarrea, progresión de neoplasias malignas, embolia pulmonar, neumonía, hiponatremia, infección del tracto urinario, insuficiencia adrenal y pirexia.

3.8.1 TETRAXIM®

Expediente : 19933276
Radicado : 20211146082 / 20201226143
Fecha : 19/07/2021
Interesado : Sanofi Aventis de Colombia S.A.

Composición:

Cada 0,5mL de suspensión contiene 30 IU de Toxoide difteria modificado, 40 IU de Toxoide tetánico purificado, 25 µg de Toxoide pertusico purificado adsorbido, 25 µg de Hemaglutinina filamentosa purificada adsorbida, 40 U de Virus de poliomielitis inactivado tipo 1, 8 U de Virus de poliomielitis inactivado tipo 2, 32 U de Virus de poliomielitis inactivado tipo 3.

Forma farmacéutica: Suspensiones

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido mediante Acta No. 16 del 2019 numeral 3.6.7 SEMNNIMB, en el sentido de incluir al inserto como uno de los documentos aprobados en su evaluación.

CONCEPTO: Revisada la solicitud allegada por el interesado en respuesta al concepto emitidos en el Acta No. 16 de 2019, numeral 3.6.7., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar inserto y la información para prescribir allegado en radicado 20201226143.

3.8.2. STELARA® 45 MG/0.5 ML

Expediente : 20009810
Radicado : 20201036952 / 20211019401 / 20211040115 / 20211060530
Fecha : 30/03/2021
Interesado : Janssen Cilag S.A.

Composición: Cada 0.5mL contiene 45mg de Ustekinumab

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

- En adultos y pacientes pediátricos (niños y adolescentes) de 6 años de edad y mayores con psoriasis en placa, de moderada a grave, que son controlados inadecuadamente por, o intolerantes a otras terapias sistémicas o fototerapia.
- En pacientes adultos con artritis psoriásica (PsA) cuando la respuesta a la terapia previa con medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD) no biológicos no ha sido adecuada.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad severa a ustekinumab o a cualquiera de los excipientes.

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

Precauciones y advertencias:

En pacientes con psoriasis, se han notificado casos de dermatitis exfoliativa tras el tratamiento con ustekinumab. Los pacientes con psoriasis en placa pueden desarrollar psoriasis eritrodérmica, presentando síntomas que pueden no ser distinguidos clínicamente de la dermatitis exfoliativa, como parte del curso natural de su enfermedad. Como parte del seguimiento de la psoriasis del paciente, los médicos deben prestar atención a los síntomas de psoriasis eritrodérmica o dermatitis exfoliativa. Si se presentan estos síntomas, se debe instaurar el tratamiento adecuado. Se debe interrumpir el tratamiento con ustekinumab si se sospecha de una reacción al fármaco.

Infecciones

STELARA® es un inmunosupresor selectivo y puede tener el potencial de incrementar el riesgo de las infecciones y reactivar las infecciones latentes.

En estudios clínicos se han observado infecciones bacterianas, micóticas y virales graves en pacientes que reciben STELARA®.

STELARA® no se debe administrar en pacientes con una infección activa clínicamente importante. Se debe tener precaución cuando se considera el uso de STELARA® en pacientes con una infección crónica o antecedente de infección recurrente.

Antes de iniciar el tratamiento con STELARA®, se debe evaluar a los pacientes para detectar infección tuberculosa. No se debe administrar STELARA® a pacientes con

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



tuberculosis activa. Se debe iniciar tratamiento de infección tuberculosa latente antes de administrar STELARA®. También se debe considerar la terapia anti-tuberculosis antes de iniciar STELARA® en pacientes con antecedente de tuberculosis latente o activa en quienes no se puede confirmar un curso de tratamiento adecuado. Se debe monitorear cercanamente a los pacientes que reciben STELARA® por signos o síntomas de tuberculosis activa durante y después del tratamiento.

Se debe instruir a los pacientes de buscar consejo médico si ocurren signos o síntomas sugestivos de una infección. Si un paciente desarrolla una infección grave, se le debe monitorear cercanamente y no se debe administrar STELARA® hasta que se resuelva la infección

Neoplasias malignas

STELARA® es un inmunosupresor selectivo. Los agentes inmunosupresores tienen el potencial de incrementar el riesgo de neoplasia maligna. Algunos pacientes que recibieron STELARA® en estudios clínicos desarrollaron neoplasias malignas cutáneas o no cutáneas

STELARA® no se ha estudiado en pacientes con antecedente de neoplasia maligna. Se debe tener precaución cuando se considera el uso de STELARA® en pacientes con antecedente de neoplasia maligna o cuando se considera continuar el tratamiento en pacientes que desarrollan una neoplasia maligna.

Todos los pacientes, en particular aquellos mayores a 60 años de edad, pacientes con antecedente médico de terapia inmunosupresora prolongada o aquellos con antecedente de tratamiento PUVA (psoraleno y ultravioleta A), deberán ser monitoreados por la aparición de cáncer de piel no melanoma

Reacciones de hipersensibilidad

En la experiencia posterior a la comercialización, se han reportado reacciones de hipersensibilidad grave, incluyendo anafilaxis y angioedema. Si ocurre una reacción anafiláctica u otra reacción de hipersensibilidad grave, instituir la terapia apropiada y se debe discontinuar la administración de STELARA®

Inmunizaciones

Se recomienda no administrar vacunas virales o bacterianas vivas concomitantemente con STELARA®.

No existen datos disponibles de la transmisión secundaria de la infección por vacunas vivas en pacientes que recibieron STELARA®. Se recomienda tener precaución cuando se administran algunas vacunas vivas a familiares que están en contacto con pacientes que

Acta No. 09 de 2022 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



reciben STELARA® debido al riesgo potencial que se esparzan desde los familiares en contacto y se transmitan al paciente.

Los pacientes que reciben STELARA® pueden recibir concomitantemente vacunas inactivas o no vivas.

