



**COMISIÓN REVISORA**

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

**ACTA No. 04 de 2023**

**SESIONES ORDINARIAS 6, 7, 8, 9 y 10 DE MARZO DE 2023  
SESIONES EXTRAORDINARIAS 17 y 24 DE MARZO DE 2023**

**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**

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



## **DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA**

### **1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM**

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

Jesualdo Fuentes González  
Manuel José Martínez Orozco  
Mario Francisco Guerrero Pabón  
Fabio Ancizar Aristizábal Gutiérrez  
José Gilberto Orozco Díaz  
Kervis Asid Rodríguez Villanueva  
Kenny Cristian Díaz Bayona  
Jenny Patricia Clavijo Rojas  
José Julián López Gutiérrez  
Manuel Javier Torres Sánchez  
Andrey Forero Espinosa  
William Saza Londoño  
Erwin Guzmán Aurela  
Claudia Yaneth Niño Cordero  
Judith Del Carmen Mestre Arellano  
Luis Guillermo Restrepo Vélez

Invitados:

José Luis Narváez Forero  
Coordinador Grupo Legal DMPB.

Nayive Rodríguez Rodríguez  
Diana Yisenia Pinzón Fajardo  
Grupo Farmacovigilancia DMPB

Secretaria SEMNNIMB  
Gicel Karina López González

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



### 3.1 MOLÉCULAS NUEVAS

#### 3.1.1 Medicamentos de síntesis

##### 3.1.1.1. VERQUVO® 2.5 MG TABLETAS

Expediente : 20198632  
Radicado : 20211041276/ 20221051551/ 20221143852/ 20221143762  
Fecha : 14/07/2022  
Interesado : Bayer AG

#### Composición:

Cada tableta contiene 2.5 mg de Vericiguat

Forma farmacéutica: Tableta

#### Indicaciones:

Verquvo® (vericiguat) está indicado para el tratamiento de adultos con insuficiencia cardíaca crónica sintomática y fracción de eyección reducida (<40%) que están estabilizados después de un episodio reciente de descompensación que requirió tratamiento por vía intravenosa. Verquvo debe administrarse en combinación con otros tratamientos para la Insuficiencia cardíaca.

#### Contraindicaciones:

VERQUVO® está contraindicado en pacientes con uso concomitante de otros estimuladores de la guanilatociclasa soluble (GCs), como el riociguat

#### Precauciones y advertencias:

##### Hipotensión sintomática

VERQUVO® puede causar hipotensión sintomática. En el estudio clínico VICTORIA, los eventos adversos que el investigador evaluó como eventos de hipotensión sintomática fueron reportados en el 9.1% de los pacientes tratados con VERQUVO® y en el 7.9% de los pacientes tratados con placebo, y fueron considerados graves en el 1.2% de los pacientes tratados con VERQUVO® y en el 1.5% de los pacientes tratados con placebo .

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



VERQUVO® no se ha estudiado en pacientes con tensión arterial sistólica inferior a 100 mmHg o con hipotensión sintomática al inicio del tratamiento.

Tenga en cuenta la posibilidad de que se produzca hipotensión sintomática en pacientes con hipovolemia, obstrucción grave del flujo de salida del ventrículo izquierdo, hipotensión ortostática, distonía neurovegetativa, antecedentes de hipotensión o tratamiento concomitante con antihipertensivos o nitratos orgánicos. Si se produce hipotensión sintomática, considere la posibilidad de ajustar la dosis de diuréticos y tratar otras causas de la hipotensión (por ejemplo, la hipovolemia). Si la hipotensión sintomática persiste a pesar de dichas medidas, se debe considerar la posibilidad de reducir temporalmente la dosis o interrumpir VERQUVO®.

El uso concomitante de VERQUVO® e inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE-5), como sildenafil, no se ha estudiado en pacientes con falla cardíaca, así que no se RECOMIENDA debido al posible aumento del riesgo de hipotensión sintomática

Reacciones adversas:

Experiencia en estudios clínicos:

VERQUVO® fue evaluado en VICTORIA, un estudio clínico de fase 3, aleatorizado, controlado por placebo, doble ciego, en pacientes adultos con Insuficiencia cardíaca crónica sintomática y fracción de eyección inferior al 45% tras un evento de empeoramiento de la Insuficiencia cardíaca; dicho estudio incluyó un total de 2,519 pacientes tratados con VERQUVO® (hasta 10 mg una vez al día) y 2,515 pacientes tratados con el placebo correspondiente. La duración media de la exposición a VERQUVO® fue de 1 año, mientras que la duración máxima fue de 2.6 años. En la Tabla 1, se enumeran las reacciones adversas al fármaco en pacientes tratados con VERQUVO®, las cuales fueron mayores a las del placebo en VICTORIA.

Tabla 1: Reacciones adversas al fármaco en pacientes tratados con VERQUVO®, las cuales fueron mayores a las del placebo en VICTORIA por clase de órgano y sistemas (COS)

Las reacciones adversas a Vericiguat que se han reportado con base en estudios clínicos se enumeran en la tabla siguiente por clase de órganos y sistemas del MedDRA y por frecuencia. Las frecuencias se definen como muy frecuente ( $\geq 1/10$ ), frecuente ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuente ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), inusual ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ) y muy inusual ( $< 1/10.000$ ).

Interacciones:

Inhibidores de la PDE-5:

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



El uso concomitante de VERQUVO® e inhibidores de la PDE-5, como sildenafil, no se ha estudiado en pacientes con Insuficiencia cardíaca, por lo cual no se recomienda debido a un posible aumento del riesgo de hipotensión sintomática.

Otros estimuladores de la guanilatociclasa soluble:

VERQUVO® está contraindicado en pacientes con uso concomitante de otros estimuladores de la guanilatociclasa soluble (GCs), como riociguat.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

**Adultos**

La dosis inicial recomendada de VERQUVO® es de 2.5mg una vez al día, tomada con los alimentos.

Duplicar la dosis de VERQUVO® aproximadamente cada 2 semanas hasta alcanzar la dosis de mantenimiento objetivo de 10mg una vez al día, según lo tolere el paciente.

En el caso de pacientes que no puedan deglutir tabletas enteras, VERQUVO® puede triturarse y mezclarse con agua inmediatamente antes de su administración.

**Dosis omitida:**

Si se omite una dosis, ésta debe tomarse tan pronto como el paciente lo recuerde en el mismo día de la dosis omitida. Los pacientes no deben tomar dos dosis de VERQUVO® durante el mismo día.

**Pacientes pediátricos:**

No se ha establecido la seguridad y eficacia de VERQUVO® en pacientes menores de 18 años de edad.

**Pacientes geriátricos:**

No es necesario ajustar la dosis de VERQUVO® en el caso de pacientes geriátricos.

**Enfermedad renal:**

No es necesario ajustar la dosis de VERQUVO® en pacientes con una tasa de filtración glomerular estimada (TFGe)  $\geq 15$  mL/min/1.73m<sup>2</sup> (sin diálisis). VERQUVO® no se ha estudiado en pacientes con TFGe  $< 15$  mL/min/1.73m<sup>2</sup> al inicio del tratamiento o en diálisis, así que no se recomienda para dichos pacientes.

**Insuficiencia hepática:**

No es necesario ajustar la dosis de VERQUVO® en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. VERQUVO® no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática severa, así que no se recomienda para dichos pacientes.

Acta No. 04 de 2023 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. 2021017300 emitido mediante Acta No. 10 de 2021 numeral 3.1.1.4 SEMNNIMB, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto versión 01.1 del 20 ABR 2020b allegado mediante radicado No. 20221143852
- Información para prescribir Versión 01.1 del 20 ABR 2020b allegada mediante radicado No. 20221143852

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

### 3.1.1.2. VERQUVO® 10 MG TABLETAS

Expediente : 20199360  
Radicado : 20211051210 / 20221052656 / 20221143859  
Fecha : 14/07/2022  
Interesado : Bayer AG

Composición:

Cada tableta contiene 10 mg de Vericiguat

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones:

VERQUVO® (vericiguat) está indicado para reducir el riesgo de muerte cardiovascular y de hospitalización por Insuficiencia cardíaca (IC), tras un evento de empeoramiento de la IC, en adultos con IC crónica sintomática y fracción de eyección reducida(<40%), en combinación con otros tratamientos para la IC.

Contraindicaciones:

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



VERQUVO® está contraindicado en pacientes con uso concomitante de otros estimuladores de la guanilatociclasa soluble (GCs), como el riociguat.

**Precauciones y advertencias:**

**Hipotensión sintomática**

VERQUVO® puede causar hipotensión sintomática. En el estudio clínico VICTORIA, los eventos adversos que el investigador evaluó como eventos de hipotensión sintomática fueron reportados en el 9.1% de los pacientes tratados con VERQUVO® y en el 7.9% de los pacientes tratados con placebo, y fueron considerados graves en el 1.2% de los pacientes tratados con VERQUVO® y en el 1.5% de los pacientes tratados con placebo. VERQUVO® no se ha estudiado en pacientes con tensión arterial sistólica inferior a 100 mmHg o con hipotensión sintomática al inicio del tratamiento.

Tenga en cuenta la posibilidad de que se produzca hipotensión sintomática en pacientes con hipovolemia, obstrucción grave del flujo de salida del ventrículo izquierdo, hipotensión ortostática, distonía neurovegetativa, antecedentes de hipotensión o tratamiento concomitante con antihipertensivos o nitratos orgánicos. Si se produce hipotensión sintomática, considere la posibilidad de ajustar la dosis de diuréticos y tratar otras causas de la hipotensión (por ejemplo, la hipovolemia). Si la hipotensión sintomática persiste a pesar de dichas medidas, se debe considerar la posibilidad de reducir temporalmente la dosis o interrumpir VERQUVO®.

El uso concomitante de VERQUVO® e inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE-5), como sildenafil, no se ha estudiado en pacientes con falla cardíaca, así que no se recomienda debido al posible aumento del riesgo de hipotensión sintomática.

**Reacciones adversas:**

**Experiencia en estudios clínicos:**

VERQUVO® fue evaluado en VICTORIA, un estudio clínico de fase 3, aleatorizado, controlado por placebo, doble ciego, en pacientes adultos con Insuficiencia cardíaca crónica sintomática y fracción de eyección inferior al 45% tras un evento de empeoramiento de la Insuficiencia cardíaca; dicho estudio incluyó un total de 2,519 pacientes tratados con VERQUVO® (hasta 10 mg una vez al día) y 2,515 pacientes tratados con el placebo correspondiente. La duración media de la exposición a VERQUVO® fue de 1 año, mientras que la duración máxima fue de 2.6 años. En la Tabla 1, se enumeran las reacciones adversas al fármaco en pacientes tratados con VERQUVO®, las cuales fueron mayores a las del placebo en VICTORIA.

Acta No. 04 de 2023 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Tabla 1: Reacciones adversas al fármaco en pacientes tratados con VERQUVO®, las cuales fueron mayores a las del placebo en VICTORIA por clase de órgano y sistemas (COS)

Las reacciones adversas a Vericiguat que se han reportado con base en estudios clínicos se enumeran en la tabla siguiente por clase de órganos y sistemas del MedDRA y por frecuencia. Las frecuencias se definen como muy frecuente ( $\geq 1/10$ ), frecuente ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuente ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), inusual ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ) y muy inusual ( $< 1/10.000$ ).

| MedDRA<br>Clase de órganos y sistemas            | Muy frecuente | Frecuente                                                                 |
|--------------------------------------------------|---------------|---------------------------------------------------------------------------|
| Trastornos hematológicos y del sistema linfático |               | Anemia                                                                    |
| Trastornos del sistema nervioso                  |               | Mareos                                                                    |
|                                                  |               | Cefalea                                                                   |
| Trastornos vasculares                            | Hipotensión   |                                                                           |
| Trastornos gastrointestinales                    |               | Náuseas<br>Dispepsia<br>Vómitos<br>Enfermedad por reflujo gastroesofágico |

Interacciones:

Inhibidores de la PDE-5:

El uso concomitante de VERQUVO® e inhibidores de la PDE-5, como sildenafil, no se ha estudiado en pacientes con Insuficiencia cardíaca, por lo cual no se recomienda debido a un posible aumento del riesgo de hipotensión sintomática.

Otros estimuladores de la guanilatociclasa soluble:

VERQUVO® está contraindicado en pacientes con uso concomitante de otros estimuladores de la guanilatociclasa soluble (GCs), como riociguat.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- La dosis inicial recomendada de VERQUVO® es de 2.5mg una vez al día, tomada con los alimentos.
- Duplicar la dosis de VERQUVO® aproximadamente cada 2 semanas hasta alcanzar la dosis de mantenimiento objetivo de 10mg una vez al día, según lo tolere el paciente.
- En el caso de pacientes que no puedan deglutir TABLETAS enteras, VERQUVO® puede triturarse y mezclarse con agua inmediatamente antes de su administración.

**Dosis omitida:**

Si se omite una dosis, ésta debe tomarse tan pronto como el paciente lo recuerde en el mismo día de la dosis omitida. Los pacientes no deben tomar dos dosis de VERQUVO® durante el mismo día.

**Pacientes pediátricos:**

No se ha establecido la seguridad y eficacia de VERQUVO® en pacientes menores de 18 años de edad.

**Pacientes geriátricos:**

No es necesario ajustar la dosis de VERQUVO® en el caso de pacientes geriátricos.

**Enfermedad renal:**

No es necesario ajustar la dosis de VERQUVO® en pacientes con una tasa de filtración glomerular estimada (TFGe)  $\geq 15$  mL/min/1.73m<sup>2</sup> (sin diálisis). VERQUVO® no se ha estudiado en pacientes con TFGe  $< 15$  mL/min/1.73m<sup>2</sup> al inicio del tratamiento o en diálisis, así que no se recomienda para dichos pacientes.

**Insuficiencia hepática:**

No es necesario ajustar la dosis de VERQUVO® en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. VERQUVO® no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática severa, así que no se recomienda para dichos pacientes.

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

**Solicitud:** El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021017302 emitido mediante Acta No. 10 de 2021 numeral 3.1.1.6, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto versión 01.1 del 20 de abril 2020b allegada mediante radicado No. 20221143859
- Información para prescribir versión 01.1 del 20 de abril 2020b allegada mediante radicado No. 20221143859

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

### 3.1.1.3. LAXENOL 10 MG

Expediente : 20232008  
Radicado : 20221136472  
Fecha : 7/07/2022  
Interesado : Procaps S.A.

#### Composición:

- Cada capsula blanda contiene 10 mg de Dronabinol

Forma farmacéutica: Cápsula blanda

#### Indicaciones:

Indicado en adultos para el tratamiento de:

- Anorexia asociada con la pérdida de peso en pacientes con SIDA.
- Náuseas y vómitos asociados con la quimioterapia contra el cáncer en pacientes que no han respondido adecuadamente a los tratamientos antieméticos convencionales.

#### Contraindicaciones:

Contraindicado en pacientes con antecedentes de reacción de hipersensibilidad al Dronabinol o al aceite de sésamo.

#### Precauciones y advertencias:

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



## Reacciones adversas neuropsiquiátricas

### Reacciones adversas psiquiátricas

Se ha informado que el dronabinol exagera la manía, la depresión o la esquizofrenia. Los síntomas significativos del SNC siguieron a dosis orales de 0,4 mg / kg (28 mg por paciente de 70 kg) de dronabinol en estudios antieméticos.

Antes de iniciar el tratamiento con dronabinol, evaluar a los pacientes en busca de antecedentes de estas enfermedades. Evite el uso en pacientes con antecedentes psiquiátricos o, si no se puede evitar el medicamento, controle a los pacientes para detectar síntomas psiquiátricos nuevos o que empeoren durante el tratamiento. Además, evite el uso concomitante con otros medicamentos que estén asociados con efectos psiquiátricos similares.

### Reacciones cognitivas adversas

El uso de dronabinol se ha asociado con deterioro cognitivo y estado mental alterado. Reduzca la dosis de dronabinol o suspenda el uso de dronabinol si se desarrollan signos o síntomas de deterioro cognitivo. Los pacientes de edad avanzada pueden ser más sensibles a los efectos neurológicos y psicoactivos del dronabinol.

### Actividades peligrosas

Dronabinol puede causar y puede afectar las habilidades mentales y / o físicas requeridas para el desempeño de tareas peligrosas como conducir un vehículo de motor u operar maquinaria. El uso concomitante de otros medicamentos que causan mareos, confusión, sedación o somnolencia, como los depresores del SNC, puede aumentar este efecto (p. Ej., Barbitúricos, benzodiazepinas, etanol, litio, opioides, buspirona, escopolamina, antihistamínicos, antidepresivos tricíclicos, otros agentes anticolinérgicos, relajantes). Informar a los pacientes que no deben operar vehículos de motor u otra maquinaria peligrosa hasta que estén razonablemente seguros de que dronabinol no los afecta de manera adversa.

### Inestabilidad hemodinámica

Los pacientes pueden experimentar hipotensión ocasional, posible hipertensión, síncope o taquicardia mientras toman dronabinol.

Los pacientes con trastornos cardíacos pueden tener un mayor riesgo. Evite el uso concomitante de otros medicamentos que también estén asociados con efectos cardíacos similares (por ejemplo, anfetaminas, otros agentes simpaticomiméticos, atropina, amoxapina, escopolamina, antihistamínicos, otros agentes anticolinérgicos, amitriptilina, desipramina, otros antidepresivos tricíclicos). Monitoree a los pacientes para detectar cambios en la presión arterial, frecuencia cardíaca y síncope después de iniciar o aumentar la dosis de dronabinol.

### Convulsiones

Se han notificado convulsiones y actividad similar a convulsiones en pacientes que reciben dronabinol.

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Sopese este riesgo potencial con los beneficios antes de prescribir dronabinol a pacientes con antecedentes de convulsiones, incluidos los que reciben medicación antiepiléptica o con otros factores que pueden reducir el umbral convulsivo. Monitoree a los pacientes con antecedentes de trastornos convulsivos para ver si el control de las convulsiones empeora durante el tratamiento con dronabinol.

Si ocurre una convulsión, aconseje a los pacientes que suspendan el dronabinol y comuníquese con un médico de inmediato.

#### **Abuso de sustancias múltiples**

Los pacientes con antecedentes de abuso o dependencia de sustancias, incluida la marihuana o el alcohol, también pueden tener más probabilidades de abusar del dronabinol.

Evalúe el riesgo de abuso o uso indebido de cada paciente antes de recetar dronabinol y controle a los pacientes con antecedentes de abuso de sustancias durante el tratamiento con dronabinol para detectar el desarrollo de estos comportamientos o afecciones.

#### **Náuseas, vómitos o dolor abdominal paradójicos**

Pueden ocurrir náuseas, vómitos o dolor abdominal durante el tratamiento con delta-9tetrahydrocannabinol sintético (delta-9-THC), el ingrediente activo de dronabinol. En algunos casos, estas reacciones adversas fueron graves (p. Ej., Deshidratación, anomalías electrolíticas) y requirieron una reducción de la dosis o la suspensión del fármaco. Los síntomas son similares al síndrome de hiperémesis cannabinoide (CHS), que se describe como eventos cíclicos de dolor abdominal, náuseas y vómitos en usuarios crónicos a largo plazo de productos delta-9-THC.

Debido a que es posible que los pacientes no reconozcan estos síntomas como anormales, es importante preguntar específicamente a los pacientes o a sus cuidadores sobre el desarrollo de un empeoramiento de las náuseas, vómitos o dolor abdominal durante el tratamiento con dronabinol. Considere reducir la dosis o suspender dronabinol si un paciente desarrolla náuseas, vómitos o dolor abdominal que empeoran durante el tratamiento.

#### **Embarazo**

##### **Resumen de riesgo**

El dronabinol, un cannabinoide sintético, puede causar daño fetal. Evite el uso de dronabinol en mujeres embarazadas. Aunque hay pocos datos publicados sobre el uso de cannabinoides sintéticos durante el embarazo, el uso de cannabis (p. Ej., Marihuana) durante el embarazo se ha asociado con resultados fetales / neonatales adversos. Se han encontrado cannabinoides en la sangre del cordón umbilical de mujeres embarazadas que fuman cannabis. En estudios de reproducción animal, no se informó teratogenicidad en ratones a los que se les administró dronabinol hasta 30 veces la MRHD (dosis humana máxima recomendada) y hasta 5 veces la MRHD para pacientes con SIDA y cáncer, respectivamente. Se informaron hallazgos similares en ratas preñadas a las que se les administró dronabinol hasta 5 a 20 veces la MRHD y 3 veces la MRHD para pacientes con SIDA y cáncer, respectivamente. Se observó una disminución del aumento de peso

Acta No. 04 de 2023 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



materno y del número de crías viables y un aumento de la mortalidad fetal y reabsorciones tempranas en ambas especies a dosis que indujeron toxicidad materna. En estudios publicados, se ha informado que las crías de ratas preñadas a las que se les administró delta-9-THC durante y después de la organogénesis exhiben neurotoxicidad con efectos adversos sobre el desarrollo cerebral, incluida la conectividad neuronal anormal y deficiencias en la función cognitiva y motora.

Se desconoce el riesgo de fondo estimado de defectos congénitos importantes y aborto espontáneo para las poblaciones indicadas. Todos los embarazos tienen un riesgo de fondo de malformaciones congénitas, pérdida u otros resultados adversos. En la población general de EE. UU., El riesgo de fondo estimado de defectos congénitos importantes y aborto espontáneo en embarazos clínicamente reconocidos es del 2 al 4% y del 15 al 20% respectivamente.

#### Consideraciones clínicas

##### Reacciones adversas fetales / neonatales

Los estudios publicados sugieren que, durante el embarazo, el uso de cannabis, que incluye THC, ya sea con fines recreativos o medicinales, puede aumentar el riesgo de resultados adversos fetales / neonatales, incluida la restricción del crecimiento fetal, bajo peso al nacer, parto prematuro, pequeño para gestacional edad, ingreso a la Unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN) y muerte fetal. Por tanto, debe evitarse el consumo de cannabis durante el embarazo.

Se ha medido el Delta-9-THC en la sangre del cordón umbilical de algunos bebés cuyas madres informaron sobre el uso prenatal de cannabis, lo que sugiere que el dronabinol puede atravesar la placenta hasta el feto durante el embarazo. Se desconocen los efectos del delta-9-THC en el feto.

#### Lactancia

##### Resumen de riesgo

Para las madres infectadas con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades recomiendan que las madres infectadas por el VIH no amamenten a sus bebés para evitar el riesgo de transmisión posnatal del VIH. Debido al potencial de transmisión del VIH (en bebés VIH negativos) y reacciones adversas graves en un bebé amamantado, instruya a las madres a no amamantar si están recibiendo dronabinol.

Para las madres con náuseas y vómitos asociados con la quimioterapia contra el cáncer, existen datos limitados sobre la presencia de dronabinol en la leche materna, los efectos en el lactante o los efectos en la producción de leche. Los efectos informados del cannabis inhalado transferido al lactante que amamanta han sido inconsistentes e insuficientes para establecer una causalidad. Debido a los posibles efectos adversos de dronabinol en el lactante, aconseje a las mujeres con náuseas y vómitos asociados con la quimioterapia contra el cáncer que no amamenten durante el tratamiento con dronabinol y durante los 9 días posteriores a la última dosis.

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



#### Uso geriátrico

Los estudios clínicos de dronabinol en pacientes con SIDA y cáncer no incluyeron el número suficiente de sujetos de 65 años o más para determinar si responden de manera diferente a los sujetos más jóvenes.

Los pacientes de edad avanzada pueden ser más sensibles a los efectos neuropsiquiátricos e hipotensores posturales del dronabinol.

Los pacientes de edad avanzada con demencia tienen un mayor riesgo de caídas como resultado de su enfermedad subyacente, que puede verse agravada por los efectos sobre el SNC de la somnolencia y los mareos asociados con el dronabinol. Estos pacientes deben ser monitoreados de cerca y tomar precauciones contra caídas antes de iniciar la terapia con dronabinol. En los estudios de antieméticos, no se observaron diferencias en la eficacia en pacientes mayores de 55 años en comparación con pacientes más jóvenes. En general, la selección de la dosis para un paciente de edad avanzada debe ser cautelosa, generalmente comenzando en el extremo inferior del rango de dosificación, lo que refleja la mayor frecuencia de caídas, disminución de la función hepática, renal o cardíaca, aumento de la sensibilidad a los efectos psicoactivos y enfermedades concomitantes. u otra terapia con medicamentos.

#### Efecto del polimorfismo CYP2C9

Los datos publicados sugieren que el aclaramiento sistémico de dronabinol puede reducirse y las concentraciones pueden aumentar en presencia del polimorfismo genético CYP2C9. Se recomienda la monitorización de reacciones adversas potencialmente aumentadas en pacientes que se sabe que son portadores de variantes genéticas asociadas con una función disminuida de CYP2C9.

#### Reacciones adversas:

##### Experiencia en ensayos clínicos

Debido a 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 es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica.

Las siguientes reacciones adversas graves se describen a continuación: Reacciones adversas neuropsiquiátricas

- Inestabilidad hemodinámica
- Convulsiones
- Náuseas, vómitos y dolor abdominal paradójicos.

Los estudios de pérdida de peso relacionada con el SIDA incluyeron 157 pacientes que recibieron dronabinol en una dosis de 2,5 mg dos veces al día y 67 que recibieron placebo. Los estudios de náuseas y vómitos relacionados con la quimioterapia contra el cáncer

Acta No. 04 de 2023 SEMNNMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



incluyeron a 317 pacientes que recibieron dronabinol y 68 que recibieron placebo. En las tablas siguientes se muestra un resumen de las reacciones adversas en 474 pacientes expuestos a dronabinol en estudios.

Los estudios de diferentes duraciones se combinaron considerando la primera ocurrencia de eventos durante los primeros 28 días.

Los pacientes que recibieron dronabinol, tanto en los ensayos clínicos antieméticos (24%) como en los estimulantes del apetito de dosis más bajas (8%), han informado de un "subidón" relacionado con la dosis de cannabinoides (risa fácil, euforia y mayor conciencia). Las experiencias adversas notificadas con mayor frecuencia en pacientes con SIDA durante los ensayos clínicos controlados con placebo involucraron al SNC y fueron notificadas por el 33% de los pacientes que recibieron dronabinol. Aproximadamente el 25% de los pacientes notificaron una reacción adversa del SNC durante las primeras 2 semanas y aproximadamente el 4% notificó dicha reacción cada semana durante las siguientes 6 semanas a partir de entonces.

#### Reacciones adversas comunes:

Las siguientes reacciones adversas se notificaron en ensayos clínicos con una incidencia superior al 1%: Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Astenia. Sistema cardiovascular: Palpitaciones, taquicardia, vasodilatación/rubor facial.

Sistema gastrointestinal: Dolor abdominal\*, náuseas\*, vómitos\*.

Sistema nervioso central: Mareos\*, euforia\*, reacción paranoide\*, somnolencia\*, pensamiento anormal\*, amnesia, ansiedad / nerviosismo, ataxia, confusión, despersonalización, alucinaciones.

\* Incidencia real del 3% al 10%

#### Reacciones adversas menos comunes:

Las siguientes reacciones adversas se notificaron en ensayos clínicos con una incidencia menor o igual al 1%: Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Escalofríos, dolor de cabeza, malestar

Sistema cardiovascular: Hipotensión, inyección conjuntival.

Sistema gastrointestinal: Diarrea, incontinencia fecal, anorexia, elevación de enzimas hepáticas.

Sistema musculoesquelético: Mialgias

Sistema nervioso central: Depresión, pesadillas, dificultades del habla, tinnitus.

Sistema respiratorio: Tos, rinitis, sinusitis

Piel: Enrojecimiento, sudoración

Sensorial: Dificultades en la visión.

#### Experiencia de postcomercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación de las cápsulas de dronabinol. Debido a que estas reacciones se informan voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



estimar de manera confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Fatiga. Reacciones de hipersensibilidad: hinchazón de los labios, urticaria, erupción diseminada, lesiones orales, ardor de la piel, enrojecimiento, opresión de garganta.

Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos: caída. Trastornos del sistema nervioso: convulsiones, desorientación, trastornos del movimiento, pérdida del conocimiento.

Trastornos psiquiátricos: delirio, insomnio, ataque de pánico.

Trastornos vasculares: síncope.

Interacciones:

Efectos aditivos sobre el SNC

Pueden producirse efectos aditivos sobre el SNC (p. Ej., Mareos, confusión, sedación, somnolencia) cuando dronabinol se toma concomitantemente con medicamentos que tienen efectos similares sobre el sistema nervioso central, como los depresores del SNC.

Efectos cardíacos aditivos

Pueden ocurrir efectos cardíacos aditivos (por ejemplo, hipotensión, hipertensión, síncope, taquicardia) cuando se toma dronabinol concomitantemente con medicamentos que tienen efectos similares en el sistema cardiovascular.

Efecto de otros fármacos sobre el dronabinol

El dronabinol es metabolizado principalmente por las enzimas CYP2C9 y CYP3A4 según estudios in vitro publicados. Los inhibidores de estas enzimas pueden aumentar, mientras que los inductores pueden disminuir, la exposición sistémica de dronabinol y / o su metabolito activo resultando en un aumento de reacciones adversas relacionadas con dronabinol o pérdida de eficacia de dronabinol.

Controle las reacciones adversas potencialmente aumentadas relacionadas con el dronabinol cuando se coadministra dronabinol con inhibidores de CYP2C9 (p. Ej., Amiodarona, fluconazol) e inhibidores de las enzimas CYP3A4 (p. Ej., Ketoconazol, itraconazol, claritromicina, ritonavir, eritromicina, jugo de toronja).

Fármacos con alto contenido de proteínas

El dronabinol se une en gran medida a las proteínas plasmáticas y, por lo tanto, podría desplazar y aumentar la fracción libre de otros fármacos unidos a proteínas administrados concomitantemente.

Aunque este desplazamiento no se ha confirmado in vivo, vigile a los pacientes para detectar un aumento de las reacciones adversas a los fármacos de índice terapéutico estrecho que se unen en gran medida a proteínas (p. Ej., Warfarina, ciclosporina, anfotericina B) al iniciar el tratamiento o aumentar la dosis de dronabinol.

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Anorexia asociada con la pérdida de peso en pacientes adultos con sida

Dosis inicial

La dosis inicial recomendada para adultos de dronabinol es de 2,5 mg por vía oral dos veces al día, una hora antes del almuerzo y la cena.

En pacientes de edad avanzada o pacientes que no pueden tolerar 2,5 mg dos veces al día, considere iniciar dronabinol a 2,5 mg una vez al día una hora antes de la cena o antes de acostarse para reducir el riesgo de síntomas del sistema nervioso central (SNC).

La dosificación más tarde en el día puede reducir la frecuencia de reacciones adversas del SNC. Las reacciones adversas del SNC están relacionadas con la dosis; por lo tanto, controle a los pacientes y reduzca la dosis según sea necesario. Si ocurren reacciones adversas del SNC como sensación de euforia, mareos, confusión y somnolencia, generalmente se resuelven en 1 a 3 días y generalmente no requieren reducción de la dosis. Si las reacciones adversas del SNC son graves o persistentes, reduzca la dosis a 2,5 mg por la noche o antes de acostarse.

Titulación de la dosis

Si se tolera y se desea un efecto terapéutico adicional, la dosis puede aumentarse gradualmente a 2,5 mg una hora antes del almuerzo y 5 mg una hora antes de la cena. Aumentar la dosis de dronabinol gradualmente para reducir la frecuencia de reacciones adversas relacionadas con la dosis.

La mayoría de los pacientes responden a 2,5 mg dos veces al día, pero la dosis puede aumentarse a 5 mg una hora antes del almuerzo y 5 mg una hora antes de la cena, según se tolere para lograr un efecto terapéutico.

Dosis máxima: 10 mg dos veces al día.

Náuseas y vómitos asociados con la quimioterapia contra el cáncer en pacientes adultos que fracasaron con los antieméticos convencionales.

Dosis inicial

La dosis inicial recomendada de dronabinol es de 5 mg/m<sup>2</sup>, administrada por vía oral de 1 a 3 horas antes de la administración de la quimioterapia y luego cada 2 a 4 horas después de la quimioterapia, para un total de 4 a 6 dosis por día.

En pacientes de edad avanzada, considere iniciar dronabinol a 2,5 mg/m<sup>2</sup> una vez al día 1 a 3 horas antes de la quimioterapia para reducir el riesgo de síntomas del SNC.

Administre la primera dosis en ayunas al menos 30 minutos antes de comer. Las dosis posteriores se pueden tomar independientemente de las comidas.

El momento de la dosificación en relación con las comidas debe mantenerse constante para cada ciclo de quimioterapia, una vez que se haya determinado la dosis a partir del proceso de titulación.

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



#### Titulación de la dosis

La dosis se puede ajustar a la respuesta clínica durante un ciclo de quimioterapia o ciclos posteriores, según la respuesta inicial, según se tolere para lograr un efecto clínico, en incrementos de 2,5 mg/m<sup>2</sup>.

La dosis máxima es de 15 mg/m<sup>2</sup> por dosis de 4 a 6 dosis por día.

Las reacciones adversas están relacionadas con la dosis y los síntomas psiquiátricos aumentan significativamente con la dosis máxima.

Monitoree a los pacientes en busca de reacciones adversas y considere disminuir la dosis a 2,5 mg una vez al día 1 a 3 horas antes de la quimioterapia para reducir el riesgo de reacciones adversas del SNC.

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

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

#### 3.1.1.4. LAXENOL 5 MG

Expediente : 20233134  
Radicado : 20221147328  
Fecha : 19/07/2022  
Interesado : Procaps S.A.

#### Composición:

- Cada capsula blanda contiene 5 mg de Dronabinol

Forma farmacéutica: Cápsula blanda

#### Indicaciones:

Indicado en adultos para el tratamiento de:

- Anorexia asociada con la pérdida de peso en pacientes con SIDA.

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Náuseas y vómitos asociados con la quimioterapia contra el cáncer en pacientes que no han respondido adecuadamente a los tratamientos antieméticos convencionales.

**Contraindicaciones:**

Contraindicado en pacientes con antecedentes de reacción de hipersensibilidad al Dronabinol o al aceite de sésamo.

**Precauciones y advertencias:**

**Reacciones adversas neuropsiquiátricas**

**Reacciones adversas psiquiátricas**

Se ha informado que el dronabinol exagera la manía, la depresión o la esquizofrenia. Los síntomas significativos del SNC siguieron a dosis orales de 0,4 mg / kg (28 mg por paciente de 70 kg) de dronabinol en estudios antieméticos.

Antes de iniciar el tratamiento con dronabinol, evaluar a los pacientes en busca de antecedentes de estas enfermedades. Evite el uso en pacientes con antecedentes psiquiátricos o, si no se puede evitar el medicamento, controle a los pacientes para detectar síntomas psiquiátricos nuevos o que empeoren durante el tratamiento. Además, evite el uso concomitante con otros medicamentos que estén asociados con efectos psiquiátricos similares.

**Reacciones cognitivas adversas**

El uso de dronabinol se ha asociado con deterioro cognitivo y estado mental alterado. Reduzca la dosis de dronabinol o suspenda el uso de dronabinol si se desarrollan signos o síntomas de deterioro cognitivo. Los pacientes de edad avanzada pueden ser más sensibles a los efectos neurológicos y psicoactivos del dronabinol.

**Actividades peligrosas**

Dronabinol puede causar y puede afectar las habilidades mentales y / o físicas requeridas para el desempeño de tareas peligrosas como conducir un vehículo de motor u operar maquinaria. El uso concomitante de otros medicamentos que causan mareos, confusión, sedación o somnolencia, como los depresores del SNC, puede aumentar este efecto (p. Ej., Barbitúricos, benzodiazepinas, etanol, litio, opioides, buspirona, escopolamina, antihistamínicos, antidepresivos tricíclicos, otros agentes anticolinérgicos, relajantes). Informar a los pacientes que no deben operar vehículos de motor u otra maquinaria peligrosa hasta que estén razonablemente seguros de que dronabinol no los afecta de manera adversa.

**Inestabilidad hemodinámica**

Los pacientes pueden experimentar hipotensión ocasional, posible hipertensión, síncope o taquicardia mientras toman dronabinol.

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Los pacientes con trastornos cardíacos pueden tener un mayor riesgo. Evite el uso concomitante de otros medicamentos que también estén asociados con efectos cardíacos similares (por ejemplo, anfetaminas, otros agentes simpaticomiméticos, atropina, amoxapina, escopolamina, antihistamínicos, otros agentes anticolinérgicos, amitriptilina, desipramina, otros antidepresivos tricíclicos). Monitoree a los pacientes para detectar cambios en la presión arterial, frecuencia cardíaca y síncope después de iniciar o aumentar la dosis de dronabinol.

#### Convulsiones

Se han notificado convulsiones y actividad similar a convulsiones en pacientes que reciben dronabinol.

Sopese este riesgo potencial con los beneficios antes de prescribir dronabinol a pacientes con antecedentes de convulsiones, incluidos los que reciben medicación antiepiléptica o con otros factores que pueden reducir el umbral convulsivo. Monitoree a los pacientes con antecedentes de trastornos convulsivos para ver si el control de las convulsiones empeora durante el tratamiento con dronabinol.

Si ocurre una convulsión, aconseje a los pacientes que suspendan el dronabinol y comuníquese con un médico de inmediato.

#### Abuso de sustancias múltiples

Los pacientes con antecedentes de abuso o dependencia de sustancias, incluida la marihuana o el alcohol, también pueden tener más probabilidades de abusar del dronabinol.

Evalúe el riesgo de abuso o uso indebido de cada paciente antes de recetar dronabinol y controle a los pacientes con antecedentes de abuso de sustancias durante el tratamiento con dronabinol para detectar el desarrollo de estos comportamientos o afecciones.

#### Náuseas, vómitos o dolor abdominal paradójicos

Pueden ocurrir náuseas, vómitos o dolor abdominal durante el tratamiento con delta-9tetrahidrocannabinol sintético (delta-9-THC), el ingrediente activo de dronabinol. En algunos casos, estas reacciones adversas fueron graves (p. Ej., Deshidratación, anomalías electrolíticas) y requirieron una reducción de la dosis o la suspensión del fármaco. Los síntomas son similares al síndrome de hiperémesis cannabinoide (CHS), que se describe como eventos cíclicos de dolor abdominal, náuseas y vómitos en usuarios crónicos a largo plazo de productos delta-9-THC.

Debido a que es posible que los pacientes no reconozcan estos síntomas como anormales, es importante preguntar específicamente a los pacientes o a sus cuidadores sobre el desarrollo de un empeoramiento de las náuseas, vómitos o dolor abdominal durante el tratamiento con dronabinol. Considere reducir la dosis o suspender dronabinol si un paciente desarrolla náuseas, vómitos o dolor abdominal que empeoran durante el tratamiento.

#### Embarazo

#### Resumen de riesgo

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



El dronabinol, un cannabinoide sintético, puede causar daño fetal. Evite el uso de dronabinol en mujeres embarazadas. Aunque hay pocos datos publicados sobre el uso de cannabinoides sintéticos durante el embarazo, el uso de cannabis (p. Ej., Marihuana) durante el embarazo se ha asociado con resultados fetales / neonatales adversos. Se han encontrado cannabinoides en la sangre del cordón umbilical de mujeres embarazadas que fuman cannabis. En estudios de reproducción animal, no se informó teratogenicidad en ratones a los que se les administró dronabinol hasta 30 veces la MRHD (dosis humana máxima recomendada) y hasta 5 veces la MRHD para pacientes con SIDA y cáncer, respectivamente. Se informaron hallazgos similares en ratas preñadas a las que se les administró dronabinol hasta 5 a 20 veces la MRHD y 3 veces la MRHD para pacientes con SIDA y cáncer, respectivamente. Se observó una disminución del aumento de peso materno y del número de crías viables y un aumento de la mortalidad fetal y reabsorciones tempranas en ambas especies a dosis que indujeron toxicidad materna. En estudios publicados, se ha informado que las crías de ratas preñadas a las que se les administró delta-9-THC durante y después de la organogénesis exhiben neurotoxicidad con efectos adversos sobre el desarrollo cerebral, incluida la conectividad neuronal anormal y deficiencias en la función cognitiva y motora.

Se desconoce el riesgo de fondo estimado de defectos congénitos importantes y aborto espontáneo para las poblaciones indicadas. Todos los embarazos tienen un riesgo de fondo de malformaciones congénitas, pérdida u otros resultados adversos. En la población general de EE. UU., El riesgo de fondo estimado de defectos congénitos importantes y aborto espontáneo en embarazos clínicamente reconocidos es del 2 al 4% y del 15 al 20% respectivamente.

#### Consideraciones clínicas

##### Reacciones adversas fetales / neonatales

Los estudios publicados sugieren que, durante el embarazo, el uso de cannabis, que incluye THC, ya sea con fines recreativos o medicinales, puede aumentar el riesgo de resultados adversos fetales / neonatales, incluida la restricción del crecimiento fetal, bajo peso al nacer, parto prematuro, pequeño para gestacional edad, ingreso a la Unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN) y muerte fetal. Por tanto, debe evitarse el consumo de cannabis durante el embarazo.

Se ha medido el Delta-9-THC en la sangre del cordón umbilical de algunos bebés cuyas madres informaron sobre el uso prenatal de cannabis, lo que sugiere que el dronabinol puede atravesar la placenta hasta el feto durante el embarazo. Se desconocen los efectos del delta-9-THC en el feto.

#### Lactancia

##### Resumen de riesgo

Para las madres infectadas con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades recomiendan que las madres infectadas por el VIH no amamenten a sus bebés para evitar el riesgo de transmisión posnatal del VIH. Debido al potencial de transmisión del VIH (en bebés VIH negativos) y reacciones

Acta No. 04 de 2023 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



adversas graves en un bebé amamantado, instruya a las madres a no amamantar si están recibiendo dronabinol.

Para las madres con náuseas y vómitos asociados con la quimioterapia contra el cáncer, existen datos limitados sobre la presencia de dronabinol en la leche materna, los efectos en el lactante o los efectos en la producción de leche. Los efectos informados del cannabis inhalado transferido al lactante que amamanta han sido inconsistentes e insuficientes para establecer una causalidad. Debido a los posibles efectos adversos de dronabinol en el lactante, aconseje a las mujeres con náuseas y vómitos asociados con la quimioterapia contra el cáncer que no amamenten durante el tratamiento con dronabinol y durante los 9 días posteriores a la última dosis.

#### Uso geriátrico

Los estudios clínicos de dronabinol en pacientes con SIDA y cáncer no incluyeron el número suficiente de sujetos de 65 años o más para determinar si responden de manera diferente a los sujetos más jóvenes.

Los pacientes de edad avanzada pueden ser más sensibles a los efectos neuropsiquiátricos e hipotensores posturales del dronabinol.

Los pacientes de edad avanzada con demencia tienen un mayor riesgo de caídas como resultado de su enfermedad subyacente, que puede verse agravada por los efectos sobre el SNC de la somnolencia y los mareos asociados con el dronabinol. Estos pacientes deben ser monitoreados de cerca y tomar precauciones contra caídas antes de iniciar la terapia con dronabinol. En los estudios de antieméticos, no se observaron diferencias en la eficacia en pacientes mayores de 55 años en comparación con pacientes más jóvenes. En general, la selección de la dosis para un paciente de edad avanzada debe ser cautelosa, generalmente comenzando en el extremo inferior del rango de dosificación, lo que refleja la mayor frecuencia de caídas, disminución de la función hepática, renal o cardíaca, aumento de la sensibilidad a los efectos psicoactivos y enfermedades concomitantes u otra terapia con medicamentos.

#### Efecto del polimorfismo CYP2C9

Los datos publicados sugieren que el aclaramiento sistémico de dronabinol puede reducirse y las concentraciones pueden aumentar en presencia del polimorfismo genético CYP2C9. Se recomienda la monitorización de reacciones adversas potencialmente aumentadas en pacientes que se sabe que son portadores de variantes genéticas asociadas con una función disminuida de CYP2C9.

#### Reacciones adversas:

##### Experiencia en ensayos clínicos

Debido a 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. 04 de 2023 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 es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica.

Las siguientes reacciones adversas graves se describen a continuación: Reacciones adversas neuropsiquiátricas

- Inestabilidad hemodinámica
- Convulsiones
- Náuseas, vómitos y dolor abdominal paradójicos.

Los estudios de pérdida de peso relacionada con el SIDA incluyeron 157 pacientes que recibieron dronabinol en una dosis de 2,5 mg dos veces al día y 67 que recibieron placebo. Los estudios de náuseas y vómitos relacionados con la quimioterapia contra el cáncer incluyeron a 317 pacientes que recibieron dronabinol y 68 que recibieron placebo. En las tablas siguientes se muestra un resumen de las reacciones adversas en 474 pacientes expuestos a dronabinol en estudios.

Los estudios de diferentes duraciones se combinaron considerando la primera ocurrencia de eventos durante los primeros 28 días.

Los pacientes que recibieron dronabinol, tanto en los ensayos clínicos antieméticos (24%) como en los estimulantes del apetito de dosis más bajas (8%), han informado de un "subidón" relacionado con la dosis de cannabinoides (risa fácil, euforia y mayor conciencia). Las experiencias adversas notificadas con mayor frecuencia en pacientes con SIDA durante los ensayos clínicos controlados con placebo involucraron al SNC y fueron notificadas por el 33% de los pacientes que recibieron dronabinol. Aproximadamente el 25% de los pacientes notificaron una reacción adversa del SNC durante las primeras 2 semanas y aproximadamente el 4% notificó dicha reacción cada semana durante las siguientes 6 semanas a partir de entonces.

Reacciones adversas comunes:

Las siguientes reacciones adversas se notificaron en ensayos clínicos con una incidencia superior al 1%: Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Astenia. Sistema cardiovascular: Palpitaciones, taquicardia, vasodilatación/rubor facial.

Sistema gastrointestinal: Dolor abdominal\*, náuseas\*, vómitos\*.

Sistema nervioso central: Mareos\*, euforia\*, reacción paranoide\*, somnolencia\*, pensamiento anormal\*, amnesia, ansiedad / nerviosismo, ataxia, confusión, despersonalización, alucinaciones.