El tratamiento a largo plazo con STELARA® no suprime la respuesta humoral inmune a las vacunas antineumocócica de polisacárido o a la vacuna antitetánica

Immunosupresión

En estudios de psoriasis, no se ha evaluado la seguridad y eficacia de STELARA® en combinación con agentes inmunosupresores o fototerapia. En estudios de artritis psoriásica, el uso concomitante con MTX no pareció influenciar la seguridad o eficacia de STELARA®. Se debe tener precaución cuando se considera el uso concomitante de agentes inmunosupresores y STELARA® o al momento de la transición de otros agentes biológicos.

Inmunoterapia

No se ha evaluado STELARA® en pacientes que han sido sometidos a inmunoterapia alérgica. STELARA® puede afectar la inmunoterapia alérgica. Se debe tener precaución en pacientes que reciben o han recibido inmunoterapia alérgica especialmente por anafilaxis.

General

La cubierta de la aguja de la jeringa prellenada contiene goma natural seca (un derivado del látex), la cual puede causar reacciones alérgicas en individuos sensibles al látex.

Reacciones adversas:

En esta sección, se presentan las reacciones adversas. Las reacciones adversas son eventos adversos que se consideran estar razonablemente asociados con el uso del ustekinumab basado en la evaluación exhaustiva de la información disponible del evento adverso. No se puede establecer con fiabilidad una relación causal con ustekinumab en casos individuales. Además, debido a que los estudios clínicos se conducen bajo condiciones ampliamente variables, las tasas de la reacción adversa observadas en los estudios clínicos de un fármaco no pueden ser comparadas directamente con las tasas en los estudios clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica

Experiencia en estudios clínicos en pacientes adultos incluyendo psoriasis y/o artritis psoriásica

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Los datos de seguridad descritos a continuación reflejan la exposición a STELARA® en 14 estudios de fase 2 y fase 3 en 6709 pacientes (incluyendo 4135 con psoriasis y/o artritis psoriásica) con una duración de exposición a STELARA® descrita en la tabla 3.

Tabla 3: Exposición prolongada a STELARA® en estudios clínicos de fase 2 y 3	
Exposición	Número de pacientes
6 meses	4577 ^a
1 año	3253 ^a
≥ 4 años	1482 ^b
≥ 5 años	838 ^b

^a Número total de pacientes en los estudios de registro incluyendo los estudios de psoriasis y artritis psoriásica.

^b Número de pacientes con psoriasis.

Las reacciones adversas más comunes (>5%) en períodos controlados en los estudios clínicos con STELARA® entre todas las indicaciones fueron nasofaringitis y dolor de cabeza. La mayoría fueron consideradas leves y no fue necesario discontinuar el fármaco. El perfil de seguridad general fue similar en los pacientes entre todas las indicaciones.

En la Tabla 4 se presenta un resumen de las reacciones adversas a partir de los estudios clínicos. La frecuencia de estas reacciones adversas está basada en aquellas que ocurrieron durante los periodos controlados iniciales de los estudios clínicos. Las reacciones adversas se clasificaron por frecuencia, usando la siguiente convención:

Muy común (≥ 1/10)

Común (frecuente) (≥ 1/100, <1/10)

Poco común (poco frecuente) (≥ 1/1000, <1/100)

Rara (≥1/10000, <1/1000)

Tabla 4: Resumen de las reacciones adversas en estudios clínicos



Infecciones e infestaciones	Común: Infección del tracto respiratorio superior, nasofaringitis, <u>sinusitis</u> . Poco común: Celulitis, infecciones dentales, herpes zoster, infección viral del tracto respiratorio superior, infección vulvovaginal micótica.
Trastornos psiquiátricos	Poco común: Depresión
Trastornos del sistema nervioso	Común: Mareo, dolor de cabeza
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Común: Dolor orofaríngeo Poco común: congestión nasal
Trastornos gastrointestinales	Común: Diarrea, náusea, vómitos
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Común: Prurito Poco común: Acné
Trastornos musculoesqueléticos y del	Común: Dolor de espalda, mialgia, artralgia
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Común: Fatiga, eritema en el sitio de la inyección, dolor en el sitio de la inyección. Poco común: reacciones en el sitio de la inyección (incluyendo hemorragia, hematoma, induración, inflamación y prurito), astenia.

Infecciones

En los estudios controlados con placebo incluyendo estudios en pacientes con psoriasis y/o artritis psoriásica, las tasas de infección o infección grave fueron similares entre los pacientes tratados con STELARA® y los tratados con el placebo. En el periodo controlado con placebo de los estudios clínicos, la tasa de infección fue 1.36 y 1.34 por paciente-año de seguimiento en los pacientes tratados con STELARA® y con el placebo, respectivamente. Las infecciones graves ocurrieron a una tasa de 0.03 por paciente-año de seguimiento en los pacientes tratados con STELARA® (30 infecciones graves en 930 pacientes-año de seguimiento) y 0.03 por paciente-año de seguimiento en los pacientes tratados con el placebo (15 infecciones graves en 434 pacientes-año de seguimiento).

En los periodos controlados y no controlados de todos los estudios clínicos, que representan 11581 paciente-años de exposición en 6709 pacientes, la mediana de seguimiento fue 1.0 años; 1.1 años para estudios de enfermedad psoriásica. La tasa de infección fue de 0.91 por paciente-año de seguimiento en los pacientes tratados con STELARA®. La tasa de infecciones graves fue 0.02 por paciente-año de seguimiento en los pacientes tratados con STELARA® (199 infecciones graves en 11581 pacientes-año de seguimiento) e incluyeron neumonía, abscesos anales, celulitis, diverticulitis, gastroenteritis e infecciones virales.

En estudios clínicos, los pacientes con tuberculosis latente que fueron tratados concomitantemente con isoniazida no desarrollaron tuberculosis.

Neoplasias malignas

En el periodo controlado con placebo todos de los estudios clínicos, incluyendo los estudios de psoriasis y artritis psoriásica, la incidencia de neoplasias malignas, excluyendo el cáncer de piel no melanoma, fue 0.11 por 100 pacientes-año de seguimiento para los pacientes

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



tratados con STELARA® (1 paciente en 929 pacientes-año de seguimiento) y 0.23 por 100 pacientes-año de seguimiento para los pacientes tratados con el placebo (1 paciente en 434 pacientes-año de seguimiento). La incidencia de cáncer de piel no melanoma fue 0.43 por 100 pacientes-año de seguimiento para los pacientes tratados con STELARA® (4 pacientes en 929 pacientes-año de seguimiento) en comparación con 0.46 por 100 pacientes-año de seguimiento para los pacientes tratados con el placebo (2 pacientes en 433 pacientes-año de seguimiento).

En los períodos controlados y no controlados de todos los estudios clínicos que representan 11561 pacientes-años de exposición en 6709 pacientes, la mediana de seguimiento fue 1.0 año; 1.1 años para los estudios de enfermedad psoriásica. Las neoplasias malignas, excluyendo cánceres de piel no melanoma, fueron reportadas en 62 pacientes en 11561 pacientes-años de seguimiento (con una incidencia de 0.54 por 100 pacientes-años de seguimiento para los pacientes tratados con STELARA®). La incidencia del cáncer de piel no melanoma fue 0.49 por 100 pacientes-años de seguimiento para los pacientes tratados con STELARA®. La incidencia de neoplasias malignas reportadas en los pacientes tratados con STELARA® fue comparable a la incidencia esperada en la población general (tasa de incidencia estandarizada = 0.93 [intervalo de confianza del 95%: 0.71,1.20], ajustada por la edad, género y raza). Las neoplasias malignas más frecuentemente observadas, diferentes al cáncer de piel no melanoma, fueron cáncer de próstata, colorrectal, melanoma y mama. La tasa de pacientes con cánceres de células basales frente a células escamosas (3:1) es comparable con la tasa esperada en la población general.

Reacciones de hipersensibilidad

Administración subcutánea

Durante los períodos controlados de los estudios clínicos de psoriasis y artritis psoriásica de STELARA®, se observó salpullido y urticaria cada uno en < 1% de los pacientes.

Inmunogenicidad

En estudios clínicos de psoriasis y artritis psoriásica, hasta el 12.4% de los pacientes tratados con STELARA® desarrollaron anticuerpos a ustekinumab. Los pacientes positivos para los anticuerpos a ustekinumab tendieron a tener una eficacia más baja, sin embargo, la positividad del anticuerpo no impidió una respuesta clínica. La mayoría de los pacientes que fueron positivos para los anticuerpos a ustekinumab presentaron anticuerpos neutralizantes. No se observó asociación aparente entre el desarrollo de anticuerpos para ustekinumab y el desarrollo de las reacciones en el sitio de la inyección.

Sobredosis

Acta No. 09 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se han administrado dosis únicas de hasta 6 mg/kg por vía intravenosa en estudios clínicos sin toxicidad limitada por la dosis. En caso de sobredosificación, se recomienda monitorear al paciente por cualquier signo o síntoma de efectos o reacciones adversas y se debe instituir inmediatamente tratamiento sintomático apropiado.

Experiencia en estudios clínicos en pacientes pediátricos con psoriasis

La seguridad de STELARA® se ha estudiado en dos estudios de fase 3 de pacientes pediátricos con psoriasis en placa. El primer estudio fue en 110 pacientes de 12 a 17 años de edad tratados por hasta 60 semanas (CADMUS) y el segundo estudio fue en 44 pacientes de 6 a 11 años de edad tratados hasta por 56 semanas (CADMUS Jr). En general, los eventos adversos reportados en estos dos estudios fueron similares a los observados en estudios previos en adultos con psoriasis en placa (ver sección anterior Experiencia en estudios clínicos en pacientes adultos con psoriasis y/o artritis psoriásica).

Experiencia posterior a la comercialización

Las reacciones adversas en la tabla 5 se clasifican por frecuencia* utilizando la siguiente convención:

Muy común: $\geq 1/10$

Común: $\geq 1/100$ y $< 1/10$.

Poco común: $\geq 1/1000$ y $< 1/100$

Rara: $\geq 1/10000$ y $< 1/1000$:

Muy rara: $< 1/10000$, incluyendo reportes aislados

Tabla 5: Reportes posteriores a la comercialización

Trastornos del sistema inmune	Poco común: Reacciones de hipersensibilidad (incluyendo erupción, urticaria). Rara: Reacciones de hipersensibilidad graves (incluyendo anafilaxis y angioedema)
Infecciones e infestaciones	Poco común: Infección del tracto respiratorio inferior
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Rara: Alveolitis alérgica, neumonía eosinofílica
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Poco común: Psoriasis pustular Rara: Psoriasis eritrodérmica, vasculitis por hipersensibilidad.

Acta No. 09 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



* La frecuencia de las reacciones adversas posterior a la comercialización es derivada de las porciones controladas con el placebo de 11 estudios clínicos si la reacción adversa se observó en esos estudios. De lo contrario, se estima que es inferior a una cierta frecuencia dada la exposición en los 11 estudios clínicos en los que no se observó la reacción adversa.

Interacciones:

- No se han realizado estudios de interacción farmacológica con STELARA®
- Los efectos de IL-12 o IL-23 en la regulación de las enzimas del CYP450 fueron evaluados en un estudio in vitro usando hepatocitos humanos, el cual mostró que IL-12 y/o IL-23 a niveles de 10 ng/mL no alteran las actividades de la enzima del CYP450 (CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, o 3A4) en humanos. Estos resultados no sugieren la necesidad de ajustar la dosis en pacientes que están recibiendo concomitantemente sustratos del CYP450
- No se deben administrar vacunas vivas concomitantemente con STELARA®

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Posología - (Adultos)

Psoriasis en placa

Para el tratamiento de psoriasis en placa, STELARA® se administra por inyección subcutánea. La dosis recomendada de STELARA® es 45 mg, administrada en la semana 0 y 4, y posteriormente cada 12 semanas. Alternativamente, 90 mg se puede usar en pacientes con un peso corporal superior a 100 kg.