\* Incidencia real del 3% al 10%

Reacciones adversas menos comunes:

Las siguientes reacciones adversas se notificaron en ensayos clínicos con una incidencia menor o igual al 1%: Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Escalofríos, dolor de cabeza, malestar

Sistema cardiovascular: Hipotensión, inyección conjuntival.

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Sistema gastrointestinal: Diarrea, incontinencia fecal, anorexia, elevación de enzimas hepáticas.

Sistema musculoesquelético: Mialgias

Sistema nervioso central: Depresión, pesadillas, dificultades del habla, tinnitus.

Sistema respiratorio: Tos, rinitis, sinusitis

Piel: Enrojecimiento, sudoración

Sensorial: Dificultades en la visión.

#### Experiencia de postcomercialización

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

#### Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Fatiga. Reacciones de hipersensibilidad: hinchazón de los labios, urticaria, erupción diseminada, lesiones orales, ardor de la piel, enrojecimiento, opresión de garganta.

Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos: caída. Trastornos del sistema nervioso: convulsiones, desorientación, trastornos del movimiento, pérdida del conocimiento.

Trastornos psiquiátricos: delirio, insomnio, ataque de pánico.

Trastornos vasculares: síncope.

#### Interacciones:

##### Efectos aditivos sobre el SNC

Pueden producirse efectos aditivos sobre el SNC (p. Ej., Mareos, confusión, sedación, somnolencia) cuando dronabinol se toma concomitantemente con medicamentos que tienen efectos similares sobre el sistema nervioso central, como los depresores del SNC.

##### Efectos cardíacos aditivos

Pueden ocurrir efectos cardíacos aditivos (por ejemplo, hipotensión, hipertensión, síncope, taquicardia) cuando se toma dronabinol concomitantemente con medicamentos que tienen efectos similares en el sistema cardiovascular.

##### Efecto de otros fármacos sobre el dronabinol

El dronabinol es metabolizado principalmente por las enzimas CYP2C9 y CYP3A4 según estudios in vitro publicados. Los inhibidores de estas enzimas pueden aumentar, mientras que los inductores pueden disminuir, la exposición sistémica de dronabinol y / o su metabolito activo resultando en un aumento de reacciones adversas relacionadas con dronabinol o pérdida de eficacia de dronabinol.

Controle las reacciones adversas potencialmente aumentadas relacionadas con el dronabinol cuando se coadministra dronabinol con inhibidores de CYP2C9 (p. Ej.,

Acta No. 04 de 2023 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Amiodarona, fluconazol) e inhibidores de las enzimas CYP3A4 (p. Ej., Ketoconazol, itraconazol, claritromicina, ritonavir, eritromicina, jugo de toronja).

#### Fármacos con alto contenido de proteínas

El dronabinol se une en gran medida a las proteínas plasmáticas y, por lo tanto, podría desplazar y aumentar la fracción libre de otros fármacos unidos a proteínas administrados concomitantemente.

Aunque este desplazamiento no se ha confirmado in vivo, vigile a los pacientes para detectar un aumento de las reacciones adversas a los fármacos de índice terapéutico estrecho que se unen en gran medida a proteínas (p. Ej., Warfarina, ciclosporina, anfotericina B) al iniciar el tratamiento o aumentar la dosis de dronabinol.

Vía de administración: Oral

#### Dosificación y Grupo etario:

Anorexia asociada con la pérdida de peso en pacientes adultos con sida

#### Dosis inicial

La dosis inicial recomendada para adultos de dronabinol es de 2,5 mg por vía oral dos veces al día, una hora antes del almuerzo y la cena.

En pacientes de edad avanzada o pacientes que no pueden tolerar 2,5 mg dos veces al día, considere iniciar dronabinol a 2,5 mg una vez al día una hora antes de la cena o antes de acostarse para reducir el riesgo de síntomas del sistema nervioso central (SNC).

La dosificación más tarde en el día puede reducir la frecuencia de reacciones adversas del SNC. Las reacciones adversas del SNC están relacionadas con la dosis; por lo tanto, controle a los pacientes y reduzca la dosis según sea necesario. Si ocurren reacciones adversas del SNC como sensación de euforia, mareos, confusión y somnolencia, generalmente se resuelven en 1 a 3 días y generalmente no requieren reducción de la dosis. Si las reacciones adversas del SNC son graves o persistentes, reduzca la dosis a 2,5 mg por la noche o antes de acostarse.

#### Titulación de la dosis

Si se tolera y se desea un efecto terapéutico adicional, la dosis puede aumentarse gradualmente a 2,5 mg una hora antes del almuerzo y 5 mg una hora antes de la cena. Aumentar la dosis de dronabinol gradualmente para reducir la frecuencia de reacciones adversas relacionadas con la dosis.

La mayoría de los pacientes responden a 2,5 mg dos veces al día, pero la dosis puede aumentarse a 5 mg una hora antes del almuerzo y 5 mg una hora antes de la cena, según se tolere para lograr un efecto terapéutico.

Dosis máxima: 10 mg dos veces al día.

Náuseas y vómitos asociados con la quimioterapia contra el cáncer en pacientes adultos que fracasaron con los antieméticos convencionales.

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



#### Dosis inicial

La dosis inicial recomendada de dronabinol es de  $5 \text{ mg/m}^2$ , administrada por vía oral de 1 a 3 horas antes de la administración de la quimioterapia y luego cada 2 a 4 horas después de la quimioterapia, para un total de 4 a 6 dosis por día.

En pacientes de edad avanzada, considere iniciar dronabinol a  $2,5 \text{ mg/m}^2$  una vez al día 1 a 3 horas antes de la quimioterapia para reducir el riesgo de síntomas del SNC.

Administre la primera dosis en ayunas al menos 30 minutos antes de comer. Las dosis posteriores se pueden tomar independientemente de las comidas.

El momento de la dosificación en relación con las comidas debe mantenerse constante para cada ciclo de quimioterapia, una vez que se haya determinado la dosis a partir del proceso de titulación.

#### Titulación de la dosis

La dosis se puede ajustar a la respuesta clínica durante un ciclo de quimioterapia o ciclos posteriores, según la respuesta inicial, según se tolere para lograr un efecto clínico, en incrementos de  $2,5 \text{ mg/m}^2$ .

La dosis máxima es de  $15 \text{ mg/m}^2$  por dosis de 4 a 6 dosis por día.

Las reacciones adversas están relacionadas con la dosis y los síntomas psiquiátricos aumentan significativamente con la dosis máxima.

Monitoree a los pacientes en busca de reacciones adversas y considere disminuir la dosis a  $2,5 \text{ mg}$  una vez al día 1 a 3 horas antes de la quimioterapia para reducir el riesgo de reacciones adversas del SNC.

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

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

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



### **3.1.2 MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS**

#### **3.1.2.1. VOXZOGO 0,8 MG/ML**

Expediente : 20231805  
Radicado : 20221133568  
Fecha : 5/07/2022  
Interesado : Biomarin Colombia LTDA.

#### Composición:

Expresada en mg/mL (concentración nominal por mL luego de la reconstitución):  
Vosoritida 0.8

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado y disolvente para solución inyectable

#### Indicaciones:

Voxzogo está indicado para el tratamiento de la acondroplasia en pacientes de 2 años de edad y mayores cuyas epífisis no se hayan cerrado. El diagnóstico de acondroplasia debe confirmarse mediante pruebas genéticas adecuadas.

#### Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al (a los) principio(s) activo(s) o a alguno de los excipientes.

#### Precauciones y advertencias:

##### Trazabilidad

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

##### Efectos en la presión arterial

Se excluyó de los ensayos clínicos previos a la comercialización a los pacientes con enfermedad cardíaca o vascular significativa y a los pacientes que usan antihipertensivos. Para reducir el riesgo de una disminución de la presión arterial y los síntomas asociados (mareo, fatiga y/o náuseas), los pacientes deben estar bien hidratados en el momento de recibir la inyección.

##### Sodio

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

Acta No. 04 de 2023 SEMNNMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas a vosoritida más frecuentes fueron reacciones en la zona de inyección (85 %), vómito (27 %) y presión arterial disminuida (13 %).

Lista tabulada de reacciones adversas

En la siguiente tabla se enumeran las reacciones adversas observadas en los pacientes tratados con vosoritida.

Las reacciones adversas se han organizado de acuerdo con la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA y por frecuencia. Las frecuencias se definen como:

muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1\,000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10\,000$  a  $< 1/1\,000$ ), muy raras ( $< 1/10\,000$ ) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan de mayor a menor gravedad.

Tabla 2: Reacciones adversas en los pacientes tratados con Voxzogo

| Clasificación por órganos y sistemas                              | Muy frecuentes                                | Frecuentes                   |
|-------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|------------------------------|
| Trastornos del sistema nervioso                                   |                                               | Síncope                      |
|                                                                   |                                               | Presíncope                   |
|                                                                   |                                               | Mareo                        |
| Trastornos vasculares                                             | Hipotensión <sup>a</sup>                      |                              |
| Trastornos gastrointestinales                                     | Vómitos                                       | Náuseas                      |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | Reacción en la zona de inyección <sup>b</sup> | Fatiga                       |
| Exploraciones complementarias                                     |                                               | Fosfatasa alcalina aumentada |

<sup>a</sup>. La hipotensión incluye tanto reacciones adversas asintomáticas como sintomáticas.

<sup>b</sup>. Las reacciones en la zona de inyección incluyen los siguientes términos preferentes: eritema en la zona de inyección, reacción en la zona de inyección, hinchazón en la zona de inyección, urticaria en la zona de inyección, dolor en la zona de inyección, hematomas en la zona de inyección, prurito en la zona de inyección, hemorragia en la zona de inyección, cambio de color en la zona de inyección y endurecimiento de la zona de inyección.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Hipotensión

Acta No. 04 de 2023 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En el estudio ACH 111-301, el 13 % de los pacientes tratados con vosoritida notificaron eventos transitorios de presión arterial disminuida que se resolvieron sin intervención. La mediana de tiempo hasta el inicio de estos eventos después de la inyección fue de 31 (18 a 120) minutos y su resolución tuvo lugar en un plazo de 31 (5 a 90) minutos. Los eventos notificados se identificaron principalmente durante periodos de monitorización frecuente de los signos vitales en las visitas clínicas después de 52 semanas de tratamiento. El 2 % de los pacientes presentaron un episodio sintomático con mareo y vómitos.

#### Reacciones en la zona de inyección

Se notificaron reacciones en la zona de inyección en el 85 % de los pacientes tratados con vosoritida, en comparación con el 82 % de los pacientes que recibieron un placebo. Los pacientes que recibieron este medicamento y experimentaron reacciones en la zona de inyección notificaron una mediana de 76 eventos, en comparación con los pacientes que recibieron un placebo, quienes notificaron una mediana de 7,5 eventos durante un periodo de 52 semanas. Las reacciones en la zona de inyección más frecuentes (es decir, que ocurrieron al menos en el 10 % de los pacientes tratados con vosoritida) fueron reacción en la zona de inyección (73 %), eritema en la zona de inyección (68 %), hinchazón en la zona de inyección (38 %) y urticaria en la zona de inyección (13 %). Todas las reacciones en la zona de inyección fueron de grado 1 (leve) en cuanto a gravedad, excepto 5 eventos en dos pacientes, que fueron de grado 2 (moderada). Los eventos de grado 2 notificados incluyeron: dos pacientes que notificaron dos eventos de urticaria en la zona de inyección y un evento de vesículas en la zona de inyección.

#### Inmunogenicidad

De los 131 pacientes con acondroplasia que recibieron 15 µg/kg/día de vosoritida y se evaluaron para determinar la presencia de anticuerpos antifármaco (AAF) durante un periodo de hasta 240 semanas, se detectaron AAF en el 35 % de los pacientes. El desarrollo de AAF se registró por primera vez el día 85. Todos los pacientes positivos para AAF obtuvieron un resultado negativo en las pruebas de anticuerpos neutralizantes antivósoritida. No hubo ninguna correlación entre el número, la duración o la gravedad de las reacciones adversas de hipersensibilidad o las reacciones en la zona de inyección y la positividad de AAF o el título medio de AAF. No hubo ninguna asociación entre la positividad de AAF o el título medio de AAF y la variación con respecto al inicio en la velocidad de crecimiento anual (VCA) o la puntuación Z de altura en el mes 12. Los AAF detectados no tuvieron ningún efecto en las mediciones farmacocinéticas en plasma de vosoritida.

#### Población pediátrica

El perfil de seguridad de vosoritida en estudios clínicos con niños de 2 a < 5 años fue similar al observado en niños mayores.

#### Interacciones:

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se han realizado estudios in vitro de inhibición e inducción del citocromo P450 (CYP) y estudios in vitro de inhibición de los transportadores. Los resultados sugirieron que es poco probable que vosoritida cause interacciones medicamentosas mediadas por CYP o los transportadores en humanos cuando este medicamento se administre de forma concomitante con otros.

No se han realizado otros estudios de interacciones. Debido a que se trata de una proteína humana recombinante, es poco probable que vosoritida cause interacciones medicamentosas.

Vía de administración: Inyección subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Grupo Etario: Población pediátrica desde 2 años de edad y mayores, cuyas epífisis no han cerrado. Posología: El volumen de vosoritida que se debe administrar a la dosis recomendada se basa en el peso del paciente y en la concentración de vosoritida (ver tabla 1). La dosis habitual es 15 µg/kg de peso corporal. Por motivos prácticos y para contemplar los cambios en la farmacocinética relacionados con el peso, se recomienda usar las dosis siguientes.

Tabla 1: Volúmenes de dosis únicas por peso corporal

| Peso corporal (kg)               | Vosoritida 0,4 mg disolvente (agua para inyección): 0,5 mL concentración: 0,8 mg/mL | Vosoritida 0,56 mg disolvente (agua para inyección): 0,7 mL concentración: 0,8 mg/mL | Vosoritida 1,2 mg disolvente (agua para inyección): 0,6 mL concentración: 2 mg /mL |
|----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
| Volumen de inyección diario (mL) |                                                                                     |                                                                                      |                                                                                    |
| 10-11                            | 0,30 mL                                                                             |                                                                                      |                                                                                    |
| 12-16                            |                                                                                     | 0,35 mL                                                                              |                                                                                    |
| 17-21                            |                                                                                     | 0,40 mL                                                                              |                                                                                    |
| 22-32                            |                                                                                     | 0,50 mL                                                                              |                                                                                    |
| 33-43                            |                                                                                     |                                                                                      | 0,25 mL                                                                            |
| 44-59                            |                                                                                     |                                                                                      | 0,30 mL                                                                            |
| 60-89                            |                                                                                     |                                                                                      | 0,35 mL                                                                            |
| ≥ 90                             |                                                                                     |                                                                                      | 0,40 mL                                                                            |

Duración del tratamiento

El tratamiento con este medicamento se debe interrumpir si se confirma que el paciente ya no tiene potencial de crecimiento, indicado por una velocidad de crecimiento de < 1,5 cm/año y cierre de las epífisis.

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



#### Dosis omitida

En caso de omitir una dosis de vosoritida, se puede administrar hasta 12 horas después. Si han pasado más de 12 horas desde la hora de administración programada, NO se debe administrar la dosis omitida. Se debe indicar a los pacientes/cuidadores que continúen con la próxima dosis programada al día siguiente.

#### Monitorización del crecimiento

Los pacientes se deben someter a una monitorización y evaluación regularmente cada 3-6 meses para comprobar el peso corporal, el crecimiento y el desarrollo físico. La dosis se debe ajustar de acuerdo con el peso corporal del paciente (ver tabla 1).

#### Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia renal o hepática

No se ha evaluado la seguridad y eficacia de vosoritida en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

#### Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Voxzogo en niños menores de 2 años de edad. Los datos actualmente disponibles están descritos en las secciones 4.8, 5.1 y 5.2, sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica.

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 Mar 2022 versión 1 allegado mediante radicado No. 20221133568
- IPP Mar 2022 versión 1 allegado mediante radicado No. 20221133568

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita para el producto de la referencia Vosoritida 0,4 mg/vial Polvo liofilizado, las indicaciones “Voxzogo está indicado

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



para el tratamiento de la acondroplasia en pacientes de 2 años de edad y mayores cuyas epífisis no se hayan cerrado. El diagnóstico de acondroplasia debe confirmarse mediante pruebas genéticas adecuadas.”. Como soporte presenta estudios preclínicos acorde a la naturaleza del producto. Como soporte clínico principal presenta el estudio BNT 111-301 (NCT03197766) incluyó 121 pacientes de 5 a 18 años, a quienes se les administró 15 µg/kg diarios de vosoritida o placebo y se les realizó seguimiento durante 52 semanas. Se encontró que quienes recibieron vosoritida crecieron en promedio 1.72 cm y aquellos que recibieron placebo 0.13 cm, no se observaron diferencias en calidad de vida o rendimiento funcional, así como tampoco se observaron diferencias en el perfil de efectos adversos entre los dos grupos. Se encuentran en curso varios estudios de extensión de los estudios fase II y III, cuyos resultados sugieren que se mantiene una velocidad de crecimiento más allá de las 52 semanas.

Con base en lo anterior, la Sala considera que existe incertidumbre sobre el efecto a largo plazo en la talla y posibles efectos adversos relacionados con el crecimiento óseo y en otros sistemas como cardiovascular, neurológico y metabólico.

La Sala recomienda requerir al interesado para que presente información clínica adicional que contribuya a disminuir la incertidumbre sobre su eficacia y seguridad, especialmente a largo plazo, así como justificar la solicitud de indicación en el grupo etario desde los 2 años, dado que los estudios de eficacia han sido realizados a partir de los 5 años y el estudio clínico principal no incluyó mayores de 15 años de edad; adicionalmente, presentar información desagregada sobre eficacia y seguridad con base en grupos de edad ( $\geq 5$  a  $< 8$ ;  $\geq 8$  a  $< 11$  y  $\geq 11$  a  $< 15$  años de edad) y tipo de acondroplasia. Así mismo, requerir al interesado para que justifique la solicitud de protección de datos, a la que hace referencia el Decreto 2085 de 2002, teniendo en cuenta que el principio activo es un análogo del péptido natriurético tipo C (CNP).

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

Finalmente, una vez revisado el PGR versión 2.0 se solicita allegar los cuestionarios en idioma español y un oficio aclarando si en Colombia aplicarán estas medidas.

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



**3.1.2.2. VOXZOGO 2.0 MG/ML**

Expediente : 20231810  
Radicado : 20221133607  
Fecha : 5/07/2022  
Interesado : Biomarin Colombia LTDA.

**Composición:**

Expresada en mg/mL (concentración nominal por mL luego de la reconstitución):  
Vosoritida 2.0

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado y disolvente para solución inyectable

**Indicaciones:**

Voxzogo está indicado para el tratamiento de la acondroplasia en pacientes de 2 años de edad y mayores cuyas epífisis no se hayan cerrado. El diagnóstico de acondroplasia debe confirmarse mediante pruebas genéticas adecuadas.

**Contraindicaciones:**

Hipersensibilidad al (a los) principio(s) activo(s) o a alguno de los excipientes.

**Precauciones y advertencias:**

**Trazabilidad**

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

**Efectos en la presión arterial**

Se excluyó de los ensayos clínicos previos a la comercialización a los pacientes con enfermedad cardíaca o vascular significativa y a los pacientes que usan antihipertensivos. Para reducir el riesgo de una disminución de la presión arterial y los síntomas asociados (mareo, fatiga y/o náuseas), los pacientes deben estar bien hidratados en el momento de recibir la inyección.

**Sodio**

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

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas a vosoritida más frecuentes fueron reacciones en la zona de inyección (85 %), vómito (27 %) y presión arterial disminuida (13 %).

Lista tabulada de reacciones adversas

En la siguiente tabla se enumeran las reacciones adversas observadas en los pacientes tratados con vosoritida.

Las reacciones adversas se han organizado de acuerdo con la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA y por frecuencia. Las frecuencias se definen como:

muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1\,000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10\,000$  a  $< 1/1\,000$ ), muy raras ( $< 1/10\,000$ ) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan de mayor a menor gravedad.

Tabla 2: Reacciones adversas en los pacientes tratados con Voxzogo

| Clasificación por órganos y sistemas                              | Muy frecuentes                                | Frecuentes                   |
|-------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|------------------------------|
| Trastornos del sistema nervioso                                   |                                               | Síncope                      |
|                                                                   |                                               | Presíncope                   |
|                                                                   |                                               | Mareo                        |
| Trastornos vasculares                                             | Hipotensión <sup>a</sup>                      |                              |
| Trastornos gastrointestinales                                     | Vómitos                                       | Náuseas                      |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | Reacción en la zona de inyección <sup>b</sup> | Fatiga                       |
| Exploraciones complementarias                                     |                                               | Fosfatasa alcalina aumentada |

<sup>a</sup> La hipotensión incluye tanto reacciones adversas asintomáticas como sintomáticas.

<sup>b</sup> Las reacciones en la zona de inyección incluyen los siguientes términos preferentes: eritema en la zona de inyección, reacción en la zona de inyección, hinchazón en la zona de inyección, urticaria en la zona de inyección, dolor en la zona de inyección, hematomas en la zona de inyección, prurito en la zona de inyección, hemorragia en la zona de inyección, cambio de color en la zona de inyección y endurecimiento de la zona de inyección.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Hipotensión

Acta No. 04 de 2023 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En el estudio ACH 111-301, el 13 % de los pacientes tratados con vosoritida notificaron eventos transitorios de presión arterial disminuida que se resolvieron sin intervención. La mediana de tiempo hasta el inicio de estos eventos después de la inyección fue de 31 (18 a 120) minutos y su resolución tuvo lugar en un plazo de 31 (5 a 90) minutos. Los eventos notificados se identificaron principalmente durante periodos de monitorización frecuente de los signos vitales en las visitas clínicas después de 52 semanas de tratamiento. El 2 % de los pacientes presentaron un episodio sintomático con mareo y vómitos.

#### Reacciones en la zona de inyección

Se notificaron reacciones en la zona de inyección en el 85 % de los pacientes tratados con vosoritida, en comparación con el 82 % de los pacientes que recibieron un placebo. Los pacientes que recibieron este medicamento y experimentaron reacciones en la zona de inyección notificaron una mediana de 76 eventos, en comparación con los pacientes que recibieron un placebo, quienes notificaron una mediana de 7,5 eventos durante un periodo de 52 semanas. Las reacciones en la zona de inyección más frecuentes (es decir, que ocurrieron al menos en el 10 % de los pacientes tratados con vosoritida) fueron reacción en la zona de inyección (73 %), eritema en la zona de inyección (68 %), hinchazón en la zona de inyección (38 %) y urticaria en la zona de inyección (13 %). Todas las reacciones en la zona de inyección fueron de grado 1 (leve) en cuanto a gravedad, excepto 5 eventos en dos pacientes, que fueron de grado 2 (moderada). Los eventos de grado 2 notificados incluyeron: dos pacientes que notificaron dos eventos de urticaria en la zona de inyección y un evento de vesículas en la zona de inyección.

#### Inmunogenicidad

De los 131 pacientes con acondroplasia que recibieron 15 µg/kg/día de vosoritida y se evaluaron para determinar la presencia de anticuerpos antifármaco (AAF) durante un periodo de hasta 240 semanas, se detectaron AAF en el 35 % de los pacientes. El desarrollo de AAF se registró por primera vez el día 85. Todos los pacientes positivos para AAF obtuvieron un resultado negativo en las pruebas de anticuerpos neutralizantes antivósoritida. No hubo ninguna correlación entre el número, la duración o la gravedad de las reacciones adversas de hipersensibilidad o las reacciones en la zona de inyección y la positividad de AAF o el título medio de AAF. No hubo ninguna asociación entre la positividad de AAF o el título medio de AAF y la variación con respecto al inicio en la velocidad de crecimiento anual (VCA) o la puntuación Z de altura en el mes 12. Los AAF detectados no tuvieron ningún efecto en las mediciones farmacocinéticas en plasma de vosoritida.

#### Población pediátrica

El perfil de seguridad de vosoritida en estudios clínicos con niños de 2 a < 5 años fue similar al observado en niños mayores.

#### Interacciones:

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se han realizado estudios in vitro de inhibición e inducción del citocromo P450 (CYP) y estudios in vitro de inhibición de los transportadores. Los resultados sugirieron que es poco probable que vosoritida cause interacciones medicamentosas mediadas por CYP o los transportadores en humanos cuando este medicamento se administre de forma concomitante con otros.

No se han realizado otros estudios de interacciones. Debido a que se trata de una proteína humana recombinante, es poco probable que vosoritida cause interacciones medicamentosas.

Vía de administración: Inyección subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Grupo Etario:

Población pediátrica desde 2 años de edad y mayores, cuyas epífisis no han cerrado.

Posología:

El volumen de vosoritida que se debe administrar a la dosis recomendada se basa en el peso del paciente y en la concentración de vosoritida (ver tabla 1). La dosis habitual es 15 µg/kg de peso corporal. Por motivos prácticos y para contemplar los cambios en la farmacocinética relacionados con el peso, se recomienda usar las dosis siguientes.

Tabla 1: Volúmenes de dosis únicas por peso corporal

| Peso corporal (kg)               | Vosoritida 0,4 mg disolvente (agua para inyección): 0,5 mL concentración: 0,8 mg/mL | Vosoritida 0,56 mg disolvente (agua para inyección): 0,7 mL concentración: 0,8 mg/mL | Vosoritida 1,2 mg disolvente (agua para inyección): 0,6 mL concentración: 2 mg /mL |
|----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
| Volumen de inyección diario (mL) |                                                                                     |                                                                                      |                                                                                    |
| 10-11                            | 0,30 mL                                                                             |                                                                                      |                                                                                    |
| 12-16                            |                                                                                     | 0,35 mL                                                                              |                                                                                    |
| 17-21                            |                                                                                     | 0,40 mL                                                                              |                                                                                    |
| 22-32                            |                                                                                     | 0,50 mL                                                                              |                                                                                    |
| 33-43                            |                                                                                     |                                                                                      | 0,25 mL                                                                            |
| 44-59                            |                                                                                     |                                                                                      | 0,30 mL                                                                            |
| 60-89                            |                                                                                     |                                                                                      | 0,35 mL                                                                            |
| ≥ 90                             |                                                                                     |                                                                                      | 0,40 mL                                                                            |

Duración del tratamiento

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



El tratamiento con este medicamento se debe interrumpir si se confirma que el paciente ya no tiene potencial de crecimiento, indicado por una velocidad de crecimiento de  $< 1,5$  cm/año y cierre de las epífisis.

#### Dosis omitida

En caso de omitir una dosis de vosoritida, se puede administrar hasta 12 horas después. Si han pasado más de 12 horas desde la hora de administración programada, NO se debe administrar la dosis omitida. Se debe indicar a los pacientes/cuidadores que continúen con la próxima dosis programada al día siguiente.

#### Monitorización del crecimiento

Los pacientes se deben someter a una monitorización y evaluación regularmente cada 3-6 meses para comprobar el peso corporal, el crecimiento y el desarrollo físico. La dosis se debe ajustar de acuerdo con el peso corporal del paciente (ver tabla 1).

#### Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia renal o hepática

No se ha evaluado la seguridad y eficacia de vosoritida en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

#### Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Voxzogo en niños menores de 2 años de edad. Los datos actualmente disponibles están descritos en las secciones 4.8, 5.1 y 5.2, sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica.

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 Mar 2022 versión 1 allegado mediante radicado No. 20221133607
- IPP Mar 2022 versión 1 allegado mediante radicado No. 20221133607

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita para el producto de la referencia Vosoritida 1,2 mg/vial Polvo liofilizado, las indicaciones “Voxzogo está indicado

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



para el tratamiento de la acondroplasia en pacientes de 2 años de edad y mayores cuyas epífisis no se hayan cerrado. El diagnóstico de acondroplasia debe confirmarse mediante pruebas genéticas adecuadas.”. Como soporte presenta estudios preclínicos acorde a la naturaleza del producto. Como soporte clínico principal presenta el estudio BNT 111-301 (NCT03197766) incluyó 121 pacientes de 5 a 18 años, a quienes se les administró 15 µg/kg diarios de vosoritida o placebo y se les realizó seguimiento durante 52 semanas. Se encontró que quienes recibieron vosoritida crecieron en promedio 1.72 cm y aquellos que recibieron placebo 0.13 cm, no se observaron diferencias en calidad de vida o rendimiento funcional, así como tampoco se observaron diferencias en el perfil de efectos adversos entre los dos grupos. Se encuentran en curso varios estudios de extensión de los estudios fase II y III, cuyos resultados sugieren que se mantiene una velocidad de crecimiento más allá de las 52 semanas.

Con base en lo anterior, la Sala considera que existe incertidumbre sobre el efecto a largo plazo en la talla y posibles efectos adversos relacionados con el crecimiento óseo y en otros sistemas como cardiovascular, neurológico y metabólico.

La Sala recomienda requerir al interesado para que presente información clínica adicional que contribuya a disminuir la incertidumbre sobre su eficacia y seguridad, especialmente a largo plazo, así como justificar la solicitud de indicación en el grupo etario desde los 2 años, dado que los estudios de eficacia han sido realizados a partir de los 5 años y el estudio clínico principal no incluyó mayores de 15 años de edad; adicionalmente, presentar información desagregada sobre eficacia y seguridad con base en grupos de edad ( $\geq 5$  a  $< 8$ ;  $\geq 8$  a  $< 11$  y  $\geq 11$  a  $< 15$  años de edad) y tipo de acondroplasia. Así mismo, requerir al interesado para que justifique la solicitud de protección de datos, a la que hace referencia el Decreto 2085 de 2002, teniendo en cuenta que el principio activo es un análogo del péptido natriurético tipo C (CNP).

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

Finalmente, una vez revisado el PGR versión 2.0 se solicita allegar los cuestionarios en idioma español y un oficio aclarando si en Colombia aplicarán estas medidas.

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



**3.1.2.3. SARCLISA®**

Expediente : 20232006  
Radicado : 20221136438  
Fecha : 7/07/2022  
Interesado : Sanofi-Aventis de Colombia S.A.

**Composición:**

Cada 1 vial que contiene 100 mg de isatuximab en 5 mL de concentrado para solución para infusión. 20 mg/mL

Cada 1 vial que contiene 500 mg de isatuximab en 25 mL de concentrado para solución para infusión. 20 mg/mL

**Forma farmacéutica:** Concentrado para solución para infusión

**Indicaciones:**

SARCLISA está indicado, en combinación con pomalidomida y dexametasona, para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple que han recibido al menos dos terapias previas, incluyendo lenalidomida y un inhibidor de proteasoma.

**Contraindicaciones:**

SARCLISA está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a isatuximab o a cualquiera de sus excipientes.

**Precauciones y advertencias:**

**Reacciones a la infusión**

Se han observado reacciones a la infusión (IR), en su mayoría leves o moderadas, en el 38,2% de los pacientes tratados con SARCLISA en ICARIA-MM. En ICARIA-MM, todos los IR empezaron durante la primera infusión de SARCLISA y se resolvieron el mismo día en la mayoría de los pacientes. Los síntomas más comunes de una IR incluyeron disnea,

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



tos, escalofríos y náuseas. Los signos y síntomas graves más comunes incluyeron hipertensión, disnea y broncoespasmo.

SARCLISA puede causar reacciones graves a la infusión, incluidas reacciones anafilácticas.

Para disminuir el riesgo y la gravedad de las IR, los pacientes deben ser premedicados antes de la infusión de SARCLISA con acetaminofén, difenhidramina o equivalente; la dexametasona se debe utilizar como premedicación y como tratamiento contra el mieloma. Los signos vitales deben controlarse con frecuencia durante toda la infusión de SARCLISA. Cuando sea necesario, interrumpa la infusión de SARCLISA y proporcione las medidas médicas y de apoyo adecuadas. En caso de que los síntomas no mejoren a Grado  $\leq 1$  después de la interrupción de la infusión de SARCLISA, persistan o empeoren a pesar de los medicamentos apropiados, requieran hospitalización o sean potencialmente mortales, suspenda permanentemente SARCLISA e implemente el manejo adecuado.

Interferencia con pruebas serológicas (prueba de antiglobulina indirecta)

SARCLISA se une a la proteína CD38 en los glóbulos rojos (RBCs por su sigla en inglés) y puede causar un resultado falso positivo en la prueba de antiglobulina indirecta (prueba de Coombs indirecta). En ICARIA-MM, la prueba de antiglobulina indirecta fue positiva durante el tratamiento

con Isa-Pd en el 67,7% de los pacientes analizados. En pacientes con una prueba de antiglobulina indirecta positiva, se administraron transfusiones de sangre sin evidencia de hemólisis. La tipificación ABO/RhD no se vio afectada por el tratamiento con SARCLISA. Para evitar posibles problemas con la transfusión de glóbulos rojos, los pacientes tratados con SARCLISA deben realizarse análisis de tipo de sangre y pruebas de detección antes de la primera infusión de SARCLISA. Se puede considerar la fenotipificación antes de comenzar el tratamiento con SARCLISA según la práctica local. Si el tratamiento con SARCLISA ya ha comenzado, se debe informar al banco de sangre de que el paciente está recibiendo SARCLISA y la interferencia de SARCLISA con las pruebas de compatibilidad sanguínea se puede resolver utilizando glóbulos rojos tratados con ditiotritol (DTT). Si se requiere una transfusión de emergencia, se pueden administrar glóbulos rojos compatibles con ABO/RhD no cruzados según las prácticas locales del banco de sangre.

#### Neutropenia

En pacientes tratados con Isa-Pd, ocurrió neutropenia como una anomalía de laboratorio en el 96,1% de los pacientes y como una reacción adversa en el 46,7% de los pacientes, con neutropenia de grado 3-4 reportada como una anomalía de laboratorio en el 84,9% de los pacientes y como una reacción adversa en el 45,4% de los pacientes. Se han observado complicaciones neutropénicas en el 30,3% de los pacientes, incluyendo 11,8% de neutropenia febril y 25,0% de infecciones neutropénicas. .

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Controle el recuento completo de células sanguíneas periódicamente durante el tratamiento. Puede considerarse la profilaxis con antibióticos y antivirales (como la profilaxis de herpes zóster) durante el tratamiento. Vigile a los pacientes con neutropenia para detectar signos de infección. No se recomiendan reducciones de la dosis de SARCLISA. Pueden ser necesarios retrasos en la dosis de SARCLISA y el uso de factores estimulantes de colonias (p. ej., G-CSF) para permitir la mejoría del recuento de neutrófilos.

#### Interferencia con la evaluación de la respuesta

SARCLISA es un anticuerpo monoclonal kappa IgG que puede detectarse incidentalmente tanto en ensayos de electroforesis de proteínas séricas (SPE por su sigla en inglés) como de inmunofijación (IFE por su sigla en inglés) utilizados para la monitorización clínica de la proteína M endógena. Esta interferencia puede afectar la precisión de la determinación de la respuesta completa en algunos pacientes con proteína de mieloma IgG kappa. Se evaluaron veintidós pacientes en el grupo de Isa-Pd que cumplieron con los criterios de VGPR (Muy buena respuesta parcial) con positividad de inmunofijación residual solamente para detectar interferencias. Las muestras de suero de estos pacientes se analizaron mediante espectrometría de masas para separar la señal SARCLISA de la señal de la proteína M del mieloma. En 11 de 22 pacientes, no hubo niveles detectables de proteína M de mieloma residual en el nivel de sensibilidad de la prueba de inmunofijación (25 mg/dL); 10 de los 11 pacientes tenían mieloma del subtipo IgG al inicio del estudio, mostrando interferencia de SARCLISA con el ensayo de inmunofijación.

#### Segunda neoplasia maligna primaria

Se notificaron segundas neoplasias malignas primarias (SPM por su sigla en inglés) con isatuximab en combinación con pomalidomida y dexametasona (ICARIA-MM). La incidencia global de SPM en todos los pacientes expuestos a SARCLISA es del 3,6%. Los médicos deben vigilar cuidadosamente a los pacientes antes y durante el tratamiento según las directrices del Grupo de Trabajo Internacional sobre mieloma (IMWG por su sigla en inglés) para detectar la aparición de SPM e iniciar el tratamiento según lo indicado.

#### Reacciones adversas:

Se utiliza la siguiente clasificación de frecuencia CIOMS, cuando corresponda:

Muy frecuentes  $\geq 10\%$ ; Frecuentes  $\geq 1$  y  $\geq 10\%$ ; Poco frecuentes  $\geq 0,1$  y  $<1\%$ ; Raros  $\geq 0.01$  y  $< 0.1\%$ ; Muy raro  $< 0.01\%$ ; desconocido (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

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

#### Ensayos clínicos

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



## Terapia combinada con SARCLISA, pomalidomida y dexametasona en el mieloma múltiple (ICARIA-MM)

### Resumen del perfil de seguridad

Los datos de seguridad descritos en esta sección se basan en ICARIA-MM, un ensayo clínico aleatorizado y abierto en pacientes con mieloma múltiple previamente tratado. En ICARIA-MM, se administró SARCLISA 10 mg/kg en combinación con pomalidomida y dexametasona. Para la evaluación de las reacciones adversas, SARCLISA combinado con pomalidomida y dexametasona se comparó con pomalidomida y dexametasona.

Las reacciones adversas más frecuentes (en  $\geq 20\%$  de los pacientes tratados con Isa-Pd) fueron neutropenia (46,7% con Isa-Pd vs 33,6% con Pd como reacción adversa, 96,1% con Isa-Pd vs 93,2% con Pd como anomalía de laboratorio), reacciones a la infusión (38,2% con Isa-Pd vs 0% con Pd), neumonía (30,9% con Isa-Pd vs 22,8% con Pd), infección del tracto respiratorio superior (28,3% con Isa-Pd vs 17,4% con Pd), diarrea (25,7% con Isa-Pd vs 19,5% con Pd) y bronquitis (23,7% con Isa-Pd vs 8,7% con Pd). Las reacciones adversas graves más frecuentes (en  $\geq 5\%$  de los pacientes) fueron neumonía (25,7% con Isa-Pd vs 19,5% con Pd) y neutropenia febril (6,6% con Isa-Pd vs 2,0% con Pd).

Se notificó la interrupción permanente del tratamiento debido a reacciones adversas en 11 pacientes (7,2%) tratados con SARCLISA 10 mg/kg en combinación con pomalidomida y dexametasona (Isa-Pd) y en 19 pacientes (12,8%) tratados con pomalidomida y dexametasona (Pd).

### Lista tabulada de reacciones adversas

En las tablas 3 y 4 se presentan las reacciones adversas observadas durante el periodo de tratamiento en 301 pacientes con mieloma múltiple, tratados con SARCLISA 10 mg/kg en combinación con pomalidomida y dexametasona (Isa-Pd) frente a pomalidomida y dexametasona (Pd).

Tabla 3a Reacciones adversas notificadas en  $\geq 10\%$  de los pacientes y  $\geq 5\%$  mayores en el grupo Isa -Pd versus el grupo Pd - Estudio ICARIA-MM

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



| Sistema Primario Clase de Órganos<br>Término Preferido | SARCLISA + Pomalidomida + Dexametasona<br>(N=152)<br>n(%) |           |           | Pomalidomida + Dexametasona<br>(N=149)<br>n(%) |           |           |
|--------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|-----------|-----------|------------------------------------------------|-----------|-----------|
|                                                        | Todos los Grados                                          | Grado 3   | Grado 4   | Todos los Grados                               | Grado 3   | Grado 4   |
| <b>Reacción a la infusión</b>                          | 58 (38.2)                                                 | 2 (1.3)   | 2 (1.3)   | 0                                              | 0         | 0         |
| <b>Infecciones e infestaciones</b>                     |                                                           |           |           |                                                |           |           |
| <b>Neumonía <sup>b</sup></b>                           | 47 (30.9)                                                 | 33 (21.7) | 5 (3.3)   | 34 (22.8)                                      | 24 (16.1) | 4 (2.7)   |
| <b>Infección del tracto respiratorio superior</b>      | 43 (28.3)                                                 | 5 (3.3)   | 0         | 26 (17.4)                                      | 1 (0.7)   | 0         |
| <b>Bronquitis</b>                                      | 36 (23.7)                                                 | 5 (3.3)   | 0         | 13 (8.7)                                       | 1 (0.7)   | 0         |
| <b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b> |                                                           |           |           |                                                |           |           |
| <b>Neutropenia <sup>c</sup></b>                        | 71 (46.7)                                                 | 24 (15.8) | 45 (29.6) | 50 (33.6)                                      | 25 (16.8) | 23 (15.4) |
| <b>Neutropenia febril</b>                              | 18 (11.8)                                                 | 16 (10.5) | 2 (1.3)   | 3 (2.0)                                        | 2 (1.3)   | 1 (0.7)   |

| Sistema Primario Clase de Órganos<br>Término Preferido     | SARCLISA + Pomalidomida + Dexametasona<br>(N=152)<br>n(%) |         |         | Pomalidomida + Dexametasona<br>(N=149)<br>n(%) |         |         |
|------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|---------|---------|------------------------------------------------|---------|---------|
|                                                            | Todos los Grados                                          | Grado 3 | Grado 4 | Todos los Grados                               | Grado 3 | Grado 4 |
| <b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b> |                                                           |         |         |                                                |         |         |
| <b>Disnea</b>                                              | 23 (15.1)                                                 | 6 (3.9) | 0       | 15 (10.1)                                      | 2 (1.3) | 0       |
| <b>Trastornos gastrointestinales</b>                       |                                                           |         |         |                                                |         |         |
| <b>Diarrea</b>                                             | 39 (25.7)                                                 | 3 (2.0) | 0       | 29 (19.5)                                      | 1 (0.7) | 0       |
| <b>Náuseas</b>                                             | 23 (15.1)                                                 | 0       | 0       | 14 (9.4)                                       | 0       | 0       |
| <b>Vómito</b>                                              | 18 (11.8)                                                 | 2 (1.3) | 0       | 5 (3.4)                                        | 0       | 0       |

<sup>a</sup> En el cuadro 3 sólo se indican los eventos adversos derivados del tratamiento (*TEAEs por su sigla en inglés*). Los valores del laboratorio de hematología se indican en la Tabla 4.

<sup>b</sup> El término neumonía es una agrupación de los siguientes términos: neumonía atípica, aspergilosis broncopulmonar, neumonía, neumonía haemophilus, neumonía influenzal, neumonía neumocócica, neumonía estreptocócica, neumonía viral, neumonía por candida, neumonía bacteriana, infección por haemophilus, infección pulmonar, neumonía fúngica y neumonía por pneumocystis jirovecii.

<sup>c</sup> Los valores de laboratorio de hematología se registraron como TEAE solo si condujeron a la interrupción del tratamiento y/o a la modificación de la dosis y/o cumplieron un criterio grave.  
MedDRA 21.0

Tabla 4 – Anomalías en análisis de laboratorio de hematología surgidas durante el tratamiento en pacientes que recibieron el tratamiento con Isa-Pd versus tratamiento con Pd - ICARIA-MM

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



| Parámetro de laboratorio | SARCLISA + Pomalidomida + Dexametasona (N=152) n(%) <sup>a</sup> |           |           | Pomalidomida + Dexametasona (N=149) n(%) <sup>a</sup> |           |           |
|--------------------------|------------------------------------------------------------------|-----------|-----------|-------------------------------------------------------|-----------|-----------|
|                          | Todos los Grados                                                 | Grado 3   | Grado 4   | Todos los Grados                                      | Grado 3   | Grado 4   |
| <b>Anemia</b>            | 151 (99.3)                                                       | 48 (31.6) | 0         | 145 (98.6)                                            | 41 (27.9) | 0         |
| <b>Neutropenia</b>       | 146 (96.1)                                                       | 37 (24.3) | 92 (60.5) | 137 (93.2)                                            | 57 (38.8) | 46 (31.3) |
| <b>Linfopenia</b>        | 140 (92.1)                                                       | 64 (42.1) | 19 (12.5) | 137 (93.2)                                            | 52 (35.4) | 12 (8.2)  |
| <b>Trombocitopenia</b>   | 127 (83.6)                                                       | 22 (14.5) | 25 (16.4) | 118 (80.3)                                            | 14 (9.5)  | 22 (15.0) |

<sup>a</sup> El denominador utilizado para el cálculo porcentual es el número de pacientes con al menos 1 evaluación de la prueba de laboratorio durante el período de observación considerado.  
Versión de CTCAE: 4.03

#### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

##### Reacciones a la infusión

En el estudio ICARIA-MM, se notificaron reacciones a la infusión (IR, definidas como reacciones adversas asociadas con las perfusiones de SARCLISA, con un inicio típicamente dentro de las 24 horas posteriores al inicio de la infusión) en 58 pacientes (38,2%) tratados con SARCLISA. Todos los pacientes que experimentaron IR, los experimentaron durante la primera infusión de SARCLISA, con 3 pacientes (2,0%) también con IR en su segunda infusión, y 2 pacientes (1,3%) en su cuarta infusión. Se informaron IR de grado 1 en el 3,9%, grado 2 en el 31,6%, grado 3 en el 1,3% y grado 4 en el 1,3% de los pacientes. No se notificaron reacciones a la infusión de grado 5. Los signos y síntomas de las IR de grado 3 o 4 incluyeron disnea, hipertensión y broncoespasmo. La incidencia de interrupciones de la infusión debido a reacciones a la infusión fue del 28,9%. La mediana del tiempo hasta la interrupción de la infusión fue de 55 minutos. La mediana de duración de la infusión de SARCLISA fue de 3,3 horas durante la primera infusión y de 2,8 horas para las perfusiones posteriores. Isatuximab se suspendió en el 2,6% de los pacientes debido a reacciones a la infusión. En ensayos clínicos de mieloma múltiple, se han notificado reacciones anafilácticas en asociación con reacciones a la infusión en el 0,3% de los pacientes. Los signos y síntomas de las reacciones anafilácticas incluyeron broncoespasmo, disnea, angioedema e hinchazón. No se notificaron reacciones anafilácticas en el ensayo clínico ICARIA-MM.