Ajuste de la dosis:

Para los pacientes que no responden adecuadamente con 45 mg cada 12 semanas, se debe considerar la administración del tratamiento con 90 mg cada 12 semanas. Para pacientes que no responden adecuadamente a la dosificación cada 12 semanas, se puede considerar la dosificación de 90 mg cada 8 semanas.

Retratamiento

Se ha demostrado que el retratamiento con un régimen de dosificación de las semanas 0 y 4 después de la interrupción del tratamiento es seguro y efectivo.

Descontinuación del tratamiento

Se debe considerar la suspensión del tratamiento a los pacientes que no hayan respondido al cabo de 28 semanas de tratamiento.

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Artritis psoriásica

Para el tratamiento de artritis psoriásica, STELARA® se administra por inyección subcutánea. La dosis recomendada de STELARA® es 45 mg administrada en la semana 0 y 4, y posteriormente cada 12 semanas. Alternativamente, 90 mg se puede usar en pacientes con un peso corporal mayor a 100 kg.

Descontinuación del tratamiento

Se debe considerar la suspensión del tratamiento a los pacientes que no hayan respondido al cabo de 28 semanas de tratamiento.

Dosificación – (Población pediátrica, 6 años de edad y mayores)

Psoriasis en placa

Para el tratamiento de psoriasis en placa, STELARA® se debe administrar por inyección subcutánea. La dosis recomendada de STELARA® basada en el peso corporal se muestra a continuación (Tabla 1). STELARA® se debe administrar en la semana 0 y 4, y posteriormente cada 12 semanas.

Tabla 1: Dosis recomendada de STELARA® para psoriasis pediátrica		
Peso	Dosis recomendada	Forma farmacéutica
< 60 kg	0.75 mg/kg*	Vial
≥ 60 a ≤ 100 kg	45 mg	Jeringa prellenada, frasco
> 100 kg	90 mg	Jeringa prellenada, frasco
* Para calcular el volumen de inyección (mL) para pacientes < 60 kg, usar la siguiente fórmula: peso corporal (kg) x 0.0083 (mL/kg). El volumen calculado se debe redondear al 0.01 ml más próximo y se debe administrar usando una jeringa graduada de 1 mL. Un frasco de 45 mg está disponible para pacientes pediátricos que necesitan recibir menos de la dosis completa de 45 mg.		

Tabla 2: Volúmenes de inyección de STELARA® en pacientes pediátricos con psoriasis < 60 kg ³		
Peso corporal en el momento de la dosificación (kg)	Dosis (mg)	Volumen de inyección (mL)
15	11.3	0.12
16	12.0	0.13
17	12.8	0.14
18	13.5	0.15

Acta No. 09 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



**MINISTERIO DE SALUD Y
PROTECCIÓN SOCIAL**

19	14.3	0.16
20	15.0	0.17
21	15.8	0.17
22	16.5	0.18
23	17.3	0.19
24	18.0	0.20
25	18.8	0.21
26	19.5	0.22
27	20.3	0.22
28	21.0	0.23
29	21.8	0.24
30	22.5	0.25
31	23.3	0.26
32	24.0	0.27
33	24.8	0.27
34	25.5	0.28
35	26.3	0.29
36	27.0	0.30
37	27.8	0.31
38	28.5	0.32
39	29.3	0.32
40	30.0	0.33
41	30.8	0.34
42	31.5	0.35
43	32.3	0.36
44	33.0	0.37
45	33.8	0.37
46	34.5	0.38
47	35.3	0.39
48	36.0	0.40
49	36.8	0.41
50	37.5	0.42
51	38.3	0.42
52	39.0	0.43
53	39.8	0.44
54	40.5	0.45
55	41.3	0.46
56	42.0	0.46
57	42.8	0.47
58	43.5	0.48
59	44.3	0.49

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Consideración general para la administración

Administración subcutánea

STELARA® está destinado a utilizarse bajo la dirección y supervisión de un médico. En pacientes pediátricos, se recomienda que STELARA® sea administrado por un profesional de la salud. Los pacientes o sus cuidadores pueden inyectar STELARA® si el médico determina que es apropiado y con seguimiento médico cuando sea necesario, después del entrenamiento apropiado de la técnica de inyección subcutánea y eliminación.

Se debe instruir a los pacientes a inyectar la cantidad de STELARA® según las instrucciones proporcionadas en esta información para prescribir. La cubierta de la aguja de la jeringa prellenada contiene caucho natural seco (un derivado del látex), el cual puede causar reacciones alérgicas en individuos sensibles al látex.

Poblaciones especiales

Población pediátrica

No se han realizado estudios de STELARA® en pacientes pediátricos menores de 6 años.

Ancianos

De los 6709 pacientes expuestos a STELARA®, un total de 340 tenían 65 años de edad o más (incluyendo 183 pacientes con psoriasis y 65 pacientes con artritis psoriásica). No se observaron diferencias principales relacionadas con la edad en la depuración o el volumen de distribución en los estudios clínicos. Aunque no se observaron diferencias generales en la seguridad o en la eficacia entre los pacientes de mayor y menor edad, en estudios clínicos de indicaciones aprobadas el número de pacientes de 65 años de edad o mayores no es suficiente para determinar si ellos responden de forma diferente de los pacientes más jóvenes.

Insuficiencia renal

No se han realizado estudios específicos en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

No se han realizado estudios específicos en pacientes con insuficiencia hepática

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido mediante Acta No. 14 del 2021 numeral 3.6.5 SEMNNIMB, en el sentido de corregir e incluir en norma farmacológica.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020015438 emitido mediante Acta No. 14 de 2021 SEMNNIMB, numeral 3.6.5, con el fin de dar respuesta a los requerimientos frente al proceso de aprobación de evaluación farmacológica, con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitario para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión CCDS Junio de 2020 allegado mediante radicado No. 20211040115
- Información para prescribir CCDS Junio de 2020 allegado mediante radicado No. 20211040115

CONCEPTO: Revisada la solicitud allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclara que la información aprobada para el producto de la referencia es la siguiente:

Composición: Cada 0.5mL contiene 45mg de Ustekinumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

- En adultos y pacientes pediátricos (niños y adolescentes) de 6 años de edad y mayores con psoriasis en placa, de moderada a grave, que son controlados inadecuadamente por, o intolerantes a otras terapias sistémicas o fototerapia.
- En pacientes adultos con artritis psoriásica (PsA) cuando la respuesta a la terapia previa con medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD) no biológicos no ha sido adecuada.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad severa a ustekinumab o a cualquiera de los excipientes.

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

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Precauciones y advertencias:

En pacientes con psoriasis, se han notificado casos de dermatitis exfoliativa tras el tratamiento con ustekinumab. Los pacientes con psoriasis en placa pueden desarrollar psoriasis eritrodérmica, presentando síntomas que pueden no ser distinguidos clínicamente de la dermatitis exfoliativa, como parte del curso natural de su enfermedad. Como parte del seguimiento de la psoriasis del paciente, los médicos deben prestar atención a los síntomas de psoriasis eritrodérmica o dermatitis exfoliativa. Si se presentan estos síntomas, se debe instaurar el tratamiento adecuado. Se debe interrumpir el tratamiento con ustekinumab si se sospecha de una reacción al fármaco.

Infecciones

STELARA® es un inmunosupresor selectivo y puede tener el potencial de incrementar el riesgo de las infecciones y reactivar las infecciones latentes.

En estudios clínicos se han observado infecciones bacterianas, micóticas y virales graves en pacientes que reciben **STELARA®**.

STELARA® no se debe administrar en pacientes con una infección activa clínicamente importante. Se debe tener precaución cuando se considera el uso de **STELARA®** en pacientes con una infección crónica o antecedente de infección recurrente.

Antes de iniciar el tratamiento con **STELARA®**, se debe evaluar a los pacientes para detectar infección tuberculosa. No se debe administrar **STELARA®** a pacientes con tuberculosis activa. Se debe iniciar tratamiento de infección tuberculosa latente antes de administrar **STELARA®**. También se debe considerar la terapia anti-tuberculosis antes de iniciar **STELARA®** en pacientes con antecedente de tuberculosis latente o activa en quienes no se puede confirmar un curso de tratamiento adecuado. Se debe monitorear cercanamente a los pacientes que reciben **STELARA®** por signos o síntomas de tuberculosis activa durante y después del tratamiento.

Se debe instruir a los pacientes de buscar consejo médico si ocurren signos o síntomas sugestivos de una infección. Si un paciente desarrolla una infección grave, se le debe monitorear cercanamente y no se debe administrar **STELARA®** hasta que se resuelva la infección

Neoplasias malignas

STELARA® es un inmunosupresor selectivo. Los agentes inmunosupresores tienen el potencial de incrementar el riesgo de neoplasia maligna. Algunos pacientes que

Acta No. 09 de 2022 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



recibieron STELARA® en estudios clínicos desarrollaron neoplasias malignas cutáneas o no cutáneas

STELARA® no se ha estudiado en pacientes con antecedente de neoplasia maligna. Se debe tener precaución cuando se considera el uso de STELARA® en pacientes con antecedente de neoplasia maligna o cuando se considera continuar el tratamiento en pacientes que desarrollan una neoplasia maligna.

Todos los pacientes, en particular aquellos mayores a 60 años de edad, pacientes con antecedente médico de terapia inmunosupresora prolongada o aquellos con antecedente de tratamiento PUVA (psoraleno y ultravioleta A), deberán ser monitoreados por la aparición de cáncer de piel no melanoma

Reacciones de hipersensibilidad

En la experiencia posterior a la comercialización, se han reportado reacciones de hipersensibilidad grave, incluyendo anafilaxis y angioedema. Si ocurre una reacción anafiláctica u otra reacción de hipersensibilidad grave, instituir la terapia apropiada y se debe discontinuar la administración de STELARA®.

Se han notificado casos de alveolitis alérgica, neumonía eosinofílica y neumonía organizativa no infecciosa durante el uso postautorización de ustekinumab. Los síntomas clínicos incluían tos, disnea e infiltrados intersticiales tras la administración de una a tres dosis. Las consecuencias graves han incluido fallo respiratorio y hospitalización prolongada. Se notificó una mejoría tras la discontinuación de ustekinumab y también, en algunos casos, tras la administración de corticosteroides. Si la infección ha sido descartada y el diagnóstico es confirmado, interrumpa ustekinumab e inicie el tratamiento adecuado

Inmunizaciones

Se recomienda no administrar vacunas virales o bacterianas vivas concomitantemente con STELARA®.

No existen datos disponibles de la transmisión secundaria de la infección por vacunas vivas en pacientes que recibieron STELARA®. Se recomienda tener precaución cuando se administran algunas vacunas vivas a familiares que están en contacto con pacientes que reciben STELARA® debido al riesgo potencial que se esparzan desde los familiares en contacto y se transmitan al paciente.

Los pacientes que reciben STELARA® pueden recibir concomitantemente vacunas inactivas o no vivas.

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



El tratamiento a largo plazo con STELARA® no suprime la respuesta humoral inmune a las vacunas antineumocócica de polisacárido o a la vacuna antitetánica

Inmunosupresión

En estudios de psoriasis, no se ha evaluado la seguridad y eficacia de STELARA® en combinación con agentes inmunosupresores o fototerapia. En estudios de artritis psoriásica, el uso concomitante con MTX no pareció influenciar la seguridad o eficacia de STELARA®. Se debe tener precaución cuando se considera el uso concomitante de agentes inmunosupresores y STELARA® o al momento de la transición de otros agentes biológicos.

Inmunoterapia

No se ha evaluado STELARA® en pacientes que han sido sometidos a inmunoterapia alérgica. STELARA® puede afectar la inmunoterapia alérgica. Se debe tener precaución en pacientes que reciben o han recibido inmunoterapia alérgica especialmente por anafilaxis.