En un estudio separado (TCD14079 Parte B) con SARCLISA 10 mg/kg administrado a partir de un volumen de infusión fijo de 250 ml en combinación con Pd, se notificaron IR (todos de grado 2) en el 40,4% de los pacientes, en la primera administración, el día de la infusión. La mediana de la duración de la infusión fue de 3,70 horas para la primera

Acta No. 04 de 2023 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



infusión, 1,85 horas para la segunda infusión y 1,25 horas a partir de la tercera infusión en adelante. En general, el perfil de seguridad de SARCLISA 10 mg/kg administrado como un volumen de infusión fijo de 250 ml fue similar al de SARCLISA tal y como se administró en el estudio ICARIA-MM.

#### Infecciones

En ICARIA-MM, la incidencia de infecciones de Grado 3 o superior fue del 42,8%. La neumonía fue la infección grave notificada con mayor frecuencia con Grado 3, notificada en el 21,7% de los pacientes en el grupo isa-Pd en comparación con el 16,1% en el grupo Pd, y con grado 4 en el 3,3% de los pacientes en el grupo isa-Pd en comparación con el 2,7% en el grupo Pd. Se informaron interrupciones del tratamiento debidas a la infección en el 2,6% de los pacientes del grupo isa-Pd en comparación con el 5,4% en el grupo de Pd. Se notificaron infecciones mortales en el 3,3% de los pacientes del grupo isa-Pd y en el 4,0% en el grupo de Pd.

En ensayos clínicos de mieloma múltiple recidivante y refractario, se notificó herpes zóster en el 2,0% de los pacientes. En ICARIA-MM, la incidencia de herpes zóster fue del 4,6% en el grupo de isa-Pd en comparación con el 0,7% en el grupo de Pd.

#### Segunda neoplasia maligna primaria

En el estudio ICARIA-MM, se notificaron segundas neoplasias malignas primarias (SPM) en el 3,9% de los pacientes del grupo isa-Pd y en el 0,7% en el grupo Pd e incluyeron cáncer de piel en el 2,6 % de los pacientes de grupo isa-Pd y en el 0,7% del grupo Pd. Los pacientes continuaron el tratamiento después de la resección del cáncer de piel.

#### Inmunogenicidad

Al igual que con todas las proteínas terapéuticas, existe un potencial de inmunogenicidad a SARCLISA.

En ICARIA-MM, ningún paciente dio positivo para anticuerpos antifármaco (ADA por su sigla en inglés). Por lo tanto, no se determinó el estado de ADA neutralizantes. En general, en 6 estudios clínicos en mieloma múltiple (MM) con SARCLISA como agente único y en terapias combinadas que incluye el estudio ICARIA-MM (N = 564), la incidencia de ADA surgidos durante el tratamiento fue 2,3%. No se observó ningún efecto de los ADA sobre la farmacocinética, la seguridad o la eficacia de SARCLISA.

#### Interacciones:

SARCLISA no tiene impacto en la farmacocinética de pomalidomida, o viceversa

Vía de administración: Infusión intravenosa

Dosificación y Grupo etario:  
General

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



SARCLISA debe ser administrado por un profesional de la salud, en un entorno en el que estén disponibles instalaciones de reanimación.

#### Premedicación

Se debe administrar premedicación antes de la infusión de SARCLISA con los siguientes medicamentos para reducir el riesgo y la gravedad de las reacciones a la infusión (IR):

- Dexametasona 40 mg, por vía oral o intravenosa (o 20 mg por vía oral o intravenosa en pacientes  $\geq 75$  años de edad).

- Acetaminofén 650 mg a 1000 mg por vía oral (o equivalente).

Difenhidramina 25 mg a 50 mg por vía intravenosa u oral (o equivalente [p. ej., cetirizina, prometazina, dexclorfeniramina]). Se prefiere la vía intravenosa durante al menos las primeras 4 infusiones.

La dosis de dexametasona (por vía oral o intravenosa) recomendada anteriormente corresponde a la dosis total que debe administrarse una sola vez antes de la infusión, como parte de la premedicación y del tratamiento de base, antes de la administración de SARCLISA y pomalidomida.

Los agentes de premedicación recomendados deben administrarse de 15 a 60 minutos antes de iniciar una infusión de SARCLISA. Los pacientes que no experimenten una reacción a la infusión en sus primeras 4 administraciones de SARCLISA pueden reconsiderar la necesidad de continuar la premedicación posterior.

#### Posología

La dosis recomendada de SARCLISA es de 10 mg/kg de peso corporal administrada como infusión intravenosa (IV) en combinación con pomalidomida y dexametasona, de acuerdo con el esquema de la Tabla 1:

Tabla 1: Esquema de dosificación de SARCLISA en combinación con pomalidomida y Dexametasona

| Ciclos                | Pauta de dosificación        |
|-----------------------|------------------------------|
| Ciclo 1               | Días 1, 8, 15 y 22 (semanal) |
| Ciclo 2 y posteriores | Días 1, 15 (cada 2 semanas)  |

Cada ciclo de tratamiento consiste en un período de 28 días. El tratamiento se repite hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Para otros medicamentos que se administran con SARCLISA, consulte la información de prescripción actual respectiva.

El esquema de administración debe seguirse cuidadosamente. Si se omite una dosis planificada de SARCLISA, administre la dosis lo antes posible y ajuste el programa de tratamiento en consecuencia, manteniendo el intervalo de tratamiento.

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Grupo etario

SARCLISA está indicado para pacientes adultos.

Pacientes pediátricos

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de SARCLISA en niños menores de 18 años.

Pacientes de edad avanzada

De acuerdo con el análisis de farmacocinética poblacional, no se recomienda ningún ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia hepática

De acuerdo con el análisis de farmacocinética poblacional, no se recomienda ningún ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. Se dispone de datos limitados en pacientes con insuficiencia hepática moderada y no se dispone de datos en pacientes con insuficiencia hepática grave, sin embargo, no hay pruebas que indiquen que se requiera un ajuste de la dosis en estos pacientes.

Insuficiencia renal

De acuerdo con el análisis de farmacocinética poblacional y la seguridad clínica, no se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a grave.

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 local versión 01. 19-May-2022 basada en CCDS V05 - LRC-17-Feb-2022 allegado mediante radicado No. 20221136438
- IPP v
- ersión local 01. 19-May-2022 basada en la CCDS V05 - LRC-17-Feb-2022. allegado mediante radicado No. 20221136438

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que, en cuanto a la información de calidad, se deben aclarar los aspectos que se relacionarán y detallarán en el acto administrativo.

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En cuanto la solicitud de declaración de nueva entidad química, la Sala solicita al interesado que la justifique teniendo en cuenta que actualmente se encuentra daratumumab que también es un anticuerpo antiCD-38.

**3.1.2.4. VAXNEUVANCE® Neumocócica conjugada 15-valente**

Expediente : 20232785  
Radicado : 20221144142  
Fecha : 14/07/2022  
Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S.

**Composición:**

- Serotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F y 33F de *Streptococcus pneumoniae*.

Forma farmacéutica: Suspensión Inyectable

**Indicaciones:**

VAXNEUVANCE® es una vacuna indicada en infantes, niños y adolescentes desde las 6 semanas a los 17 años de edad (antes del cumpleaños número 18) como inmunización activa para la prevención de enfermedad invasiva, neumonía y otitis media aguda causadas por los serotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F y 33F de *Streptococcus pneumoniae*.

VAXNEUVANCE® está indicada en adultos de 18 años de edad y más como inmunización activa para la prevención de enfermedad invasiva y neumonía causadas por los serotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F and 33F de *Streptococcus pneumoniae*.

VAXNEUVANCE® puede no prevenir la enfermedad causada por serotipos de *S. pneumoniae* que no están contenidos en la vacuna.

**Contraindicaciones:**

VAXNEUVANCE® está contraindicada en personas con antecedentes de una reacción alérgica grave (p. ej., anafilaxis) a cualquier componente de la vacuna o a cualquier vacuna que contenga toxoide diftérico.

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



#### Precauciones y advertencias:

Personas con inmunocompetencia alterada, incluyendo aquellas que reciben terapia inmunosupresora, pueden tener una respuesta inmune reducida a VAXNEUVANCE®.

Debe considerarse el riesgo potencial de apnea cuando se administra cualquier vacuna intramuscular a infantes nacidos prematuramente. Como el beneficio de la vacunación es alto en este grupo de infantes, generalmente no debe negarse o retrasarse la vacunación. Al igual que con cualquier vacuna, VAXNEUVANCE® puede no proteger a todos los receptores de la vacuna.

#### Reacciones adversas:

##### Experiencia de Estudios Clínicos

Niños de 6 Semanas Hasta 17 Años de edad

Infantes y Niños Pequeños que Reciben un Esquema Rutinario de Vacunación

Se evaluó la seguridad de VAXNEUVANCE® en infantes sanos (de 6 semanas de edad en el momento de la primera vacuna) y niños pequeños (11 a 15 meses de edad) en 5 estudios clínicos aleatorios, doble ciego, controlados con comparador activo (Protocolo 008, Protocolo 025, Protocolo 027, Protocolo 029 y Protocolo 031) de 7,299 participantes realizados a lo largo de América, Europa y Asia Pacífico. En cuatro de estos estudios (Protocolo 008, Protocolo 027, Protocolo 029 y Protocolo 031), se evaluó la seguridad de VAXNEUVANCE® cuando se administró como un esquema de 4 dosis a los 2, 4, 6 y de los 12 a los 15 meses de edad. Un quinto estudio (Protocolo 025) evaluó la seguridad de VAXNEUVANCE® cuando se administró como un esquema de 3 dosis administradas a los 2, 4 y de los 11 a los 15 meses de edad. Todos los 5 estudios evaluaron la seguridad de VAXNEUVANCE® cuando se administró concomitantemente con otras vacunas pediátricas de rutina. El Protocolo 027 también evaluó la seguridad de esquemas mixtos de 4 dosis en participantes que completaron el esquema con VAXNEUVANCE® después de recibir una o más dosis de Prevenar 13. Adicionalmente, cuatro de estos estudios evaluaron la seguridad en infantes pretérmino (<37 semanas de gestación en el momento del nacimiento). En los 5 estudios, 4,286 participantes recibieron un esquema completo de VAXNEUVANCE®, 2,405 participantes recibieron un esquema completo de Prevenar 13 y 538 participantes recibieron un esquema mixto.

Se evaluó la seguridad utilizando una Tarjeta de Reporte de Vacunación hasta por 14 días después de la vacunación. Se solicitaron eventos adversos en el sitio de inyección y eventos adversos sistémicos del Día 1 al Día 14 después de la vacunación. Se solicitó la temperatura corporal del Día 1 al Día 7 después de la vacunación. Se reportaron eventos adversos no solicitados del Día 1 al Día 14 después de la vacunación. La duración del periodo de seguimiento de seguridad después de la última vacunación con VAXNEUVANCE® fue de 1 mes en el Protocolo 008 y de 6 meses en el Protocolo 025, Protocolo 027, Protocolo 029 y Protocolo 031.

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



## Reacciones Adversas Solicitadas en Infantes y niños pequeños que Recibieron un Esquema de Vacunación de Rutina

El porcentaje de infantes (pretérmino y término) y niños pequeños con reacciones adversas solicitadas que ocurrieron dentro de los 14 días posteriores a la administración de VAXNEUVANCE® o Prevenar 13 con base en la información agrupada de cuatro estudios (excluyendo esquemas mixtos de 4 dosis) se muestran en las Tablas 1 y 2. La mayoría de las reacciones adversas solicitadas fueron leves a moderadas (con base en la intensidad o el tamaño) y de corta duración ( $\leq 3$  días). Ocurrieron reacciones graves (definidas como estar extremadamente angustiado o ser incapaz de realizar las actividades usuales o de un tamaño  $> 7.6$  cm) en  $\leq 1.3\%$  de los infantes y niños pequeños después de cada dosis, con la excepción de irritabilidad, lo que ocurrió en  $\leq 5.2\%$  de los participantes.

**Tabla 1. Porcentaje de Participantes con Reacciones Adversas Locales y Sistémicas Solicitadas Dentro de los 14 Días Después de la Vacunación en Infantes que Recibieron una Serie Primaria (Protocolos 025\*, 027, 029 y 031)**

| Dosis                                                  | Dosis 1                        |                               | Dosis 2                        |                               | Dosis 3                        |                               |
|--------------------------------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|
|                                                        | VAXNEUVANCE®<br>(%)<br>N=3,589 | Prevenar 13<br>(%)<br>N=2,058 | VAXNEUVANCE®<br>(%)<br>N=3,521 | Prevenar 13<br>(%)<br>N=1,998 | VAXNEUVANCE®<br>(%)<br>N=2,925 | Prevenar 13<br>(%)<br>N=1,409 |
| <b>Reacciones Locales<sup>†</sup></b>                  |                                |                               |                                |                               |                                |                               |
| Dolor                                                  | 27.1                           | 24.1                          | 19.8                           | 18.0                          | 19.1                           | 18.8                          |
| Eritema                                                | 17.1                           | 14.1                          | 20.0                           | 20.8                          | 17.0                           | 19.1                          |
| Inflamación                                            | 13.7                           | 11.6                          | 11.6                           | 10.7                          | 9.9                            | 9.3                           |
| Endurecimiento                                         | 12.6                           | 13.5                          | 12.6                           | 15.9                          | 11.4                           | 13.1                          |
| <b>Reacciones Sistémicas<sup>‡</sup></b>               |                                |                               |                                |                               |                                |                               |
| Disminución del Apetito                                | 17.0                           | 15.9                          | 15.4                           | 14.0                          | 13.9                           | 14.3                          |
| Irritabilidad                                          | 55.1                           | 53.2                          | 50.7                           | 47.3                          | 47.0                           | 43.7                          |
| Somnolencia                                            | 40.7                           | 41.3                          | 27.5                           | 27.8                          | 22.8                           | 24.1                          |
| Urticaria                                              | 1.1                            | 1.5                           | 1.4                            | 1.6                           | 1.6                            | 1.8                           |
| Elevación de la Temperatura Corporal <sup>§,¶</sup>    |                                |                               |                                |                               |                                |                               |
| $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$ y $< 39.0^{\circ}\text{C}$ | 43.4                           | 42.0                          | 39.3                           | 39.6                          | 35.7                           | 37.4                          |
| $\geq 39.0^{\circ}\text{C}$ y $< 40.0^{\circ}\text{C}$ | 2.2                            | 2.6                           | 3.4                            | 4.6                           | 3.5                            | 3.1                           |
| $\geq 40.0^{\circ}\text{C}$                            | 0.2                            | 0.0                           | 0.3                            | 0.4                           | 0.5                            | 0.2                           |

\* Infantes a término en el Protocolo 025 recibieron la Dosis 1 y la Dosis 2 como parte de un esquema primario de 2 dosis. Los infantes pretérmino en el Protocolo 025 recibieron la Dosis 1, Dosis 2 y la Dosis 3 como parte de una serie primaria de 3 dosis.

† Solicitados del Día 1 hasta el Día 14 posvacunación después de cada dosis.

‡ Solicitados del Día 1 hasta el Día 7 posvacunación después de cada dosis.

§ Los porcentajes reflejan el número de participantes con información de temperatura con base en un equivalente de temperatura rectal.

¶ N=Número de participantes vacunados.

**Tabla 2: Porcentaje de Participantes con Reacciones Adversas Locales y Sistémicas Solicitadas Dentro de los 14 Días Después de la Vacunación en Niños pequeños (Protocolos 025, 027, 029 y 031)**



| Dosis                                   | Dosis en Niños pequeños     |                            |
|-----------------------------------------|-----------------------------|----------------------------|
|                                         | VAXNEUVANCE® (%)<br>N=3,373 | Prevenar 13 (%)<br>N=1,886 |
| <b>Reacciones Locales*</b>              |                             |                            |
| Dolor                                   | 21.0                        | 18.6                       |
| Eritema                                 | 21.6                        | 22.0                       |
| Inflamación                             | 12.6                        | 11.6                       |
| Endurecimiento                          | 13.1                        | 14.8                       |
| <b>Reacciones Sistémicas*</b>           |                             |                            |
| Disminución del Apetito                 | 19.4                        | 17.1                       |
| Irritabilidad                           | 45.7                        | 42.5                       |
| Somnolencia                             | 21.8                        | 21.5                       |
| Urticaria                               | 2.6                         | 2.5                        |
| Elevación de la Temperatura Corporal†,‡ |                             |                            |
| ≥38.0°C y <39.0°C                       | 34.4                        | 35.3                       |
| ≥39.0°C y <40.0°C                       | 4.3                         | 4.4                        |
| ≥40.0°C                                 | 0.8                         | 0.5                        |

\* Solicitudes del Día 1 hasta el Día 14 posvacunación después de cada dosis.

† Solicitudes del Día 1 hasta el Día 7 posvacunación después de cada dosis.

‡ Los porcentajes reflejan el número de participantes con información de temperatura con base en un equivalente de temperatura rectal.

N=Número de participantes vacunados.

Reacciones Adversas no Solicitadas en Infantes y Niños pequeños que Recibieron un Esquema de Vacunación de Rutina Ocurrió urticaria en el sitio de la inyección en hasta el 0.3% de los infantes y niños pequeños después de cada dosis de VAXNEUVANCE®.

Seguridad con la Administración Concomitante en Infantes y Niños pequeños

El perfil de seguridad fue similar cuando se administraron concomitantemente otras vacunas pediátricas de rutina con VAXNEUVANCE® o Prevenar 13.

Seguridad de un Esquema Mixto de Dosis de Diferentes Vacunas neumocócicas Conjugadas

Los perfiles de seguridad de esquemas mixtos de 4 dosis de VAXNEUVANCE® y Prevenar 13 fueron generalmente comparables a los de esquemas completos de 4 dosis de VAXNEUVANCE® o Prevenar 13.

Infantes, niños y adolescentes que reciben un esquema de vacunación Catch-up

Se evaluó la seguridad de VAXNEUVANCE® en infantes, niños y adolescentes sanos de 7 meses a 17 años de edad en un estudio clínico doble ciego, controlado con comparador activo (Protocolo 024) en el que se aleatorizó a 606 participantes para recibir 1 a 3 dosis de VAXNEUVANCE® o Prevenar 13, dependiendo de la edad en el momento del ingreso. Todos los infantes y niños menores de 2 años de edad no habían sido expuestos a una vacuna neumocócica. Entre los niños y adolescentes de 2 a 17 años de edad (N=352), 42.9% tenían antecedentes de vacunación previa con una vacuna neumocócica conjugada de menos serotipos. La evaluación de seguridad fue consistente con la utilizada en los estudios que evaluaron un esquema de vacunación

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



de rutina. La duración del periodo de seguimiento de seguridad después de la última vacunación del estudio dentro de cada cohorte de edad fue de 6 meses.

Reacciones Adversas Solicitadas en Infantes, Niños y Adolescentes que Recibieron un Esquema de Vacunación Catch- up

El porcentaje de participantes con reacciones adversas solicitadas que ocurrieron dentro de los 14 días después de la administración de VAXNEUVANCE® o Prevenar 13 dentro de cada cohorte de edad se muestran en las Tablas 3, 4 y 5. La mayoría de las reacciones adversas solicitadas fueron leves a moderadas (con base en la intensidad o el tamaño) y de corta duración ( $\leq 3$  días). Ocurrieron reacciones graves (definidas como estar extremadamente angustiado o incapaz de hacer las actividades usuales o de un tamaño  $> 7.6$  cm) en  $\leq 1.6\%$  de los infantes y niños de 7 meses a 23 meses de edad después de cada dosis, y  $\leq 4.5\%$  de los niños y adolescentes de 2 a 17 años de edad.

Tabla 3: Porcentaje de Participantes con Reacciones Adversas Locales y Sistémicas Solicitadas Dentro de los 14 Días Posvacunación en Infantes que Recibieron un Esquema de vacunación Catch-up (Protocolo 024)

| Edad                                                      | 7 Meses a 11 Meses de Edad  |                            |                             |                            |                             |                            |
|-----------------------------------------------------------|-----------------------------|----------------------------|-----------------------------|----------------------------|-----------------------------|----------------------------|
|                                                           | Dosis 1                     |                            | Dosis 2                     |                            | Dosis 3                     |                            |
| Dosis                                                     | VAXNEUVANCE®<br>(%)<br>N=64 | Prevenar 13<br>(%)<br>N=64 | VAXNEUVANCE®<br>(%)<br>N=63 | Prevenar 13<br>(%)<br>N=64 | VAXNEUVANCE®<br>(%)<br>N=63 | Prevenar 13<br>(%)<br>N=64 |
| <b>Reacciones Locales*</b>                                |                             |                            |                             |                            |                             |                            |
| Dolor                                                     | 7.8                         | 6.3                        | 14.3                        | 1.6                        | 7.9                         | 1.6                        |
| Eritema                                                   | 20.3                        | 31.3                       | 12.7                        | 14.1                       | 11.1                        | 9.4                        |
| Inflamación                                               | 9.4                         | 14.1                       | 14.3                        | 6.3                        | 12.7                        | 6.3                        |
| Endurecimiento                                            | 14.1                        | 7.8                        | 6.3                         | 9.4                        | 7.9                         | 7.8                        |
| <b>Reacciones Sistémicas*</b>                             |                             |                            |                             |                            |                             |                            |
| Disminución del<br>Apetito                                | 6.3                         | 12.5                       | 9.5                         | 7.8                        | 4.8                         | 4.7                        |
| Irritabilidad                                             | 21.9                        | 26.6                       | 17.5                        | 18.8                       | 14.3                        | 14.1                       |
| Somnolencia                                               | 12.5                        | 12.5                       | 7.9                         | 7.8                        | 11.1                        | 1.6                        |
| Urticaria                                                 | 1.6                         | 0.0                        | 0.0                         | 1.6                        | 0.0                         | 3.1                        |
| Elevación de la<br>Temperatura<br>Corporal <sup>†,‡</sup> |                             |                            |                             |                            |                             |                            |
| $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$ y<br>$< 39.0^{\circ}\text{C}$ | 46.9                        | 39.1                       | 44.4                        | 46.9                       | 50.8                        | 39.1                       |
| $\geq 39.0^{\circ}\text{C}$ y<br>$< 40.0^{\circ}\text{C}$ | 3.1                         | 4.7                        | 7.9                         | 3.1                        | 1.6                         | 1.6                        |
| $\geq 40.0^{\circ}\text{C}$                               | 1.6                         | 1.6                        | 1.6                         | 0.0                        | 3.2                         | 0.0                        |

\* Solicitadas del Día 1 hasta el Día 14 posvacunación después de cada dosis.

† Solicitadas del Día 1 hasta el Día 7 posvacunación después de cada dosis.

‡ Los porcentajes reflejan el número de participantes con información de temperatura basada en equivalente de temperatura rectal.

N= Número de participantes vacunados.

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Tabla 4: Porcentaje de Participantes con Reacciones Adversas Locales y Sistémicas Solicitadas Dentro de los 14 Días Posteriores a la Vacunación en Niños pequeños que Recibieron un Esquema de Vacunación Catch-up (Protocolo 024)

| Edad                                                | 12 Meses a 23 Meses de Edad |                         |                          |                         |
|-----------------------------------------------------|-----------------------------|-------------------------|--------------------------|-------------------------|
|                                                     | Dosis 1                     |                         | Dosis 2                  |                         |
|                                                     | VAXNEUVANCE® (%)<br>N=62    | Prevenar 13 (%)<br>N=64 | VAXNEUVANCE® (%)<br>N=62 | Prevenar 13 (%)<br>N=64 |
| <b>Reacciones Locales*</b>                          |                             |                         |                          |                         |
| Dolor                                               | 17.7                        | 12.5                    | 24.2                     | 14.1                    |
| Eritema                                             | 11.3                        | 15.6                    | 11.3                     | 9.4                     |
| Inflamación                                         | 11.3                        | 9.4                     | 6.5                      | 3.1                     |
| Endurecimiento                                      | 6.5                         | 9.4                     | 4.8                      | 3.1                     |
| <b>Reacciones Sistémicas*</b>                       |                             |                         |                          |                         |
| Disminución del Apetito                             | 16.1                        | 14.1                    | 9.7                      | 9.4                     |
| Irritabilidad                                       | 29.0                        | 14.1                    | 16.1                     | 14.1                    |
| Somnolencia                                         | 21.0                        | 12.5                    | 16.1                     | 4.7                     |
| Elevación de la Temperatura Corporal <sup>†,‡</sup> |                             |                         |                          |                         |
| ≥38.0°C y <39.0°C                                   | 32.3                        | 35.9                    | 29.0                     | 26.6                    |
| ≥39.0°C y <40.0°C                                   | 8.1                         | 6.3                     | 3.2                      | 3.1                     |
| ≥40.0°C                                             | 1.6                         | 0.0                     | 1.6                      | 0.0                     |

\* Para todos los participantes, las reacciones se solicitaron del Día 1 hasta el Día 14 posvacunación después de cada dosis.

† Solicitadas del Día 1 hasta el Día 7 posvacunación después de cada dosis.

‡ Los porcentajes reflejan el número de participantes con información de temperatura con base en un equivalente de temperatura rectal.

N= Número de participantes vacunados.

Tabla 5: Porcentaje de Participantes con Reacciones Adversas Locales y Sistémicas Solicitadas Dentro de los 14 Días Después de la Vacunación en Niños y Adolescentes que Recibieron un Esquema de Vacunación Catch-up (Protocolo 024)

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



| Edad                                   | 2 Años a 17 Años de edad  |                          |
|----------------------------------------|---------------------------|--------------------------|
| Dosis                                  | Dosis 1                   |                          |
|                                        | VAXNEUVANCE® (%)<br>N=177 | Prevenar 13 (%)<br>N=175 |
| <b>Reacciones Locales*</b>             |                           |                          |
| Dolor                                  | 54.8                      | 56.6                     |
| Eritema                                | 19.2                      | 21.1                     |
| Inflamación                            | 20.9                      | 24.0                     |
| Endurecimiento                         | 6.8                       | 14.9                     |
| <b>Reacciones Sistémicas**</b>         |                           |                          |
| Disminución del Apetito                | 2.3                       | 2.9                      |
| Irritabilidad                          | 2.8                       | 4.0                      |
| Somnolencia                            | 2.8                       | 2.9                      |
| Urticaria                              | 1.1                       | 1.1                      |
| Fatiga                                 | 15.8                      | 17.1                     |
| Cefalea                                | 11.9                      | 13.7                     |
| Mialgia                                | 23.7                      | 16.6                     |
| Elevación de la Temperatura Corporal†‡ |                           |                          |
| ≥38.0°C y <39.0°C                      | 4.0                       | 4.6                      |
| ≥39.0°C y <40.0°C                      | 1.7                       | 0.0                      |
| ≥40.0°C                                | 0.0                       | 0.0                      |

\* Para todos los participantes, las reacciones se solicitaron del Día 1 hasta el Día 14 posvacunación después de cada dosis.

† Se solicitaron diferentes eventos adversos sistémicos para participantes de 2 a <3 años de edad, que para participantes ≥3 a 17 años de edad. Para participantes <3 años de edad (VAXNEUVANCE® N=32, Prevenar 13 N=28), se solicitaron disminución del apetito, irritabilidad, somnolencia y urticaria del Día 1 hasta el Día 14 después de la vacunación. Para participantes ≥3 a 17 años de edad, se solicitaron fatiga, cefalea, mialgia y urticaria del Día 1 hasta el Día 14 después de la vacunación.

‡ Solicitados del Día 1 hasta el Día 7 posvacunación después de cada dosis.

§ Los porcentajes reflejan el número de participantes con información de temperatura con base en temperatura oral equivalente

N=Número de participantes vacunados.

### Adultos de 18 años y más

La seguridad de VAXNEUVANCE® en adultos sanos e inmunocompetentes se evaluó en 6 estudios aleatorios, doble ciego (Protocolo 007, Protocolo 016, Protocolo 017, Protocolo 019, Protocolo 020 y Protocolo 021) realizados a lo largo de América, Europa y Asia Pacífico, que incluyeron 7,136 adultos que variaban en edad de 18 a 98 años. Cada estudio reclutó a adultos con condiciones médicas subyacentes estables y/o factores de riesgo que se sabe incrementan el riesgo de enfermedad neumocócica.

Se administró VAXNEUVANCE® a 5,478 adultos; 1,134 tenían de 18 a 49 años de edad, 1,874 tenían de 50 a 64 años, y 2,470 tenían 65 años de edad y más. De los que recibieron VAXNEUVANCE®, 5,101 adultos no habían recibido vacuna neumocócica y 377 adultos fueron vacunados previamente con PNEUMOVAX® 23 al menos 1 año antes del reclutamiento.

Se evaluó la seguridad de VAXNEUVANCE® en adultos de 50 años de edad y mayores que no habían recibido vacuna neumocócica en 3 estudios clínicos controlados con comparador activo (Protocolo 016, Protocolo 019 y Protocolo 020) en los cuales 3,032 participantes recibieron VAXNEUVANCE® y 1,154 participantes recibieron Prevenar 13 (PCV13). Un estudio descriptivo (Protocolo 017) evaluó la seguridad de VAXNEUVANCE® en adultos de 18 a 49 años de edad que no habían recibido vacuna neumocócica.

Acta No. 04 de 2023 SEMNNMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La seguridad de VAXNEUVANCE® en adultos de 65 años de edad y más que habían sido vacunados previamente con PNEUMOVAX® 23 (al menos 1 año antes del ingreso al estudio) se evaluó en un estudio descriptivo adicional (Protocolo 007).

La seguridad de la administración concomitante de VAXNEUVANCE® con vacuna inactivada contra influenza estacional se evaluó en 1,196 adultos de 50 años de edad y mayores, incluyendo aquellos con o sin antecedentes de vacunación previa con PNEUMOVAX® 23 (Protocolo 021).

La seguridad se evaluó utilizando una Tarjeta de Reporte de Vacunación hasta 14 días después de la vacunación. Se solicitó la temperatura corporal oral y eventos adversos en el sitio de inyección del Día 1 al Día 5 después de la vacunación. Se preguntó sobre eventos adversos sistémicos del Día 1 al día 14 después de la vacunación. Se reportaron eventos adversos no solicitados del Día 1 al Día 14 después de la vacunación. La duración del periodo de seguimiento de seguridad posterior a la vacunación con VAXNEUVANCE® fue de 1 mes en el Protocolo 007, 6 meses en el Protocolo 019, Protocolo 020, Protocolo 017 y Protocolo 021 y de 12 meses en el Protocolo 016.

#### Reacciones Adversas Solicitadas

El porcentaje de participantes con reacciones adversas solicitadas que ocurrieron dentro de los 5 o 14 días después de la administración de VAXNEUVANCE® o Prevenar 13 en 5 estudios se muestra en las Tablas 6 y 7. Todas las reacciones adversas solicitadas ocurrieron en  $\geq 5\%$  de los participantes con VAXNEUVANCE®; los adultos mayores reportaron menos reacciones adversas solicitadas que los adultos más jóvenes, independientemente del grupo de vacunación. La mayoría de las reacciones adversas solicitadas fueron leves (con base en la intensidad o el tamaño) y de corta duración ( $\leq 3$  días); ocurrieron reacciones graves (definidas como un evento que evita la actividad diaria normal o de un tamaño  $> 10$  cm) en  $\leq 1.5\%$  de los adultos.

Tabla 6: Porcentaje de Participantes con Reacciones Adversas Locales y Sistémicas Solicitadas Dentro de los 5 o 14 Días Posvacunación en Adultos que no habían recibido Vacuna neumocócica

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



|                                        | Protocolo 019             |                    | Protocolo 020              |                    | Protocolo 016             |                    | Protocolo 017              |                    |
|----------------------------------------|---------------------------|--------------------|----------------------------|--------------------|---------------------------|--------------------|----------------------------|--------------------|
| Edad en Años                           | ≥50                       |                    |                            |                    |                           |                    |                            |                    |
|                                        | VAXNEUVANCE® (%)<br>N=602 | PCV13 (%)<br>N=600 | VAXNEUVANCE® (%)<br>N=2103 | PCV13 (%)<br>N=230 | VAXNEUVANCE® (%)<br>N=327 | PCV13 (%)<br>N=324 | VAXNEUVANCE® (%)<br>N=1134 | PCV13 (%)<br>N=378 |
| Reacciones Locales*                    |                           |                    |                            |                    |                           |                    |                            |                    |
| Dolor                                  | 54.0                      | 42.3               | 66.8                       | 52.2               | 55.0                      | 41.4               | 75.8                       | 68.8               |
| Eritema                                | 9.0                       | 11.3               | 10.9                       | 9.6                | 9.8                       | 5.6                | 15.1                       | 14.0               |
| Inflamación                            | 12.5                      | 11.2               | 15.4                       | 14.3               | 16.2                      | 11.4               | 21.7                       | 22.2               |
| Reacciones Sistémicas†                 |                           |                    |                            |                    |                           |                    |                            |                    |
| Fatiga                                 | 17.4                      | 17.3               | 21.5                       | 22.2               | 23.5                      | 13.9               | 34.3                       | 36.8               |
| Cefalea                                | 11.6                      | 13.0               | 18.9                       | 18.7               | 14.1                      | 12.7               | 26.5                       | 24.9               |
| Mialgia                                | 15.4                      | 12.0               | 26.9                       | 21.7               | 17.7                      | 11.1               | 28.8                       | 26.5               |
| Artralgia                              | 5.3                       | 5.5                | 7.7                        | 5.7                | 6.4                       | 5.2                | 12.7                       | 11.6               |
| Elevación de la Temperatura Corporal** |                           |                    |                            |                    |                           |                    |                            |                    |
| ≥38.0°C y <39.0°C                      | 0.3                       | 1.3                | 0.7                        | 0.4                | 0.6                       | 0.6                | 1.3                        | 0.3                |
| ≥39.0°C                                | 0.2                       | 0.0                | 0.0                        | 0.0                | 0.6                       | 0.6                | 0.2                        | 0.0                |

\* Solicitadas los Días 1 al Día 5 posteriores a la vacunación

† Solicitadas los Días 1 al Día 14 posteriores a la vacunación

\*\* Los porcentajes se basan en el número de participantes con información de temperatura

N= Número de participantes vacunados

Tabla 7: Porcentaje de Participantes con Reacciones Locales y Sistémicas Solicitadas Dentro de los 5 o 14 Días Posvacunación en Adultos con Vacunación neumocócica Previa

|                                               | Protocolo 007             |                    |
|-----------------------------------------------|---------------------------|--------------------|
| Edad en Años                                  | ≥65                       |                    |
|                                               | VAXNEUVANCE® (%)<br>N=127 | PCV13 (%)<br>N=126 |
| <b>Reacciones Locales*</b>                    |                           |                    |
| Dolor                                         | 55.1                      | 44.4               |
| Eritema                                       | 7.9                       | 7.1                |
| Inflamación                                   | 14.2                      | 6.3                |
| <b>Reacciones Sistémicas†</b>                 |                           |                    |
| Fatiga                                        | 18.1                      | 19.0               |
| Cefalea                                       | 13.4                      | 15.9               |
| Mialgia                                       | 15.7                      | 11.1               |
| Artralgia                                     | 5.5                       | 8.7                |
| <b>Elevación de la Temperatura Corporal**</b> |                           |                    |
| ≥38.0°C y <39.0°C                             | 1.6                       | 0.0                |
| ≥39.0°C                                       | 0.0                       | 0.0                |

\* Solicitadas los Días 1 al Día 5 posteriores a la vacunación

† Solicitadas los Días 1 al Día 14 posteriores a la vacunación

\*\* Los porcentajes están basados en el número de participantes con información de temperatura

N= Número de participantes vacunados

## Reacciones Adversas No Solicitadas

Ocurrió prurito en el sitio de inyección en el 1.0% al 2.8% de los adultos que no habían recibido previamente vacuna neumocócica que fueron vacunados con VAXNEUVANCE®.

## Seguridad con la Administración Concomitante de Vacuna contra Influenza

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



El perfil de seguridad de VAXNEUVANCE® al administrarse concomitantemente con vacuna inactivada contra influenza fue generalmente consistente con el perfil de seguridad de VAXNEUVANCE®.

**Interacciones:**

uso con Otras Vacunas

Infantes y Niños Menores de 2 Años de edad

VAXNEUVANCE® puede administrarse concomitantemente con otras vacunas pediátricas de rutina.

Niños y Adolescentes de 2 Hasta 17 Años de edad

No hay información sobre la administración concomitante de VAXNEUVANCE® con otras vacunas.

Adultos

VAXNE concomitantemente con vacuna inactivada contra la influenza. No hay información sobre la administración concomitante de VAXNEUVANCE® con otras vacunas.

Uso con Terapias Inmunosupresoras

Las terapias inmunosupresoras, incluyendo irradiación, antimetabolitos, agentes alquilantes, fármacos citotóxicos, corticosteroides, proteínas terapéuticas e inmunomoduladores dirigidos pueden reducir las respuestas inmunes a las vacunas.

Vía de administración: intramuscular

Dosificación y Grupo etario:

General

El esquema de vacunación de VAXNEUVANCE® debe basarse en las recomendaciones oficiales.

Dosis

Administrar una dosis de 0.5 mL de VAXNEUVANCE® intramuscularmente.

Método de Administración

Solo para uso intramuscular. No inyectar intravascularmente.

El lugar preferido para la inyección es la cara anterolateral del muslo en infantes o el músculo deltoide en la parte superior del brazo en niños y adultos. La vacuna no debe ser inyectada en el área glútea o áreas en donde pueda haber un tronco nervioso principal y/o un vaso sanguíneo.

Pediatría

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



#### Esquema Rutinario de Vacunación para Infantes y Niños pequeños

Esquema de 3 Dosis (Serie Primaria de Dos Dosis Seguida por una Dosis para Niños pequeños)

El esquema de vacunación consiste en 3 dosis de VAXNEUVANCE®, administrando la primera tan pronto como se pueda entre las 6 y las 12 semanas de edad, y una segunda dosis administrada 8 semanas después. La tercera dosis debe administrarse aproximadamente entre los 11 y los 15 meses de edad.

Esquema de 4 Dosis (Serie Primaria de Tres Dosis Seguida por una Dosis para Niños pequeños)

El esquema de vacunación consiste en 4 dosis de VAXNEUVANCE®, administrando la primera tan pronto como se pueda entre las 6 y las 12 semanas de edad, con un intervalo de 4 a 8 semanas entre las dosis de la serie primaria. La cuarta dosis debe administrarse aproximadamente entre los 11 y los 15 meses de edad y al menos 2 meses después de la tercera dosis.

#### Infantes pretérmino

Los infantes pretérmino (<37 semanas de gestación al momento del nacimiento) deben recibir un esquema de 4 dosis (serie primaria de tres dosis seguidas por una dosis para niños pequeños) de VAXNEUVANCE®, administrando la primera dosis tan pronto como se pueda entre las 6 y las 12 semanas de edad, con un intervalo de 4 a 8 semanas entre las dosis de la serie primaria. La cuarta dosis debe administrarse aproximadamente entre los 11 y los 15 meses de edad y al menos 2 meses después de la tercera dosis.

#### Vacunación Previa con Otra Vacuna neumocócica Conjugada

El esquema de vacunación puede completarse con VAXNEUVANCE® si se inició con otra vacuna neumocócica conjugada.

#### Esquema de Vacunación “Catch-up” para Niños de 7 Meses Hasta 17 Años de edad

Para niños de 7 meses hasta 17 años de edad que no han estado expuestos a una vacuna neumocócica o no han sido vacunados completamente o completaron un esquema de dosificación con vacunas neumocócicas conjugadas de menos serotipos, debe considerarse el siguiente esquema de catch-up:

#### Infantes de 7 Hasta 11 meses de edad

Tres dosis, administrando las primeras dos dosis con al menos 4 semanas de diferencia. La tercera dosis se administra después de los 12 meses de edad, separada de la segunda dosis por al menos 2 meses.

#### Niños de 12 Hasta 23 meses de edad

Dos dosis, con un intervalo de 2 meses entre las dosis.

Niños y adolescentes de 2 Hasta 17 años de edad Una sola dosis.

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Si previamente se administró una vacuna neumocócica conjugada, deben pasar al menos 2 meses antes de recibir VAXNEUVANCE.

Adultos  
Una sola 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 de nueva concentración
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.

**CONCEPTO:** La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora informa que conceptuó mediante Acta No. 01 de 2023 SEMNNIMB, numeral 3.1.2.1.

### 3.2. MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS COMPETIDORES (Registro Sanitario Nuevo)

#### 3.2.1. FILPEGLA (PEGFILGRASTIM) 6 mg SOLUCIÓN INYECTABLE

Expediente : 20173343  
Radicado : 20191233670 / 20201197854 / 20211196247 / 20221122728  
Fecha : 22/06/2022  
Interesado : Cipla Colombia SAS

Composición: Cada 0.6 mL de solución contiene 6mg de Pegfilgrastim

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Reducción de la duración de la neutropenia y de la incidencia de neutropenia febril en pacientes adultos tratados con quimioterapia citotóxica por neoplasia maligna (con la excepción de la leucemia mieloide crónica y los síndromes mielodisplásicos).

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



## Precauciones y advertencias:

### Trazabilidad

Con el fin de mejorar la trazabilidad de los factores estimulantes de colonias de granulocitos (FEC-G), el nombre comercial del producto administrado debe quedar claramente registrado en el expediente del paciente.

Los datos clínicos limitados indican un efecto comparable sobre el tiempo hasta la recuperación de la neutropenia grave para Pegfigrastim al filgrastim en pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA) de novo. Sin embargo, los efectos a largo plazo de Pegfigrastim no se han establecido en la LMA; por lo tanto, se debe utilizar con precaución en esta población de pacientes.

El factor estimulante de colonias de granulocitos puede promover el crecimiento de células mieloides in vitro y se pueden observar efectos similares en algunas células no mieloides in vitro.

La seguridad y eficacia de Pegfigrastim no se han investigado en pacientes con síndrome mielodisplásico, leucemia mielógena crónica y en pacientes con LMA secundaria; por lo tanto, no debe utilizarse en dichos pacientes.

Se debe tener especial cuidado en distinguir el diagnóstico de la transformación rápida de la leucemia mieloide crónica de la LMA.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de la administración de pegfilgrastim en pacientes con LMA de novo de < 55 años con citogenética t.

La seguridad y eficacia de Pegfigrastim no se han investigado en pacientes que reciben quimioterapia en dosis altas. Este medicamento no debe utilizarse para aumentar la dosis de quimioterapia citotóxica más allá de los regímenes de dosificación establecidos.

### Eventos adversos pulmonares

Se han reportado reacciones adversas pulmonares, en particular neumonía intersticial, después de la administración del FEC-G. Los pacientes con antecedentes recientes de infiltraciones pulmonares o neumonía pueden estar en mayor riesgo.

La aparición de signos pulmonares como tos, fiebre y disnea en asociación con signos radiológicos de infiltrados pulmonares, y el deterioro de la función pulmonar junto con el aumento del recuento de neutrófilos pueden ser signos preliminares del síndrome de dificultad respiratoria aguda (ARDS). En tales circunstancias, Pegfigrastim debe suspenderse a discreción del médico y se debe administrar el tratamiento adecuado.

### Glomerulonefritis

Se ha informado de glomerulonefritis en pacientes que reciben filgrastim y pegfilgrastim. En general, los eventos de glomerulonefritis se resolvieron después de la reducción de la dosis o la suspensión del filgrastim y Pegfigrastim. Se recomienda el monitoreo del análisis de orina.

### Síndrome de extravasación capilar

El síndrome de extravasación capilar se ha reportado después de la administración del factor estimulante de colonias de granulocitos y se caracteriza por hipotensión,

Acta No. 04 de 2023 SEMNNMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



hipoalbuminemia, edema y hemoconcentración. Los pacientes que desarrollan síntomas del síndrome de extravasación capilar deben ser monitoreados de cerca y recibir tratamiento sintomático estándar, que puede incluir la necesidad de cuidados intensivos.

#### Esplenomegalia y ruptura esplénica

Se han reportado casos generalmente asintomáticos de esplenomegalia y casos de ruptura esplénica, incluyendo algunos casos fatales, después de la administración de pegfilgrastim. Por lo tanto, el tamaño del bazo debe ser monitoreado cuidadosamente (por ejemplo, examen clínico, ultrasonido). Se debe considerar un diagnóstico de ruptura esplénica en pacientes que reporten dolor abdominal superior izquierdo o dolor en la punta del hombro.

#### Trombocitopenia y anemia

El tratamiento con pegfilgrastim solo no excluye la trombocitopenia y la anemia porque la quimioterapia mielosupresora en dosis completa se mantiene según el programa prescrito. Se recomienda la monitorización regular del recuento de plaquetas y hematocritos. Se debe tener especial cuidado cuando se administran agentes quimioterapéuticos simples o combinados que se sabe que causan trombocitopenia grave.

#### Anemia de células falciformes

La crisis de células falciformes se ha asociado con el uso de pegfilgrastim en pacientes con rasgos drepanocíticos o enfermedad drepanocítica. Por lo tanto, los médicos deben tener cuidado al recetar pegfilgrastim en pacientes con células falciformes o anemia de células falciformes, deben controlar los parámetros clínicos y el estado del laboratorio apropiados y estar atentos a la posible asociación de este medicamento con el agrandamiento esplénico y la crisis vasoclusiva.

#### Leucocitosis

Se han observado conteos de glóbulos blancos (GB) de  $100 \times 10^9/L$  o más en menos del 1% de los pacientes que recibieron pegfilgrastim. No se han informado eventos adversos directamente atribuibles a este grado de leucocitosis. Tal elevación en los glóbulos blancos es transitoria, típicamente se observa de 24 a 48 horas después de la administración y es consistente con los efectos farmacodinámicos de este medicamento. De acuerdo con los efectos clínicos y el potencial de leucocitosis, se debe realizar un recuento de glóbulos blancos a intervalos regulares durante el tratamiento. Si los recuentos de leucocitos exceden  $50 \times 10^9/L$  después del nadir esperado, este medicamento debe ser discontinuado inmediatamente.