General

La cubierta de la aguja de la jeringa prellenada contiene goma natural seca (un derivado del látex), la cual puede causar reacciones alérgicas en individuos sensibles al látex.

Reacciones adversas:

En esta sección, se presentan las reacciones adversas. Las reacciones adversas son eventos adversos que se consideran estar razonablemente asociados con el uso del ustekinumab basado en la evaluación exhaustiva de la información disponible del evento adverso. No se puede establecer con fiabilidad una relación causal con ustekinumab en casos individuales. Además, debido a que los estudios clínicos se conducen bajo condiciones ampliamente variables, las tasas de la reacción adversa observadas en los estudios clínicos de un fármaco no pueden ser comparadas directamente con las tasas en los estudios clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica

Experiencia en estudios clínicos en pacientes adultos incluyendo psoriasis y/o artritis psoriásica

Los datos de seguridad descritos a continuación reflejan la exposición a STELARA® en 14 estudios de fase 2 y fase 3 en 6709 pacientes (incluyendo 4135 con psoriasis y/o artritis psoriásica) con una duración de exposición a STELARA® descrita en la tabla 3.

Acta No. 09 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Tabla 3: Exposición prolongada a STELARA® en estudios clínicos de fase 2 y 3	
Exposición	Número de pacientes
6 meses	4577 ^a
1 año	3253 ^a
≥ 4 años	1482 ^b
≥ 5 años	838 ^b

^a Número total de pacientes en los estudios de registro incluyendo los estudios de psoriasis y artritis psoriásica.

^b Número de pacientes con psoriasis.

Las reacciones adversas más comunes (>5%) en períodos controlados en los estudios clínicos con STELARA® entre todas las indicaciones fueron nasofaringitis y dolor de cabeza. La mayoría fueron consideradas leves y no fue necesario discontinuar el fármaco. El perfil de seguridad general fue similar en los pacientes entre todas las indicaciones.

En la Tabla 4 se presenta un resumen de las reacciones adversas a partir de los estudios clínicos. La frecuencia de estas reacciones adversas está basada en aquellas que ocurrieron durante los periodos controlados iniciales de los estudios clínicos. Las reacciones adversas se clasificaron por frecuencia, usando la siguiente convención:

Muy común ($\geq 1/10$)

Común (frecuente) ($\geq 1/100$, $<1/10$)

Poco común (poco frecuente) ($\geq 1/1000$, $<1/100$)

Rara ($\geq 1/10000$, $<1/1000$)

Tabla 4: Resumen de las reacciones adversas en estudios clínicos



Infecciones e infestaciones	Común: Infección del tracto respiratorio superior, nasofaringitis, <u>sinusitis</u> . Poco común: Celulitis, infecciones dentales, herpes zoster, infección viral del tracto respiratorio superior, infección vulvovaginal micótica.
Trastornos psiquiátricos	Poco común: Depresión
Trastornos del sistema	Común: Mareo, dolor de cabeza
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Común: Dolor orofaríngeo Poco común: congestión nasal
Trastornos gastrointestinales	Común: Diarrea, náusea, vómitos
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Común: Prurito Poco común: Acné
Trastornos musculoesqueléticos y del	Común: Dolor de espalda, mialgia, artralgia
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Común: Fatiga, eritema en el sitio de la inyección, dolor en el sitio de la inyección. Poco común: reacciones en el sitio de la inyección (incluyendo hemorragia, hematoma, induración, inflamación y prurito), astenia.

Infecciones

En los estudios controlados con placebo incluyendo estudios en pacientes con psoriasis y/o artritis psoriásica, las tasas de infección o infección grave fueron similares entre los pacientes tratados con STELARA® y los tratados con el placebo. En el periodo controlado con placebo de los estudios clínicos, la tasa de infección fue 1.36 y 1.34 por paciente-año de seguimiento en los pacientes tratados con STELARA® y con el placebo, respectivamente. Las infecciones graves ocurrieron a una tasa de 0.03 por paciente-año de seguimiento en los pacientes tratados con STELARA® (30 infecciones graves en 930 pacientes-año de seguimiento) y 0.03 por paciente-año de seguimiento en los pacientes tratados con el placebo (15 infecciones graves en 434 pacientes-año de seguimiento).

En los periodos controlados y no controlados de todos los estudios clínicos, que representan 11581 paciente-años de exposición en 6709 pacientes, la mediana de seguimiento fue 1.0 años; 1.1 años para estudios de enfermedad psoriásica. La tasa de infección fue de 0.91 por paciente-año de seguimiento en los pacientes tratados con STELARA®. La tasa de infecciones graves fue 0.02 por paciente-año de seguimiento en los pacientes tratados con STELARA® (199 infecciones graves en 11581 pacientes-año de seguimiento) e incluyeron neumonía, abscesos anales, celulitis, diverticulitis, gastroenteritis e infecciones virales.

En estudios clínicos, los pacientes con tuberculosis latente que fueron tratados concomitantemente con isoniazida no desarrollaron tuberculosis.

Neoplasias malignas

Acta No. 09 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En el periodo controlado con placebo todos de los estudios clínicos, incluyendo los estudios de psoriasis y artritis psoriásica, la incidencia de neoplasias malignas, excluyendo el cáncer de piel no melanoma, fue 0.11 por 100 pacientes-año de seguimiento para los pacientes tratados con STELARA® (1 paciente en 929 pacientes-año de seguimiento) y 0.23 por 100 pacientes-año de seguimiento para los pacientes tratados con el placebo (1 paciente en 434 pacientes-año de seguimiento). La incidencia de cáncer de piel no melanoma fue 0.43 por 100 pacientes-año de seguimiento para los pacientes tratados con STELARA® (4 pacientes en 929 pacientes-año de seguimiento) en comparación con 0.46 por 100 pacientes-año de seguimiento para los pacientes tratados con el placebo (2 pacientes en 433 pacientes-año de seguimiento).

En los períodos controlados y no controlados de todos los estudios clínicos que representan 11561 pacientes-años de exposición en 6709 pacientes, la mediana de seguimiento fue 1.0 año; 1.1 años para los estudios de enfermedad psoriásica. Las neoplasias malignas, excluyendo cánceres de piel no melanoma, fueron reportadas en 62 pacientes en 11561 pacientes-años de seguimiento (con una incidencia de 0.54 por 100 pacientes-años de seguimiento para los pacientes tratados con STELARA®). La incidencia del cáncer de piel no melanoma fue 0.49 por 100 pacientes-años de seguimiento para los pacientes tratados con STELARA®. La incidencia de neoplasias malignas reportadas en los pacientes tratados con STELARA® fue comparable a la incidencia esperada en la población general (tasa de incidencia estandarizada = 0.93 [intervalo de confianza del 95%: 0.71,1.20], ajustada por la edad, género y raza). Las neoplasias malignas más frecuentemente observadas, diferentes al cáncer de piel no melanoma, fueron cáncer de próstata, colorrectal, melanoma y mama. La tasa de pacientes con cánceres de células basales frente a células escamosas (3:1) es comparable con la tasa esperada en la población general.

Reacciones de hipersensibilidad

Administración subcutánea

Durante los períodos controlados de los estudios clínicos de psoriasis y artritis psoriásica de STELARA®, se observó salpullido y urticaria cada uno en < 1% de los pacientes.

Inmunogenicidad

En estudios clínicos de psoriasis y artritis psoriásica, hasta el 12.4% de los pacientes tratados con STELARA® desarrollaron anticuerpos a ustekinumab. Los pacientes positivos para los anticuerpos a ustekinumab tendieron a tener una eficacia más baja, sin embargo, la positividad del anticuerpo no impidió una respuesta clínica. La mayoría de los pacientes que fueron positivos para los anticuerpos a ustekinumab

Acta No. 09 de 2022 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



presentaron anticuerpos neutralizantes. No se observó asociación aparente entre el desarrollo de anticuerpos para ustekinumab y el desarrollo de las reacciones en el sitio de la inyección.

Sobredosis

Se han administrado dosis únicas de hasta 6 mg/kg por vía intravenosa en estudios clínicos sin toxicidad limitada por la dosis. En caso de sobredosificación, se recomienda monitorear al paciente por cualquier signo o síntoma de efectos o reacciones adversas y se debe instituir inmediatamente tratamiento sintomático apropiado.

Experiencia en estudios clínicos en pacientes pediátricos con psoriasis

La seguridad de STELARA® se ha estudiado en dos estudios de fase 3 de pacientes pediátricos con psoriasis en placa. El primer estudio fue en 110 pacientes de 12 a 17 años de edad tratados por hasta 60 semanas (CADMUS) y el segundo estudio fue en 44 pacientes de 6 a 11 años de edad tratados hasta por 56 semanas (CADMUS Jr). En general, los eventos adversos reportados en estos dos estudios fueron similares a los observados en estudios previos en adultos con psoriasis en placa (ver sección anterior Experiencia en estudios clínicos en pacientes adultos con psoriasis y/o artritis psoriásica).

Experiencia posterior a la comercialización

Las reacciones adversas en la tabla 5 se clasifican por frecuencia* utilizando la siguiente convención:

Muy común: $\geq 1/10$

Común: $\geq 1/100$ y $< 1/10$.

Poco común: $\geq 1/1000$ y $< 1/100$

Rara: $\geq 1/10000$ y $< 1/1000$:

Muy rara: $< 1/10000$, incluyendo reportes aislados

Tabla 5: Reportes posteriores a la comercialización

Trastornos del sistema inmune	Poco común: Reacciones de hipersensibilidad (incluyendo erupción, urticaria). Rara: Reacciones de hipersensibilidad graves (incluyendo anafilaxis y angioedema)
-------------------------------	---

Acta No. 09 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Infecciones e infestaciones	Poco común: Infección del tracto respiratorio inferior
<u>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</u>	<u>Rara: Alveolitis alérgica, neumonía eosinofílica</u>
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Poco común: Psoriasis pustular Rara: Psoriasis eritrodérmica, vasculitis por hipersensibilidad.

* La frecuencia de las reacciones adversas posterior a la comercialización es derivada de las porciones controladas con el placebo de 11 estudios clínicos si la reacción adversa se observó en esos estudios. De lo contrario, se estima que es inferior a una cierta frecuencia dada la exposición en los 11 estudios clínicos en los que no se observó la reacción adversa.

Interacciones:

- No se han realizado estudios de interacción farmacológica con STELARA®
- Los efectos de IL-12 o IL-23 en la regulación de las enzimas del CYP450 fueron evaluados en un estudio in vitro usando hepatocitos humanos, el cual mostró que IL-12 y/o IL-23 a niveles de 10 ng/mL no alteran las actividades de la enzima del CYP450 (CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, o 3A4) en humanos. Estos resultados no sugieren la necesidad de ajustar la dosis en pacientes que están recibiendo concomitantemente sustratos del CYP450
- No se deben administrar vacunas vivas concomitantemente con STELARA®

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Posología - (Adultos)

Psoriasis en placa

Para el tratamiento de psoriasis en placa, STELARA® se administra por inyección subcutánea. La dosis recomendada de STELARA® es 45 mg, administrada en la semana 0 y 4, y posteriormente cada 12 semanas. Alternativamente, 90 mg se puede usar en pacientes con un peso corporal superior a 100 kg.

Ajuste de la dosis:

Para los pacientes que no responden adecuadamente con 45 mg cada 12 semanas, se debe considerar la administración del tratamiento con 90 mg cada 12 semanas.

Acta No. 09 de 2022 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Para pacientes que no responden adecuadamente a la dosificación cada 12 semanas, se puede considerar la dosificación de 90 mg cada 8 semanas.

Retratamiento

Se ha demostrado que el retratamiento con un régimen de dosificación de las semanas 0 y 4 después de la interrupción del tratamiento es seguro y efectivo.

Descontinuación del tratamiento

Se debe considerar la suspensión del tratamiento a los pacientes que no hayan respondido al cabo de 28 semanas de tratamiento.