#### Hipersensibilidad

Se ha informado de hipersensibilidad, incluidas las reacciones anafilácticas, durante el tratamiento inicial o posterior en pacientes tratados con pegfilgrastim. Suspenda permanentemente el tratamiento con pegfilgrastim en pacientes con hipersensibilidad clínicamente significativa. No administre pegfilgrastim a pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a pegfilgrastim o filgrastim. Si se produce una reacción alérgica grave,

Acta No. 04 de 2023 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



se debe administrar la terapia adecuada, con un seguimiento minucioso del paciente durante varios días.

#### Inmunogenicidad

Como con todas las proteínas terapéuticas, existe un potencial de inmunogenicidad. Las tasas de generación de anticuerpos contra Pegfigrastim son generalmente bajas. Los anticuerpos de unión se producen como es de esperar en todos los productos biológicos; sin embargo, en la actualidad no se han asociado con la actividad neutralizadora.

#### Aortitis

Se ha reportado aortitis después de la administración de FEC-G en sujetos sanos y en pacientes con cáncer. Los síntomas experimentados incluyeron fiebre, dolor abdominal, malestar, dolor de espalda y aumento de los marcadores inflamatorios (por ejemplo, proteína c reactiva y recuento de glóbulos blancos). En la mayoría de los casos, la aortitis se diagnosticó por medio de una tomografía computarizada y generalmente se resolvió después del retiro de la FEC-G.

#### Otras advertencias

No se ha evaluado adecuadamente la seguridad y eficacia de Pegfigrastim inyectable para la movilización de las células progenitoras sanguíneas en pacientes o donantes sanos. La tapa de la aguja de la jeringa precargada contiene caucho natural seco (un derivado del látex), que puede causar reacciones alérgicas. El aumento de la actividad hematopoyética de la médula ósea en respuesta al tratamiento con factor de crecimiento se ha asociado con hallazgos positivos transitorios de imágenes óseas. Esto debe tenerse en cuenta al interpretar los resultados de las imágenes óseas. Pegfigrastim inyectable contiene sorbitol. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructosa no deben tomar este medicamento

#### Reacciones adversas:

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia fueron dolor óseo (muy frecuente  $\geq 1/10$ ) y dolor musculoesquelético (frecuente  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ). El dolor óseo fue mayoritariamente de gravedad leve a moderada, pasajero y en la mayoría de los pacientes se controló con analgésicos comunes. En tratamientos iniciales o de seguimiento con Pegfilgrastim, se han observado reacciones de hipersensibilidad, incluyendo erupciones cutáneas, urticaria, angioedema, disnea, eritema, enrojecimiento facial e hipotensión (poco frecuente  $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ). En pacientes en tratamiento con Pegfilgrastim pueden ocurrir reacciones alérgicas graves, incluyendo anafilaxis (poco frecuente).

Se ha notificado como poco frecuente ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/1.00$ ) la incidencia del síndrome de extravasación capilar, que puede poner en peligro la vida si se retrasa el tratamiento, en pacientes con cáncer sometidos a quimioterapia tras la administración de factores estimuladores de colonias de granulocitos.

La esplenomegalia, generalmente asintomática, es poco frecuente.

Acta No. 04 de 2023 SEMNNMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se han notificado, tras la administración de pegfilgrastim, casos poco frecuentes de ruptura esplénica, incluyendo algunos casos mortales

Se han notificado poco frecuentemente reacciones adversas pulmonares incluyendo neumonía intersticial, edema pulmonar, infiltraciones pulmonares y fibrosis pulmonar. Casos poco frecuentes han resultado en insuficiencia respiratoria o en el síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), potencialmente mortal.

Se han notificado poco frecuentemente casos aislados de crisis de células falciformes en pacientes con rasgo de células falciformes o anemia de células falciformes.

### Clasificación sinóptica de reacciones adversas

Los datos incluidos en la tabla de abajo describen las reacciones adversas notificadas durante ensayos clínicos y durante las notificaciones espontáneas. Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada grupo de frecuencia.

| Sistema MedDRA<br>clasificación de<br>órganos         | Reacciones adversas                |                                                           |                                                                                                                    |                                                |                                |
|-------------------------------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|--------------------------------|
|                                                       | Muy<br>frecuente ( $\geq$<br>1/10) | Frecuente<br>( $\geq$ 1/100 a $<$ 1/10)                   | Poco frecuente ( $\geq$<br>1/1000<br>$<$ 1/100                                                                     | Raro<br>( $\geq$ 1/10,000<br>a<br>$<$ 1/1,000) | Muy raro ( $\leq$<br>1/10.000) |
| Trastornos de la<br>sangre y del sistema<br>linfático |                                    | Trombocitopenia <sup>1</sup><br>Leucocitosis <sup>1</sup> | Crisis de células<br>falciformes <sup>2</sup> ;<br>Esplenomegalia <sup>2</sup> ;<br>Ruptura esplénica <sup>2</sup> |                                                |                                |
| Trastornos del sistema<br>inmunitario                 |                                    |                                                           | Reacciones de<br>hipersensibilidad<br>; Anafilaxia                                                                 |                                                |                                |
| Trastornos<br>metabólicos y<br>nutricionales          |                                    |                                                           | Incrementos del<br>ácido úrico                                                                                     |                                                |                                |
| Trastornos del<br>sistema nervioso                    | Cefalea <sup>1</sup>               |                                                           |                                                                                                                    |                                                |                                |
| Trastornos<br>vasculares                              |                                    |                                                           | Síndrome de<br>extravasación<br>capilar <sup>1</sup>                                                               | Aortitis                                       |                                |

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



|                                                              |                      |                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                  |                     |  |
|--------------------------------------------------------------|----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|--|
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos          |                      |                                                                                                                                       | Síndrome de distrés respiratorio agudo <sup>2</sup> ;<br>Reacciones adversas pulmonares (neumonía intersticial, edema pulmonar, infiltraciones pulmonares y fibrosis pulmonar)<br><br>Hemoptisis | Hemorragia pulmonar |  |
| Trastornos gastrointestinales                                | Náuseas <sup>1</sup> |                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                  |                     |  |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo                |                      | Dermatitis de contacto <sup>1</sup>                                                                                                   | Síndrome de Sweet (dermatosis febril aguda) <sup>1,2</sup><br>Vasculitis cutánea <sup>1,2</sup>                                                                                                  |                     |  |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo       | Dolor óseo           | Dolor musculoesquelético (mialgia, artralgia, dolor en las extremidades, dolor de espalda, dolor musculoesquelético, dolor de cuello) |                                                                                                                                                                                                  |                     |  |
| Trastornos renales y urinarios                               |                      |                                                                                                                                       | Glomerulonefritis <sup>2</sup>                                                                                                                                                                   |                     |  |
| Trastornos generales y condiciones administrativas del sitio |                      | Dolor en el sitio de inyección <sup>1</sup><br>Reacciones en el sitio de aplicación <sup>1</sup><br>Dolor torácico no cardíaco        | Reacciones en el lugar de la inyección <sup>2</sup>                                                                                                                                              |                     |  |
| Investigaciones                                              |                      |                                                                                                                                       | Elevaciones de lactato deshidrogenasa y fosfatasa alcalina <sup>1</sup> ;<br>Elevaciones transitorias en LFT para ALT o AST <sup>1</sup>                                                         |                     |  |

Acta No. 04 de 2023 SEMNNMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se han notificado poco frecuentemente acontecimientos de vasculitis cutánea en pacientes tratados con Pegfilgrastim. Se desconoce el mecanismo de aparición de vasculitis en pacientes que reciben Pegfilgrastim.

En el tratamiento inicial o posterior con pegfilgrastim se han producido reacciones en el lugar de la inyección, incluido eritema en el lugar de la inyección (poco frecuente), así como dolor en el lugar de la inyección (frecuente).

Se han informado reacciones en el sitio de aplicación (incluidos eventos como hemorragia, dolor, molestias, hematomas y eritema) con el uso del inyector corporal.

Se ha informado de dermatitis de contacto y reacciones cutáneas locales como erupción cutánea, prurito y urticaria con el uso del inyector corporal, lo que posiblemente indica una reacción de hipersensibilidad al adhesivo.

Se han notificado casos comunes de leucocitosis (recuento de glóbulos blancos [WBC] >  $100 \times 10^9/L$ ).

En los pacientes tratados con pegfilgrastim después de la quimioterapia citotóxica, fueron poco frecuentes los aumentos de leves a moderados reversibles, y sin efectos clínicos asociados, del ácido úrico y de la fosfatasa alcalina; fueron poco frecuentes los aumentos de reversibles, leves a moderados, y sin efectos clínicos asociados de la lactato-deshidrogenasa.

Se observó muy frecuentemente náusea y cefalea en los pacientes tratados con quimioterapia. Se han notificado poco frecuentemente elevaciones en las pruebas de la función hepática de ALT (alanina aminotransferasa) o AST (aspartato aminotransferasa), en pacientes que habían recibido tratamiento con pegfilgrastim después de la quimioterapia citotóxica. Estas elevaciones son transitorias y vuelven al estado basal.

Se han notificado casos frecuentes de trombocitopenia.

Se han notificado casos de síndrome de extravasación capilar en la experiencia postcomercialización con el uso de factores estimuladores de colonias de granulocitos. Estos casos ocurrieron generalmente en pacientes con enfermedades malignas avanzadas, sepsis, tratados con múltiples medicamentos quimioterápicos o sometidos a aféresis.

#### Población pediátrica

La experiencia en niños es limitada. Se ha observado mayor frecuencia de reacciones adversas graves en niños más jóvenes, entre 0-5 años (92%) comparado con niños de mayor edad entre 6-11 años y 12- 21 años respectivamente (80% y 67%), y adultos. La reacción adversa más frecuente notificada fue dolor óseo.

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



#### Reporte de sospechas de reacciones adversas

Es importante reportar sospechas de reacciones adversas tras la autorización del medicamento. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio-riesgo del medicamento. Por lo tanto, se invita a los profesionales de la salud a notificar las sospechas de reacciones adversas.

#### Interacciones:

Debido a la potencial sensibilidad a la quimioterapia citotóxica de las células mieloides de rápida división, Pegfilgrastim debe administrarse a partir de las 24 horas después de la administración de la quimioterapia citotóxica. En ensayos clínicos, la inyección de pegfilgrastim se ha administrado de manera segura 14 días antes de la quimioterapia. La administración simultánea de Pegfilgrastim con fármacos quimioterápicos no ha sido evaluada en pacientes. En modelos animales la administración simultánea de Pegfilgrastim y 5-fluoruracilo (5-FU) u otros antimetabolitos ha demostrado que potencia la mielosupresión.

En los ensayos clínicos no se han investigado específicamente las posibles interacciones con otros factores de crecimiento hematopoyéticos o con citocinas.

No se ha investigado específicamente el potencial de interacción con el litio, que también favorece la liberación de neutrófilos. No hay datos indicativos de que una interacción de estas características sea nociva.

No se ha evaluado la seguridad y eficacia de Pegfilgrastim en pacientes tratados con quimioterapia asociada con mielosupresión retardada como, p. ej., nitrosoureas.

No se han realizados estudios específicos de interacción o metabolismo, sin embargo, los ensayos clínicos no han indicado ninguna interacción entre Pegfilgrastim y cualquier otro medicamento.

#### Vía de administración: Subcutánea

#### Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento con Pegfilgrastim debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en oncología y/o hematología.

#### Posología

La dosis recomendada de Pegfilgrastim es de 6 mg (una jeringa precargada) por cada ciclo de quimioterapia, administrado a partir de las 24 horas después de la quimioterapia citotóxica.

#### Población especial

##### Población pediátrica

Aún no se ha establecido la seguridad y eficacia de la inyección de Pegfilgrastim en niños. Los datos actualmente disponibles están descritos en la información para prescribir, sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica.

#### Pacientes con insuficiencia renal

Acta No. 04 de 2023 SEMNNMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



No se recomienda modificar la dosis en pacientes con insuficiencia renal, incluyendo insuficiencia renal crónica en diálisis.

#### Forma de administración

La inyección de Pegfilgrastim se inyecta por vía subcutánea a través de una jeringa precargada. Las inyecciones se deben administrar en el muslo, abdomen o en la parte superior del brazo.

Para consultar las instrucciones de manipulación del medicamento antes de la administración, ver sección correspondiente.

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. 2021009192 emitido mediante Acta No. 04 de 2021 numeral 3.2.2 con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 20191233670
- Información para prescribir allegada mediante radicado No. 20191233670

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada en respuesta al Auto No. 2021009192 emitido mediante Acta No. 04 de 2021 numeral 3.2.2. y se especificará en el acto administrativo, la Sala encuentra satisfactoria la argumentación del interesado en el sentido de que los estudios clínicos mostraron un perfil farmacocinético, farmacodinámico, de seguridad y eficacia de Pegfilgrastim Filpegla® similar con el medicamento de referencia (Pegfilgrastim Neulasta®), por lo que se recomienda aprobar la evaluación farmacológica del producto Filpegla®:

**Composición:** Cada 0.6 mL de solución contiene 6mg de Pegfilgrastim

**Forma farmacéutica:** Solución inyectable

#### Indicaciones:

**Reducción de la duración de la neutropenia y de la incidencia de neutropenia febril en pacientes adultos tratados con quimioterapia citotóxica por neoplasia maligna (con la excepción de la leucemia mieloide crónica y los síndromes mielodisplásicos).**

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



**Contraindicaciones:**

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

**Precauciones y advertencias:**

**Trazabilidad**

Con el fin de mejorar la trazabilidad de los factores estimulantes de colonias de granulocitos (FEC-G), el nombre comercial del producto administrado debe quedar claramente registrado en el expediente del paciente.

Los datos clínicos limitados indican un efecto comparable sobre el tiempo hasta la recuperación de la neutropenia grave para Pegfigrastim al filgrastim en pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA) de novo. Sin embargo, los efectos a largo plazo de Pegfigrastim no se han establecido en la LMA; por lo tanto, se debe utilizar con precaución en esta población de pacientes.

El factor estimulante de colonias de granulocitos puede promover el crecimiento de células mieloides in vitro y se pueden observar efectos similares en algunas células no mieloides in vitro.

La seguridad y eficacia de Pegfigrastim no se han investigado en pacientes con síndrome mielodisplásico, leucemia mielógena crónica y en pacientes con LMA secundaria; por lo tanto, no debe utilizarse en dichos pacientes.

Se debe tener especial cuidado en distinguir el diagnóstico de la transformación rápida de la leucemia mieloide crónica de la LMA.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de la administración de pegfilgrastim en pacientes con LMA de novo de < 55 años con citogenética t.

La seguridad y eficacia de Pegfigrastim no se han investigado en pacientes que reciben quimioterapia en dosis altas. Este medicamento no debe utilizarse para aumentar la dosis de quimioterapia citotóxica más allá de los regímenes de dosificación establecidos.

**Eventos adversos pulmonares**

Se han reportado reacciones adversas pulmonares, en particular neumonía intersticial, después de la administración del FEC-G. Los pacientes con antecedentes recientes de infiltraciones pulmonares o neumonía pueden estar en mayor riesgo.

La aparición de signos pulmonares como tos, fiebre y disnea en asociación con signos radiológicos de infiltrados pulmonares, y el deterioro de la función pulmonar junto con el aumento del recuento de neutrófilos pueden ser signos preliminares del síndrome de dificultad respiratoria aguda (ARDS). En tales circunstancias, Pegfigrastim debe suspenderse a discreción del médico y se debe administrar el tratamiento adecuado.

**Glomerulonefritis**

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



**Se ha informado de glomerulonefritis en pacientes que reciben filgrastim y pegfilgrastim.**

**En general, los eventos de glomerulonefritis se resolvieron después de la reducción de la dosis o la suspensión del filgrastim y Pegfigrastim. Se recomienda el monitoreo del análisis de orina.**

#### **Síndrome de extravasación capilar**

**El síndrome de extravasación capilar se ha reportado después de la administración del factor estimulante de colonias de granulocitos y se caracteriza por hipotensión, hipoalbuminemia, edema y hemoconcentración. Los pacientes que desarrollan síntomas del síndrome de extravasación capilar deben ser monitoreados de cerca y recibir tratamiento sintomático estándar, que puede incluir la necesidad de cuidados intensivos.**

#### **Esplenomegalia y ruptura esplénica**

**Se han reportado casos generalmente asintomáticos de esplenomegalia y casos de ruptura esplénica, incluyendo algunos casos fatales, después de la administración de pegfilgrastim. Por lo tanto, el tamaño del bazo debe ser monitoreado cuidadosamente (por ejemplo, examen clínico, ultrasonido). Se debe considerar un diagnóstico de ruptura esplénica en pacientes que reporten dolor abdominal superior izquierdo o dolor en la punta del hombro.**

#### **Trombocitopenia y anemia**

**El tratamiento con pegfilgrastim solo no excluye la trombocitopenia y la anemia porque la quimioterapia mielosupresora en dosis completa se mantiene según el programa prescrito. Se recomienda la monitorización regular del recuento de plaquetas y hematocritos. Se debe tener especial cuidado cuando se administran agentes quimioterapéuticos simples o combinados que se sabe que causan trombocitopenia grave.**

#### **Anemia de células falciformes**

**La crisis de células falciformes se ha asociado con el uso de pegfilgrastim en pacientes con rasgos drepanocíticos o enfermedad drepanocítica. Por lo tanto, los médicos deben tener cuidado al recetar pegfilgrastim en pacientes con células falciformes o anemia de células falciformes, deben controlar los parámetros clínicos y el estado del laboratorio apropiados y estar atentos a la posible asociación de este medicamento con el agrandamiento esplénico y la crisis vasoclusiva.**

#### **Leucocitosis**

**Se han observado conteos de glóbulos blancos (GB) de  $100 \times 10^9/L$  o más en menos del 1% de los pacientes que recibieron pegfilgrastim. No se han informado eventos adversos directamente atribuibles a este grado de leucocitosis. Tal elevación en los glóbulos blancos es transitoria, típicamente se observa de 24 a 48 horas después de la administración y es consistente con los efectos farmacodinámicos de este**

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



medicamento. De acuerdo con los efectos clínicos y el potencial de leucocitosis, se debe realizar un recuento de glóbulos blancos a intervalos regulares durante el tratamiento. Si los recuentos de leucocitos exceden  $50 \times 10^9/L$  después del nadir esperado, este medicamento debe ser discontinuado inmediatamente.

#### **Hipersensibilidad**

Se ha informado de hipersensibilidad, incluidas las reacciones anafilácticas, durante el tratamiento inicial o posterior en pacientes tratados con pegfilgrastim. Suspenda permanentemente el tratamiento con pegfilgrastim en pacientes con hipersensibilidad clínicamente significativa. No administre pegfilgrastim a pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a pegfilgrastim o filgrastim. Si se produce una reacción alérgica grave, se debe administrar la terapia adecuada, con un seguimiento minucioso del paciente durante varios días.

#### **Inmunogenicidad**

Como con todas las proteínas terapéuticas, existe un potencial de inmunogenicidad. Las tasas de generación de anticuerpos contra Pegfigrastim son generalmente bajas. Los anticuerpos de unión se producen como es de esperar en todos los productos biológicos; sin embargo, en la actualidad no se han asociado con la actividad neutralizadora.

#### **Aortitis**

Se ha reportado aortitis después de la administración de FEC-G en sujetos sanos y en pacientes con cáncer. Los síntomas experimentados incluyeron fiebre, dolor abdominal, malestar, dolor de espalda y aumento de los marcadores inflamatorios (por ejemplo, proteína c reactiva y recuento de glóbulos blancos). En la mayoría de los casos, la aortitis se diagnosticó por medio de una tomografía computarizada y generalmente se resolvió después del retiro de la FEC-G.

#### **Otras advertencias**

No se ha evaluado adecuadamente la seguridad y eficacia de Pegfigrastim inyectable para la movilización de las células progenitoras sanguíneas en pacientes o donantes sanos. La tapa de la aguja de la jeringa precargada contiene caucho natural seco (un derivado del látex), que puede causar reacciones alérgicas. El aumento de la actividad hematopoyética de la médula ósea en respuesta al tratamiento con factor de crecimiento se ha asociado con hallazgos positivos transitorios de imágenes óseas. Esto debe tenerse en cuenta al interpretar los resultados de las imágenes óseas. Pegfigrastim inyectable contiene sorbitol. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructosa no deben tomar este medicamento

#### **Reacciones adversas:**

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia fueron dolor óseo (muy frecuente  $\geq 1/10$ ) y dolor musculoesquelético (frecuente  $\geq 1/100$  a  $<1/10$ ). El dolor

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



óseo fue mayoritariamente de gravedad leve a moderada, pasajero y en la mayoría de los pacientes se controló con analgésicos comunes. En tratamientos iniciales o de seguimiento con Pegfilgrastim, se han observado reacciones de hipersensibilidad, incluyendo erupciones cutáneas, urticaria, angioedema, disnea, eritema, enrojecimiento facial e hipotensión (poco frecuente  $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ). En pacientes en tratamiento con Pegfilgrastim pueden ocurrir reacciones alérgicas graves, incluyendo anafilaxis (poco frecuente).

Se ha notificado como poco frecuente ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/1.00$ ) la incidencia del síndrome de extravasación capilar, que puede poner en peligro la vida si se retrasa el tratamiento, en pacientes con cáncer sometidos a quimioterapia tras la administración de factores estimuladores de colonias de granulocitos.

La esplenomegalia, generalmente asintomática, es poco frecuente.

Se han notificado, tras la administración de pegfilgrastim, casos poco frecuentes de ruptura esplénica, incluyendo algunos casos mortales

Se han notificado poco frecuentemente reacciones adversas pulmonares incluyendo neumonía intersticial, edema pulmonar, infiltraciones pulmonares y fibrosis pulmonar. Casos poco frecuentes han resultado en insuficiencia respiratoria o en el síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), potencialmente mortal.

Se han notificado poco frecuentemente casos aislados de crisis de células falciformes en pacientes con rasgo de células falciformes o anemia de células falciformes.

#### Clasificación sinóptica de reacciones adversas

Los datos incluidos en la tabla de abajo describen las reacciones adversas notificadas durante ensayos clínicos y durante las notificaciones espontáneas. Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada grupo de frecuencia.

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



| Sistema MedDRA<br>clasificación de<br>órganos         | Reacciones adversas                |                                                           |                                                                                                                    |                                                |                                |
|-------------------------------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|--------------------------------|
|                                                       | Muy<br>frecuente ( $\geq$<br>1/10) | Frecuente<br>( $\geq$ 1/100 a $<$ 1/10)                   | Poco frecuente ( $\geq$<br>1/1000<br>$<$ 1/100                                                                     | Raro<br>( $\geq$ 1/10.000<br>a<br>$<$ 1/1.000) | Muy raro ( $\leq$<br>1/10.000) |
| Trastornos de la<br>sangre y del sistema<br>linfático |                                    | Trombocitopenia <sup>1</sup><br>Leucocitosis <sup>1</sup> | Crisis de células<br>falciformes <sup>2</sup> ;<br>Esplenomegalia <sup>2</sup> ;<br>Ruptura esplénica <sup>2</sup> |                                                |                                |
| Trastornos del sistema<br>inmunitario                 |                                    |                                                           | Reacciones de<br>hipersensibilidad<br>; Anafilaxia                                                                 |                                                |                                |
| Trastornos<br>metabólicos y<br>nutricionales          |                                    |                                                           | Incrementos del<br>ácido úrico                                                                                     |                                                |                                |
| Trastornos del<br>sistema nervioso                    | Cefalea <sup>1</sup>               |                                                           |                                                                                                                    |                                                |                                |
| Trastornos<br>vasculares                              |                                    |                                                           | Síndrome de<br>extravasación<br>capilar <sup>1</sup>                                                               | Aortitis                                       |                                |

|                                                              |                      |                                     |                                                                                                                                                                                                                    |                        |  |
|--------------------------------------------------------------|----------------------|-------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|--|
| Trastornos<br>respiratorios,<br>torácicos y<br>mediastínicos |                      |                                     | Síndrome de distrés<br>respiratorio agudo <sup>2</sup> ;<br>Reacciones adversas<br>pulmonares (neumonía<br>intersticial, edema<br>pulmonar, infiltraciones<br>pulmonares y fibrosis<br>pulmonar)<br><br>Hemoptisis | Hemorragia<br>pulmonar |  |
| Trastornos<br>gastrointestinales                             | Náuseas <sup>1</sup> |                                     |                                                                                                                                                                                                                    |                        |  |
| Trastornos de la<br>piel y del tejido<br>subcutáneo          |                      | Dermatitis de contacto <sup>1</sup> | Síndrome de Sweet<br>(dermatosis febril<br>aguda) <sup>1,2</sup><br>Vasculitis<br>cutánea <sup>1,2</sup>                                                                                                           |                        |  |

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



|                                                              |            |                                                                                                                                       |                                                                                                                                          |  |  |
|--------------------------------------------------------------|------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo       | Dolor óseo | Dolor musculoesquelético (mialgia, artralgia, dolor en las extremidades, dolor de espalda, dolor musculoesquelético, dolor de cuello) |                                                                                                                                          |  |  |
| Trastornos renales y urinarios                               |            |                                                                                                                                       | Glomerulonefritis <sup>2</sup>                                                                                                           |  |  |
| Trastornos generales y condiciones administrativas del sitio |            | Dolor en el sitio de inyección <sup>1</sup><br>Reacciones en el sitio de aplicación <sup>1</sup><br>Dolor torácico no cardíaco        | Reacciones en el lugar de la inyección <sup>2</sup>                                                                                      |  |  |
| Investigaciones                                              |            |                                                                                                                                       | Elevaciones de lactato deshidrogenasa y fosfatasa alcalina <sup>1</sup> ;<br>Elevaciones transitorias en LFT para ALT o AST <sup>1</sup> |  |  |

<sup>1</sup> ver sección “Descripción de las reacciones adversas seleccionadas” abajo.

<sup>2</sup> se ha identificado esta reacción adversa en la monitorización postcomercialización, pero no se ha observado la misma en los ensayos clínicos controlados aleatorizados en adultos. La categoría de frecuencia se estimó a partir de un cálculo estadístico basado en 1.576 pacientes que recibieron inyección de pegfilgrastim en nueve ensayos clínicos aleatorios.

#### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Se han notificado poco frecuentemente casos de síndrome de Sweet, aunque en algunos casos las enfermedades hematológicas subyacentes pueden estar relacionadas con su aparición.

Se han notificado poco frecuentemente acontecimientos de vasculitis cutánea en pacientes tratados con Pegfilgrastim. Se desconoce el mecanismo de aparición de vasculitis en pacientes que reciben Pegfilgrastim.

En el tratamiento inicial o posterior con pegfilgrastim se han producido reacciones en el lugar de la inyección, incluido eritema en el lugar de la inyección (poco frecuente), así como dolor en el lugar de la inyección (frecuente).

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se han informado reacciones en el sitio de aplicación (incluidos eventos como hemorragia, dolor, molestias, hematomas y eritema) con el uso del inyector corporal.

Se ha informado de dermatitis de contacto y reacciones cutáneas locales como erupción cutánea, prurito y urticaria con el uso del inyector corporal, lo que posiblemente indica una reacción de hipersensibilidad al adhesivo.

Se han notificado casos comunes de leucocitosis (recuento de glóbulos blancos [WBC]> 100 x 10<sup>9</sup>/L).

En los pacientes tratados con pegfilgrastim después de la quimioterapia citotóxica, fueron poco frecuentes los aumentos de leves a moderados reversibles, y sin efectos clínicos asociados, del ácido úrico y de la fosfatasa alcalina; fueron poco frecuentes los aumentos de reversibles, leves a moderados, y sin efectos clínicos asociados de la lactato-deshidrogenasa.

Se observó muy frecuentemente náusea y cefalea en los pacientes tratados con quimioterapia. Se han notificado poco frecuentemente elevaciones en las pruebas de la función hepática de ALT (alanina aminotransferasa) o AST (aspartato aminotransferasa), en pacientes que habían recibido tratamiento con pegfilgrastim después de la quimioterapia citotóxica. Estas elevaciones son transitorias y vuelven al estado basal.

Se han notificado casos frecuentes de trombocitopenia.

Se han notificado casos de síndrome de extravasación capilar en la experiencia postcomercialización con el uso de factores estimuladores de colonias de granulocitos. Estos casos ocurrieron generalmente en pacientes con enfermedades malignas avanzadas, sepsis, tratados con múltiples medicamentos quimioterápicos o sometidos a aféresis.

#### **Población pediátrica**

La experiencia en niños es limitada. Se ha observado mayor frecuencia de reacciones adversas graves en niños más jóvenes, entre 0-5 años (92%) comparado con niños de mayor edad entre 6-11 años y 12- 21 años respectivamente (80% y 67%), y adultos. La reacción adversa más frecuente notificada fue dolor óseo.

#### **Reporte de sospechas de reacciones adversas**

Es importante reportar sospechas de reacciones adversas tras la autorización del medicamento. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio-riesgo del medicamento. Por lo tanto, se invita a los profesionales de la salud a notificar las sospechas de reacciones adversas.

Acta No. 04 de 2023 SEMNNMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



#### **Interacciones:**

Debido a la potencial sensibilidad a la quimioterapia citotóxica de las células mieloides de rápida división, Pegfilgrastim debe administrarse a partir de las 24 horas después de la administración de la quimioterapia citotóxica. En ensayos clínicos, la inyección de pegfilgrastim se ha administrado de manera segura 14 días antes de la quimioterapia. La administración simultánea de Pegfilgrastim con fármacos quimioterápicos no ha sido evaluada en pacientes. En modelos animales la administración simultánea de Pegfilgrastim y 5-fluoracilo (5-FU) u otros antimetabolitos ha demostrado que potencia la mielosupresión.

En los ensayos clínicos no se han investigado específicamente las posibles interacciones con otros factores de crecimiento hematopoyéticos o con citocinas. No se ha investigado específicamente el potencial de interacción con el litio, que también favorece la liberación de neutrófilos. No hay datos indicativos de que una interacción de estas características sea nociva.

No se ha evaluado la seguridad y eficacia de Pegfilgrastim en pacientes tratados con quimioterapia asociada con mielosupresión retardada como, p. ej., nitrosoureas.

No se han realizados estudios específicos de interacción o metabolismo, sin embargo, los ensayos clínicos no han indicado ninguna interacción entre Pegfilgrastim y cualquier otro medicamento.

**Vía de administración:** Subcutánea

#### **Dosificación y Grupo etario:**

El tratamiento con Pegfilgrastim debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en oncología y/o hematología.

#### **Posología**

La dosis recomendada de Pegfilgrastim es de 6 mg (una jeringa precargada) por cada ciclo de quimioterapia, administrado a partir de las 24 horas después de la quimioterapia citotóxica.

#### **Población especial**

##### **Población pediátrica**

Aún no se ha establecido la seguridad y eficacia de la inyección de Pegfilgrastim en niños.

Los datos actualmente disponibles están descritos en la información para prescribir, sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica.

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

No se recomienda modificar la dosis en pacientes con insuficiencia renal, incluyendo insuficiencia renal crónica en diálisis.

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



### **Forma de administración**

La inyección de Pegfilgrastim se inyecta por vía subcutánea a través de una jeringa precargada. Las inyecciones se deben administrar en el muslo, abdomen o en la parte superior del brazo.

Para consultar las instrucciones de manipulación del medicamento antes de la administración, ver sección correspondiente.

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

**Norma farmacológica:**17.7.0.0.N10

Adicionalmente, se recomienda aprobar el Inserto allegado mediante radicado No. 20191233670 y la Información para prescribir allegada mediante radicado No. 20191233670.

Así mismo, aprobar el PGR versión 0,1 para el producto Filpegla 6mg. Se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

Los reportes e informes de Farmacovigilancia deben presentarse a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos – Grupo Farmacovigilancia, con la periodicidad establecida en la Resolución N° 2004009455 del 28 de mayo de 2004.

### **3.2.2. ENOXANEXT ® -**

Expediente : 20198064  
Radicado : 20211034792 / 20211079302 / 20211080559/ 20221024575  
/20221122130 / 20221125631  
Fecha : 24/06/2022  
Interesado : Next Pharma Sourcing SAS

Composición:  
Cada ml contiene 100 mg de Enoxaparina sodica

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa (prevención de formación de trombos en las venas), especialmente después de ciertos procedimientos.
- Prevención de formación de trombos en la circulación extracorpórea durante la hemodiálisis.
- Tratamiento de la trombosis de vena profunda.
- Tratamiento de angina inestable e infarto de miocardio sin onda-Q durante la fase aguda en combinación con aspirina.

Contraindicaciones:

Este medicamento no debe utilizarse en los siguientes casos:

- Hipersensibilidad (alergia) a la enoxaparina, la heparina u otras heparinas de bajo peso molecular.
- Enfermedades graves de la coagulación
- Antecedentes personales de trombocitopenia (fuerte disminución del recuento de plaquetas) con enoxaparina o con otras heparinas.
- Úlcera gastrointestinal activa o lesión orgánica con posibilidades de sangrado.
- Endocarditis infecciosa aguda (inflamación del revestimiento interno del corazón), excepto cuando afecte un reemplazo de la válvula mecánica.

Este medicamento generalmente no se recomienda en los siguientes casos:

- Disfunción renal grave
- Accidente cerebrovascular hemorrágico
- Hipertensión arterial no controlada
- En combinación con otros medicamentos.
- En caso de dudas consultar a un médico o farmacéutico.

Precauciones y advertencias:

No inyectar, vía intramuscular.

Mantener fuera del alcance de los niños.

Las heparinas de bajo peso molecular no deben utilizarse indistintamente debido a que difieren en sus pesos moleculares, actividades Anti-Xa específicas y posología. Es absolutamente esencial prestar cuidadosa atención y adherirse al método específico de uso de cada producto. La enoxaparina debe utilizarse con extrema precaución en pacientes con antecedentes de trombocitopenia inducida por heparina.

- Anestesia epidural/raquídea:

Como ocurre con otros anticoagulantes, durante el uso concurrente de enoxaparina sódica y anestesia raquídea/epidural, se han reportado casos de hematomas

Acta No. 04 de 2023 SEMNNMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



neuroaxiales. Estos pueden conllevar a parálisis prolongada o permanente. El riesgo de estos eventos es mayor con el uso de catéteres epidurales permanentes posoperatorios o con el uso concomitante de medicamentos que afectan la hemostasia, tales como AINES, inhibidores de plaquetas u otros anticoagulantes. El riesgo también parece aumentar debido a las punciones neuroaxiales traumáticas o repetidas.

Cuando se planea utilizar o se utiliza anestesia/analgesia epidural o raquídea con enoxaparina, la colocación y retiro del catéter se realiza mejor antes de la administración de la enoxaparina. De lo contrario, debe realizarse cuando la actividad anticoagulante de la enoxaparina es baja. Si un catéter permanente permanece en el lugar por más de 24 horas después de la cirugía, el momento del retiro del catéter es extremadamente importante: debe retirarse 24 horas después de la dosis más reciente de enoxaparina sódica. La dosis subsiguiente de enoxaparina sódica no debe administrarse antes de las 2 horas después del retiro del catéter. Se requiere estricta vigilancia y monitoreo frecuente del estado neurológico del paciente. Si se sospechan signos de hematoma neuroaxial es necesario el diagnóstico y tratamiento urgentes, incluyendo descompresión de la médula espinal.

Este medicamento debe administrarse únicamente bajo supervisión médica.

Nunca se debe interrumpir el tratamiento sin consultar al médico.

- Trombocitopenia inducida por heparina

El uso de enoxaparina sódica en pacientes con antecedentes de trombocitopenia inmunitaria inducida por heparina (TIH) durante los últimos 100 días o en presencia de anticuerpos circulantes está contraindicado. Los anticuerpos circulantes pueden durar varios años. La enoxaparina sódica debe ser utilizada con extrema precaución en pacientes con antecedentes de trombocitopenia inducida por heparina (TIH) (más de 100 días) sin la presencia de anticuerpos circulantes. La decisión de utilizar enoxaparina sódica en tales casos debe realizarse luego de evaluar el riesgo/beneficio y luego de considerar otros tratamientos alternativos no heparínicos.

- Procedimientos de revascularización coronaria percutánea

Para minimizar el riesgo de hemorragia después de la instrumentación vascular durante el tratamiento de angina inestable, infarto del miocardio sin elevación del segmento ST (sin onda Q) e infarto del miocardio agudo con elevación del segmento ST, cumpla rigurosamente con los intervalos recomendados entre las dosis de enoxaparina inyectable. Es importante alcanzar la hemostasis en los sitios de punción después de la intervención coronaria percutánea (ICP). En caso de que se utilice un dispositivo cerrado, la vaina se debe retirar inmediatamente. Si se usa un método de compresión manual, la vaina debe ser retirada 6 horas después de la última inyección IV/SC de enoxaparina sódica. Si el tratamiento con enoxaparina sódica se continúa, la siguiente dosis planeada se debe administrar no menos de 6 a 8 horas después del retiro de la vaina. Se debe

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



observar el sitio del procedimiento para detectar signos de hemorragia o formación de hematomas.

En mujeres embarazadas con prótesis mecánicas de válvulas cardíacas no se ha estudiado adecuadamente. en un estudio clínico de mujeres embarazadas con prótesis mecánicas de válvulas cardíacas que recibieron enoxaparina 1 mg/kg dos veces al día) para reducir el riesgo de tromboembolismo, 2 de 8 mujeres desarrollaron coágulos que produjeron bloqueo de la válvula y la muerte de la madre y del feto. Hay reportes postcomercialización aislados de trombosis valvular en mujeres embarazadas con prótesis mecánicas de válvulas cardíacas mientras recibían enoxaparina para trombopprofilaxis.

Las mujeres embarazadas con prótesis mecánicas de válvulas cardíacas podrían tener un mayor riesgo de tromboembolismo.

**- Pruebas de laboratorio**

En las dosis usadas para profilaxis del tromboembolismo venoso, enoxaparina sódica no afecta significativamente el tiempo de sangría ni las pruebas globales de coagulación sanguínea, así como tampoco afecta la agregación plaquetaria o la unión de fibrinógeno a las plaquetas. A dosis más altas, se puede observar un incremento en tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA) y del tiempo de coagulación activada (TCA). Los incrementos en TTPA y TCA no están linealmente correlacionados con el incremento de la actividad antitrombótica de enoxaparina sódica y, por tanto, son inadecuados y no confiables para el monitoreo de la actividad de enoxaparina sódica.

**- Endocarditis infecciosa aguda**

Generalmente no se recomienda el uso de heparina en pacientes con endocarditis infecciosa aguda debido al riesgo de hemorragia cerebral. Si este uso se considera absolutamente necesario, la decisión se debe tomar sólo después de una cuidadosa evaluación individual del riesgo-beneficio.

**- Insuficiencia hepática**

En pacientes con insuficiencia hepática, se debe utilizar con precaución enoxaparina sódica debido a un aumento potencial del riesgo de sangrado. en pacientes con cirrosis hepática es poco fiable y no se recomienda el ajuste de dosis basándose en la monitorización de los niveles de anti-xa. o hiperpotasemia las heparinas pueden inhibir la secreción adrenal de aldosterona, provocando una hiperpotasemia, en especial en pacientes que padecen diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica, acidosis metabólica preexistente, y que estén tomando medicamentos que se conoce que aumentan el potasio. Se debe controlar de forma regular el potasio en sangre, especialmente en pacientes con alto riesgo.

**Precauciones de Utilización:**

Acta No. 04 de 2023 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se debe observar cuidadosamente el procedimiento de inyección de enoxaparina. El monitoreo de los niveles de recuento de plaquetas es necesario independientemente de la indicación terapéutica y de la dosis administrada. Se recomienda que el recuento de plaquetas se determine antes de iniciar el tratamiento y regularmente durante el tratamiento.

Debe interrumpirse el tratamiento si se observa una disminución significativa del recuento de plaquetas (de 30 a 50% del recuento inicial). La enoxaparina debe utilizarse con precaución en casos de insuficiencia renal o hepática, antecedentes de úlcera péptica o lesiones orgánicas con posibilidad de sangrado, accidente cerebrovascular hemorrágico, hipertensión arterial grave no controlada, retinopatía diabética, cirugía neurológica u oftalmológica reciente y en caso de anestesia epidural/raquídea.

En caso de dudas consultar a un médico o farmacéutico

Reacciones adversas:

Se ha evaluado la enoxaparina en más de 15.000 pacientes que recibieron enoxaparina sódica en ensayos clínicos. Estos incluyeron 1.776 para profilaxis de trombosis venosa profunda sometidos a cirugía ortopédica o abdominal en pacientes con riesgo de complicaciones tromboembólicas, 1.169 para profilaxis de trombosis venosa profunda en pacientes médicos con patología aguda y movilidad gravemente reducida, 559 para el tratamiento de la TVP con o sin EP, 1.578 para el tratamiento de angina inestable e infarto de miocardio sin onda Q y 10.176 para el tratamiento del IAMCEST agudo.

La pauta posológica de enoxaparina sódica administrada durante estos ensayos clínicos varía dependiendo de las indicaciones. La dosis de enoxaparina sódica fue de 4.000 UI (40 mg) SC una vez al día para la profilaxis de la trombosis venosa profunda después de cirugía o pacientes médicos con patología aguda y movilidad gravemente reducida. En el tratamiento de la TVP con o sin EP, los pacientes que recibían enoxaparina sódica fueron tratados con una dosis de 100 UI/kg (1 mg/kg) SC cada 12 horas o con una dosis de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) SC una vez al día. En los estudios clínicos para el tratamiento de angina inestable e infarto de miocardio sin onda Q, la dosis fue de 100 UI/kg (1 mg/kg) SC cada 12 horas, y en el estudio clínico para el tratamiento del IAMCEST agudo, la pauta posológica de enoxaparina sódica fue de 3.000 UI (30 mg) IV en bolo, seguido de 100 UI/kg (1 mg/kg) SC cada 12 horas.

En estudios clínicos, las reacciones notificadas más frecuentemente fueron hemorragias, trombocitopenia y trombocitosis.

Tabla de reacciones adversas

Las frecuencias se definen de la siguiente forma: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $<1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $<1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $<1/1.000$ ); muy raras ( $<1/10.000$ ) o frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos)

Acta No. 04 de 2023 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada sistema de clase de órganos

- Trastornos vasculares: Raras: hematoma espinal\* (o hematoma neuroaxial). Estas reacciones resultaron en diversos grados de daños neurológicos a largo plazo o en parálisis permanente.
- Trastornos hepato biliares: Muy frecuentes: aumento de las enzimas hepáticas (principalmente transaminasas, niveles > 3 veces del límite superior de normalidad). Poco frecuentes: lesión hepática hepatocelular\*. Raras: lesión hepática colestásica\*.
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Frecuentes: urticaria, prurito, eritema. Poco frecuentes: dermatitis bullosa. Raras: alopecia\*, vasculitis cutánea\*, necrosis cutánea\* normalmente sobrevenida en el punto de inyección (estos fenómenos habitualmente son precedidos por la aparición de púrpura o de placas eritomatosas, infiltradas y dolorosas) Nódulos en el lugar de inyección\* (nódulos inflamados, que no consisten en un enquistamiento de enoxaparina). Estos problemas desaparecen en unos días y no debe interrumpirse el tratamiento por ellos.
- Trastornos músculo esqueléticos y del tejido conjuntivo: Raras: osteoporosis\* después del tratamiento a largo plazo (mayor de 3 meses). Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración. Frecuentes: hematoma en el punto de inyección, dolor en el punto de inyección, otras reacciones en el punto de inyección (como edema, hemorragia, hipersensibilidad, inflamación, masa, dolor, o reacción), Poco frecuentes: Irritación local, necrosis cutánea en el punto de inyección.
- Exploraciones complementarias. Raras: Hiperpotasemia\*

#### Interacciones:

Con el fin de evitar posibles interacciones medicamentosas, se debe informar al médico acerca de cualquier otro tratamiento actual. No se recomiendan las siguientes combinaciones (sustancias que aumentan el riesgo de hemorragia): ácido acetilsalicílico (y sus derivados) a dosis analgésicas y antipiréticas. Medicamentos antiinflamatorios no esteroides (vía de administración general), ticlopidina, dextrano 40 (uso parenteral). Combinaciones que deben utilizarse con precaución: anticoagulantes orales, medicamentos tromboembólicos, ácido acetilsalicílico a dosis anticoagulantes y antiagregantes de plaquetas (en el tratamiento de angina in del miocardio si onda Q), glucocorticoides (vía de administración general).

Vía de administración: Subcutánea, intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



**Posología y método de administración:**

1 mg (0,01 mL) de enoxaparina corresponde aproximadamente a 100 UI de anti-Xa. La enoxaparina debe inyectarse por vía subcutánea profunda para tratamiento profiláctico o terapéutico y por VÍA Intravascular durante la hemodiálisis.

No inyectar por vía intramuscular.

**- Técnica de inyección subcutánea:**

Las jeringas prellenadas están listas para usar. La burbuja de aire de la jeringa no debe expelerse antes de la inyección. La inyección subcutánea debe administrarse preferiblemente con el paciente acostado. La enoxaparina se administra en el tejido celular subcutáneo de la pared abdominal anterolateral y posterolateral, alternando entre el lado derecho y el izquierdo. La inyección como tal consiste en introducir la aguja perpendicularmente y no tangencialmente, en toda su longitud, dentro de un pliegue cutáneo formado entre los dedos índice y pulgar. El pliegue debe mantenerse durante toda la inyección.

**- Profilaxis de la trombosis venosa:**

En cirugía con riesgo trombogénico moderado y cuando los pacientes no presentan alto riesgo tromboembólico, la dosis recomendada es 20 mg (0,2 mL) una vez al día mediante una única inyección subcutánea. En cirugía con alto riesgo de tromboembolismo (cirugía de cadera y rodilla) y/o en pacientes con alto riesgo de tromboembolismo, la dosis debe ser 40 mg (0,4 mL) una vez al día mediante una única inyección subcutánea. En cirugía general, la primera inyección debe administrarse aproximadamente 2 horas antes del procedimiento quirúrgico. En cirugía ortopédica, la primera inyección debe administrarse 12 horas antes del procedimiento quirúrgico. Podría considerarse una dosis profiláctica mayor cuando aumente el riesgo de tromboembolismo debido al tipo de cirugía y/o a los antecedentes del paciente.

El tratamiento con enoxaparina generalmente se prescribe por un periodo promedio de 7 a 10 días.

En ciertos casos, puede ser apropiado un tratamiento más prolongado que deberá continuar administrándose mientras exista riesgo de tromboembolismo venoso y hasta que el paciente deambule.

**- Prevención de trombos extracorpóreos durante la hemodiálisis:**

La dosis recomendada es 1 mg/kg. La enoxaparina debe introducirse en la línea arterial del circuito al inicio de la sesión de diálisis. El efecto de esta dosis generalmente es suficiente para una sesión de 4 horas; en caso de encontrarse anillos de fibrina, podría administrarse una dosis adicional de 0,5 a 1 mg/kg.

Acta No. 04 de 2023 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Tratamiento de trombosis venosa profunda establecida:

Debe administrarse una dosis de 1 mg/kg vía subcutánea cada 12 horas. La duración del tratamiento no debe exceder 10 días.

- Tratamiento de angina inestable e infarto de miocardio sin onda Q:

Debe administrarse una dosis de 1 mg/kg vía subcutánea cada 12 horas. El tratamiento recomendado debe prescribirse por un período de 2 a 8 días, hasta la estabilización clínica del paciente. La enoxaparina debe coadministrarse con aspirina (100 a 325 mg diarios vía oral).

- Adultos mayores: no se requiere ajuste de la dosis durante el tratamiento profiláctico. Durante el tratamiento terapéutico se recomienda la medición de la actividad Anti-Xa.

- Niños: no se recomienda la enoxaparina en niños.

- Insuficiencia renal: no se requiere ajuste a dosis profilácticas. A dosis terapéuticas es necesario el ajuste de la dosis y el monitoreo de la actividad Anti-Xa.

- Pacientes con peso menor a 40 kg y mayor a 100 kg: es necesaria una estricta vigilancia clínica con el fin de ajustar la dosis si se requiere. En todos los casos se debe seguir estrictamente la prescripción médica.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021016858 emitido mediante Acta No. 11 de 2021 numeral 3.2.1. SEMNNIMB, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Información para prescribir versión 1 allegado mediante radicado No. 20221125631

**CONCEPTO: La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora informa que conceptuó mediante Acta No. 01 de 2023 Conjunta SEMNNIMB-SEM, numeral 3.2.3.**

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



### **3.2.3. AFSTYLA® 250UI**

Expediente : 20200388  
Radicado : 20211067537 / 20221102043 / 20221131510  
Fecha : 30/06/2022  
Interesado : Csl Behring GMBH

#### **Composición:**

Cada vial contiene nominalmente 250 UI de factor VIII de coagulación recombinante de cadena única (rVIII de cadena única, DCI = Ionoctocog alfa). Después de la reconstitución con 2,5 ml de agua para preparaciones inyectables, la solución contiene 100 UI/ml de rVIII de cadena única.

Forma farmacéutica: Polvo para reconstituir a solución inyectable

#### **Indicaciones:**

Tratamiento y profilaxis de las hemorragias en pacientes con hemofilia A (deficiencia congénita del factor VIII).

AFSTYLA se puede utilizar en todos los grupos de edad.

#### **Contraindicaciones:**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Reacción alérgica conocida a las proteínas de hámster.

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

#### **Trazabilidad**

Con el fin de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del producto administrado deben registrarse claramente.

#### **Hipersensibilidad**

Es posible que se presenten reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico con AFSTYLA. El medicamento contiene restos de proteínas de hámster. Si aparecen síntomas de hipersensibilidad, se debe aconsejar a los pacientes que interrumpan inmediatamente el uso del medicamento y que contacten con su médico. Se debe informar a los pacientes de los primeros signos de reacciones de hipersensibilidad como ronchas, urticaria generalizada, opresión torácica, sibilancias, hipotensión y anafilaxia.

Acta No. 04 de 2023 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En el caso de los pacientes con reacciones de hipersensibilidad previas, se puede considerar administrar premedicación adecuada.

En caso de choque, se debe implementar el tratamiento médico convencional para el choque.

#### **Inhibidores**

La formación de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) frente al factor VIII es una complicación conocida en el tratamiento de individuos con hemofilia A. Estos inhibidores son habitualmente inmunoglobulinas IgGs dirigidas contra la actividad procoagulante del factor VIII, que se cuantifican en unidades Bethesda (UB) por ml de plasma usando el ensayo modificado. El riesgo de desarrollar inhibidores se relaciona con la gravedad de la enfermedad, así como la exposición al factor VIII. Este riesgo es mayor durante los primeros 50 días de exposición pero continúa durante toda la vida, aunque el riesgo es poco común.

La relevancia clínica del desarrollo de inhibidores dependerá del título de inhibidores, a saber: un título bajo de inhibidores entraña un menor riesgo de obtener una respuesta clínica insuficiente que un título alto.

En general, en todos los pacientes tratados con productos de factor VIII de la coagulación se debe monitorizar cuidadosamente la aparición de inhibidores mediante la realización de observaciones clínicas y de las pruebas de laboratorio apropiadas. Si no se obtienen los niveles de actividad de factor VIII en plasma esperados, o si no se controla la hemorragia con una dosis adecuada, se debe realizar una prueba de detección de inhibidor de factor VIII. En pacientes con niveles altos de inhibidor, la terapia de factor VIII puede no ser efectiva y se deben considerar otras opciones terapéuticas.

El tratamiento de tales pacientes debe estar dirigido por médicos con experiencia en el tratamiento de la hemofilia y los inhibidores del factor VIII.

#### **Pruebas analíticas de control**

Si se utiliza un ensayo de coagulación de una etapa, se multiplica el resultado por un factor de conversión de 2 para determinar el nivel de actividad del factor VIII del paciente.

#### **Acontecimientos cardiovasculares**

En los pacientes con factores de riesgo cardiovascular previos, la terapia de sustitución con factor VIII puede aumentar el riesgo cardiovascular.

#### **Complicaciones relacionadas con el catéter**

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Si se necesita un dispositivo de acceso venoso central (DAVC), se debe tener en cuenta el riesgo de complicaciones relacionadas con el DAVC, como infecciones locales, bacteriemia y trombosis en el lugar de inserción del catéter.

#### Contenido de sodio

Este medicamento contiene hasta 7 mg (0,3 mmol) de sodio por ml tras la reconstitución lo que debe tenerse en cuenta en pacientes con dietas pobres en sodio.

#### Población pediátrica

Las advertencias y precauciones incluidas se aplican tanto a adultos como a niños.

#### Reacciones adversas:

#### Resumen del perfil de seguridad

En raras ocasiones, se han observado reacciones alérgicas o de hipersensibilidad (como angioedema, quemazón y escozor en la zona de inyección, escalofríos, sofocos, urticaria generalizada, cefalea, ronchas, hipotensión, letargia, náuseas, inquietud, taquicardia, opresión torácica, hormigueo, vómitos y sibilancias) con el uso de productos de factor VIII, que en algunos casos pueden evolucionar hasta anafilaxia grave (incluido choque).

En los pacientes con hemofilia A tratados con factor VIII, incluido AFSTYLA, puede producirse el desarrollo de anticuerpos neutralizantes (inhibidores). Si aparecen dichos inhibidores, este trastorno puede manifestarse con una respuesta clínica insuficiente. En esos casos, se recomienda contactar con un centro especializado en hemofilia.

#### Tabla de reacciones adversas

La tabla que se presenta a continuación sigue la clasificación de órganos del sistema MedDRA (nivel de SOC, por sus siglas en inglés y término preferido). Las frecuencias de la tabla siguiente se observaron en estudios clínicos terminados en pacientes tratados previamente con hemofilia A grave.

Las frecuencias se han evaluado por paciente según la convención siguiente: muy frecuente ( $\geq 1/10$ ); frecuente (de  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuente (de  $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); rara (de  $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy rara ( $< 1/10.000$ ); desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



| <b>Clasificación de órganos del sistema MedDRA</b>                | <b>Reacción adversa</b>       | <b>Frecuencia</b>                               |
|-------------------------------------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------------------------|
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático                   | Inhibición del factor VIII    | Poco frecuente (PTP)*<br>Muy frecuente (PUPs) * |
| Trastornos del sistema inmunitario                                | Hipersensibilidad             | Frecuente                                       |
| Trastornos del sistema nervioso                                   | Mareo                         | Frecuente                                       |
|                                                                   | Parestesia                    | Frecuente                                       |
| Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo                      | Erupción cutánea              | Frecuente                                       |
|                                                                   | Eritema                       | Poco frecuente                                  |
|                                                                   | Prurito                       | Poco frecuente                                  |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | Fiebre                        | Frecuente                                       |
|                                                                   | Dolor en la zona de inyección | Poco frecuente                                  |
|                                                                   | Escalofríos                   | Poco frecuente                                  |
|                                                                   | Sensación de calor            | Poco frecuente                                  |

\* La frecuencia se basa en estudios con todos los productos de FVIII que incluyeron a pacientes con hemofilia A grave. PTP = pacientes tratados previamente, PUPs = pacientes no tratados previamente.

#### Población pediátrica

No se han observado diferencias específicas debidas a la edad en las reacciones adversas entre los sujetos pediátricos y los sujetos adultos.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

#### Interacciones:

No se ha notificado ninguna interacción entre los productos con factor VIII de coagulación humano y otros medicamentos.

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento debe estar supervisado por un médico con experiencia en el tratamiento de la hemofilia.

Posología

La dosis y la duración de la terapia de sustitución dependen de la gravedad de la deficiencia de factor VIII, de la localización y el alcance de la hemorragia y del estado clínico del paciente.

El número de unidades de factor VIII administradas se expresa en Unidades Internacionales (UI), que se corresponden con el actual estándar concentrado de la OMS para medicamentos con factor VIII. La actividad del factor VIII en plasma se expresa como un porcentaje (en relación con el plasma humano normal) o, preferiblemente, en Unidades Internacionales (en relación con un Estándar Internacional para el factor VIII en plasma). Una Unidad Internacional (UI) de actividad del factor VIII equivale a la cantidad de factor VIII presente en un ml de plasma humano normal.

La asignación de potencia se determina mediante un ensayo de sustratos cromogénicos. Los niveles plasmáticos de factor VIII se pueden monitorizar mediante un ensayo de sustratos cromogénicos o un ensayo de coagulación de una etapa.

Tratamiento a demanda

El cálculo de la dosis necesaria de factor VIII se basa en el hallazgo empírico de que 1 UI de factor VIII por kg de peso corporal aumenta la actividad plasmática del factor VIII en 2 UI/dl.

La dosis requerida se determina usando la fórmula siguiente:

$$\text{Dosis (UI)} = \text{peso corporal (kg)} \times \text{aumento deseado del factor VIII (UI/dl o \% del nivel normal)} \times 0,5 \text{ (UI/kg por UI/dl)}$$

La dosis que debe administrarse y la frecuencia de administración se establecerán siempre en función de la eficacia clínica observada en cada caso.

En el caso de los episodios hemorrágicos siguientes, la actividad del factor VIII no debe ser inferior al nivel de actividad plasmática establecido (en % del nivel normal o UI/dl) durante el período correspondiente. La tabla siguiente puede usarse como guía posológica en episodios hemorrágicos y cirugía:

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



| Grado de hemorragia/tipo de procedimiento quirúrgico                    | Nivel de factor VIII necesario (%) (UI/dl) | Frecuencia de dosis (horas)/duración del tratamiento (días)                                                                                                                                                                 |
|-------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <u>Hemorragia</u>                                                       |                                            |                                                                                                                                                                                                                             |
| Hemartrosis precoz, hemorragia muscular o hemorragia de la cavidad oral | 20 - 40                                    | Repetir la inyección cada 12 a 24 horas. Al menos 1 día, hasta que el episodio hemorrágico se resuelva como lo indicará la desaparición del dolor o la cicatrización.                                                       |
| Hemartrosis más extensa, hemorragia muscular o hematoma                 | 30 - 60                                    | Repetir la inyección cada 12 a 24 horas durante 3-4 días o más hasta que el dolor y la discapacidad aguda se resuelvan.                                                                                                     |
| Hemorragias potencialmente mortales                                     | 60 - 100                                   | Repetir la inyección cada 8 a 24 horas hasta que desaparezca el riesgo.                                                                                                                                                     |
| <u>Cirugía</u>                                                          |                                            |                                                                                                                                                                                                                             |
| Cirugía menor incluyendo extracciones dentales                          | 30 - 60                                    | Inyectar cada 24 horas, al menos 1 día, hasta la cicatrización de la herida.                                                                                                                                                |
| <u>Cirugía mayor</u>                                                    | 80 - 100 (pre- y posoperatorio)            | Repetir la inyección cada 8 a 24 horas hasta la cicatrización adecuada de la herida, y después continuar el tratamiento durante un mínimo de 7 días más para mantener una actividad del factor VIII del 30% al 60% (UI/dl). |

### Tratamiento profiláctico

La pauta de tratamiento inicial recomendada es de 20 a 50 UI/kg de AFSTYLA administradas 2 o 3 veces a la semana. La pauta se puede ajustar en función de la respuesta del paciente.

### Población pediátrica

La pauta de tratamiento inicial recomendado en niños (de 0 a < 12 años de edad) es de 30 a 50 UI por kg de AFSTYLA administradas 2 o 3 veces a la semana. Puede que en los niños < 12 años se requieran dosis más frecuentes o más altas debido al mayor aclaramiento que se presenta en este grupo de edad.

En los adolescentes con 12 o más años de edad, las dosis recomendadas son las mismas que para los adultos.

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Población de edad avanzada

En los estudios clínicos de AFSTYLA, no se incluyeron sujetos 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. 2022001324 emitido mediante Acta No. 12 de 2021 numeral 3.2.4 con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia

- Evaluación farmacológica
- Inserto Basado en Company Core Data Sheet (CCDS) versión 10, de marzo 25 de 2019, allegado mediante radicado No. 20211067537
- Información para prescribir Basado en Company Core Data Sheet (CCDS) versión 10, de marzo 25 de 2019, allegado mediante radicado No. 20211067537
- Declaración sucinta Basado en Company Core Data Sheet (CCDS) versión 10, de marzo 25 de 2019, allegado mediante radicado No. 20211067537
- Instructivo de uso Basado en Company Core Data Sheet (CCDS) versión 10, de marzo 25 de 2019, allegado mediante radicado No. 20211067537

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Auto No. 2022001324 del Acta No. 12 de 2021 numeral 3.2.4., lo cual se especificara en el Acto administrativo, 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 nominalmente 250 UI de factor VIII de coagulación recombinante de cadena única (rVIII de cadena única, DCI = Ionoctocog alfa). Después de la reconstitución con 2,5 ml de agua para preparaciones inyectables, la solución contiene 100 UI/ml de rVIII de cadena única.

**Forma farmacéutica:** Polvo para reconstituir a solución inyectable

**Indicaciones:**

**Tratamiento y profilaxis de las hemorragias en pacientes con hemofilia A (deficiencia congénita del factor VIII).**

**AFSTYLA se puede utilizar en todos los grupos de edad.**

Acta No. 04 de 2023 SEMNNMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



#### **Contraindicaciones:**

**Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.  
Reacción alérgica conocida a las proteínas de hámster.**

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

##### **Trazabilidad**

**Con el fin de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del producto administrado deben registrarse claramente.**

##### **Hipersensibilidad**

**Es posible que se presenten reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico con AFSTYLA. El medicamento contiene restos de proteínas de hámster. Si aparecen síntomas de hipersensibilidad, se debe aconsejar a los pacientes que interrumpan inmediatamente el uso del medicamento y que contacten con su médico. Se debe informar a los pacientes de los primeros signos de reacciones de hipersensibilidad como ronchas, urticaria generalizada, opresión torácica, sibilancias, hipotensión y anafilaxia.**

**En el caso de los pacientes con reacciones de hipersensibilidad previas, se puede considerar administrar premedicación adecuada.**

**En caso de choque, se debe implementar el tratamiento médico convencional para el choque.**

##### **Inhibidores**

**La formación de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) frente al factor VIII es una complicación conocida en el tratamiento de individuos con hemofilia A. Estos inhibidores son habitualmente inmunoglobulinas IgGs dirigidas contra la actividad procoagulante del factor VIII, que se cuantifican en unidades Bethesda (UB) por ml de plasma usando el ensayo modificado. El riesgo de desarrollar inhibidores se relaciona con la gravedad de la enfermedad, así como la exposición al factor VIII. Este riesgo es mayor durante los primeros 50 días de exposición pero continúa durante toda la vida, aunque el riesgo es poco común.**

**La relevancia clínica del desarrollo de inhibidores dependerá del título de inhibidores, a saber: un título bajo de inhibidores entraña un menor riesgo de obtener una respuesta clínica insuficiente que un título alto.**

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En general, en todos los pacientes tratados con productos de factor VIII de la coagulación se debe monitorizar cuidadosamente la aparición de inhibidores mediante la realización de observaciones clínicas y de las pruebas de laboratorio apropiadas. Si no se obtienen los niveles de actividad de factor VIII en plasma esperados, o si no se controla la hemorragia con una dosis adecuada, se debe realizar una prueba de detección de inhibidor de factor VIII. En pacientes con niveles altos de inhibidor, la terapia de factor VIII puede no ser efectiva y se deben considerar otras opciones terapéuticas.

El tratamiento de tales pacientes debe estar dirigido por médicos con experiencia en el tratamiento de la hemofilia y los inhibidores del factor VIII.

#### **Pruebas analíticas de control**

Si se utiliza un ensayo de coagulación de una etapa, se multiplica el resultado por un factor de conversión de 2 para determinar el nivel de actividad del factor VIII del paciente.

#### **Acontecimientos cardiovasculares**

En los pacientes con factores de riesgo cardiovascular previos, la terapia de sustitución con factor VIII puede aumentar el riesgo cardiovascular.

#### **Complicaciones relacionadas con el catéter**

Si se necesita un dispositivo de acceso venoso central (DAVC), se debe tener en cuenta el riesgo de complicaciones relacionadas con el DAVC, como infecciones locales, bacteriemia y trombosis en el lugar de inserción del catéter.

#### **Contenido de sodio**

Este medicamento contiene hasta 7 mg (0,3 mmol) de sodio por ml tras la reconstitución lo que debe tenerse en cuenta en pacientes con dietas pobres en sodio.

#### **Población pediátrica**

Las advertencias y precauciones incluidas se aplican tanto a adultos como a niños.

#### **Reacciones adversas:**

#### **Resumen del perfil de seguridad**

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En raras ocasiones, se han observado reacciones alérgicas o de hipersensibilidad (como angioedema, quemazón y escozor en la zona de inyección, escalofríos, sofocos, urticaria generalizada, cefalea, ronchas, hipotensión, letargia, náuseas, inquietud, taquicardia, opresión torácica, hormigueo, vómitos y sibilancias) con el uso de productos de factor VIII, que en algunos casos pueden evolucionar hasta anafilaxia grave (incluido choque).

En los pacientes con hemofilia A tratados con factor VIII, incluido AFSTYLA, puede producirse el desarrollo de anticuerpos neutralizantes (inhibidores). Si aparecen dichos inhibidores, este trastorno puede manifestarse con una respuesta clínica insuficiente. En esos casos, se recomienda contactar con un centro especializado en hemofilia.

#### Tabla de reacciones adversas

La tabla que se presenta a continuación sigue la clasificación de órganos del sistema MedDRA (nivel de SOC, por sus siglas en inglés y término preferido). Las frecuencias de la tabla siguiente se observaron en estudios clínicos terminados en pacientes tratados previamente con hemofilia A grave.

Las frecuencias se han evaluado por paciente según la convención siguiente: muy frecuente

( $\geq 1/10$ ); frecuente (de  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuente (de  $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); rara (de  $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy rara ( $< 1/10.000$ ); desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



| Clasificación de órganos del sistema MedDRA                       | Reacción adversa              | Frecuencia                                      |
|-------------------------------------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------------------------|
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático                   | Inhibición del factor VIII    | Poco frecuente (PTP)*<br>Muy frecuente (PUPs) * |
| Trastornos del sistema inmunitario                                | Hipersensibilidad             | Frecuente                                       |
| Trastornos del sistema nervioso                                   | Mareo                         | Frecuente                                       |
|                                                                   | Parestesia                    | Frecuente                                       |
| Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo                      | Erupción cutánea              | Frecuente                                       |
|                                                                   | Eritema                       | Poco frecuente                                  |
|                                                                   | Prurito                       | Poco frecuente                                  |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | Fiebre                        | Frecuente                                       |
|                                                                   | Dolor en la zona de inyección | Poco frecuente                                  |
|                                                                   | Escalofríos                   | Poco frecuente                                  |
|                                                                   | Sensación de calor            | Poco frecuente                                  |

\* La frecuencia se basa en estudios con todos los productos de FVIII que incluyeron a pacientes con hemofilia A grave. PTP = pacientes tratados previamente, PUPs = pacientes no tratados previamente.

#### **Población pediátrica**

No se han observado diferencias específicas debidas a la edad en las reacciones adversas entre los sujetos pediátricos y los sujetos adultos.

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

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

#### **Interacciones:**

No se ha notificado ninguna interacción entre los productos con factor VIII de coagulación

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



humano y otros medicamentos.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento debe estar supervisado por un médico con experiencia en el tratamiento de la hemofilia.

Posología

La dosis y la duración de la terapia de sustitución dependen de la gravedad de la deficiencia de factor VIII, de la localización y el alcance de la hemorragia y del estado clínico del paciente.

El número de unidades de factor VIII administradas se expresa en Unidades Internacionales (UI), que se corresponden con el actual estándar concentrado de la OMS para medicamentos con factor VIII. La actividad del factor VIII en plasma se expresa como un porcentaje (en relación con el plasma humano normal) o, preferiblemente, en Unidades Internacionales (en relación con un Estándar Internacional para el factor VIII en plasma).

Una Unidad Internacional (UI) de actividad del factor VIII equivale a la cantidad de factor VIII presente en un ml de plasma humano normal.

La asignación de potencia se determina mediante un ensayo de sustratos cromogénicos.

Los niveles plasmáticos de factor VIII se pueden monitorizar mediante un ensayo de sustratos cromogénicos o un ensayo de coagulación de una etapa.

Tratamiento a demanda

El cálculo de la dosis necesaria de factor VIII se basa en el hallazgo empírico de que 1 UI de factor VIII por kg de peso corporal aumenta la actividad plasmática del factor VIII en 2 UI/dl.

La dosis requerida se determina usando la fórmula siguiente:

$$\text{Dosis (UI)} = \text{peso corporal (kg)} \times \text{aumento deseado del factor VIII (UI/dl o \% del nivel normal)} \times 0,5 \text{ (UI/kg por UI/dl)}$$

La dosis que debe administrarse y la frecuencia de administración se establecerán siempre en función de la eficacia clínica observada en cada caso.

En el caso de los episodios hemorrágicos siguientes, la actividad del factor VIII no debe ser inferior al nivel de actividad plasmática establecido (en % del nivel normal)

Acta No. 04 de 2023 SEMNNMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



o UI/dl) durante el período correspondiente. La tabla siguiente puede usarse como guía posológica en episodios hemorrágicos y cirugía:

| Grado de hemorragia/tipo de procedimiento quirúrgico                    | Nivel de factor VIII necesario (%) (UI/dl) | Frecuencia de dosis (horas)/duración del tratamiento (días)                                                                                                                                                                 |
|-------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <u>Hemorragia</u>                                                       |                                            |                                                                                                                                                                                                                             |
| Hemartrosis precoz, hemorragia muscular o hemorragia de la cavidad oral | 20 - 40                                    | Repetir la inyección cada 12 a 24 horas. Al menos 1 día, hasta que el episodio hemorrágico se resuelva como lo indicará la desaparición del dolor o la cicatrización.                                                       |
| Hemartrosis más extensa, hemorragia muscular o hematoma                 | 30 - 60                                    | Repetir la inyección cada 12 a 24 horas durante 3-4 días o más hasta que el dolor y la discapacidad aguda se resuelvan.                                                                                                     |
| Hemorragias potencialmente mortales                                     | 60 - 100                                   | Repetir la inyección cada 8 a 24 horas hasta que desaparezca el riesgo.                                                                                                                                                     |
| <u>Cirugía</u>                                                          |                                            |                                                                                                                                                                                                                             |
| Cirugía menor incluyendo extracciones dentales                          | 30 - 60                                    | Injectar cada 24 horas, al menos 1 día, hasta la cicatrización de la herida.                                                                                                                                                |
| Cirugía mayor                                                           | 80 - 100 (pre- y posoperatorio)            | Repetir la inyección cada 8 a 24 horas hasta la cicatrización adecuada de la herida, y después continuar el tratamiento durante un mínimo de 7 días más para mantener una actividad del factor VIII del 30% al 60% (UI/dl). |

### Tratamiento profiláctico

La pauta de tratamiento inicial recomendada es de 20 a 50 UI/kg de AFSTYLA administradas 2 o 3 veces a la semana. La pauta se puede ajustar en función de la respuesta del paciente.

### Población pediátrica

La pauta de tratamiento inicial recomendado en niños (de 0 a < 12 años de edad) es de 30 a 50 UI por kg de AFSTYLA administradas 2 o 3 veces a la semana. Puede que en los niños < 12 años se requieran dosis más frecuentes o más altas debido al mayor aclaramiento que se presenta en este grupo de edad.

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



**En los adolescentes con 12 o más años de edad, las dosis recomendadas son las mismas que para los adultos.**

**Población de edad avanzada**

**En los estudios clínicos de AFSTYLA, no se incluyeron sujetos mayores de 65 años.**

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

**Norma farmacológica 17.5.0.0.N10**

**Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar:**

**Inserto Basado en Company Core Data Sheet (CCDS) versión 10, de marzo 25 de 2019, allegado mediante radicado No. 20211067537**

**Información para prescribir Basado en Company Core Data Sheet (CCDS) versión 10, de marzo 25 de 2019, allegado mediante radicado No. 20211067537**

**Instructivo de uso Basado en Company Core Data Sheet (CCDS) versión 10, de marzo 25 de 2019, allegado mediante radicado No. 20211067537**

**Finalmente, se recomienda aprobar el PGR local version 1.2 (basada en el EU RMP VERSION 5.0) del producto AFSTYLA. Se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.**

**Los reportes e informes de Farmacovigilancia deben presentarse a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos – Grupo Farmacovigilancia, con la periodicidad establecida en la Resolución N° 2004009455 del 28 de mayo de 2004.**

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



### **3.2.4. AFSTYLA® 500UI**

Expediente : 20199875  
Radicado : 20211058504 / 20221101921 / 20221132905  
Fecha : 05/07/2022  
Interesado : Csl Behring GMBH

#### **Composición:**

Cada vial contiene nominalmente 500 UI de factor VIII de coagulación recombinante de cadena única (rVIII de cadena única, DCI = Ionoctocog alfa). Después de la reconstitución con 2,5 ml de agua para preparaciones inyectables, la solución contiene 200 UI/ml de rVIII de cadena única.

Forma farmacéutica: Polvo para reconstituir a solución inyectable

#### **Indicaciones:**

Tratamiento y profilaxis de las hemorragias en pacientes con hemofilia A (deficiencia congénita del factor VIII).

AFSTYLA se puede utilizar en todos los grupos de edad.

#### **Contraindicaciones:**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Reacción alérgica conocida a las proteínas de hámster.

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

#### **Trazabilidad**

Con el fin de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del producto administrado deben registrarse claramente.

#### **Hipersensibilidad**

Es posible que se presenten reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico con AFSTYLA. El medicamento contiene restos de proteínas de hámster. Si aparecen síntomas de hipersensibilidad, se debe aconsejar a los pacientes que interrumpan inmediatamente el uso del medicamento y que contacten con su médico. Se debe informar a los pacientes de los primeros signos de reacciones de hipersensibilidad como ronchas, urticaria generalizada, opresión torácica, sibilancias, hipotensión y anafilaxia.

En el caso de los pacientes con reacciones de hipersensibilidad previas, se puede considerar administrar premedicación adecuada.

Acta No. 04 de 2023 SEMNNMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En caso de choque, se debe implementar el tratamiento médico convencional para el choque.

#### Inhibidores

La formación de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) frente al factor VIII es una complicación conocida en el tratamiento de individuos con hemofilia A. Estos inhibidores son habitualmente inmunoglobulinas IgGs dirigidas contra la actividad procoagulante del factor VIII, que se cuantifican en unidades Bethesda (UB) por ml de plasma usando el ensayo modificado. El riesgo de desarrollar inhibidores se relaciona con la gravedad de la enfermedad, así como la exposición al factor VIII. Este riesgo es mayor durante los primeros 50 días de exposición pero continúa durante toda la vida, aunque el riesgo es poco común.

La relevancia clínica del desarrollo de inhibidores dependerá del título de inhibidores, a saber: un título bajo de inhibidores entraña un menor riesgo de obtener una respuesta clínica insuficiente que un título alto.

En general, en todos los pacientes tratados con productos de factor VIII de la coagulación se debe monitorizar cuidadosamente la aparición de inhibidores mediante la realización de observaciones clínicas y de las pruebas de laboratorio apropiadas. Si no se obtienen los niveles de actividad de factor VIII en plasma esperados, o si no se controla la hemorragia con una dosis adecuada, se debe realizar una prueba de detección de inhibidor de factor VIII. En pacientes con niveles altos de inhibidor, la terapia de factor VIII puede no ser efectiva y se deben considerar otras opciones terapéuticas.

El tratamiento de tales pacientes debe estar dirigido por médicos con experiencia en el tratamiento de la hemofilia y los inhibidores del factor VIII.

#### Pruebas analíticas de control

Si se utiliza un ensayo de coagulación de una etapa, se multiplica el resultado por un factor de conversión de 2 para determinar el nivel de actividad del factor VIII del paciente.

#### Acontecimientos cardiovasculares

En los pacientes con factores de riesgo cardiovascular previos, la terapia de sustitución con factor VIII puede aumentar el riesgo cardiovascular.

#### Complicaciones relacionadas con el catéter

Si se necesita un dispositivo de acceso venoso central (DAVC), se debe tener en cuenta el riesgo de complicaciones relacionadas con el DAVC, como infecciones locales, bacteriemia y trombosis en el lugar de inserción del catéter.

#### Contenido de sodio

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Este medicamento contiene hasta 7 mg (0,3 mmol) de sodio por ml tras la reconstitución lo que debe tenerse en cuenta en pacientes con dietas pobres en sodio.

Población pediátrica

Las advertencias y precauciones incluidas se aplican tanto a adultos como a niños.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

En raras ocasiones, se han observado reacciones alérgicas o de hipersensibilidad (como angioedema, quemazón y escozor en la zona de inyección, escalofríos, sofocos, urticaria generalizada, cefalea, ronchas, hipotensión, letargia, náuseas, inquietud, taquicardia, opresión torácica, hormigueo, vómitos y sibilancias) con el uso de productos de factor VIII, que en algunos casos pueden evolucionar hasta anafilaxia grave (incluido choque).

En los pacientes con hemofilia A tratados con factor VIII, incluido AFSTYLA, puede producirse el desarrollo de anticuerpos neutralizantes (inhibidores). Si aparecen dichos inhibidores, este trastorno puede manifestarse con una respuesta clínica insuficiente. En esos casos, se recomienda contactar con un centro especializado en hemofilia.

Tabla de reacciones adversas

La tabla que se presenta a continuación sigue la clasificación de órganos del sistema MedDRA (nivel de SOC, por sus siglas en inglés y término preferido). Las frecuencias de la tabla siguiente se observaron en estudios clínicos terminados en pacientes tratados previamente con hemofilia A grave.

Las frecuencias se han evaluado por paciente según la convención siguiente: muy frecuente

( $\geq 1/10$ ); frecuente (de  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuente (de  $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); rara (de  $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy rara ( $< 1/10.000$ ); desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Acta No. 04 de 2023 SEMNNMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



| <b>Clasificación de órganos del sistema MedDRA</b>                | <b>Reacción adversa</b>       | <b>Frecuencia</b>                               |
|-------------------------------------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------------------------|
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático                   | Inhibición del factor VIII    | Poco frecuente (PTP)*<br>Muy frecuente (PUPs) * |
| Trastornos del sistema inmunitario                                | Hipersensibilidad             | Frecuente                                       |
| Trastornos del sistema nervioso                                   | Mareo                         | Frecuente                                       |
|                                                                   | Parestesia                    | Frecuente                                       |
| Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo                      | Erupción cutánea              | Frecuente                                       |
|                                                                   | Eritema                       | Poco frecuente                                  |
|                                                                   | Prurito                       | Poco frecuente                                  |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | Fiebre                        | Frecuente                                       |
|                                                                   | Dolor en la zona de inyección | Poco frecuente                                  |
|                                                                   | Escalofríos                   | Poco frecuente                                  |
|                                                                   | Sensación de calor            | Poco frecuente                                  |

\* La frecuencia se basa en estudios con todos los productos de FVIII que incluyeron a pacientes con hemofilia A grave. PTP = pacientes tratados previamente, PUPs = pacientes no tratados previamente.

#### Población pediátrica

No se han observado diferencias específicas debidas a la edad en las reacciones adversas entre los sujetos pediátricos y los sujetos adultos.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

#### Interacciones:

No se ha notificado ninguna interacción entre los productos con factor VIII de coagulación humano y otros medicamentos.

Acta No. 04 de 2023 SEMNNMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento debe estar supervisado por un médico con experiencia en el tratamiento de la hemofilia.

Posología

La dosis y la duración de la terapia de sustitución dependen de la gravedad de la deficiencia de factor VIII, de la localización y el alcance de la hemorragia y del estado clínico del paciente.

El número de unidades de factor VIII administradas se expresa en Unidades Internacionales (UI), que se corresponden con el actual estándar concentrado de la OMS para medicamentos con factor VIII. La actividad del factor VIII en plasma se expresa como un porcentaje (en relación con el plasma humano normal) o, preferiblemente, en Unidades Internacionales (en relación con un Estándar Internacional para el factor VIII en plasma). Una Unidad Internacional (UI) de actividad del factor VIII equivale a la cantidad de factor VIII presente en un ml de plasma humano normal.

La asignación de potencia se determina mediante un ensayo de sustratos cromogénicos. Los niveles plasmáticos de factor VIII se pueden monitorizar mediante un ensayo de sustratos cromogénicos o un ensayo de coagulación de una etapa.

Tratamiento a demanda

El cálculo de la dosis necesaria de factor VIII se basa en el hallazgo empírico de que 1 UI de factor VIII por kg de peso corporal aumenta la actividad plasmática del factor VIII en 2 UI/dl.

La dosis requerida se determina usando la fórmula siguiente:

$$\text{Dosis (UI)} = \text{peso corporal (kg)} \times \text{aumento deseado del factor VIII (UI/dl o \% del nivel normal)} \times 0,5 \text{ (UI/kg por UI/dl)}$$

La dosis que debe administrarse y la frecuencia de administración se establecerán siempre en función de la eficacia clínica observada en cada caso.

En el caso de los episodios hemorrágicos siguientes, la actividad del factor VIII no debe ser inferior al nivel de actividad plasmática establecido (en % del nivel normal o UI/dl) durante el período correspondiente. La tabla siguiente puede usarse como guía posológica en episodios hemorrágicos y cirugía:

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



| Grado de hemorragia/tipo de procedimiento quirúrgico                    | Nivel de factor VIII necesario (%) (UI/dl) | Frecuencia de dosis (horas)/duración del tratamiento (días)                                                                                                                                                                 |
|-------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <u>Hemorragia</u>                                                       |                                            |                                                                                                                                                                                                                             |
| Hemartrosis precoz, hemorragia muscular o hemorragia de la cavidad oral | 20 - 40                                    | Repetir la inyección cada 12 a 24 horas. Al menos 1 día, hasta que el episodio hemorrágico se resuelva como lo indicará la desaparición del dolor o la cicatrización.                                                       |
| Hemartrosis más extensa, hemorragia muscular o hematoma                 | 30 - 60                                    | Repetir la inyección cada 12 a 24 horas durante 3-4 días o más hasta que el dolor y la discapacidad aguda se resuelvan.                                                                                                     |
| Hemorragias potencialmente mortales                                     | 60 - 100                                   | Repetir la inyección cada 8 a 24 horas hasta que desaparezca el riesgo.                                                                                                                                                     |
| <u>Cirugía</u>                                                          |                                            |                                                                                                                                                                                                                             |
| Cirugía menor incluyendo extracciones dentales                          | 30 - 60                                    | Inyectar cada 24 horas, al menos 1 día, hasta la cicatrización de la herida.                                                                                                                                                |
| <u>Cirugía mayor</u>                                                    | 80 - 100 (pre- y posoperatorio)            | Repetir la inyección cada 8 a 24 horas hasta la cicatrización adecuada de la herida, y después continuar el tratamiento durante un mínimo de 7 días más para mantener una actividad del factor VIII del 30% al 60% (UI/dl). |

### Tratamiento profiláctico

La pauta de tratamiento inicial recomendada es de 20 a 50 UI/kg de AFSTYLA administradas 2 o 3 veces a la semana. La pauta se puede ajustar en función de la respuesta del paciente.

### Población pediátrica

La pauta de tratamiento inicial recomendado en niños (de 0 a < 12 años de edad) es de 30 a 50 UI por kg de AFSTYLA administradas 2 o 3 veces a la semana. Puede que en los niños < 12 años se requieran dosis más frecuentes o más altas debido al mayor aclaramiento que se presenta en este grupo de edad.

En los adolescentes con 12 o más años de edad, las dosis recomendadas son las mismas que para los adultos.

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Población de edad avanzada

En los estudios clínicos de AFSTYLA, no se incluyeron sujetos 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. 2022001321 emitido mediante Acta No. 12 de 2021 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 Basado en Company Core Data Sheet (CCDS) versión 10, de marzo 25 de 2019, allegado mediante radicado No. 20211058504

Información para prescribir Basado en Company Core Data Sheet (CCDS) versión 10, de marzo 25 de 2019, allegado mediante radicado No. 20211058504

Declaración sucinta Basado en Company Core Data Sheet (CCDS) versión 10, de marzo 25 de 2019, allegado mediante radicado No. 20211058504

Instructivo de uso Basado en Company Core Data Sheet (CCDS) versión 10, de marzo 25 de 2019, allegado mediante radicado No. 20211058504

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Auto No. 2022001321 emitido mediante Acta No. 12 de 2021 numeral 3.2.5., lo cual se especificará en el acto administrativo, 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 nominalmente 500 UI de factor VIII de coagulación recombinante de cadena única (rVIII de cadena única, DCI = Ionoctocog alfa). Después de la reconstitución con 2,5 ml de agua para preparaciones inyectables, la solución contiene 200 UI/ml de rVIII de cadena única.

**Forma farmacéutica:** Polvo para reconstituir a solución inyectable

**Indicaciones:**

**Tratamiento y profilaxis de las hemorragias en pacientes con hemofilia A (deficiencia congénita del factor VIII).**

**AFSTYLA se puede utilizar en todos los grupos de edad.**

**Contraindicaciones:**

Acta No. 04 de 2023 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.  
Reacción alérgica conocida a las proteínas de hámster.**

**Precauciones y advertencias:**

**Trazabilidad**

**Con el fin de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del producto administrado deben registrarse claramente.**

**Hipersensibilidad**

**Es posible que se presenten reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico con AFSTYLA. El medicamento contiene restos de proteínas de hámster. Si aparecen síntomas de hipersensibilidad, se debe aconsejar a los pacientes que interrumpan inmediatamente el uso del medicamento y que contacten con su médico. Se debe informar a los pacientes de los primeros signos de reacciones de hipersensibilidad como ronchas, urticaria generalizada, opresión torácica, sibilancias, hipotensión y anafilaxia.**

**En el caso de los pacientes con reacciones de hipersensibilidad previas, se puede considerar administrar premedicación adecuada.**

**En caso de choque, se debe implementar el tratamiento médico convencional para el choque.**

**Inhibidores**

**La formación de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) frente al factor VIII es una complicación conocida en el tratamiento de individuos con hemofilia A. Estos inhibidores son habitualmente inmunoglobulinas IgGs dirigidas contra la actividad procoagulante del factor VIII, que se cuantifican en unidades Bethesda (UB) por ml de plasma usando el ensayo modificado. El riesgo de desarrollar inhibidores se relaciona con la gravedad de la enfermedad, así como la exposición al factor VIII. Este riesgo es mayor durante los primeros 50 días de exposición pero continúa durante toda la vida, aunque el riesgo es poco común.**

**La relevancia clínica del desarrollo de inhibidores dependerá del título de inhibidores, a saber: un título bajo de inhibidores entraña un menor riesgo de obtener una respuesta clínica insuficiente que un título alto.**

**En general, en todos los pacientes tratados con productos de factor VIII de la coagulación se debe monitorizar cuidadosamente la aparición de inhibidores mediante la realización de observaciones clínicas y de las pruebas de laboratorio apropiadas. Si no se obtienen los niveles de actividad de factor VIII en plasma esperados, o si no se controla la hemorragia con una dosis adecuada, se debe realizar una prueba de detección de inhibidor de factor VIII. En pacientes con niveles**

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



altos de inhibidor, la terapia de factor VIII puede no ser efectiva y se deben considerar otras opciones terapéuticas.

El tratamiento de tales pacientes debe estar dirigido por médicos con experiencia en el tratamiento de la hemofilia y los inhibidores del factor VIII.

#### **Pruebas analíticas de control**

Si se utiliza un ensayo de coagulación de una etapa, se multiplica el resultado por un factor de conversión de 2 para determinar el nivel de actividad del factor VIII del paciente.

#### **Acontecimientos cardiovasculares**

En los pacientes con factores de riesgo cardiovascular previos, la terapia de sustitución con factor VIII puede aumentar el riesgo cardiovascular.

#### **Complicaciones relacionadas con el catéter**

Si se necesita un dispositivo de acceso venoso central (DAVC), se debe tener en cuenta el riesgo de complicaciones relacionadas con el DAVC, como infecciones locales, bacteriemia y trombosis en el lugar de inserción del catéter.

#### **Contenido de sodio**

Este medicamento contiene hasta 7 mg (0,3 mmol) de sodio por ml tras la reconstitución lo que debe tenerse en cuenta en pacientes con dietas pobres en sodio.

#### **Población pediátrica**

Las advertencias y precauciones incluidas se aplican tanto a adultos como a niños.

#### **Reacciones adversas:**

#### **Resumen del perfil de seguridad**

En raras ocasiones, se han observado reacciones alérgicas o de hipersensibilidad (como angioedema, quemazón y escozor en la zona de inyección, escalofríos, sofocos, urticaria generalizada, cefalea, ronchas, hipotensión, letargia, náuseas, inquietud, taquicardia, opresión torácica, hormigueo, vómitos y sibilancias) con el uso de productos de factor VIII, que en algunos casos pueden evolucionar hasta anafilaxia grave (incluido choque).

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En los pacientes con hemofilia A tratados con factor VIII, incluido AFSTYLA, puede producirse el desarrollo de anticuerpos neutralizantes (inhibidores). Si aparecen dichos inhibidores, este trastorno puede manifestarse con una respuesta clínica insuficiente. En esos casos, se recomienda contactar con un centro especializado en hemofilia.

#### Tabla de reacciones adversas

La tabla que se presenta a continuación sigue la clasificación de órganos del sistema MedDRA (nivel de SOC, por sus siglas en inglés y término preferido). Las frecuencias de la tabla siguiente se observaron en estudios clínicos terminados en pacientes tratados previamente con hemofilia A grave.