Artritis psoriásica

Para el tratamiento de artritis psoriásica, STELARA® se administra por inyección subcutánea. La dosis recomendada de STELARA® es 45 mg administrada en la semana 0 y 4, y posteriormente cada 12 semanas. Alternativamente, 90 mg se puede usar en pacientes con un peso corporal mayor a 100 kg.

Descontinuación del tratamiento

Se debe considerar la suspensión del tratamiento a los pacientes que no hayan respondido al cabo de 28 semanas de tratamiento.

Dosificación – (Población pediátrica, 6 años de edad y mayores)

Psoriasis en placa

Para el tratamiento de psoriasis en placa, STELARA® se debe administrar por inyección subcutánea. La dosis recomendada de STELARA® basada en el peso corporal se muestra a continuación (Tabla 1). STELARA® se debe administrar en la semana 0 y 4, y posteriormente cada 12 semanas.

Tabla 1: Dosis recomendada de STELARA® para psoriasis pediátrica		
Peso	Dosis recomendada	Forma farmacéutica
< 60 kg	0.75 mg/kg*	Vial
≥ 60 a ≤ 100 kg	45 mg	Jeringa prellenada, frasco
> 100 kg	90 mg	Jeringa prellenada, frasco
* Para calcular el volumen de inyección (mL) para pacientes < 60 kg, usar la siguiente fórmula: peso corporal (kg) x 0.0083 (mL/kg). El volumen calculado se debe redondear al 0.01 ml más próximo y se debe administrar usando una jeringa		

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



graduada de 1 mL. Un frasco de 45 mg está disponible para pacientes pediátricos que necesitan recibir menos de la dosis completa de 45 mg.

Tabla 2: Volúmenes de inyección de STELARA® en pacientes pediátricos con psoriasis < 60 kg ³		
Peso corporal en el momento de la dosificación (kg)	Dosis (mg)	Volumen de inyección (mL)
15	11.3	0.12
16	12.0	0.13
17	12.8	0.14
18	13.5	0.15
19	14.3	0.16
20	15.0	0.17
21	15.8	0.17
22	16.5	0.18
23	17.3	0.19
24	18.0	0.20
25	18.8	0.21
26	19.5	0.22
27	20.3	0.22
28	21.0	0.23
29	21.8	0.24
30	22.5	0.25
31	23.3	0.26
32	24.0	0.27
33	24.8	0.27
34	25.5	0.28
35	26.3	0.29
36	27.0	0.30
37	27.8	0.31
38	28.5	0.32
39	29.3	0.32
40	30.0	0.33
41	30.8	0.34
42	31.5	0.35
43	32.3	0.36
44	33.0	0.37
45	33.8	0.37
46	34.5	0.38
47	35.3	0.39

Acta No. 09 de 2022 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



48	36.0	0.40
49	36.8	0.41
50	37.5	0.42
51	38.3	0.42
52	39.0	0.43
53	39.8	0.44
54	40.5	0.45
55	41.3	0.46
56	42.0	0.46
57	42.8	0.47
58	43.5	0.48
59	44.3	0.49

Consideración general para la administración

Administración subcutánea

STELARA® está destinado a utilizarse bajo la dirección y supervisión de un médico. En pacientes pediátricos, se recomienda que STELARA® sea administrado por un profesional de la salud. Los pacientes o sus cuidadores pueden inyectar STELARA® si el médico determina que es apropiado y con seguimiento médico cuando sea necesario, después del entrenamiento apropiado de la técnica de inyección subcutánea y eliminación.

Se debe instruir a los pacientes a inyectar la cantidad de STELARA® según las instrucciones proporcionadas en esta información para prescribir. La cubierta de la aguja de la jeringa prellenada contiene caucho natural seco (un derivado del látex), el cual puede causar reacciones alérgicas en individuos sensibles al látex.

Poblaciones especiales

Población pediátrica

No se han realizado estudios de STELARA® en pacientes pediátricos menores de 6 años.

Ancianos

De los 6709 pacientes expuestos a STELARA®, un total de 353 tenían 65 años de edad o más (incluyendo 183 pacientes con psoriasis y 69 pacientes con artritis psoriásica). No se observaron diferencias principales relacionadas con la edad en la depuración o el volumen de distribución en los estudios clínicos. Aunque no se observaron diferencias generales en la seguridad o en la eficacia entre los pacientes de mayor y menor edad, en estudios clínicos de indicaciones aprobadas el número de pacientes

Acta No. 09 de 2022 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



de 65 años de edad o mayores no es suficiente para determinar si ellos responden de forma diferente de los pacientes más jóvenes.

Insuficiencia renal

No se han realizado estudios específicos en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

No se han realizado estudios específicos en pacientes con insuficiencia hepática

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

Norma farmacológica: 13.1.16.0.N10

De acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 4.0 del PGR se considera que:

Los datos y documentación entregada por el titular dan respuesta a lo solicitado en el concepto previo emitido por el grupo de farmacovigilancia del Invima.

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe ajustar el inserto versión CCDS Junio de 2020 radicado No. 20211040115 y la información para prescribir versión CCDS Junio de 2020 al presente concepto y presentarlos en la solicitud del registro sanitario.

Los reportes de eventos adversos deben presentarse a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos – Grupo Farmacovigilancia, con la periodicidad establecida en la Resolución N° 2004009455 del 28 de mayo de 2004. El titular debe disponer de un informe periódico de seguridad actualizado para presentar a requerimiento del INVIMA. Se deben informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

Siendo las 16:00 del día 17 de junio de 2022, se da por terminada la sesión.

Se firma por los que en ella intervinieron:

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



**MINISTERIO DE SALUD Y
PROTECCIÓN SOCIAL**

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

KERVIS ASID RODRÍGUEZ V.
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

MARIO FRANCISCO GUERRERO
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

FABIO ANCIZAR ARISTIZÁBAL
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

EDWIN LEONARDO LOPEZ ORTEGA
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

KENNY CRISTIAN DÍAZ BAYONA
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

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

ANDREY FORERO ESPINOSA
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

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

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29