Las frecuencias se han evaluado por paciente según la convención siguiente: muy frecuente

( $\geq 1/10$ ); frecuente (de  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuente (de  $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); rara

(de  $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy rara ( $< 1/10.000$ ); desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

| Clasificación de órganos del sistema MedDRA                       | Reacción adversa              | Frecuencia                                      |
|-------------------------------------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------------------------|
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático                   | Inhibición del factor VIII    | Poco frecuente (PTP)*<br>Muy frecuente (PUPs) * |
| Trastornos del sistema inmunitario                                | Hipersensibilidad             | Frecuente                                       |
| Trastornos del sistema nervioso                                   | Mareo                         | Frecuente                                       |
|                                                                   | Parestesia                    | Frecuente                                       |
| Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo                      | Erupción cutánea              | Frecuente                                       |
|                                                                   | Eritema                       | Poco frecuente                                  |
|                                                                   | Prurito                       | Poco frecuente                                  |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | Fiebre                        | Frecuente                                       |
|                                                                   | Dolor en la zona de inyección | Poco frecuente                                  |
|                                                                   | Escalofríos                   | Poco frecuente                                  |
|                                                                   | Sensación de calor            | Poco frecuente                                  |

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



**\* La frecuencia se basa en estudios con todos los productos de FVIII que incluyeron a pacientes con hemofilia A grave. PTP = pacientes tratados previamente, PUPs = pacientes no tratados previamente.**

#### **Población pediátrica**

**No se han observado diferencias específicas debidas a la edad en las reacciones adversas entre los sujetos pediátricos y los sujetos adultos.**

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

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

#### **Interacciones:**

**No se ha notificado ninguna interacción entre los productos con factor VIII de coagulación humano y otros medicamentos.**

#### **Vía de administración: Intravenosa**

#### **Dosificación y Grupo etario:**

**El tratamiento debe estar supervisado por un médico con experiencia en el tratamiento de la hemofilia.**

#### **Posología**

**La dosis y la duración de la terapia de sustitución dependen de la gravedad de la deficiencia de factor VIII, de la localización y el alcance de la hemorragia y del estado clínico del paciente.**

**El número de unidades de factor VIII administradas se expresa en Unidades Internacionales (UI), que se corresponden con el actual estándar concentrado de la OMS para medicamentos con factor VIII. La actividad del factor VIII en plasma se expresa como un porcentaje (en relación con el plasma humano normal) o, preferiblemente, en Unidades Internacionales (en relación con un Estándar Internacional para el factor VIII en plasma).**

**Una Unidad Internacional (UI) de actividad del factor VIII equivale a la cantidad de factor VIII presente en un ml de plasma humano normal.**

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



**La asignación de potencia se determina mediante un ensayo de sustratos cromogénicos.**

**Los niveles plasmáticos de factor VIII se pueden monitorizar mediante un ensayo de sustratos cromogénicos o un ensayo de coagulación de una etapa.**

#### **Tratamiento a demanda**

**El cálculo de la dosis necesaria de factor VIII se basa en el hallazgo empírico de que 1 UI de factor VIII por kg de peso corporal aumenta la actividad plasmática del factor VIII en 2 UI/dl.**

**La dosis requerida se determina usando la fórmula siguiente:**

**Dosis (UI) = peso corporal (kg) x aumento deseado del factor VIII (UI/dl o % del nivel normal) x 0,5 (UI/kg por UI/dl)**

**La dosis que debe administrarse y la frecuencia de administración se establecerán siempre en función de la eficacia clínica observada en cada caso.**

**En el caso de los episodios hemorrágicos siguientes, la actividad del factor VIII no debe ser inferior al nivel de actividad plasmática establecido (en % del nivel normal o UI/dl) durante el período correspondiente. La tabla siguiente puede usarse como guía posológica en episodios hemorrágicos y cirugía:**

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



| Grado de hemorragia/tipo de procedimiento quirúrgico                    | Nivel de factor VIII necesario (%) (UI/dl) | Frecuencia de dosis (horas)/duración del tratamiento (días)                                                                                                                                                                 |
|-------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <u>Hemorragia</u>                                                       |                                            |                                                                                                                                                                                                                             |
| Hemartrosis precoz, hemorragia muscular o hemorragia de la cavidad oral | 20 - 40                                    | Repetir la inyección cada 12 a 24 horas. Al menos 1 día, hasta que el episodio hemorrágico se resuelva como lo indicará la desaparición del dolor o la cicatrización.                                                       |
| Hemartrosis más extensa, hemorragia muscular o hematoma                 | 30 - 60                                    | Repetir la inyección cada 12 a 24 horas durante 3-4 días o más hasta que el dolor y la discapacidad aguda se resuelvan.                                                                                                     |
| Hemorragias potencialmente mortales                                     | 60 - 100                                   | Repetir la inyección cada 8 a 24 horas hasta que desaparezca el riesgo.                                                                                                                                                     |
| <u>Cirugía</u>                                                          |                                            |                                                                                                                                                                                                                             |
| Cirugía menor incluyendo extracciones dentales                          | 30 - 60                                    | Inyectar cada 24 horas, al menos 1 día, hasta la cicatrización de la herida.                                                                                                                                                |
| <u>Cirugía mayor</u>                                                    | 80 - 100 (pre- y posoperatorio)            | Repetir la inyección cada 8 a 24 horas hasta la cicatrización adecuada de la herida, y después continuar el tratamiento durante un mínimo de 7 días más para mantener una actividad del factor VIII del 30% al 60% (UI/dl). |

### Tratamiento profiláctico

La pauta de tratamiento inicial recomendada es de 20 a 50 UI/kg de AFSTYLA administradas 2 o 3 veces a la semana. La pauta se puede ajustar en función de la respuesta del paciente.

### Población pediátrica

La pauta de tratamiento inicial recomendado en niños (de 0 a < 12 años de edad) es de 30 a 50 UI por kg de AFSTYLA administradas 2 o 3 veces a la semana. Puede que en los niños < 12 años se requieran dosis más frecuentes o más altas debido al mayor aclaramiento que se presenta en este grupo de edad.

En los adolescentes con 12 o más años de edad, las dosis recomendadas son las mismas que para los adultos.

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



**Población de edad avanzada**

En los estudios clínicos de AFSTYLA, no se incluyeron sujetos mayores de 65 años.

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

**Norma farmacológica: 17.5.0.0.N10**

**Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar:**

**Inserto Basado en Company Core Data Sheet (CCDS) versión 10, de marzo 25 de 2019, allegado mediante radicado No. 20211058504**

**Información para prescribir Basado en Company Core Data Sheet (CCDS) versión 10, de marzo 25 de 2019, allegado mediante radicado No. 20211058504**

**Instructivo de uso Basado en Company Core Data Sheet (CCDS) versión 10, de marzo 25 de 2019, allegado mediante radicado No. 20211058504**

**Finalmente, se recomienda aprobar PGR local version 1.2 (basada en el EU RMP VERSION 5.0) del producto AFSTYLA, Se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.**

**Los reportes e informes de Farmacovigilancia deben presentarse a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos – Grupo Farmacovigilancia, con la periodicidad establecida en la Resolución N° 2004009455 del 28 de mayo de 2004.**

**3.2.5. AFSTYLA® 1000UI**

Expediente : 20199987  
Radicado : 20211060458 / 20221096249 / 20221132910  
Fecha : 5/07/2022  
Interesado : Csl Behring GMBH

**Composición:**

Cada vial contiene nominalmente 1.000 UI de factor VIII de coagulación recombinante de cadena única (rVIII de cadena única, DCI = Ionoctocog alfa). Después de la reconstitución con 2,5 ml de agua para preparaciones inyectables, la solución contiene 400 UI/ml de rVIII de cadena única.

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Forma farmacéutica: Polvo para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Tratamiento y profilaxis de las hemorragias en pacientes con hemofilia A (deficiencia congénita del factor VIII).

AFSTYLA se puede utilizar en todos los grupos de edad.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Reacción alérgica conocida a las proteínas de hámster.

Precauciones y advertencias:

Trazabilidad

Con el fin de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del producto administrado deben registrarse claramente.

Hipersensibilidad

Es posible que se presenten reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico con AFSTYLA. El medicamento contiene restos de proteínas de hámster. Si aparecen síntomas de hipersensibilidad, se debe aconsejar a los pacientes que interrumpen inmediatamente el uso del medicamento y que contacten con su médico. Se debe informar a los pacientes de los primeros signos de reacciones de hipersensibilidad como ronchas, urticaria generalizada, opresión torácica, sibilancias, hipotensión y anafilaxia.

En el caso de los pacientes con reacciones de hipersensibilidad previas, se puede considerar administrar premedicación adecuada.

En caso de choque, se debe implementar el tratamiento médico convencional para el choque.

Inhibidores

La formación de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) frente al factor VIII es una complicación conocida en el tratamiento de individuos con hemofilia A. Estos inhibidores son habitualmente inmunoglobulinas IgGs dirigidas contra la actividad procoagulante del factor VIII, que se cuantifican en unidades Bethesda (UB) por ml de plasma usando el ensayo modificado. El riesgo de desarrollar inhibidores se relaciona con la gravedad de la enfermedad, así como la exposición al factor VIII. Este riesgo es mayor durante los

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



primeros 50 días de exposición pero continúa durante toda la vida, aunque el riesgo es poco común.

La relevancia clínica del desarrollo de inhibidores dependerá del título de inhibidores, a saber: un título bajo de inhibidores entraña un menor riesgo de obtener una respuesta clínica insuficiente que un título alto.

En general, en todos los pacientes tratados con productos de factor VIII de la coagulación se debe monitorizar cuidadosamente la aparición de inhibidores mediante la realización de observaciones clínicas y de las pruebas de laboratorio apropiadas. Si no se obtienen los niveles de actividad de factor VIII en plasma esperados, o si no se controla la hemorragia con una dosis adecuada, se debe realizar una prueba de detección de inhibidor de factor VIII. En pacientes con niveles altos de inhibidor, la terapia de factor VIII puede no ser efectiva y se deben considerar otras opciones terapéuticas.

El tratamiento de tales pacientes debe estar dirigido por médicos con experiencia en el tratamiento de la hemofilia y los inhibidores del factor VIII.

#### Pruebas analíticas de control

Si se utiliza un ensayo de coagulación de una etapa, se multiplica el resultado por un factor de conversión de 2 para determinar el nivel de actividad del factor VIII del paciente.

#### Acontecimientos cardiovasculares

En los pacientes con factores de riesgo cardiovascular previos, la terapia de sustitución con factor VIII puede aumentar el riesgo cardiovascular.

#### Complicaciones relacionadas con el catéter

Si se necesita un dispositivo de acceso venoso central (DAVC), se debe tener en cuenta el riesgo de complicaciones relacionadas con el DAVC, como infecciones locales, bacteriemia y trombosis en el lugar de inserción del catéter.

#### Contenido de sodio

Este medicamento contiene hasta 7 mg (0,3 mmol) de sodio por ml tras la reconstitución lo que debe tenerse en cuenta en pacientes con dietas pobres en sodio.

#### Población pediátrica

Las advertencias y precauciones incluidas se aplican tanto a adultos como a niños.

#### Reacciones adversas:

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



## Resumen del perfil de seguridad

En raras ocasiones, se han observado reacciones alérgicas o de hipersensibilidad (como angioedema, quemazón y escozor en la zona de inyección, escalofríos, sofocos, urticaria generalizada, cefalea, ronchas, hipotensión, letargia, náuseas, inquietud, taquicardia, opresión torácica, hormigueo, vómitos y sibilancias) con el uso de productos de factor VIII, que en algunos casos pueden evolucionar hasta anafilaxia grave (incluido choque).

En los pacientes con hemofilia A tratados con factor VIII, incluido AFSTYLA, puede producirse el desarrollo de anticuerpos neutralizantes (inhibidores). Si aparecen dichos inhibidores, este trastorno puede manifestarse con una respuesta clínica insuficiente. En esos casos, se recomienda contactar con un centro especializado en hemofilia.

## Tabla de reacciones adversas

La tabla que se presenta a continuación sigue la clasificación de órganos del sistema MedDRA (nivel de SOC, por sus siglas en inglés y término preferido). Las frecuencias de la tabla siguiente se observaron en estudios clínicos terminados en pacientes tratados previamente con hemofilia A grave.

Las frecuencias se han evaluado por paciente según la convención siguiente: muy frecuente

( $\geq 1/10$ ); frecuente (de  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuente (de  $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); rara (de  $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy rara ( $< 1/10.000$ ); desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Acta No. 04 de 2023 SEMNNMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



| <b>Clasificación de órganos del sistema MedDRA</b>                | <b>Reacción adversa</b>       | <b>Frecuencia</b>                               |
|-------------------------------------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------------------------|
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático                   | Inhibición del factor VIII    | Poco frecuente (PTP)*<br>Muy frecuente (PUPs) * |
| Trastornos del sistema inmunitario                                | Hipersensibilidad             | Frecuente                                       |
| Trastornos del sistema nervioso                                   | Mareo                         | Frecuente                                       |
|                                                                   | Parestesia                    | Frecuente                                       |
| Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo                      | Erupción cutánea              | Frecuente                                       |
|                                                                   | Eritema                       | Poco frecuente                                  |
|                                                                   | Prurito                       | Poco frecuente                                  |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | Fiebre                        | Frecuente                                       |
|                                                                   | Dolor en la zona de inyección | Poco frecuente                                  |
|                                                                   | Escalofríos                   | Poco frecuente                                  |
|                                                                   | Sensación de calor            | Poco frecuente                                  |

\* La frecuencia se basa en estudios con todos los productos de FVIII que incluyeron a pacientes con hemofilia A grave. PTP = pacientes tratados previamente, PUPs = pacientes no tratados previamente.

#### Población pediátrica

No se han observado diferencias específicas debidas a la edad en las reacciones adversas entre los sujetos pediátricos y los sujetos adultos.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

#### Interacciones:

No se ha notificado ninguna interacción entre los productos con factor VIII de coagulación humano y otros medicamentos.

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento debe estar supervisado por un médico con experiencia en el tratamiento de la hemofilia.

Posología

La dosis y la duración de la terapia de sustitución dependen de la gravedad de la deficiencia de factor VIII, de la localización y el alcance de la hemorragia y del estado clínico del paciente.

El número de unidades de factor VIII administradas se expresa en Unidades Internacionales (UI), que se corresponden con el actual estándar concentrado de la OMS para medicamentos con factor VIII. La actividad del factor VIII en plasma se expresa como un porcentaje (en relación con el plasma humano normal) o, preferiblemente, en Unidades Internacionales (en relación con un Estándar Internacional para el factor VIII en plasma). Una Unidad Internacional (UI) de actividad del factor VIII equivale a la cantidad de factor VIII presente en un ml de plasma humano normal.

La asignación de potencia se determina mediante un ensayo de sustratos cromogénicos. Los niveles plasmáticos de factor VIII se pueden monitorizar mediante un ensayo de sustratos cromogénicos o un ensayo de coagulación de una etapa.

Tratamiento a demanda

El cálculo de la dosis necesaria de factor VIII se basa en el hallazgo empírico de que 1 UI de factor VIII por kg de peso corporal aumenta la actividad plasmática del factor VIII en 2 UI/dl.

La dosis requerida se determina usando la fórmula siguiente:

$$\text{Dosis (UI)} = \text{peso corporal (kg)} \times \text{aumento deseado del factor VIII (UI/dl o \% del nivel normal)} \times 0,5 \text{ (UI/kg por UI/dl)}$$

La dosis que debe administrarse y la frecuencia de administración se establecerán siempre en función de la eficacia clínica observada en cada caso.

En el caso de los episodios hemorrágicos siguientes, la actividad del factor VIII no debe ser inferior al nivel de actividad plasmática establecido (en % del nivel normal o UI/dl) durante el período correspondiente. La tabla siguiente puede usarse como guía posológica en episodios hemorrágicos y cirugía:

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



| Grado de hemorragia/tipo de procedimiento quirúrgico                    | Nivel de factor VIII necesario (%) (UI/dl) | Frecuencia de dosis (horas)/duración del tratamiento (días)                                                                                                                                                                 |
|-------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <u>Hemorragia</u>                                                       |                                            |                                                                                                                                                                                                                             |
| Hemartrosis precoz, hemorragia muscular o hemorragia de la cavidad oral | 20 - 40                                    | Repetir la inyección cada 12 a 24 horas. Al menos 1 día, hasta que el episodio hemorrágico se resuelva como lo indicará la desaparición del dolor o la cicatrización.                                                       |
| Hemartrosis más extensa, hemorragia muscular o hematoma                 | 30 - 60                                    | Repetir la inyección cada 12 a 24 horas durante 3-4 días o más hasta que el dolor y la discapacidad aguda se resuelvan.                                                                                                     |
| Hemorragias potencialmente mortales                                     | 60 - 100                                   | Repetir la inyección cada 8 a 24 horas hasta que desaparezca el riesgo.                                                                                                                                                     |
| <u>Cirugía</u>                                                          |                                            |                                                                                                                                                                                                                             |
| Cirugía menor incluyendo extracciones dentales                          | 30 - 60                                    | Inyectar cada 24 horas, al menos 1 día, hasta la cicatrización de la herida.                                                                                                                                                |
| <u>Cirugía mayor</u>                                                    | 80 - 100 (pre- y posoperatorio)            | Repetir la inyección cada 8 a 24 horas hasta la cicatrización adecuada de la herida, y después continuar el tratamiento durante un mínimo de 7 días más para mantener una actividad del factor VIII del 30% al 60% (UI/dl). |

### Tratamiento profiláctico

La pauta de tratamiento inicial recomendada es de 20 a 50 UI/kg de AFSTYLA administradas 2 o 3 veces a la semana. La pauta se puede ajustar en función de la respuesta del paciente.

### Población pediátrica

La pauta de tratamiento inicial recomendado en niños (de 0 a < 12 años de edad) es de 30 a 50 UI por kg de AFSTYLA administradas 2 o 3 veces a la semana. Puede que en los niños < 12 años se requieran dosis más frecuentes o más altas debido al mayor aclaramiento que se presenta en este grupo de edad.

En los adolescentes con 12 o más años de edad, las dosis recomendadas son las mismas que para los adultos.

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Población de edad avanzada

En los estudios clínicos de AFSTYLA, no se incluyeron sujetos 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. 2022001322 emitido mediante Acta No. 12 de 2021 numeral 3.2.6 con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia

- Evaluación farmacológica
- Inserto Basado en Company Core Data Sheet (CCDS) versión 10, de marzo 25 de 2019, allegado mediante radicado No. 20211060458
- Información para prescribir Basado en Company Core Data Sheet (CCDS) versión 10, de marzo 25 de 2019, allegado mediante radicado No. 20211060458
- Declaración sucinta Basado en Company Core Data Sheet (CCDS) versión 10, de marzo 25 de 2019, allegado mediante radicado No. 20211060458
- Instructivo de uso Basado en Company Core Data Sheet (CCDS) versión 10, de marzo 25 de 2019, allegado mediante radicado No. 20211060458

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Auto No. 2022001322 emitido mediante Acta No. 12 de 2021 numeral 3.2.6., lo cual se especificará en el acto administrativo, 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 nominalmente 1.000 UI de factor VIII de coagulación recombinante de cadena única (rVIII de cadena única, DCI = Ionoctocog alfa). Después de la reconstitución con 2,5 ml de agua para preparaciones inyectables, la solución contiene 400 UI/ml de rVIII de cadena única.

**Forma farmacéutica:** Polvo para reconstituir a solución inyectable

**Indicaciones:**

**Tratamiento y profilaxis de las hemorragias en pacientes con hemofilia A (deficiencia congénita del factor VIII).**

**AFSTYLA se puede utilizar en todos los grupos de edad.**

**Contraindicaciones:**

Acta No. 04 de 2023 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.  
Reacción alérgica conocida a las proteínas de hámster.**

**Precauciones y advertencias:**

**Trazabilidad**

**Con el fin de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del producto administrado deben registrarse claramente.**

**Hipersensibilidad**

**Es posible que se presenten reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico con AFSTYLA. El medicamento contiene restos de proteínas de hámster. Si aparecen síntomas de hipersensibilidad, se debe aconsejar a los pacientes que interrumpan inmediatamente el uso del medicamento y que contacten con su médico. Se debe informar a los pacientes de los primeros signos de reacciones de hipersensibilidad como ronchas, urticaria generalizada, opresión torácica, sibilancias, hipotensión y anafilaxia.**

**En el caso de los pacientes con reacciones de hipersensibilidad previas, se puede considerar administrar premedicación adecuada.**

**En caso de choque, se debe implementar el tratamiento médico convencional para el choque.**

**Inhibidores**

**La formación de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) frente al factor VIII es una complicación conocida en el tratamiento de individuos con hemofilia A. Estos inhibidores son habitualmente inmunoglobulinas IgGs dirigidas contra la actividad procoagulante del factor VIII, que se cuantifican en unidades Bethesda (UB) por ml de plasma usando el ensayo modificado. El riesgo de desarrollar inhibidores se relaciona con la gravedad de la enfermedad, así como la exposición al factor VIII. Este riesgo es mayor durante los primeros 50 días de exposición pero continúa durante toda la vida, aunque el riesgo es poco común.**

**La relevancia clínica del desarrollo de inhibidores dependerá del título de inhibidores, a saber: un título bajo de inhibidores entraña un menor riesgo de obtener una respuesta clínica insuficiente que un título alto.**

**En general, en todos los pacientes tratados con productos de factor VIII de la coagulación se debe monitorizar cuidadosamente la aparición de inhibidores mediante la realización de observaciones clínicas y de las pruebas de laboratorio**

Acta No. 04 de 2023 SEMNNMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



apropiadas. Si no se obtienen los niveles de actividad de factor VIII en plasma esperados, o si no se controla la hemorragia con una dosis adecuada, se debe realizar una prueba de detección de inhibidor de factor VIII. En pacientes con niveles altos de inhibidor, la terapia de factor VIII puede no ser efectiva y se deben considerar otras opciones terapéuticas.

El tratamiento de tales pacientes debe estar dirigido por médicos con experiencia en el tratamiento de la hemofilia y los inhibidores del factor VIII.

#### **Pruebas analíticas de control**

Si se utiliza un ensayo de coagulación de una etapa, se multiplica el resultado por un factor de conversión de 2 para determinar el nivel de actividad del factor VIII del paciente.

#### **Acontecimientos cardiovasculares**

En los pacientes con factores de riesgo cardiovascular previos, la terapia de sustitución con factor VIII puede aumentar el riesgo cardiovascular.

#### **Complicaciones relacionadas con el catéter**

Si se necesita un dispositivo de acceso venoso central (DAVC), se debe tener en cuenta el riesgo de complicaciones relacionadas con el DAVC, como infecciones locales, bacteriemia y trombosis en el lugar de inserción del catéter.

#### **Contenido de sodio**

Este medicamento contiene hasta 7 mg (0,3 mmol) de sodio por ml tras la reconstitución lo que debe tenerse en cuenta en pacientes con dietas pobres en sodio.

#### **Población pediátrica**

Las advertencias y precauciones incluidas se aplican tanto a adultos como a niños.

#### **Reacciones adversas:**

#### **Resumen del perfil de seguridad**

En raras ocasiones, se han observado reacciones alérgicas o de hipersensibilidad (como angioedema, quemazón y escozor en la zona de inyección, escalofríos, sofocos, urticaria generalizada, cefalea, ronchas, hipotensión, letargia, náuseas, inquietud, taquicardia, opresión torácica, hormigueo, vómitos y sibilancias) con el

Acta No. 04 de 2023 SEMNNMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



uso de productos de factor VIII, que en algunos casos pueden evolucionar hasta anafilaxia grave (incluido choque).

En los pacientes con hemofilia A tratados con factor VIII, incluido AFSTYLA, puede producirse el desarrollo de anticuerpos neutralizantes (inhibidores). Si aparecen dichos inhibidores, este trastorno puede manifestarse con una respuesta clínica insuficiente. En esos casos, se recomienda contactar con un centro especializado en hemofilia.

#### **Tabla de reacciones adversas**

La tabla que se presenta a continuación sigue la clasificación de órganos del sistema MedDRA (nivel de SOC, por sus siglas en inglés y término preferido). Las frecuencias de la tabla siguiente se observaron en estudios clínicos terminados en pacientes tratados previamente con hemofilia A grave.

Las frecuencias se han evaluado por paciente según la convención siguiente: muy frecuente ( $\geq 1/10$ ); frecuente (de  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuente (de  $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); rara (de  $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy rara ( $< 1/10.000$ ); desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



| <b>Clasificación de órganos del sistema MedDRA</b>                | <b>Reacción adversa</b>       | <b>Frecuencia</b>                               |
|-------------------------------------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------------------------|
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático                   | Inhibición del factor VIII    | Poco frecuente (PTP)*<br>Muy frecuente (PUPs) * |
| Trastornos del sistema inmunitario                                | Hipersensibilidad             | Frecuente                                       |
| Trastornos del sistema nervioso                                   | Mareo                         | Frecuente                                       |
|                                                                   | Parestesia                    | Frecuente                                       |
| Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo                      | Erupción cutánea              | Frecuente                                       |
|                                                                   | Eritema                       | Poco frecuente                                  |
|                                                                   | Prurito                       | Poco frecuente                                  |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | Fiebre                        | Frecuente                                       |
|                                                                   | Dolor en la zona de inyección | Poco frecuente                                  |
|                                                                   | Escalofríos                   | Poco frecuente                                  |
|                                                                   | Sensación de calor            | Poco frecuente                                  |

\* La frecuencia se basa en estudios con todos los productos de FVIII que incluyeron a pacientes con hemofilia A grave. PTP = pacientes tratados previamente, PUPs = pacientes no tratados previamente.

#### **Población pediátrica**

No se han observado diferencias específicas debidas a la edad en las reacciones adversas entre los sujetos pediátricos y los sujetos adultos.

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

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

#### **Interacciones:**

No se ha notificado ninguna interacción entre los productos con factor VIII de coagulación

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



humano y otros medicamentos.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento debe estar supervisado por un médico con experiencia en el tratamiento de la hemofilia.

Posología

La dosis y la duración de la terapia de sustitución dependen de la gravedad de la deficiencia de factor VIII, de la localización y el alcance de la hemorragia y del estado clínico del paciente.

El número de unidades de factor VIII administradas se expresa en Unidades Internacionales (UI), que se corresponden con el actual estándar concentrado de la OMS para medicamentos con factor VIII. La actividad del factor VIII en plasma se expresa como un porcentaje (en relación con el plasma humano normal) o, preferiblemente, en Unidades Internacionales (en relación con un Estándar Internacional para el factor VIII en plasma).

Una Unidad Internacional (UI) de actividad del factor VIII equivale a la cantidad de factor VIII presente en un ml de plasma humano normal.

La asignación de potencia se determina mediante un ensayo de sustratos cromogénicos.

Los niveles plasmáticos de factor VIII se pueden monitorizar mediante un ensayo de sustratos cromogénicos o un ensayo de coagulación de una etapa.

Tratamiento a demanda

El cálculo de la dosis necesaria de factor VIII se basa en el hallazgo empírico de que 1 UI de factor VIII por kg de peso corporal aumenta la actividad plasmática del factor VIII en 2 UI/dl.

La dosis requerida se determina usando la fórmula siguiente:

**Dosis (UI) = peso corporal (kg) x aumento deseado del factor VIII (UI/dl o % del nivel normal) x 0,5 (UI/kg por UI/dl)**

La dosis que debe administrarse y la frecuencia de administración se establecerán siempre en función de la eficacia clínica observada en cada caso.

En el caso de los episodios hemorrágicos siguientes, la actividad del factor VIII no debe ser inferior al nivel de actividad plasmática establecido (en % del nivel normal

Acta No. 04 de 2023 SEMNNMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



o UI/dl) durante el período correspondiente. La tabla siguiente puede usarse como guía posológica en episodios hemorrágicos y cirugía:

| Grado de hemorragia/tipo de procedimiento quirúrgico                    | Nivel de factor VIII necesario (%) (UI/dl) | Frecuencia de dosis (horas)/duración del tratamiento (días)                                                                                                                                                                 |
|-------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <u>Hemorragia</u>                                                       |                                            |                                                                                                                                                                                                                             |
| Hemartrosis precoz, hemorragia muscular o hemorragia de la cavidad oral | 20 - 40                                    | Repetir la inyección cada 12 a 24 horas. Al menos 1 día, hasta que el episodio hemorrágico se resuelva como lo indicará la desaparición del dolor o la cicatrización.                                                       |
| Hemartrosis más extensa, hemorragia muscular o hematoma                 | 30 - 60                                    | Repetir la inyección cada 12 a 24 horas durante 3-4 días o más hasta que el dolor y la discapacidad aguda se resuelvan.                                                                                                     |
| Hemorragias potencialmente mortales                                     | 60 - 100                                   | Repetir la inyección cada 8 a 24 horas hasta que desaparezca el riesgo.                                                                                                                                                     |
| <u>Cirugía</u>                                                          |                                            |                                                                                                                                                                                                                             |
| Cirugía menor incluyendo extracciones dentales                          | 30 - 60                                    | Injectar cada 24 horas, al menos 1 día, hasta la cicatrización de la herida.                                                                                                                                                |
| <u>Cirugía mayor</u>                                                    | 80 - 100 (pre- y posoperatorio)            | Repetir la inyección cada 8 a 24 horas hasta la cicatrización adecuada de la herida, y después continuar el tratamiento durante un mínimo de 7 días más para mantener una actividad del factor VIII del 30% al 60% (UI/dl). |

### Tratamiento profiláctico

La pauta de tratamiento inicial recomendada es de 20 a 50 UI/kg de AFSTYLA administradas 2 o 3 veces a la semana. La pauta se puede ajustar en función de la respuesta del paciente.

### Población pediátrica

La pauta de tratamiento inicial recomendado en niños (de 0 a < 12 años de edad) es de 30 a 50 UI por kg de AFSTYLA administradas 2 o 3 veces a la semana. Puede que en los niños < 12 años se requieran dosis más frecuentes o más altas debido al mayor aclaramiento que se presenta en este grupo de edad.

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



**En los adolescentes con 12 o más años de edad, las dosis recomendadas son las mismas que para los adultos.**

**Población de edad avanzada**

**En los estudios clínicos de AFSTYLA, no se incluyeron sujetos mayores de 65 años.**

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

**Norma farmacológica: 17.5.0.0.N10**

**Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar:**

**Inserto Basado en Company Core Data Sheet (CCDS) versión 10, de marzo 25 de 2019, allegado mediante radicado No. 20211060458**

**Información para prescribir Basado en Company Core Data Sheet (CCDS) versión 10, de marzo 25 de 2019, allegado mediante radicado No. 20211060458**

**Instructivo de uso Basado en Company Core Data Sheet (CCDS) versión 10, de marzo 25 de 2019, allegado mediante radicado No. 20211060458**

**Finalmente, se recomienda aprobar PGR local version 1.2 (basada en el EU RMP VERSION 5.0) del producto AFSTYLA, Se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.**

**Los reportes e informes de Farmacovigilancia deben presentarse a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos – Grupo Farmacovigilancia, con la periodicidad establecida en la Resolución N° 2004009455 del 28 de mayo de 2004.**

### **3.2.6. ZUTRAB®**

Expediente : 20233224  
Radicado : 20221148263  
Fecha : 19/07/2022  
Interesado : Laboratorios Richmond Colombia S.A.S.

Composición:  
Cada ml contiene 25 mg de Bevacizumab

Forma farmacéutica: concentrado para solución para infusión

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



**Indicaciones:**

Indicado para el tratamiento de Carcinoma colorrectal metastásico (CCRm), Cáncer de pulmón no microcítico (CPNM), Cáncer renal avanzado y/o metastásico (CRm), Glioblastoma (Grado IV según la OMS), Cáncer de ovario epitelial, trompa de Falopio o peritoneal primario y Cáncer cervicouterino

**Contraindicaciones:**

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de sus excipientes. Hipersensibilidad a los productos derivados de células de ovario de hámster chino (CHO), o a otros anticuerpos recombinantes humanos o humanizados. Embarazo

**Precauciones y advertencias:**

A fin de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre comercial y el número de lote del producto deben estar claramente registrados (o mencionados) en la historia clínica del paciente. Los pacientes que reciben bevacizumab, dependiendo su estado general y los tratamientos previos tienen riesgo de: perforaciones y fístulas gastrointestinales, así como de otras fístulas internas o vaginales, complicaciones de cicatrización, hipertensión, síndrome de encefalopatía posterior reversible, proteinuria, tromboembolismo arterial y venoso, hemorragia, hemoptisis, insuficiencia cardíaca congestiva, neutropenia e infecciones, osteonecrosis del maxilar, así como hipersensibilidad y reacciones a la infusión. En el prospecto se dan detalles de la población de riesgo en cada caso y las recomendaciones correspondientes.

Uso en embarazo y lactancia: Está contraindicado el uso de bevacizumab durante el embarazo y lactancia. Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con bevacizumab (y hasta 6 meses después del mismo). No existen ensayos clínicos con datos sobre el tratamiento con bevacizumab en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad reproductiva, incluyendo malformaciones, es lógico suponer que el bevacizumab pueda atravesar la placenta

e inhibir la angiogénesis en el feto. Se desconoce si bevacizumab se excreta en la leche materna. Dado que la IgG materna se excreta en la leche y que bevacizumab puede afectar negativamente al crecimiento y desarrollo del niño, se debe interrumpir la lactancia materna durante la terapia y durante por lo menos los 6 meses posteriores a la administración de la última dosis de bevacizumab.

**Reacciones adversas:**

Los efectos secundarios más relevantes son: Perforaciones gastrointestinales, hemorragia incluyendo hemorragia pulmonar y hemoptisis (lo que es más frecuente en pacientes con cáncer de pulmón) y tromboembolismo arterial. En el prospecto se incluyen las tablas de eventos adversos con su frecuencia

Acta No. 04 de 2023 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Intoxicación, síntomas, tratamiento de urgencia y antídotos: La dosis más alta ensayada en seres humanos (20 mg/kg de peso corporal, por vía intravenosa, cada 2 semanas) se asoció con migraña grave en varios pacientes.

#### Interacciones:

No se han observado interacciones farmacocinéticas clínicamente relevantes en la farmacocinética de bevacizumab con la administración concomitante de quimioterapia según los resultados del análisis de farmacocinética poblacional.

No se observaron interacciones clínicamente relevantes de bevacizumab en la farmacocinética de la administración concomitante de interferón alfa 2-a, erlotinib (y su metabolito activo OSI-429), o quimioterapia con irinotecán (y su metabolito activo SN38), capecitabina, oxaliplatino (que se determinó midiendo los niveles de platino libre y total), y cisplatino. No se pudieron extraer conclusiones del efecto de bevacizumab en la farmacocinética de gemcitabina.

En dos ensayos clínicos de carcinoma de células renales metastásico, se notificó anemia hemolítica microangiopática (MAHA) en 7 de 19 pacientes tratados con la combinación de bevacizumab (10 mg/kg cada dos semanas) y maleato de sunitinib (50 mg diarios). Además, en algunos pacientes se observó hipertensión (incluyendo crisis hipertensiva), creatinina elevada y síntomas neurológicos. Todos estos acontecimientos fueron reversibles después del retiro de bevacizumab y maleato de sunitinib.

Vía de administración: intravenosa

#### Dosificación y Grupo etario:

##### Carcinoma colorrectal metastásico (CCRM)

La dosis recomendada de ZUTRAB® es de 5 mg/kg o 10 mg/kg de peso corporal administrada como infusión intravenosa una vez cada 2 semanas o de 7,5 mg/kg o 15 mg/kg de peso corporal administrados una vez cada 3 semanas.

Se recomienda continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta toxicidad inaceptable.

##### Cáncer de pulmón no microcítico (CPNM)

Primera línea de tratamiento para CPNM no escamoso en combinación con quimioterapia basada en platino

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

La dosis recomendada de ZUTRAB® es de 7,5 mg/kg o 15 mg/kg de peso corporal administrada como infusión intravenosa una vez cada 3 semanas.

Acta No. 04 de 2023 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En los pacientes con CPNM se ha demostrado el beneficio clínico con las dosis tanto de 7,5 mg/kg como de 15 mg/kg

Se recomienda continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta toxicidad inaceptable.

Primera línea de tratamiento para CPNM no escamoso con mutaciones activadoras en EGFR en combinación con erlotinib.

Se debe llevar a cabo el test de la mutación de EGFR antes de iniciar el tratamiento con la combinación de ZUTRAB® y erlotinib. Cuando se evalúa el estado de mutación del EGFR de un paciente, es importante elegir una metodología adecuadamente validada y confiable para evitar la obtención de falsos negativos o falsos positivos

**Cáncer renal avanzado y/o metastásico (CRm)**

La dosis recomendada de ZUTRAB® es de 1º mg/kg de peso corporal administrada como infusión intravenosa una vez cada 2 semanas.

Se recomienda continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta toxicidad inaceptable.

La dosis recomendada de ZUTRAB® cuando se utiliza en combinación con erlotinib es de 15 mg/kg de peso corporal administrada como infusión intravenosa una vez cada 3 semanas.

Se recomienda continuar el tratamiento con ZUTRAB® en combinación con erlotinib hasta progresión de la enfermedad.

Para la Posología y formas de administración de erlotinib, consultar el Prospecto Información para Profesionales del producto.

**Glioblastoma (Grado IV según la OMS)**

La dosis recomendada de ZUTRAB® es de 1º mg/kg de peso corporal cada 2 semanas como infusión intravenosa. Los datos existentes no avalan la dosis de 15 mg/kg cada 3 semanas.

Se recomienda continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta toxicidad inaceptable.

**Cáncer de ovario epitelial, trompa de Falopio o peritoneal primario**

**Tratamiento de primera línea**

ZUTRAB® se administra en combinación con carboplatino y paclitaxel durante 6 ciclos de tratamiento, seguido de un uso continuado de bevacizumab en monoterapia hasta la progresión de la enfermedad o hasta un máximo de 15 meses o toxicidad inaceptable, lo que ocurra primero.

La dosis recomendada de ZUTRAB® es de 15 mg/kg de peso corporal una vez cada 3 semanas como infusión intravenosa.

**Cáncer cervicouterino**

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



ZUTRA B® se administra en combinación con uno de los siguientes regímenes quimioterápicos : paclitaxel y cisplatino o carboplatino , o paclitaxel y topotecán. La dosis recomendada de ZUTRAB® es de 15 mg/kg de peso corporal administrada como infusión intravenosa una vez cada 3 semanas. Se recomienda continuar con el tratamiento hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

#### Poblaciones especiales

##### Empleo en pediatría

No se ha establecido la seguridad de bevacizumab en niños y adolescentes menores de 18 años. ZUTRAB® no está aprobado para su uso en pacientes menores de 18 años. Existen publicaciones, en las que se han observado casos de osteonecrosis no mandibular en pacientes menores de 18 años tratados con bevacizumab

##### Empleo en anciano

No es necesario un ajuste de la dosis en pacientes ancianos.

En los ensayos clínicos aleatorizados, la edad mayor de 65 años estaba asociada con un aumento del riesgo de reacciones tromboembólicas arteriales, incluyendo accidentes cerebrovasculares, ataques isquémicos transitorios e infartos de miocardio. Otras reacciones durante el tratamiento con bevacizumab que se observaron con una mayor frecuencia en pacientes mayores de 65 años fueron leucopenia y trombocitopenia de Grados 3 – 4 (NCI-CTCAE v. 3); y neutropenia, diarrea, náuseas, cefalea y fatiga de todos los Grados en comparación con los menores de 65 años.

En un ensayo clínico en pacientes con cáncer colorrectal metastásico, no se observó un aumento de la incidencia de otras reacciones -como perforación gastrointestinal, complicaciones de la cicatrización de las heridas, insuficiencia cardíaca congestiva y hemorragia- en pacientes ancianos (>65 años) tratados con bevacizumab, en comparación con los pacientes :565 años tratados con bevacizumab

##### Pacientes con insuficiencia renal

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

##### Pacientes con insuficiencia hepática

Insuficiencia hepática: No se han estudiado la seguridad y la eficacia de ZUTRAB® en pacientes con insuficiencia hepática

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.

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 20221148263

**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 el interesado solicita evaluación farmacológica para Zutrab® cuyo principio activo es bevacizumab, para lo cual presenta una información desorganizada y confusa en algunos aspectos lo que dificulta la evaluación de la misma. Como soporte realizó ejercicio de comparabilidad, sin que sea claro que todas las comparaciones fueron realizadas con respecto al producto de referencia.

Como soporte clínico presenta el estudio comparativo para evaluar la eficacia, seguridad, inmunogenicidad y farmacocinética de bevacizumab (Producto test, Cizumab® de Hetero) y producto de referencia (Avastin® de Roche) en combinación con quimioterapia en pacientes con cáncer colorrectal metastásico (Protocolo No: HCR/III/BMAB/10/2013; Clinical Trials Registry - India (CTRI) N°: CTRI/2015/05/005757), el cual incluyó 137 pacientes, asignados aleatoriamente a los tratamientos de estudio en proporción 2:1, donde se encontró una tasa de control de enfermedad en el brazo que recibió el producto prueba (bevacizumab Cizumab® de Hetero) de 100%, 96.97%, 98.04% y 89.80% versus 97.30%, 94.12%, 85.19% y 70.37% en el brazo que recibió el producto de referencia (bevacizumab Avastin® de Roche) en las semanas 6, 12, 18 y 24 respectivamente. No se observaron diferencias importantes en relación con el perfil de efectos adversos ni de inmunogenicidad. Los parámetros farmacocinéticos de Hetero-Bevacizumab y Roche-Bevacizumab fueron similares.

La Sala recomienda requerir al interesado para que presente la información organizada acorde con los lineamientos establecidos.

La Sala recuerda al interesado que las indicaciones solicitadas, la información farmacológica propuesta y documentos relacionados como información para prescribir e inserto deben coincidir con las actualmente aprobadas en Colombia para el producto de referencia Avastin® de Roche.

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

Finalmente, Una vez revisada la versión 1.0 del PGR para el producto Zutrab, se solicita:

**1. Allegar propuesta de farmacovigilancia adicional**

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



2. Se le indica al interesado que la estructura para la elaboración de Informes Periódicos de Seguridad (PSUR/PBRER) es la descrita en el formato ICH E2C(R2). De la misma forma se sugiere consultar la estructura descrita para la elaboración de PGR en la Resolución 213 de 2022.

### 3.3. OTRAS FARMACOLÓGICAS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

#### 3.3.3. NUEVA CONCENTRACIÓN

##### 3.3.3.1. WEGOVY® 0,25 MG/DOSIS (0.68 MG/ML)

Expediente : 20230677  
Radicado : 20221122158  
Fecha : 21/06/2022  
Interesado : Novo Nordisk Colombia S.A.S.

Composición: Un ml de solución contiene 0,68 mg de semaglutida.

Forma farmacéutica: Solución para inyección

Indicaciones:

Wegovy® está indicado como complemento de una dieta baja en calorías y un incremento de la actividad física para el control crónico del peso; incluyendo la pérdida y el mantenimiento del peso, en adultos con un índice de masa corporal (IMC) inicial de

- $\geq 30 \text{ kg/m}^2$  (obesidad), o
- $\geq 27 \text{ kg/m}^2$  a  $< 30 \text{ kg/m}^2$  (sobrepeso) en presencia de al menos una comorbilidad  $\geq$  relacionada con el peso.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes indicados en la sección

Precauciones y advertencias:

Efectos gastrointestinales

El uso de agonistas del receptor del GLP-1 puede asociarse a reacciones adversas gastrointestinales que pueden causar deshidratación, lo que en casos raros puede provocar un deterioro de la función renal. Se debe advertir a los pacientes sobre el posible

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



riesgo de deshidratación relacionado con los efectos adversos gastrointestinales y tomar precauciones para evitar la disminución de fluidos.

#### Pancreatitis aguda

Se ha observado pancreatitis aguda con el uso de agonistas del receptor de GLP-1. Se debe informar a los pacientes de los síntomas característicos de la pancreatitis aguda. Si se sospecha de una pancreatitis, se debe interrumpir la administración de Wegovy®; si se confirma, no se debe reiniciar la administración Wegovy®. Se debe tener precaución en pacientes con antecedentes de pancreatitis.

En ausencia de otros signos y síntomas de pancreatitis aguda, las elevaciones en las enzimas pancreáticas por sí solas no son predictivas de pancreatitis aguda.

#### Poblaciones no estudiadas

No hay experiencia en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva clase IV según la Asociación del Corazón de Nueva York (NYHA). Existe escasa experiencia en pacientes de 75 años o más.

#### Efectos sobre la capacidad para conducir y usar maquinaria

Wegovy® no influye o se presenta de modo insignificante sobre la capacidad para conducir vehículos u operar maquinaria. Sin embargo, se pueden presentar mareos principalmente durante el período de aumento gradual de la dosis. Si se sufren mareos, se debe conducir u operar maquinaria con precaución.

#### Pacientes con diabetes tipo 2

Wegovy® no debe utilizarse como sustituto de la insulina en pacientes con diabetes.

#### Hipoglucemia en pacientes con sobrepeso u obesidad con diabetes tipo 2

Se sabe que la insulina y la sulfonilurea causan hipoglucemia. Es posible que los pacientes tratados con Wegovy® en combinación con una sulfonilurea o con insulina tengan un mayor riesgo de hipoglucemia. El riesgo de hipoglucemia puede reducirse disminuyendo la dosis de la sulfonilurea o de la insulina al iniciar el tratamiento con los agonistas del receptor del GLP-1.

No se ha evaluado la adición de Wegovy® en pacientes tratados con insulina.

#### Retinopatía diabética en pacientes con sobrepeso u obesidad y diabetes tipo 2

La mejoría rápida del control glucémico se ha asociado con un empeoramiento temporal de la retinopatía diabética. El control glucémico a largo plazo disminuye el riesgo de retinopatía diabética. Se debe controlar a los pacientes con antecedentes de retinopatía diabética para detectar el empeoramiento y se los debe tratar de acuerdo con las guías clínicas locales.

Efecto sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar máquinas en pacientes con sobrepeso u obesidad y diabetes tipo 2

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Cuando se usa Wegovy® en combinación con sulfonilureas o insulina, se debe recomendar a los pacientes que tomen precauciones para evitar la hipoglucemia mientras conducen vehículos u operan máquinas

#### Reacciones Adversas:

##### Resumen del perfil de seguridad

En 4 estudios de fase 3a, 2.650 pacientes fueron expuestos a Wegovy®. La duración de los estudios fue de 68 semanas. De forma similar a otros agonistas del receptor del GLP-1, las reacciones adversas notificadas con más frecuencia fueron trastornos gastrointestinales, incluyendo náuseas, diarrea, estreñimiento y vómitos.

##### Tabla de reacciones adversas

La tabla 2 enumera las reacciones adversas identificadas en los estudios clínicos de fase 3a. Las frecuencias se basan en un conjunto de estudios de fase 3a.

Las reacciones adversas asociadas a Wegovy® se indican por órgano o sistema corporal y frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen como: muy frecuentes ( 1/10); frecuentes ( 1/100 a <1/10); poco frecuentes (  $\geq 1/1.000$  a <1/100); raras ( $\geq 1/10.000$  a <1/1.000); muy raras  $<1/10.000$ ).

Tabla 2 Reacciones adversas de estudios controlados en fase 3a

Acta No. 04 de 2023 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



| <b>Clasificación por órganos y sistemas del MedDRA</b>          | <b>Muy frecuentes</b>                                                                                                                        | <b>Frecuentes</b>                                                                                                                                                                                 | <b>Poco frecuentes</b>                                                  | <b>Raros</b>          |
|-----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Trastornos del sistema inmunitario                              |                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                   |                                                                         | Reacción anafiláctica |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición                    |                                                                                                                                              | Hipoglucemia en pacientes con diabetes tipo 2 <sup>a</sup>                                                                                                                                        |                                                                         |                       |
| Trastornos del sistema nervioso                                 | Dolor de cabeza <sup>b</sup>                                                                                                                 | Mareos <sup>b</sup>                                                                                                                                                                               |                                                                         |                       |
| Trastornos oculares                                             |                                                                                                                                              | Retinopatía diabética en pacientes con diabetes tipo 2 <sup>a</sup>                                                                                                                               |                                                                         |                       |
| Trastornos cardíacos                                            |                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                   | Aumento de la frecuencia cardíaca <sup>a,c</sup>                        |                       |
| Trastornos gastrointestinales                                   | Vómitos <sup>a,b</sup><br>Diarrea <sup>a,b</sup><br>Estreñimiento <sup>a,b</sup><br>Náuseas <sup>a,b</sup><br>Dolor abdominal <sup>b,c</sup> | Gastritis <sup>b,c</sup><br>Enfermedad de reflujo gastroesofágico <sup>b</sup><br>Dispepsia <sup>b</sup><br>Eructos <sup>b</sup><br>Flatulencia <sup>b</sup><br>Distensión abdominal <sup>b</sup> | Pancreatitis aguda <sup>a</sup>                                         |                       |
| Trastornos hepatobiliares                                       |                                                                                                                                              | Colelitiasis <sup>a</sup>                                                                                                                                                                         |                                                                         |                       |
| Trastornos de la piel y subcutáneos:                            |                                                                                                                                              | Caída del cabello <sup>a</sup>                                                                                                                                                                    |                                                                         |                       |
| Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración | Fatiga <sup>b,c</sup>                                                                                                                        | Reacciones en la zona de la inyección <sup>c</sup>                                                                                                                                                |                                                                         |                       |
| Investigaciones                                                 |                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                   | Aumento de la amilasa <sup>c</sup><br>Aumento de la lipasa <sup>c</sup> |                       |

a) Consulte la descripción de reacciones adversas seleccionadas a continuación

b) Se observa principalmente en el período de aumento gradual de la dosis

c) Términos preferidos agrupados

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



#### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

##### Reacciones adversas gastrointestinales

Los eventos se notificaron con mayor frecuencia durante el aumento gradual de la dosis. Durante 68 semanas, se produjeron náuseas en un 43,9 % de los pacientes cuando recibieron tratamiento con Wegovy® (16,1 % para el placebo), diarrea en un 29,7 % (15,9 % para el placebo) y vómitos en un 24,5 % (6,3 % para el placebo). La mayoría de los eventos fueron de intensidad leve a moderada y de corta duración. Se produjo estreñimiento en el 24,2 % de los pacientes tratados con Wegovy® raramente y de mayor duración.

Los eventos gastrointestinales provocaron la suspensión del tratamiento en el 4,3 % de los pacientes.

##### Pancreatitis aguda

La frecuencia de pancreatitis aguda confirmada por adjudicación informada en estudios clínicos de fase 3a fue del 0,2 % para Wegovy® y del <0,1 % para el placebo, respectivamente.

##### Enfermedad aguda de cálculos biliares/colelitiasis

Se notificó colelitiasis en el 1,6 % y condujo a colecistitis en el 0,6 % de los pacientes tratados con Wegovy®.

##### Pérdida de cabello

Se notificó caída de cabello en el 2,5 % de los pacientes tratados con Wegovy® y en el 1,0 % de los pacientes tratados con el placebo. Los eventos fueron principalmente de intensidad leve, y la mayoría de los pacientes se recuperaron mientras seguían con el tratamiento. Se notificó caída del cabello con más frecuencia en pacientes con una mayor pérdida de peso (20 %).

##### Aumento de la frecuencia cardíaca

En los estudios de fase 3a, se observó un aumento de la media de 3 latidos por minuto (lpm), a partir de una media inicial de 72 lpm en pacientes tratados con Wegovy®.

##### Inmunogenicidad

De manera congruente con las propiedades potencialmente inmunogénicas de medicamentos que contienen proteínas o péptidos, los pacientes pueden desarrollar anticuerpos luego del tratamiento con semaglutida. La proporción de pacientes con resultados positivos de anticuerpos contra semaglutida en todos los puntos cronológicos posteriores a la al inicio del estudio fue baja (2,9 %), y ningún paciente tuvo anticuerpos neutralizantes de semaglutida ni anticuerpos antisemaglutida con efecto neutralizante del GLP-1 endógeno al final del estudio.

##### Pacientes con diabetes tipo 2

Hipoglucemia en pacientes con sobrepeso u obesidad con diabetes tipo 2

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En STEP 2, se observó hipoglucemia clínicamente significativa en el 6,2 % (0,1 eventos/paciente- año) de los sujetos tratados con Wegovy®, en comparación con el 2,5 % (0,03 eventos/paciente- año) de los sujetos tratados con el placebo. Un episodio (0,2 % de los sujetos, 0,002 eventos/paciente-año) se notificó como grave. El riesgo de hipoglucemia aumentó cuando Wegovy® se utilizó con una sulfonilurea.

**Retinopatía diabética en pacientes con sobrepeso u obesidad y diabetes tipo 2**  
En STEP 2 se observaron pocos episodios de retinopatía diabética (4,0 % frente a 2,7 % de los pacientes tratados con Wegovy® frente al placebo, respectivamente).

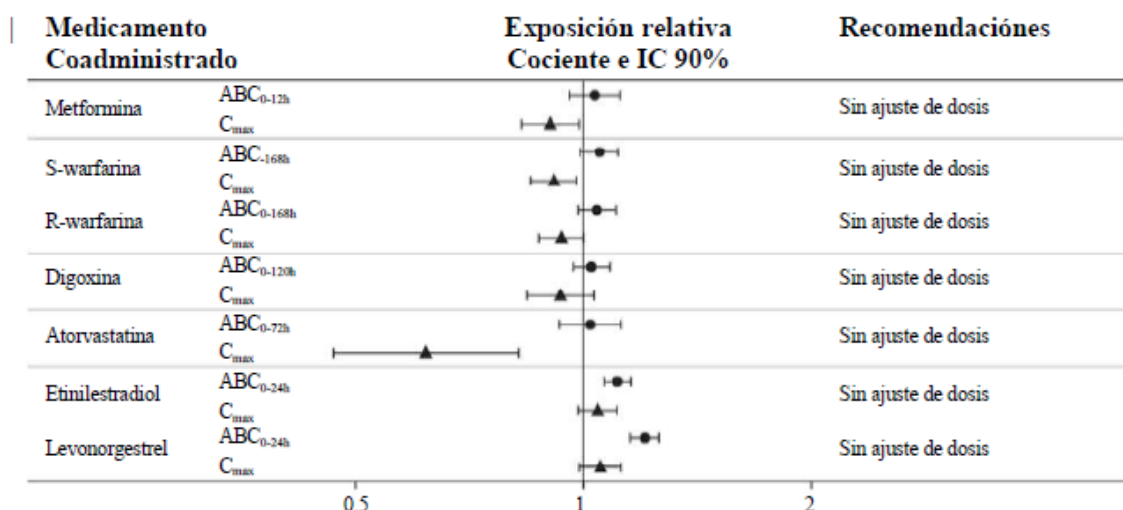
#### Interacciones

Estudios in vitro han demostrado que semaglutida tiene un potencial muy bajo para inhibir o inducir las enzimas del CYP y para inhibir los transportadores de fármacos.

Al igual que con otros agonistas del receptor del GLP-1, semaglutida puede retrasar el vaciado gástrico y tendría la capacidad de influir en la absorción de medicamentos orales administradas de forma concomitante. No se observó ningún efecto clínicamente relevante en la tasa de vaciamiento gástrico con 2,4 mg de semaglutida. En estudios de farmacología clínica en los que se evaluó el efecto de 1,0 mg de semaglutida sobre la absorción de medicamentos orales administrados de forma concomitante en estado estacionario, no se observaron interacciones farmacológicas clínicamente relevantes con semaglutida (Figura 1) en función de los medicamentos evaluados. Por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis cuando se administran de forma concomitante con semaglutida.

Figura 1 (Diagrama de Forest) - Impacto de semaglutida en la farmacocinética de los medicamentos administrados conjuntamente.

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Exposición relativa en términos de ABC y C<sub>max</sub> para cada medicamento cuando se administra con semaglutida en comparación con la administración sin semaglutida. Metformina y el fármaco anticonceptivo oral (etinilestradiol/levonorgestrel) se evaluaron en estado estacionario. Se evaluaron warfarina (S-warfarina/R-warfarina), digoxina y atorvastatina después de una dosis única. Abreviaturas: ABC: área bajo la curva. C<sub>max</sub>: concentración máxima. IC: intervalo de confianza

WPM: NN9536\_Semaglutida\_O\_CCDS\_Diagrama de Bosque\_PK\_UNNJ\_2020-09-22

### Anticonceptivos orales

No se prevé que semaglutida disminuya la efectividad de los anticonceptivos orales, ya que ésta no modificó en grado clínicamente relevante la exposición general al etinilestradiol y al levonorgestrel cuando un medicamento anticonceptivo combinado (0,03 mg de etinilestradiol y 0,15 mg de levonorgestrel) se administró de forma concomitante con semaglutida. No se vio afectada la exposición al etinilestradiol; se observó un aumento del 20 % en la exposición al levonorgestrel en estado estacionario. La C<sub>max</sub> no se vio afectada por ninguno de los compuestos.

### Atorvastatina

Semaglutida no modificó la exposición general a la atorvastatina tras la administración de dosis únicas de atorvastatina (40 mg). La C<sub>max</sub> de atorvastatina disminuyó en un 38 %. Esto no se consideró clínicamente relevante.

### Digoxina

Semaglutida no modificó la exposición general o la C<sub>max</sub> de digoxina, tras la administración de una dosis única de digoxina (0,5 mg).

### Metformina

Semaglutida no modificó la exposición general o la C<sub>max</sub> de metformina tras la administración de dosis de 500 mg dos veces al día durante 3,5 días.

Acta No. 04 de 2023 SEMNNMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



### Warfarina

Semaglutida no cambió la exposición general o la  $C_{\max}$  de R- y S-warfarina después de una dosis única de warfarina (25 mg), y los efectos farmacodinámicos de warfarina, según lo medido por el cociente internacional normalizado, no se vieron afectados de manera clínicamente relevante.

Vía de administración: Subcutáneo

Dosificación y Grupo etario:

Posología y método de administración

Posología

La dosis de mantenimiento de 2,4 mg una vez a la semana se alcanza comenzando con una dosis de 0,25 mg. Para reducir la probabilidad de síntomas gastrointestinales, la dosis debe aumentarse gradualmente durante un período de 16 semanas hasta alcanzar una dosis de mantenimiento de 2,4 mg una vez a la semana (ver Tabla 1). En caso de síntomas gastrointestinales significativos, considere retrasar el aumento gradual de la dosis o reducir a la dosis previa hasta que los síntomas hayan mejorado.

Tabla 1: Programa de aumento escalonado de la dosis

| Aumento escalonado de la dosis | Dosis semanal |
|--------------------------------|---------------|
| Semanas 1 a 4                  | 0,25 mg       |
| Semanas 5 a 8                  | 0,5 mg        |
| Semanas 9 a 12                 | 1 mg          |
| Semanas 13 a 16                | 1,7 mg        |
| Dosis de mantenimiento         | 2,4 mg        |

Poblaciones especiales

Pacientes con diabetes tipo 2:

Wegovy® no se debe utilizar en combinación con otros medicamentos agonistas del receptor del GLP-1.

Cuando se inicie el tratamiento con Wegovy®, se debe considerar reducir la dosis de insulina o de secretagogos de la insulina (como sulfonilureas), administrados en forma concomitante, para reducir el riesgo de hipoglucemia.

Pacientes de edad avanzada ( $\geq 65$  años)

No es necesario un ajuste de dosis en función la edad.

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



**Género**

No es necesario un ajuste de dosis en función del género.

**Raza y origen étnico**

No es necesario un ajuste de dosis en función de la raza y el origen étnico.

**Pacientes con insuficiencia renal**

No es necesario un ajuste de la dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave. La experiencia con el uso de semaglutida en pacientes con insuficiencia renal grave es escasa. No se recomienda el uso de semaglutida en pacientes con enfermedad renal terminal.

**Pacientes con insuficiencia hepática**

No es necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática. La experiencia con el uso de semaglutida en pacientes con insuficiencia hepática grave es escasa. Se debe tener precaución al tratar a estos pacientes con semaglutida.

**Niños y adolescentes**

No se ha estudiado la seguridad y la eficacia de Wegovy® en niños y adolescentes menores de 18 años de edad.

**Método de administración**

Wegovy® se administra una vez a la semana, en cualquier hora del día, con o sin comidas.

Wegovy® se debe inyectar por vía subcutánea en el abdomen, el muslo o el brazo. Se puede cambiar el lugar de inyección sin ajustar la dosis. Wegovy® no debe administrarse por vía intravenosa o intramuscular.

El día de la administración semanal puede cambiarse si es necesario, siempre que el tiempo entre dos dosis sea de, al menos, 3 días (72 horas). Después de seleccionar un nuevo día de administración de la dosis, se debe continuar con la administración de la dosis una vez a la semana.

Para más información relacionada con la administración, ver la sección almacenamiento. Se debe indicar a los pacientes que lean atentamente las instrucciones de uso incluidas en el inserto antes de la administración de Wegovy®.

**Condición de venta:** Venta con fórmula médica, uso institucional

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto CCDS v2.0 allegado mediante radicado No. 20221122158

Acta No. 04 de 2023 SEMNNMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Información para prescribir CCDS v2.0 allegado mediante radicado No. 20221122158

**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 solicita nueva concentración para el principio semaglutida adicional a la nueva concentración, solicita la nueva indicación: “como complemento de una dieta baja en calorías y un incremento de la actividad física para el control crónico del peso; incluyendo la pérdida y el mantenimiento del peso, en adultos con un índice de masa corporal (IMC) inicial de •  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$  (obesidad), o •  $\geq 27 \text{ kg/m}^2$  a  $< 30 \text{ kg/m}^2$  (sobrepeso) en presencia de al menos una comorbilidad relacionada con el peso.”, para el principio activo semaglutida, solución para inyección.

Presenta como soporte clínico los estudios controlados, aleatorizados, dobles ciegos STEP 1 a 4, que incluyeron pacientes que no habían logrado una disminución de peso mayor del 5% con modificación de dieta y actividad física, en quienes se comparó semaglutida versus placebo con un seguimiento de 68 semanas. Reporta resultados consistentes de una mayor disminución de peso con respecto a placebo con diferencias que oscilaron entre 6 y 14.57%, además de diferencias favorables en otros marcadores de riesgo cardiovascular como niveles de glucosa, lípidos y tensión arterial; no se evidenciaron diferencias clínicamente relevantes en evaluaciones de calidad de vida. Se encontró un perfil de reacciones adversas similar al conocido para el principio activo en la indicación aprobada “*como complemento a la dieta y el ejercicio para mejorar el control glicémico en adultos con diabetes mellitus tipo 2 que no han respondido satisfactoriamente a metformina*”, entre los que se destacan diarrea, pancreatitis, alteraciones de la vesícula biliar y retinopatía, Adicionalmente, se encuentra en estudio el riesgo de incremento de tumores, en particular carcinoma medular de tiroides y cáncer de páncreas.

En el estudio STEP 4 los pacientes que cambiaron de tratamiento de semaglutida a placebo en la semana 20, tuvieron un incremento de peso en las siguientes semanas, lo que sugiere que el tratamiento se debe mantener por tiempo indefinido. El estudio SUSTAIN-6 evidencia que la disminución de peso se mantiene hasta por 104 semanas.

Con base en lo anterior, la Sala recomienda requerir al interesado presentar información clínica adicional con mayor tiempo de seguimiento dado que espera un uso indefinido del medicamento y existen incertidumbres con respecto a efectos adversos serios que puedan aparecer con el uso prolongado. Así mismo, solicitar información de resultados desagregados según índice de masa corporal  $< 30$ ,  $\geq 30$ - $< 35$ ,  $\geq 35$ - $< 40$  y  $\geq 40 \text{ kg/m}^2$ .

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La Sala recuerda al interesado que la indicación propuesta se debe circunscribir a pacientes que no han logrado un descenso significativo de peso con tratamiento no farmacológico supervisado.

Así mismo, la Sala solicita al interesado que discrimine coherentemente la presentación de su forma farmacéutica en relación con la composición y presentación comercial de las mismas.

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

Finalmente, la Sala considera inconveniente que un mismo titular comercialice un principio activo con dos nombres comerciales diferentes con el argumento que son diferentes indicaciones y posología, pues contraría lo establecido en el parágrafo 1 del Artículo 78 del Decreto 677 de 1995 *“No se otorgará registro sanitario a medicamentos de igual composición, pero con diferente nombre, a favor de un mismo titular”*.

### 3.3.3.2. WEGOVY® 0,5-1.0 MG/DOSIS (1.34 MG/ML)

Expediente : 20231203  
Radicado : 20221127931  
Fecha : 28/06/2022  
Interesado : Novo Nordisk Colombia S.A.S.

Composición: Un ml de solución contiene 1,34 mg de semaglutida.

Forma farmacéutica: Solución para inyección

Indicaciones:

Wegovy® está indicado como complemento de una dieta baja en calorías y un incremento de la actividad física para el control crónico del peso; incluyendo la pérdida y el mantenimiento del peso, en adultos con un índice de masa corporal (IMC) inicial de

- $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> (obesidad), o
- $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup> a  $< 30$  kg/m<sup>2</sup> (sobrepeso) en presencia de al menos una comorbilidad  $\geq$  relacionada con el peso.

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



**Contraindicaciones:**

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes indicados en la sección

**Precauciones y advertencias:**

**Efectos gastrointestinales**

El uso de agonistas del receptor del GLP-1 puede asociarse a reacciones adversas gastrointestinales que pueden causar deshidratación, lo que en casos raros puede provocar un deterioro de la función renal. Se debe advertir a los pacientes sobre el posible riesgo de deshidratación relacionado con los efectos adversos gastrointestinales y tomar precauciones para evitar la disminución de fluidos.

**Pancreatitis aguda**

Se ha observado pancreatitis aguda con el uso de agonistas del receptor de GLP-1. Se debe informar a los pacientes de los síntomas característicos de la pancreatitis aguda. Si se sospecha de una pancreatitis, se debe interrumpir la administración de Wegovy®; si se confirma, no se debe reiniciar la administración Wegovy®. Se debe tener precaución en pacientes con antecedentes de pancreatitis.

En ausencia de otros signos y síntomas de pancreatitis aguda, las elevaciones en las enzimas pancreáticas por sí solas no son predictivas de pancreatitis aguda.

**Poblaciones no estudiadas**

No hay experiencia en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva clase IV según la Asociación del Corazón de Nueva York (NYHA). Existe escasa experiencia en pacientes de 75 años o más.

**Efectos sobre la capacidad para conducir y usar maquinaria**

Wegovy® no influye o se presenta de modo insignificante sobre la capacidad para conducir vehículos u operar maquinaria. Sin embargo, se pueden presentar mareos principalmente durante el período de aumento gradual de la dosis. Si se sufren mareos, se debe conducir u operar maquinaria con precaución.

**Pacientes con diabetes tipo 2**

Wegovy® no debe utilizarse como sustituto de la insulina en pacientes con diabetes.

**Hipoglucemia en pacientes con sobrepeso u obesidad con diabetes tipo 2**

Se sabe que la insulina y la sulfonilurea causan hipoglucemia. Es posible que los pacientes tratados con Wegovy® en combinación con una sulfonilurea o con insulina tengan un mayor riesgo de hipoglucemia. El riesgo de hipoglucemia puede reducirse disminuyendo la dosis de la sulfonilurea o de la insulina al iniciar el tratamiento con los agonistas del receptor del GLP-1.

Acta No. 04 de 2023 SEMNNMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



No se ha evaluado la adición de Wegovy® en pacientes tratados con insulina.

**Retinopatía diabética en pacientes con sobrepeso u obesidad y diabetes tipo 2**  
La mejoría rápida del control glucémico se ha asociado con un empeoramiento temporal de la retinopatía diabética. El control glucémico a largo plazo disminuye el riesgo de retinopatía diabética. Se debe controlar a los pacientes con antecedentes de retinopatía diabética para detectar el empeoramiento y se los debe tratar de acuerdo con las guías clínicas locales.

**Efecto sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar máquinas en pacientes con sobrepeso u obesidad y diabetes tipo 2**  
Cuando se usa Wegovy® en combinación con sulfonilureas o insulina, se debe recomendar a los pacientes que tomen precauciones para evitar la hipoglucemia mientras conducen vehículos u operan máquinas

**Reacciones Adversas:**

**Resumen del perfil de seguridad**

En 4 estudios de fase 3a, 2.650 pacientes fueron expuestos a Wegovy®. La duración de los estudios fue de 68 semanas. De forma similar a otros agonistas del receptor del GLP-1, las reacciones adversas notificadas con más frecuencia fueron trastornos gastrointestinales, incluyendo náuseas, diarrea, estreñimiento y vómitos.

**Tabla de reacciones adversas**

La tabla 2 enumera las reacciones adversas identificadas en los estudios clínicos de fase 3a. Las frecuencias se basan en un conjunto de estudios de fase 3a.

Las reacciones adversas asociadas a Wegovy® se indican por órgano o sistema corporal y frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen como: muy frecuentes (  $\geq 1/10$ ); frecuentes (  $1/100$  a  $<1/10$ ); poco frecuentes (  $\geq 1/1.000$  a  $<1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $<1/1.000$ ); muy raras ( $<1/10.000$ ).

**Tabla 2 Reacciones adversas de estudios controlados en fase 3a**

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



| <b>Clasificación por órganos y sistemas del MedDRA</b>          | <b>Muy frecuentes</b>                                                                                                                        | <b>Frecuentes</b>                                                                                                                                                                                 | <b>Poco frecuentes</b>                                                  | <b>Raros</b>          |
|-----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Trastornos del sistema inmunitario                              |                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                   |                                                                         | Reacción anafiláctica |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición                    |                                                                                                                                              | Hipoglucemia en pacientes con diabetes tipo 2 <sup>a</sup>                                                                                                                                        |                                                                         |                       |
| Trastornos del sistema nervioso                                 | Dolor de cabeza <sup>b</sup>                                                                                                                 | Mareos <sup>b</sup>                                                                                                                                                                               |                                                                         |                       |
| Trastornos oculares                                             |                                                                                                                                              | Retinopatía diabética en pacientes con diabetes tipo 2 <sup>a</sup>                                                                                                                               |                                                                         |                       |
| Trastornos cardíacos                                            |                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                   | Aumento de la frecuencia cardíaca <sup>a,c</sup>                        |                       |
| Trastornos gastrointestinales                                   | Vómitos <sup>a,b</sup><br>Diarrea <sup>a,b</sup><br>Estreñimiento <sup>a,b</sup><br>Náuseas <sup>a,b</sup><br>Dolor abdominal <sup>b,c</sup> | Gastritis <sup>b,c</sup><br>Enfermedad de reflujo gastroesofágico <sup>b</sup><br>Dispepsia <sup>b</sup><br>Eructos <sup>b</sup><br>Flatulencia <sup>b</sup><br>Distensión abdominal <sup>b</sup> | Pancreatitis aguda <sup>a</sup>                                         |                       |
| Trastornos hepatobiliares                                       |                                                                                                                                              | Colelitiasis <sup>a</sup>                                                                                                                                                                         |                                                                         |                       |
| Trastornos de la piel y subcutáneos:                            |                                                                                                                                              | Caída del cabello <sup>a</sup>                                                                                                                                                                    |                                                                         |                       |
| Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración | Fatiga <sup>b,c</sup>                                                                                                                        | Reacciones en la zona de la inyección <sup>c</sup>                                                                                                                                                |                                                                         |                       |
| Investigaciones                                                 |                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                   | Aumento de la amilasa <sup>c</sup><br>Aumento de la lipasa <sup>c</sup> |                       |

a) Consulte la descripción de reacciones adversas seleccionadas a continuación

b) Se observa principalmente en el período de aumento gradual de la dosis

c) Términos preferidos agrupados

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



#### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

##### Reacciones adversas gastrointestinales

Los eventos se notificaron con mayor frecuencia durante el aumento gradual de la dosis. Durante 68 semanas, se produjeron náuseas en un 43,9 % de los pacientes cuando recibieron tratamiento con Wegovy® (16,1 % para el placebo), diarrea en un 29,7 % (15,9 % para el placebo) y vómitos en un 24,5 % (6,3 % para el placebo). La mayoría de los eventos fueron de intensidad leve a moderada y de corta duración. Se produjo estreñimiento en el 24,2 % de los pacientes tratados con Wegovy® raramente y de mayor duración.

Los eventos gastrointestinales provocaron la suspensión del tratamiento en el 4,3 % de los pacientes.

##### Pancreatitis aguda

La frecuencia de pancreatitis aguda confirmada por adjudicación informada en estudios clínicos de fase 3a fue del 0,2 % para Wegovy® y del <0,1 % para el placebo, respectivamente.

##### Enfermedad aguda de cálculos biliares/colelitiasis

Se notificó colelitiasis en el 1,6 % y condujo a colecistitis en el 0,6 % de los pacientes tratados con Wegovy®.

##### Pérdida de cabello

Se notificó caída de cabello en el 2,5 % de los pacientes tratados con Wegovy® y en el 1,0 % de los pacientes tratados con el placebo. Los eventos fueron principalmente de intensidad leve, y la mayoría de los pacientes se recuperaron mientras seguían con el tratamiento. Se notificó caída del cabello con más frecuencia en pacientes con una mayor pérdida de peso (20 %).

##### Aumento de la frecuencia cardíaca

En los estudios de fase 3a, se observó un aumento de la media de 3 latidos por minuto (lpm), a partir de una media inicial de 72 lpm en pacientes tratados con Wegovy®.

##### Inmunogenicidad

De manera congruente con las propiedades potencialmente inmunogénicas de medicamentos que contienen proteínas o péptidos, los pacientes pueden desarrollar anticuerpos luego del tratamiento con semaglutida. La proporción de pacientes con resultados positivos de anticuerpos contra semaglutida en todos los puntos cronológicos posteriores a la al inicio del estudio fue baja (2,9 %), y ningún paciente tuvo anticuerpos neutralizantes de semaglutida ni anticuerpos antisemaglutida con efecto neutralizante del GLP-1 endógeno al final del estudio.

##### Pacientes con diabetes tipo 2

Hipoglucemia en pacientes con sobrepeso u obesidad con diabetes tipo 2

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En STEP 2, se observó hipoglucemia clínicamente significativa en el 6,2 % (0,1 eventos/paciente- año) de los sujetos tratados con Wegovy®, en comparación con el 2,5 % (0,03 eventos/paciente- año) de los sujetos tratados con el placebo. Un episodio (0,2 % de los sujetos, 0,002 eventos/paciente-año) se notificó como grave. El riesgo de hipoglucemia aumentó cuando Wegovy® se utilizó con una sulfonilurea.

**Retinopatía diabética en pacientes con sobrepeso u obesidad y diabetes tipo 2**

En STEP 2 se observaron pocos episodios de retinopatía diabética (4,0 % frente a 2,7 % de los pacientes tratados con Wegovy® frente al placebo, respectivamente).

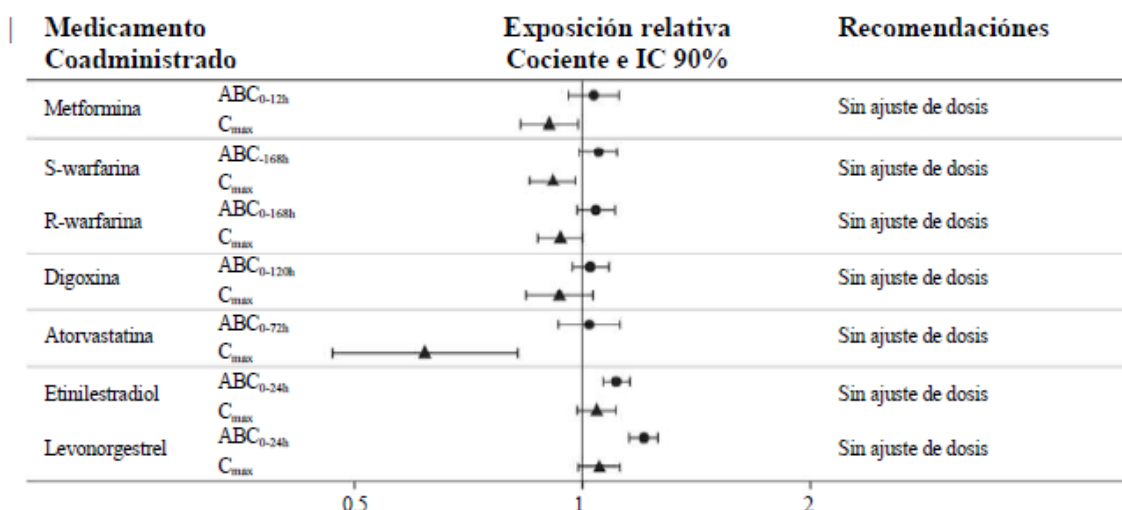
#### Interacciones

Estudios in vitro han demostrado que semaglutida tiene un potencial muy bajo para inhibir o inducir las enzimas del CYP y para inhibir los transportadores de fármacos.

Al igual que con otros agonistas del receptor del GLP-1, semaglutida puede retrasar el vaciado gástrico y tendría la capacidad de influir en la absorción de medicamentos orales administradas de forma concomitante. No se observó ningún efecto clínicamente relevante en la tasa de vaciamiento gástrico con 2,4 mg de semaglutida. En estudios de farmacología clínica en los que se evaluó el efecto de 1,0 mg de semaglutida sobre la absorción de medicamentos orales administrados de forma concomitante en estado estacionario, no se observaron interacciones farmacológicas clínicamente relevantes con semaglutida (Figura 1) en función de los medicamentos evaluados. Por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis cuando se administran de forma concomitante con semaglutida.

Figura 1 (Diagrama de Forest) - Impacto de semaglutida en la farmacocinética de los medicamentos administrados conjuntamente.

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Exposición relativa en términos de ABC y C<sub>max</sub> para cada medicamento cuando se administra con semaglutida en comparación con la administración sin semaglutida. Metformina y el fármaco anticonceptivo oral (etinilestradiol/levonorgestrel) se evaluaron en estado estacionario. Se evaluaron warfarina (S-warfarina/R-warfarina), digoxina y atorvastatina después de una dosis única. Abreviaturas: ABC: área bajo la curva. C<sub>max</sub>: concentración máxima. IC: intervalo de confianza

WPM: NN9536\_Semaglutida\_O\_CCDS\_Diagrama de Bosque\_PK\_UNNJ\_2020-09-22

### Anticonceptivos orales

No se prevé que semaglutida disminuya la efectividad de los anticonceptivos orales, ya que ésta no modificó en grado clínicamente relevante la exposición general al etinilestradiol y al levonorgestrel cuando un medicamento anticonceptivo combinado (0,03 mg de etinilestradiol y 0,15 mg de levonorgestrel) se administró de forma concomitante con semaglutida. No se vio afectada la exposición al etinilestradiol; se observó un aumento del 20 % en la exposición al levonorgestrel en estado estacionario. La C<sub>max</sub> no se vio afectada por ninguno de los compuestos.

### Atorvastatina

Semaglutida no modificó la exposición general a la atorvastatina tras la administración de dosis únicas de atorvastatina (40 mg). La C<sub>max</sub> de atorvastatina disminuyó en un 38 %. Esto no se consideró clínicamente relevante.

### Digoxina

Semaglutida no modificó la exposición general o la C<sub>max</sub> de digoxina, tras la administración de una dosis única de digoxina (0,5 mg).

### Metformina

Semaglutida no modificó la exposición general o la C<sub>max</sub> de metformina tras la administración de dosis de 500 mg dos veces al día durante 3,5 días.

Acta No. 04 de 2023 SEMNNMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



### Warfarina

Semaglutida no cambió la exposición general o la  $C_{máx}$  de R- y S-warfarina después de una dosis única de warfarina (25 mg), y los efectos farmacodinámicos de warfarina, según lo medido por el cociente internacional normalizado, no se vieron afectados de manera clínicamente relevante.

Vía de administración: Subcutáneo

Dosificación y Grupo etario:

Posología y método de administración

Posología

La dosis de mantenimiento de 2,4 mg una vez a la semana se alcanza comenzando con una dosis de 0,25 mg. Para reducir la probabilidad de síntomas gastrointestinales, la dosis debe aumentarse gradualmente durante un período de 16 semanas hasta alcanzar una dosis de mantenimiento de 2,4 mg una vez a la semana (ver Tabla 1). En caso de síntomas gastrointestinales significativos, considere retrasar el aumento gradual de la dosis o reducir a la dosis previa hasta que los síntomas hayan mejorado.

Tabla 1: Programa de aumento escalonado de la dosis

| Aumento escalonado de la dosis | Dosis semanal |
|--------------------------------|---------------|
| Semanas 1 a 4                  | 0,25 mg       |
| Semanas 5 a 8                  | 0,5 mg        |
| Semanas 9 a 12                 | 1 mg          |
| Semanas 13 a 16                | 1,7 mg        |
| Dosis de mantenimiento         | 2,4 mg        |

Poblaciones especiales

Pacientes con diabetes tipo 2:

Wegovy® no se debe utilizar en combinación con otros medicamentos agonistas del receptor del GLP-1.

Cuando se inicie el tratamiento con Wegovy®, se debe considerar reducir la dosis de insulina o de secretagogos de la insulina (como sulfonilureas), administrados en forma concomitante, para reducir el riesgo de hipoglucemia.

Pacientes de edad avanzada ( $\geq 65$  años)

No es necesario un ajuste de dosis en función la edad.

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



#### Género

No es necesario un ajuste de dosis en función del género.

#### Raza y origen étnico

No es necesario un ajuste de dosis en función de la raza y el origen étnico.

#### Pacientes con insuficiencia renal

No es necesario un ajuste de la dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave. La experiencia con el uso de semaglutida en pacientes con insuficiencia renal grave es escasa. No se recomienda el uso de semaglutida en pacientes con enfermedad renal terminal.

#### Pacientes con insuficiencia hepática

No es necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática. La experiencia con el uso de semaglutida en pacientes con insuficiencia hepática grave es escasa. Se debe tener precaución al tratar a estos pacientes con semaglutida.

#### Niños y adolescentes

No se ha estudiado la seguridad y la eficacia de Wegovy® en niños y adolescentes menores de 18 años de edad.

#### Método de administración

Wegovy® se administra una vez a la semana, en cualquier hora del día, con o sin comidas.

Wegovy® se debe inyectar por vía subcutánea en el abdomen, el muslo o el brazo. Se puede cambiar el lugar de inyección sin ajustar la dosis. Wegovy® no debe administrarse por vía intravenosa o intramuscular.

El día de la administración semanal puede cambiarse si es necesario, siempre que el tiempo entre dos dosis sea de, al menos, 3 días (72 horas). Después de seleccionar un nuevo día de administración de la dosis, se debe continuar con la administración de la dosis una vez a la semana.

Para más información relacionada con la administración, ver la sección almacenamiento. Se debe indicar a los pacientes que lean atentamente las instrucciones de uso incluidas en el inserto antes de la administración de Wegovy®.

Condición de venta: Venta con fórmula médica, uso institucional

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto CCDS v2.0 allegado mediante radicado No. 20221127931

Acta No. 04 de 2023 SEMNNMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Información para prescribir CCDS v2.0 allegado mediante radicado No. 20221127931

**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 solicita nueva indicación “como complemento de una dieta baja en calorías y un incremento de la actividad física para el control crónico del peso; incluyendo la pérdida y el mantenimiento del peso, en adultos con un índice de masa corporal (IMC) inicial de •  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$  (obesidad), o •  $\geq 27 \text{ kg/m}^2$  a  $< 30 \text{ kg/m}^2$  (sobrepeso) en presencia de al menos una comorbilidad  $\geq$  relacionada con el peso.”, para el principio activo semaglutida, solución para inyección.

Presenta como soporte clínico los estudios controlados, aleatorizados, doubles ciegos STEP 1 a 4, que incluyeron pacientes que no habían logrado una disminución de peso mayor del 5% con modificación de dieta y actividad física, en quienes se comparó semaglutida versus placebo con un seguimiento de 68 semanas. Reporta resultados consistentes de una mayor disminución de peso con respecto a placebo con diferencias que oscilaron entre 6 y 14.57%, además de diferencias favorables en otros marcadores de riesgo cardiovascular como niveles de glucosa, lípidos y tensión arterial; no se evidenciaron diferencias clínicamente relevantes en evaluaciones de calidad de vida. Se encontró un perfil de reacciones adversas similar al conocido para el principio activo en la indicación aprobada “*como complemento a la dieta y el ejercicio para mejorar el control glicémico en adultos con diabetes mellitus tipo 2 que no han respondido satisfactoriamente a metformina*”, entre los que se destacan diarrea, pancreatitis, alteraciones de la vesícula biliar y retinopatía. Adicionalmente, se encuentra en estudio el riesgo de incremento de tumores, en particular carcinoma medular de tiroides y cáncer de páncreas.

En el estudio STEP 4 los pacientes que cambiaron de tratamiento de semaglutida a placebo en la semana 20, tuvieron un incremento de peso en las siguientes semanas, lo que sugiere que el tratamiento se debe mantener por tiempo indefinido. El estudio SUSTAIN-6 evidencia que la disminución de peso se mantiene hasta por 104 semanas.

Con base en lo anterior, la Sala recomienda requerir al interesado presentar información clínica adicional con mayor tiempo de seguimiento dado que espera un uso indefinido del medicamento y existen incertidumbres con respecto a efectos adversos serios que puedan aparecer con el uso prolongado. Así mismo, solicitar información de resultados desagregados según índice de masa corporal  $< 30$ ,  $\geq 30$ - $< 35$ ,  $\geq 35$ - $< 40$  y  $\geq 40 \text{ kg/m}^2$ .

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La Sala recuerda al interesado que la indicación propuesta se debe circunscribir a pacientes que no han logrado un descenso significativo de peso con tratamiento no farmacológico supervisado.

Así mismo, la Sala solicita al interesado que discrimine coherentemente la presentación de su forma farmacéutica en relación con la composición y presentación comercial de las mismas.

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

Finalmente, la Sala considera inconveniente que un mismo titular comercialice un principio activo con dos nombres comerciales diferentes con el argumento que son diferentes indicaciones y posología, pues contraría lo establecido en el parágrafo 1 del Artículo 78 del Decreto 677 de 1995 *“No se otorgará registro sanitario a medicamentos de igual composición, pero con diferente nombre, a favor de un mismo titular”*.

### 3.3.3.3. WEGOVY® 1.7 MG/DOSIS (2.27 MG/ML)

Expediente : 20231331  
Radicado : 20221128961  
Fecha : 29/06/2022  
Interesado : Novo Nordisk Colombia S.A.S.

Composición: Un ml de solución contiene 2,27 mg de semaglutida.

Forma farmacéutica: Solución para inyección

Indicaciones:

Wegovy® está indicado como complemento de una dieta baja en calorías y un incremento de la actividad física para el control crónico del peso; incluyendo la pérdida y el mantenimiento del peso, en adultos con un índice de masa corporal (IMC) inicial de

- $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> (obesidad), o
- $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup> a  $< 30$  kg/m<sup>2</sup> (sobrepeso) en presencia de al menos una comorbilidad  $\geq$  relacionada con el peso.

Contraindicaciones:

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes indicados en la sección

**Precauciones y advertencias:**

**Efectos gastrointestinales**

El uso de agonistas del receptor del GLP-1 puede asociarse a reacciones adversas gastrointestinales que pueden causar deshidratación, lo que en casos raros puede provocar un deterioro de la función renal. Se debe advertir a los pacientes sobre el posible riesgo de deshidratación relacionado con los efectos adversos gastrointestinales y tomar precauciones para evitar la disminución de fluidos.

**Pancreatitis aguda**

Se ha observado pancreatitis aguda con el uso de agonistas del receptor de GLP-1. Se debe informar a los pacientes de los síntomas característicos de la pancreatitis aguda. Si se sospecha de una pancreatitis, se debe interrumpir la administración de Wegovy®; si se confirma, no se debe reiniciar la administración de Wegovy®. Se debe tener precaución en pacientes con antecedentes de pancreatitis.

En ausencia de otros signos y síntomas de pancreatitis aguda, las elevaciones en las enzimas pancreáticas por sí solas no son predictivas de pancreatitis aguda.

**Poblaciones no estudiadas**

No hay experiencia en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva clase IV según la Asociación del Corazón de Nueva York (NYHA). Existe escasa experiencia en pacientes de 75 años o más.

**Efectos sobre la capacidad para conducir y usar maquinaria**

Wegovy® no influye o se presenta de modo insignificante sobre la capacidad para conducir vehículos u operar maquinaria. Sin embargo, se pueden presentar mareos principalmente durante el período de aumento gradual de la dosis. Si se sufren mareos, se debe conducir u operar maquinaria con precaución.

**Pacientes con diabetes tipo 2**

Wegovy® no debe utilizarse como sustituto de la insulina en pacientes con diabetes.

**Hipoglucemia en pacientes con sobrepeso u obesidad con diabetes tipo 2**

Se sabe que la insulina y la sulfonilurea causan hipoglucemia. Es posible que los pacientes tratados con Wegovy® en combinación con una sulfonilurea o con insulina tengan un mayor riesgo de hipoglucemia. El riesgo de hipoglucemia puede reducirse disminuyendo la dosis de la sulfonilurea o de la insulina al iniciar el tratamiento con los agonistas del receptor del GLP-1.

No se ha evaluado la adición de Wegovy® en pacientes tratados con insulina.

**Retinopatía diabética en pacientes con sobrepeso u obesidad y diabetes tipo 2**

La mejoría rápida del control glucémico se ha asociado con un empeoramiento temporal de la retinopatía diabética. El control glucémico a largo plazo disminuye el riesgo de retinopatía diabética. Se debe controlar a los pacientes con antecedentes de retinopatía

Acta No. 04 de 2023 SEMNNMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



diabética para detectar el empeoramiento y se los debe tratar de acuerdo con las guías clínicas locales.

Efecto sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar máquinas en pacientes con sobrepeso u obesidad y diabetes tipo 2

Cuando se usa Wegovy® en combinación con sulfonilureas o insulina, se debe recomendar a los pacientes que tomen precauciones para evitar la hipoglucemia mientras conducen vehículos u operan máquinas

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

En 4 estudios de fase 3a, 2.650 pacientes fueron expuestos a Wegovy®. La duración de los estudios fue de 68 semanas. De forma similar a otros agonistas del receptor del GLP-1, las reacciones adversas notificadas con más frecuencia fueron trastornos gastrointestinales, incluyendo náuseas, diarrea, estreñimiento y vómitos.

Tabla de reacciones adversas

La tabla 2 enumera las reacciones adversas identificadas en los estudios clínicos de fase 3a. Las frecuencias se basan en un conjunto de estudios de fase 3a.

Las reacciones adversas asociadas a Wegovy® se indican por órgano o sistema corporal y frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen como: muy frecuentes (1/10); frecuentes (1/100 a <1/10); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a <1/100); raras ( $\geq 1/10.000$  a <1/1.000); muy raras  $1/10.000$ .

Tabla 2 Reacciones adversas de estudios controlados en fase 3a

Acta No. 04 de 2023 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



| <b>Clasificación por órganos y sistemas del MedDRA</b>          | <b>Muy frecuentes</b>                                                                                                                        | <b>Frecuentes</b>                                                                                                                                                                                 | <b>Poco frecuentes</b>                                                  | <b>Raros</b>          |
|-----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Trastornos del sistema inmunitario                              |                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                   |                                                                         | Reacción anafiláctica |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición                    |                                                                                                                                              | Hipoglucemia en pacientes con diabetes tipo 2 <sup>a</sup>                                                                                                                                        |                                                                         |                       |
| Trastornos del sistema nervioso                                 | Dolor de cabeza <sup>b</sup>                                                                                                                 | Mareos <sup>b</sup>                                                                                                                                                                               |                                                                         |                       |
| Trastornos oculares                                             |                                                                                                                                              | Retinopatía diabética en pacientes con diabetes tipo 2 <sup>a</sup>                                                                                                                               |                                                                         |                       |
| Trastornos cardíacos                                            |                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                   | Aumento de la frecuencia cardíaca <sup>a,c</sup>                        |                       |
| Trastornos gastrointestinales                                   | Vómitos <sup>a,b</sup><br>Diarrea <sup>a,b</sup><br>Estreñimiento <sup>a,b</sup><br>Náuseas <sup>a,b</sup><br>Dolor abdominal <sup>b,c</sup> | Gastritis <sup>b,c</sup><br>Enfermedad de reflujo gastroesofágico <sup>b</sup><br>Dispepsia <sup>b</sup><br>Eructos <sup>b</sup><br>Flatulencia <sup>b</sup><br>Distensión abdominal <sup>b</sup> | Pancreatitis aguda <sup>a</sup>                                         |                       |
| Trastornos hepatobiliares                                       |                                                                                                                                              | Colelitiasis <sup>a</sup>                                                                                                                                                                         |                                                                         |                       |
| Trastornos de la piel y subcutáneos:                            |                                                                                                                                              | Caída del cabello <sup>a</sup>                                                                                                                                                                    |                                                                         |                       |
| Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración | Fatiga <sup>b,c</sup>                                                                                                                        | Reacciones en la zona de la inyección <sup>c</sup>                                                                                                                                                |                                                                         |                       |
| Investigaciones                                                 |                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                   | Aumento de la amilasa <sup>c</sup><br>Aumento de la lipasa <sup>c</sup> |                       |

a) Consulte la descripción de reacciones adversas seleccionadas a continuación

b) Se observa principalmente en el período de aumento gradual de la dosis

c) Términos preferidos agrupados

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



## Descripción de reacciones adversas seleccionadas

### Reacciones adversas gastrointestinales

Los eventos se notificaron con mayor frecuencia durante el aumento gradual de la dosis. Durante 68 semanas, se produjeron náuseas en un 43,9 % de los pacientes cuando recibieron tratamiento con Wegovy® (16,1 % para el placebo), diarrea en un 29,7 % (15,9 % para el placebo) y vómitos en un 24,5 % (6,3 % para el placebo). La mayoría de los eventos fueron de intensidad leve a moderada y de corta duración. Se produjo estreñimiento en el 24,2 % de los pacientes tratados con Wegovy® raramente y de mayor duración.

Los eventos gastrointestinales provocaron la suspensión del tratamiento en el 4,3 % de los pacientes.

### Pancreatitis aguda

La frecuencia de pancreatitis aguda confirmada por adjudicación informada en estudios clínicos de fase 3a fue del 0,2 % para Wegovy® y del <0,1 % para el placebo, respectivamente.

### Enfermedad aguda de cálculos biliares/colelitiasis

Se notificó colelitiasis en el 1,6 % y condujo a colecistitis en el 0,6 % de los pacientes tratados con Wegovy®.

### Pérdida de cabello

Se notificó caída de cabello en el 2,5 % de los pacientes tratados con Wegovy® y en el 1,0 % de los pacientes tratados con el placebo. Los eventos fueron principalmente de intensidad leve, y la mayoría de los pacientes se recuperaron mientras seguían con el tratamiento. Se notificó caída del cabello con más frecuencia en pacientes con una mayor pérdida de peso (20 %).

### Aumento de la frecuencia cardíaca

En los estudios de fase 3a, se observó un aumento de la media de 3 latidos por minuto (lpm), a partir de una media inicial de 72 lpm en pacientes tratados con Wegovy®.

### Inmunogenicidad

De manera congruente con las propiedades potencialmente inmunogénicas de medicamentos que contienen proteínas o péptidos, los pacientes pueden desarrollar anticuerpos luego del tratamiento con semaglutida. La proporción de pacientes con resultados positivos de anticuerpos contra semaglutida en todos los puntos cronológicos posteriores a la al inicio del estudio fue baja (2,9 %), y ningún paciente tuvo anticuerpos neutralizantes de semaglutida ni anticuerpos antisemaglutida con efecto neutralizante del GLP-1 endógeno al final del estudio.

### Pacientes con diabetes tipo 2

Acta No. 04 de 2023 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



#### Hipoglucemia en pacientes con sobrepeso u obesidad con diabetes tipo 2

En STEP 2, se observó hipoglucemia clínicamente significativa en el 6,2 % (0,1 eventos/paciente- año) de los sujetos tratados con Wegovy®, en comparación con el 2,5 % (0,03 eventos/paciente- año) de los sujetos tratados con el placebo. Un episodio (0,2 % de los sujetos, 0,002 eventos/paciente-año) se notificó como grave. El riesgo de hipoglucemia aumentó cuando Wegovy® se utilizó con una sulfonilurea.

#### Retinopatía diabética en pacientes con sobrepeso u obesidad y diabetes tipo 2

En STEP 2 se observaron pocos episodios de retinopatía diabética (4,0 % frente a 2,7 % de los pacientes tratados con Wegovy® frente al placebo, respectivamente).

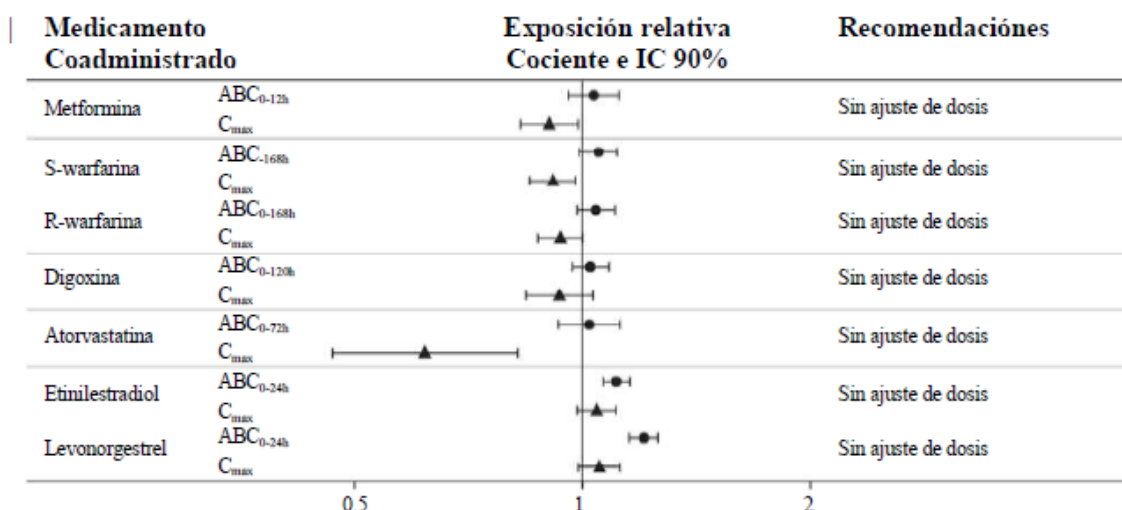
#### Interacciones

Estudios in vitro han demostrado que semaglutida tiene un potencial muy bajo para inhibir o inducir las enzimas del CYP y para inhibir los transportadores de fármacos.

Al igual que con otros agonistas del receptor del GLP-1, semaglutida puede retrasar el vaciado gástrico y tendría la capacidad de influir en la absorción de medicamentos orales administradas de forma concomitante. No se observó ningún efecto clínicamente relevante en la tasa de vaciamiento gástrico con 2,4 mg de semaglutida. En estudios de farmacología clínica en los que se evaluó el efecto de 1,0 mg de semaglutida sobre la absorción de medicamentos orales administrados de forma concomitante en estado estacionario, no se observaron interacciones farmacológicas clínicamente relevantes con semaglutida (Figura 1) en función de los medicamentos evaluados. Por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis cuando se administran de forma concomitante con semaglutida.

Figura 1 (Diagrama de Forest) - Impacto de semaglutida en la farmacocinética de los medicamentos administrados conjuntamente.

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Exposición relativa en términos de ABC y C<sub>max</sub> para cada medicamento cuando se administra con semaglutida en comparación con la administración sin semaglutida. Metformina y el fármaco anticonceptivo oral (etinilestradiol/levonorgestrel) se evaluaron en estado estacionario. Se evaluaron warfarina (S-warfarina/R-warfarina), digoxina y atorvastatina después de una dosis única. Abreviaturas: ABC: área bajo la curva. C<sub>max</sub>: concentración máxima. IC: intervalo de confianza

WPM: NN9536\_Semaglutida\_O\_CCDS\_Diagrama de\_Bosque\_PK\_UNNJ\_2020-09-22

### Anticonceptivos orales

No se prevé que semaglutida disminuya la efectividad de los anticonceptivos orales, ya que ésta no modificó en grado clínicamente relevante la exposición general al etinilestradiol y al levonorgestrel cuando un medicamento anticonceptivo combinado (0,03 mg de etinilestradiol y 0,15 mg de levonorgestrel) se administró de forma concomitante con semaglutida. No se vio afectada la exposición al etinilestradiol; se observó un aumento del 20 % en la exposición al levonorgestrel en estado estacionario. La C<sub>max</sub> no se vio afectada por ninguno de los compuestos.

### Atorvastatina

Semaglutida no modificó la exposición general a la atorvastatina tras la administración de dosis únicas de atorvastatina (40 mg). La C<sub>max</sub> de atorvastatina disminuyó en un 38 %. Esto no se consideró clínicamente relevante.

### Digoxina

Semaglutida no modificó la exposición general o la C<sub>max</sub> de digoxina, tras la administración de una dosis única de digoxina (0,5 mg).

### Metformina

Semaglutida no modificó la exposición general o la C<sub>max</sub> de metformina tras la administración de dosis de 500 mg dos veces al día durante 3,5 días.

Acta No. 04 de 2023 SEMNNMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



### Warfarina

Semaglutida no cambió la exposición general o la  $C_{m\acute{a}x}$  de R- y S-warfarina después de una dosis única de warfarina (25 mg), y los efectos farmacodinámicos de warfarina, según lo medido por el cociente internacional normalizado, no se vieron afectados de manera clínicamente relevante.

Vía de administración: Subcutáneo

Dosificación y Grupo etario:

Posología y método de administración

Posología

La dosis de mantenimiento de 2,4 mg una vez a la semana se alcanza comenzando con una dosis de 0,25 mg. Para reducir la probabilidad de síntomas gastrointestinales, la dosis debe aumentarse gradualmente durante un período de 16 semanas hasta alcanzar una dosis de mantenimiento de 2,4 mg una vez a la semana (ver Tabla 1). En caso de síntomas gastrointestinales significativos, considere retrasar el aumento gradual de la dosis o reducir a la dosis previa hasta que los síntomas hayan mejorado.

Tabla 1: Programa de aumento escalonado de la dosis

| Aumento escalonado de la dosis | Dosis semanal |
|--------------------------------|---------------|
| Semanas 1 a 4                  | 0,25 mg       |
| Semanas 5 a 8                  | 0,5 mg        |
| Semanas 9 a 12                 | 1 mg          |
| Semanas 13 a 16                | 1,7 mg        |
| Dosis de mantenimiento         | 2,4 mg        |

Poblaciones especiales

Pacientes con diabetes tipo 2:

Wegovy® no se debe utilizar en combinación con otros medicamentos agonistas del receptor del GLP-1.

Cuando se inicie el tratamiento con Wegovy®, se debe considerar reducir la dosis de insulina o de secretagogos de la insulina (como sulfonilureas), administrados en forma concomitante, para reducir el riesgo de hipoglucemia.

Pacientes de edad avanzada ( $\geq 65$  años)

No es necesario un ajuste de dosis en función la edad.

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



**Género**

No es necesario un ajuste de dosis en función del género.

**Raza y origen étnico**

No es necesario un ajuste de dosis en función de la raza y el origen étnico.

**Pacientes con insuficiencia renal**

No es necesario un ajuste de la dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave. La experiencia con el uso de semaglutida en pacientes con insuficiencia renal grave es escasa. No se recomienda el uso de semaglutida en pacientes con enfermedad renal terminal.

**Pacientes con insuficiencia hepática**

No es necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática. La experiencia con el uso de semaglutida en pacientes con insuficiencia hepática grave es escasa. Se debe tener precaución al tratar a estos pacientes con semaglutida.

**Niños y adolescentes**

No se ha estudiado la seguridad y la eficacia de Wegovy® en niños y adolescentes menores de 18 años de edad.

**Método de administración**

Wegovy® se administra una vez a la semana, en cualquier hora del día, con o sin comidas.

Wegovy® se debe inyectar por vía subcutánea en el abdomen, el muslo o el brazo. Se puede cambiar el lugar de inyección sin ajustar la dosis. Wegovy® no debe administrarse por vía intravenosa o intramuscular.

El día de la administración semanal puede cambiarse si es necesario, siempre que el tiempo entre dos dosis sea de, al menos, 3 días (72 horas). Después de seleccionar un nuevo día de administración de la dosis, se debe continuar con la administración de la dosis una vez a la semana.

Para más información relacionada con la administración, ver la sección almacenamiento. Se debe indicar a los pacientes que lean atentamente las instrucciones de uso incluidas en el inserto antes de la administración de Wegovy®.

**Condición de venta:** Venta con fórmula médica, uso institucional

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto CCDS v2.0 allegado mediante radicado No. 20221128961

Acta No. 04 de 2023 SEMNNMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Información para prescribir CCDS v2.0 allegado mediante radicado No. 20221128961

**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 solicita nueva concentración para el principio semaglutida adicional a la nueva concentración, solicita la nueva indicación: “como complemento de una dieta baja en calorías y un incremento de la actividad física para el control crónico del peso; incluyendo la pérdida y el mantenimiento del peso, en adultos con un índice de masa corporal (IMC) inicial de •  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$  (obesidad), o •  $\geq 27 \text{ kg/m}^2$  a  $< 30 \text{ kg/m}^2$  (sobrepeso) en presencia de al menos una comorbilidad  $\geq$  relacionada con el peso.”, para el principio activo semaglutida, solución para inyección

Presenta como soporte clínico los estudios controlados, aleatorizados, dobles ciegos STEP 1 a 4, que incluyeron pacientes que no habían logrado una disminución de peso mayor del 5% con modificación de dieta y actividad física, en quienes se comparó semaglutida versus placebo con un seguimiento de 68 semanas. Reporta resultados consistentes de una mayor disminución de peso con respecto a placebo con diferencias que oscilaron entre 6 y 14.57%, además de diferencias favorables en otros marcadores de riesgo cardiovascular como niveles de glucosa, lípidos y tensión arterial; no se evidenciaron diferencias clínicamente relevantes en evaluaciones de calidad de vida. Se encontró un perfil de reacciones adversas similar al conocido para el principio activo en la indicación aprobada “*como complemento a la dieta y el ejercicio para mejorar el control glicémico en adultos con diabetes mellitus tipo 2 que no han respondido satisfactoriamente a metformina*”, entre los que se destacan diarrea, pancreatitis, alteraciones de la vesícula biliar y retinopatía, Adicionalmente, se encuentra en estudio el riesgo de incremento de tumores, en particular carcinoma medular de tiroides y cáncer de páncreas.

En el estudio STEP 4 los pacientes que cambiaron de tratamiento de semaglutida a placebo en la semana 20, tuvieron un incremento de peso en las siguientes semanas, lo que sugiere que el tratamiento se debe mantener por tiempo indefinido. El estudio SUSTAIN-6 evidencia que la disminución de peso se mantiene hasta por 104 semanas.

Con base en lo anterior, la Sala recomienda requerir al interesado presentar información clínica adicional con mayor tiempo de seguimiento dado que espera un uso indefinido del medicamento y existen incertidumbres con respecto a efectos adversos serios que puedan aparecer con el uso prolongado. Así mismo, solicitar información de resultados desagregados según índice de masa corporal  $< 30$ ,  $\geq 30$ - $< 35$ ,  $\geq 35$ - $< 40$  y  $\geq 40 \text{ kg/m}^2$ .

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La Sala recuerda al interesado que la indicación propuesta se debe circunscribir a pacientes que no han logrado un descenso significativo de peso con tratamiento no farmacológico supervisado.

Así mismo, la Sala solicita al interesado que discrimine coherentemente la presentación de su forma farmacéutica en relación con la composición y presentación comercial de las mismas.

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

Finalmente, la Sala considera inconveniente que un mismo titular comercialice un principio activo con dos nombres comerciales diferentes con el argumento que son diferentes indicaciones y posología, pues contraría lo establecido en el parágrafo 1 del Artículo 78 del Decreto 677 de 1995 *“No se otorgará registro sanitario a medicamentos de igual composición, pero con diferente nombre, a favor de un mismo titular”*.

#### 3.3.3.4. WEGOVY® 2.4 MG/DOSIS (3.2 MG/ML)

Expediente : 20231379  
Radicado : 20221129518  
Fecha : 29/06/2022  
Interesado : Novo Nordisk Colombia S.A.S.

Composición: Un ml de solución contiene 3,2 mg de semaglutida.

Forma farmacéutica: Solución para inyección

Indicaciones:

Wegovy® está indicado como complemento de una dieta baja en calorías y un incremento de la actividad física para el control crónico del peso; incluyendo la pérdida y el mantenimiento del peso, en adultos con un índice de masa corporal (IMC) inicial de

- $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> (obesidad), o
- $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup> a  $< 30$  kg/m<sup>2</sup> (sobrepeso) en presencia de al menos una comorbilidad  $\geq$  relacionada con el peso.

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



**Contraindicaciones:**

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes indicados en la sección

**Precauciones y advertencias:**

**Efectos gastrointestinales**

El uso de agonistas del receptor del GLP-1 puede asociarse a reacciones adversas gastrointestinales que pueden causar deshidratación, lo que en casos raros puede provocar un deterioro de la función renal. Se debe advertir a los pacientes sobre el posible riesgo de deshidratación relacionado con los efectos adversos gastrointestinales y tomar precauciones para evitar la disminución de fluidos.

**Pancreatitis aguda**

Se ha observado pancreatitis aguda con el uso de agonistas del receptor de GLP-1. Se debe informar a los pacientes de los síntomas característicos de la pancreatitis aguda. Si se sospecha de una pancreatitis, se debe interrumpir la administración de Wegovy®; si se confirma, no se debe reiniciar la administración Wegovy®. Se debe tener precaución en pacientes con antecedentes de pancreatitis.

En ausencia de otros signos y síntomas de pancreatitis aguda, las elevaciones en las enzimas pancreáticas por sí solas no son predictivas de pancreatitis aguda.

**Poblaciones no estudiadas**

No hay experiencia en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva clase IV según la Asociación del Corazón de Nueva York (NYHA). Existe escasa experiencia en pacientes de 75 años o más.

**Efectos sobre la capacidad para conducir y usar maquinaria**

Wegovy® no influye o se presenta de modo insignificante sobre la capacidad para conducir vehículos u operar maquinaria. Sin embargo, se pueden presentar mareos principalmente durante el período de aumento gradual de la dosis. Si se sufren mareos, se debe conducir u operar maquinaria con precaución.

**Pacientes con diabetes tipo 2**

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Wegovy® no debe utilizarse como sustituto de la insulina en pacientes con diabetes.

#### Hipoglucemia en pacientes con sobrepeso u obesidad con diabetes tipo 2

Se sabe que la insulina y la sulfonilurea causan hipoglucemia. Es posible que los pacientes tratados con Wegovy® en combinación con una sulfonilurea o con insulina tengan un mayor riesgo de hipoglucemia. El riesgo de hipoglucemia puede reducirse disminuyendo la dosis de la sulfonilurea o de la insulina al iniciar el tratamiento con los agonistas del receptor del GLP-1.

No se ha evaluado la adición de Wegovy® en pacientes tratados con insulina.

#### Retinopatía diabética en pacientes con sobrepeso u obesidad y diabetes tipo 2

La mejoría rápida del control glucémico se ha asociado con un empeoramiento temporal de la retinopatía diabética. El control glucémico a largo plazo disminuye el riesgo de retinopatía diabética. Se debe controlar a los pacientes con antecedentes de retinopatía diabética para detectar el empeoramiento y se los debe tratar de acuerdo con las guías clínicas locales.

#### Efecto sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar máquinas en pacientes con sobrepeso u obesidad y diabetes tipo 2

Cuando se usa Wegovy® en combinación con sulfonilureas o insulina, se debe recomendar a los pacientes que tomen precauciones para evitar la hipoglucemia mientras conducen vehículos u operan máquinas

#### Reacciones Adversas:

##### Resumen del perfil de seguridad

En 4 estudios de fase 3a, 2.650 pacientes fueron expuestos a Wegovy®. La duración de los estudios fue de 68 semanas. De forma similar a otros agonistas del receptor del GLP-1, las reacciones adversas notificadas con más frecuencia fueron trastornos gastrointestinales, incluyendo náuseas, diarrea, estreñimiento y vómitos.

##### Tabla de reacciones adversas

La tabla 2 enumera las reacciones adversas identificadas en los estudios clínicos de fase 3a. Las frecuencias se basan en un conjunto de estudios de fase 3a.

Las reacciones adversas asociadas a Wegovy® se indican por órgano o sistema corporal y frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen como: muy frecuentes (1/10); frecuentes (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  $1 < 1/10.000$ .

##### Tabla 2 Reacciones adversas de estudios controlados en fase 3a

Acta No. 04 de 2023 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



| <b>Clasificación por órganos y sistemas del MedDRA</b>          | <b>Muy frecuentes</b>                                                                                                                        | <b>Frecuentes</b>                                                                                                                                                                                 | <b>Poco frecuentes</b>                                                  | <b>Raros</b>          |
|-----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Trastornos del sistema inmunitario                              |                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                   |                                                                         | Reacción anafiláctica |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición                    |                                                                                                                                              | Hipoglucemia en pacientes con diabetes tipo 2 <sup>a</sup>                                                                                                                                        |                                                                         |                       |
| Trastornos del sistema nervioso                                 | Dolor de cabeza <sup>b</sup>                                                                                                                 | Mareos <sup>b</sup>                                                                                                                                                                               |                                                                         |                       |
| Trastornos oculares                                             |                                                                                                                                              | Retinopatía diabética en pacientes con diabetes tipo 2 <sup>a</sup>                                                                                                                               |                                                                         |                       |
| Trastornos cardíacos                                            |                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                   | Aumento de la frecuencia cardíaca <sup>a,c</sup>                        |                       |
| Trastornos gastrointestinales                                   | Vómitos <sup>a,b</sup><br>Diarrea <sup>a,b</sup><br>Estreñimiento <sup>a,b</sup><br>Náuseas <sup>a,b</sup><br>Dolor abdominal <sup>b,c</sup> | Gastritis <sup>b,c</sup><br>Enfermedad de reflujo gastroesofágico <sup>b</sup><br>Dispepsia <sup>b</sup><br>Eructos <sup>b</sup><br>Flatulencia <sup>b</sup><br>Distensión abdominal <sup>b</sup> | Pancreatitis aguda <sup>a</sup>                                         |                       |
| Trastornos hepatobiliares                                       |                                                                                                                                              | Colelitiasis <sup>a</sup>                                                                                                                                                                         |                                                                         |                       |
| Trastornos de la piel y subcutáneos:                            |                                                                                                                                              | Caída del cabello <sup>a</sup>                                                                                                                                                                    |                                                                         |                       |
| Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración | Fatiga <sup>b,c</sup>                                                                                                                        | Reacciones en la zona de la inyección <sup>c</sup>                                                                                                                                                |                                                                         |                       |
| Investigaciones                                                 |                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                   | Aumento de la amilasa <sup>c</sup><br>Aumento de la lipasa <sup>c</sup> |                       |

a) Consulte la descripción de reacciones adversas seleccionadas a continuación

b) Se observa principalmente en el período de aumento gradual de la dosis

c) Términos preferidos agrupados

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



## Descripción de reacciones adversas seleccionadas

### Reacciones adversas gastrointestinales

Los eventos se notificaron con mayor frecuencia durante el aumento gradual de la dosis. Durante 68 semanas, se produjeron náuseas en un 43,9 % de los pacientes cuando recibieron tratamiento con Wegovy® (16,1 % para el placebo), diarrea en un 29,7 % (15,9 % para el placebo) y vómitos en un 24,5 % (6,3 % para el placebo). La mayoría de los eventos fueron de intensidad leve a moderada y de corta duración. Se produjo estreñimiento en el 24,2 % de los pacientes tratados con Wegovy® raramente y de mayor duración.

Los eventos gastrointestinales provocaron la suspensión del tratamiento en el 4,3 % de los pacientes.

### Pancreatitis aguda

La frecuencia de pancreatitis aguda confirmada por adjudicación informada en estudios clínicos de fase 3a fue del 0,2 % para Wegovy® y del <0,1 % para el placebo, respectivamente.

### Enfermedad aguda de cálculos biliares/colelitiasis

Se notificó colelitiasis en el 1,6 % y condujo a colecistitis en el 0,6 % de los pacientes tratados con Wegovy®.

### Pérdida de cabello

Se notificó caída de cabello en el 2,5 % de los pacientes tratados con Wegovy® y en el 1,0 % de los pacientes tratados con el placebo. Los eventos fueron principalmente de intensidad leve, y la mayoría de los pacientes se recuperaron mientras seguían con el tratamiento. Se notificó caída del cabello con más frecuencia en pacientes con una mayor pérdida de peso (20 %).

### Aumento de la frecuencia cardíaca

En los estudios de fase 3a, se observó un aumento de la media de 3 latidos por minuto (lpm), a partir de una media inicial de 72 lpm en pacientes tratados con Wegovy®.

### Inmunogenicidad

De manera congruente con las propiedades potencialmente inmunogénicas de medicamentos que contienen proteínas o péptidos, los pacientes pueden desarrollar anticuerpos luego del tratamiento con semaglutida. La proporción de pacientes con resultados positivos de anticuerpos contra semaglutida en todos los puntos cronológicos posteriores a la al inicio del estudio fue baja (2,9 %), y ningún paciente tuvo anticuerpos neutralizantes de semaglutida ni anticuerpos antisemaglutida con efecto neutralizante del GLP-1 endógeno al final del estudio.

### Pacientes con diabetes tipo 2

Acta No. 04 de 2023 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



#### Hipoglucemia en pacientes con sobrepeso u obesidad con diabetes tipo 2

En STEP 2, se observó hipoglucemia clínicamente significativa en el 6,2 % (0,1 eventos/paciente- año) de los sujetos tratados con Wegovy®, en comparación con el 2,5 % (0,03 eventos/paciente- año) de los sujetos tratados con el placebo. Un episodio (0,2 % de los sujetos, 0,002 eventos/paciente-año) se notificó como grave. El riesgo de hipoglucemia aumentó cuando Wegovy® se utilizó con una sulfonilurea.

#### Retinopatía diabética en pacientes con sobrepeso u obesidad y diabetes tipo 2

En STEP 2 se observaron pocos episodios de retinopatía diabética (4,0 % frente a 2,7 % de los pacientes tratados con Wegovy® frente al placebo, respectivamente).

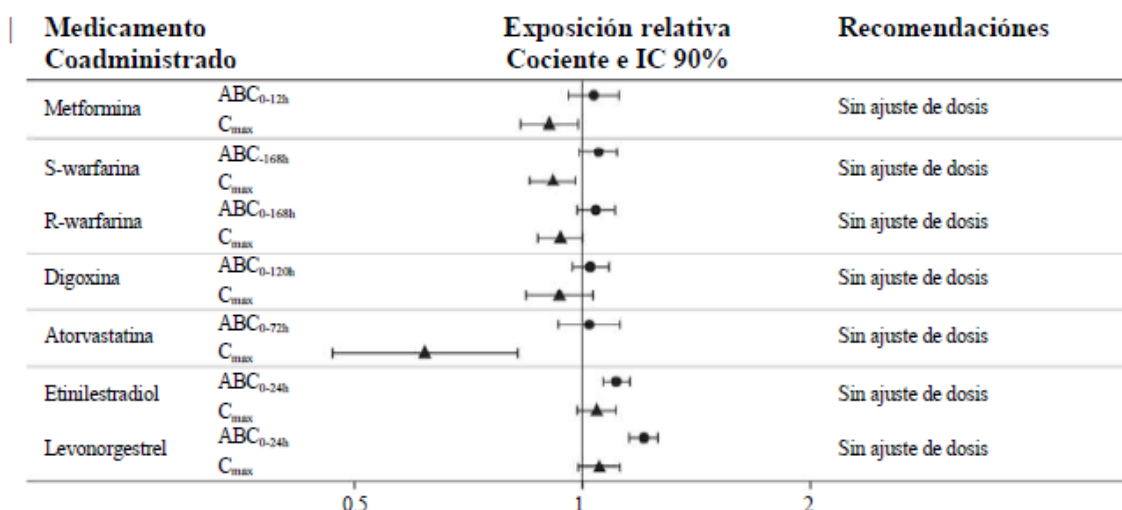
#### Interacciones

Estudios in vitro han demostrado que semaglutida tiene un potencial muy bajo para inhibir o inducir las enzimas del CYP y para inhibir los transportadores de fármacos.

Al igual que con otros agonistas del receptor del GLP-1, semaglutida puede retrasar el vaciado gástrico y tendría la capacidad de influir en la absorción de medicamentos orales administradas de forma concomitante. No se observó ningún efecto clínicamente relevante en la tasa de vaciamiento gástrico con 2,4 mg de semaglutida. En estudios de farmacología clínica en los que se evaluó el efecto de 1,0 mg de semaglutida sobre la absorción de medicamentos orales administrados de forma concomitante en estado estacionario, no se observaron interacciones farmacológicas clínicamente relevantes con semaglutida (Figura 1) en función de los medicamentos evaluados. Por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis cuando se administran de forma concomitante con semaglutida.

Figura 1 (Diagrama de Forest) - Impacto de semaglutida en la farmacocinética de los medicamentos administrados conjuntamente.

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Exposición relativa en términos de ABC y C<sub>max</sub> para cada medicamento cuando se administra con semaglutida en comparación con la administración sin semaglutida. Metformina y el fármaco anticonceptivo oral (etinilestradiol/levonorgestrel) se evaluaron en estado estacionario. Se evaluaron warfarina (S-warfarina/R-warfarina), digoxina y atorvastatina después de una dosis única. Abreviaturas: ABC: área bajo la curva. C<sub>max</sub>: concentración máxima. IC: intervalo de confianza

WPM: NN9536\_Semaglutida\_O\_CCDS\_Diagrama de Bosque\_PK\_UNNJ\_2020-09-22

### Anticonceptivos orales

No se prevé que semaglutida disminuya la efectividad de los anticonceptivos orales, ya que ésta no modificó en grado clínicamente relevante la exposición general al etinilestradiol y al levonorgestrel cuando un medicamento anticonceptivo combinado (0,03 mg de etinilestradiol y 0,15 mg de levonorgestrel) se administró de forma concomitante con semaglutida. No se vio afectada la exposición al etinilestradiol; se observó un aumento del 20 % en la exposición al levonorgestrel en estado estacionario. La C<sub>max</sub> no se vio afectada por ninguno de los compuestos.

### Atorvastatina

Semaglutida no modificó la exposición general a la atorvastatina tras la administración de dosis únicas de atorvastatina (40 mg). La C<sub>max</sub> de atorvastatina disminuyó en un 38 %. Esto no se consideró clínicamente relevante.

### Digoxina

Semaglutida no modificó la exposición general o la C<sub>max</sub> de digoxina, tras la administración de una dosis única de digoxina (0,5 mg).

### Metformina

Semaglutida no modificó la exposición general o la C<sub>max</sub> de metformina tras la administración de dosis de 500 mg dos veces al día durante 3,5 días.

Acta No. 04 de 2023 SEMNNMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



### Warfarina

Semaglutida no cambió la exposición general o la  $C_{máx}$  de R- y S-warfarina después de una dosis única de warfarina (25 mg), y los efectos farmacodinámicos de warfarina, según lo medido por el cociente internacional normalizado, no se vieron afectados de manera clínicamente relevante.

Vía de administración: Subcutáneo

Dosificación y Grupo etario:

Posología y método de administración

Posología

La dosis de mantenimiento de 2,4 mg una vez a la semana se alcanza comenzando con una dosis de 0,25 mg. Para reducir la probabilidad de síntomas gastrointestinales, la dosis debe aumentarse gradualmente durante un período de 16 semanas hasta alcanzar una dosis de mantenimiento de 2,4 mg una vez a la semana (ver Tabla 1). En caso de síntomas gastrointestinales significativos, considere retrasar el aumento gradual de la dosis o reducir a la dosis previa hasta que los síntomas hayan mejorado.

Tabla 1: Programa de aumento escalonado de la dosis

| Aumento escalonado de la dosis | Dosis semanal |
|--------------------------------|---------------|
| Semanas 1 a 4                  | 0,25 mg       |
| Semanas 5 a 8                  | 0,5 mg        |
| Semanas 9 a 12                 | 1 mg          |
| Semanas 13 a 16                | 1,7 mg        |
| Dosis de mantenimiento         | 2,4 mg        |

Poblaciones especiales

Pacientes con diabetes tipo 2:

Wegovy® no se debe utilizar en combinación con otros medicamentos agonistas del receptor del GLP-1.

Cuando se inicie el tratamiento con Wegovy®, se debe considerar reducir la dosis de insulina o de secretagogos de la insulina (como sulfonilureas), administrados en forma concomitante, para reducir el riesgo de hipoglucemia.

Pacientes de edad avanzada ( $\geq 65$  años)

No es necesario un ajuste de dosis en función la edad.

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



**Género**

No es necesario un ajuste de dosis en función del género.

**Raza y origen étnico**

No es necesario un ajuste de dosis en función de la raza y el origen étnico.

**Pacientes con insuficiencia renal**

No es necesario un ajuste de la dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave. La experiencia con el uso de semaglutida en pacientes con insuficiencia renal grave es escasa. No se recomienda el uso de semaglutida en pacientes con enfermedad renal terminal.

**Pacientes con insuficiencia hepática**

No es necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática. La experiencia con el uso de semaglutida en pacientes con insuficiencia hepática grave es escasa. Se debe tener precaución al tratar a estos pacientes con semaglutida.

**Niños y adolescentes**

No se ha estudiado la seguridad y la eficacia de Wegovy® en niños y adolescentes menores de 18 años de edad.

**Método de administración**

Wegovy® se administra una vez a la semana, en cualquier hora del día, con o sin comidas.

Wegovy® se debe inyectar por vía subcutánea en el abdomen, el muslo o el brazo. Se puede cambiar el lugar de inyección sin ajustar la dosis. Wegovy® no debe administrarse por vía intravenosa o intramuscular.

El día de la administración semanal puede cambiarse si es necesario, siempre que el tiempo entre dos dosis sea de, al menos, 3 días (72 horas). Después de seleccionar un nuevo día de administración de la dosis, se debe continuar con la administración de la dosis una vez a la semana.

Para más información relacionada con la administración, ver la sección almacenamiento. Se debe indicar a los pacientes que lean atentamente las instrucciones de uso incluidas en el inserto antes de la administración de Wegovy®.

**Condición de venta:** Venta con fórmula médica, uso institucional

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto CCDS v2.0 allegado mediante radicado No. 20221129518

Acta No. 04 de 2023 SEMNNMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Información para prescribir CCDS v2.0 allegado mediante radicado No. 20221129518

**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 solicita nueva concentración para el principio semaglutida adicional a la nueva concentración, solicita la nueva indicación: “como complemento de una dieta baja en calorías y un incremento de la actividad física para el control crónico del peso; incluyendo la pérdida y el mantenimiento del peso, en adultos con un índice de masa corporal (IMC) inicial de •  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$  (obesidad), o •  $\geq 27 \text{ kg/m}^2$  a  $< 30 \text{ kg/m}^2$  (sobrepeso) en presencia de al menos una comorbilidad  $\geq$  relacionada con el peso.”, para el principio activo semaglutida, solución para inyección.

Presenta como soporte clínico los estudios controlados, aleatorizados, dobles ciegos STEP 1 a 4, que incluyeron pacientes que no habían logrado una disminución de peso mayor del 5% con modificación de dieta y actividad física, en quienes se comparó semaglutida versus placebo con un seguimiento de 68 semanas. Reporta resultados consistentes de una mayor disminución de peso con respecto a placebo con diferencias que oscilaron entre 6 y 14.57%, además de diferencias favorables en otros marcadores de riesgo cardiovascular como niveles de glucosa, lípidos y tensión arterial; no se evidenciaron diferencias clínicamente relevantes en evaluaciones de calidad de vida. Se encontró un perfil de reacciones adversas similar al conocido para el principio activo en la indicación aprobada “*como complemento a la dieta y el ejercicio para mejorar el control glicémico en adultos con diabetes mellitus tipo 2 que no han respondido satisfactoriamente a metformina*”, entre los que se destacan diarrea, pancreatitis, alteraciones de la vesícula biliar y retinopatía, Adicionalmente, se encuentra en estudio el riesgo de incremento de tumores, en particular carcinoma medular de tiroides y cáncer de páncreas.

En el estudio STEP 4 los pacientes que cambiaron de tratamiento de semaglutida a placebo en la semana 20, tuvieron un incremento de peso en las siguientes semanas, lo que sugiere que el tratamiento se debe mantener por tiempo indefinido. El estudio SUSTAIN-6 evidencia que la disminución de peso se mantiene hasta por 104 semanas.

Con base en lo anterior, la Sala recomienda requerir al interesado presentar información clínica adicional con mayor tiempo de seguimiento dado que espera un uso indefinido del medicamento y existen incertidumbres con respecto a efectos adversos serios que puedan aparecer con el uso prolongado. Así mismo, solicitar información de resultados desagregados según índice de masa corporal  $< 30$ ,  $\geq 30$ - $< 35$ ,  $\geq 35$ - $< 40$  y  $\geq 40 \text{ kg/m}^2$ .

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La Sala recuerda al interesado que la indicación propuesta se debe circunscribir a pacientes que no han logrado un descenso significativo de peso con tratamiento no farmacológico supervisado.

Así mismo, la Sala solicita al interesado que discrimine coherentemente la presentación de su forma farmacéutica en relación con la composición y presentación comercial de las mismas.

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

Finalmente, la Sala considera inconveniente que un mismo titular comercialice un principio activo con dos nombres comerciales diferentes con el argumento que son diferentes indicaciones y posología, pues contraría lo establecido en el parágrafo 1 del Artículo 78 del Decreto 677 de 1995 *“No se otorgará registro sanitario a medicamentos de igual composición, pero con diferente nombre, a favor de un mismo titular”*.

### 3.4. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES

#### 3.4.1. Medicamentos de síntesis

##### 3.4.1.1. VOLTAREN EMULGEL

Expediente : 227297  
Radicado : 20221122594  
Fecha : 22/06/2022  
Interesado : Glaxosmithkline Consumer Healthcare Colombia S.A.S.

Composición:  
Cada 100 gramos de contiene 1 g de Diclofenaco Dietilamina 1,16 G equivalente a Diclofenaco Sódico

Forma farmacéutica: Gel tópico

Indicaciones: (Del Registro)

Analgésico y antiinflamatorio.

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Para el alivio del dolor, inflamación y edema en:

- Lesiones de tejidos blandos: trauma en tendones, ligamentos, músculos y articulaciones, por ejemplo, debido a esguinces, torceduras, contusiones y dolor de espalda (lesiones deportivas);
- Formas localizadas de reumatismo de tejidos blandos: tendinitis (por ejemplo, codo del tenista), bursitis, síndrome hombro/mano y periartropatía.

Para el alivio del dolor de artritis leve de rodilla o dedos.

Para el alivio del dolor de formas localizadas de reumatismo degenerativo, por ejemplo, osteoartritis de las articulaciones periféricas y de la columna vertebral.

Contraindicaciones: (Del Registro)

- Hipersensibilidad conocida al diclofenaco o a cualquiera de los excipientes.
- Pacientes en quienes los ataques de asma, urticaria o rinitis aguda son provocados por el ácido acetilsalicílico u otros medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (aines).
- Durante el último trimestre de embarazo.
- Cirugía de derivación arteria coronaria (bypass coronario)

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto versión 05 (marzo 2022) GDS 5.0 allegado mediante radicado 20221122594
- Información para prescribir versión 06 (marzo 2022) GDS 5.0 allegado mediante radicado 20221122594

Nuevas indicaciones

Analgésico y Antiinflamatorio.

Para el alivio del dolor, inflamación y edema en:

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Lesiones de tejidos blandos: trauma en tendones, ligamentos, músculos y articulaciones, por ejemplo, debido a esguinces, torceduras, contusiones y dolor de espalda (lesiones deportivas);
- Formas localizadas de reumatismo de tejidos blandos: tendinitis (por ejemplo, codo del tenista), bursitis, síndrome hombro/mano y periartropatía.

Para el alivio del dolor de artritis leve de rodilla o dedos.

Para el alivio del dolor de formas localizadas de reumatismo degenerativo, por ejemplo, osteoartritis de las articulaciones periféricas y de la columna vertebral.

#### Nuevas contraindicaciones

- Hipersensibilidad conocida al diclofenaco o a cualquiera de los excipientes.
- Pacientes en quienes los ataques de asma, angioedema, urticaria o rinitis aguda son provocados por el ácido acetilsalicílico u otros medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE).
- Durante el último trimestre de embarazo.
- Cirugía de derivación arterial coronaria (bypass coronario).

#### Nueva dosificación / grupo etario

Para uso tópico únicamente.

Los pacientes deben consultar a su médico si la condición no mejora o empeora dentro de los 7 días siguientes al inicio del tratamiento para excluir una causa subyacente alternativa del dolor.

Para adultos y adolescentes de 12 años y mayores.

Este medicamento debe ser aplicado frotando suavemente sobre el área afectada 3 o 4 veces al día. La cantidad necesaria depende del tamaño del área con dolor: 2 a 4 g de Voltaren Emulgel (una cantidad equivalente al tamaño entre una cereza y una nuez) es suficiente para tratar un área de unos 400 - 800 cm<sup>2</sup>.

La duración del tratamiento depende de la indicación y de la respuesta clínica. El producto no debe ser usado por más de 14 días en casos de lesiones de tejidos blandos o reumatismo de tejidos blandos, o por más de 21 días en dolor artrítico, a menos que sea indicado por un médico.

#### Nuevas precauciones o advertencias

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Debe considerarse la posibilidad de experimentar eventos adversos sistémicos (aquellos asociados con el uso de formas sistémicas de diclofenaco) si el diclofenaco tópico se usa a una dosis más alta o durante un periodo de tiempo más prolongado del recomendado.

El diclofenaco tópico debe aplicarse solo en la piel intacta y sin enfermedad; evite la aplicación sobre lesiones cutáneas o heridas abiertas. No se debe permitir que entre en contacto con los ojos o las membranas mucosas, y no debe ingerirse.

Suspenda el tratamiento si desarrolla erupciones cutáneas luego de aplicar el producto.

Manténgase fuera de la vista y el alcance de los niños.

El diclofenaco tópico puede ser usado con vendajes no oclusivos, pero no debe usarse con vendajes oclusivos herméticos.

Contiene ésteres de propilenglicol y bencilbenzoato que pueden causar irritación cutánea leve y localizada en algunas personas.

Se debe indicar a los pacientes que tengan cuidado al fumar o estar cerca del fuego debido al riesgo de quemaduras graves. Voltaren Emulgel contiene parafina que es potencialmente inflamable cuando se acumula en la tela (ropa, ropa de cama, apósitos, etc.). Lavar la tela puede reducir la acumulación de producto, pero no eliminarlo por completo.

#### Nuevas reacciones adversas

Las reacciones adversas se encuentran listadas a continuación, por clase de sistema orgánico y por frecuencia. Las siguientes convenciones han sido utilizadas para la clasificación de efectos indeseados: Muy frecuente ( $\geq 1/10$ ); frecuente ( $\geq 1/100$  a  $<1/10$ ); poco frecuente ( $\geq 1/1.000$  a  $<1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000$  a  $<1/1.000$ ); muy raro ( $<1/10.000$ ), no conocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas identificadas durante el uso posterior a la comercialización se informan voluntariamente de una población de tamaño incierto; se desconoce la frecuencia de estas reacciones, pero es probable que sean raras o muy raras.

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

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



| CLASIFICACIÓN DE ÓRGANOS Y SISTEMAS<br>MedDRA SOC       | REACCIÓN ADVERSA                                                                     | FRECUENCIA |
|---------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| Infección e infestación                                 | Rash pustular                                                                        | Muy rara   |
| Trastornos del sistema inmune                           | Angioedema, hipersensibilidad<br>(incluyendo urticaria)                              | Muy rara   |
| Trastornos respiratorios, torácicos y del<br>mediastino | Asma                                                                                 | Muy rara   |
| Trastornos de la piel y tejido subcutáneo               | Dermatitis (incluyendo dermatitis de<br>contacto), rash, eritema, eczema,<br>prurito | Frecuente  |
|                                                         | Dermatitis ampollosa                                                                 | Rara       |
|                                                         | Reacción de fotosensibilidad                                                         | Muy rara   |

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora solicita:

Justificar la proclama “Voltaren Emulgel tiene propiedades analgésicas y antiinflamatorias y, gracias a su base hidroalcohólica (agua y alcohol) tiene un efecto calmante y refrescante.”

Presentar información clínica actualizada que soporte la utilidad del diclofenaco en forma tópica “Para el alivio del dolor de formas localizadas de reumatismo degenerativo, por ejemplo, osteoartritis de las articulaciones periféricas y de la columna vertebral.”

#### 3.4.1.2. VOLTAREN EMULGEL FORTE 2.32%

Expediente : 20058288  
Radicado : 20221133782  
Fecha : 5/07/2022  
Interesado : Glaxosmithkline Consumer Healthcare Colombia S.A.S.

Composición:  
Cada 100 g de gel contienen Diclofenaco Dietilamina 2,32 g equivalente a Diclofenaco Sódico 2,00 g

Forma farmacéutica: Gel tópico

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Indicaciones: (Del Registro)

Analgésico y antiinflamatorio.

Para el alivio del dolor, inflamación y edema en:

- Lesiones de tejidos blandos: trauma en tendones, ligamentos, músculos y articulaciones, por ejemplo, debido a esguinces, torceduras, contusiones y dolor de espalda (lesiones deportivas);

- Formas localizadas de reumatismo de tejidos blandos: tendinitis (por ejemplo, codo del tenista), bursitis, síndrome hombro/mano y periartropatía.

Para el alivio del dolor de artritis leve de rodilla o dedos.

Para el alivio del dolor de formas localizadas de reumatismo degenerativo, por ejemplo, osteoartritis de las articulaciones periféricas y de la columna vertebral.

Contraindicaciones: (Del Registro)

- Hipersensibilidad conocida al diclofenaco o a cualquiera de los excipientes.
- Pacientes en quienes los ataques de asma, urticaria o rinitis aguda son provocados por el ácido acetilsalicílico u otros medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (aínes).
- Durante el último trimestre de embarazo.
- Cirugía de derivación arteria coronaria (bypass coronario)

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 contraindicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto versión 05 (marzo 2022) GDS 5.0 allegado mediante radicado 20221133782
- Información para prescribir versión 06 (marzo 2022) GDS 5.0 allegado mediante radicado 20221133782

Nuevas indicaciones

Analgésico y Antiinflamatorio.

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Para el alivio del dolor, inflamación y edema en:

- Lesiones de tejidos blandos: trauma en tendones, ligamentos, músculos y articulaciones, por ejemplo, debido a esguinces, torceduras, contusiones y dolor de espalda (lesiones deportivas);
- Formas localizadas de reumatismo de tejidos blandos: tendinitis (por ejemplo, codo del tenista), bursitis, síndrome hombro/mano y periartropatía.

Para el alivio del dolor de artritis leve de rodilla o dedos.

Para el alivio del dolor de formas localizadas de reumatismo degenerativo, por ejemplo, osteoartritis de las articulaciones periféricas y de la columna vertebral.

Nuevas contraindicaciones

- Hipersensibilidad conocida al diclofenaco o a cualquiera de los excipientes.
- Pacientes en quienes los ataques de asma, angioedema, urticaria o rinitis aguda son provocados por el ácido acetilsalicílico u otros medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE).
- Durante el último trimestre de embarazo.
- Cirugía de derivación arterial coronaria (bypass coronario).

Nueva dosificación / grupo etario

Para uso tópico únicamente.

Los pacientes deben consultar a su médico si la condición no mejora o empeora dentro de los 7 días siguientes al inicio del tratamiento para excluir una causa subyacente alternativa del dolor.

Para adultos y adolescentes de 12 años y mayores.

Voltaren Emulgel Forte 2,32% provee alivio prolongado del dolor hasta por 12 horas (aplicado dos veces al día – por la mañana y por la tarde). Debe ser aplicado frotando suavemente sobre el área afectada. La cantidad necesaria depende del tamaño del área con dolor: 2 a 4 g (una cantidad equivalente al tamaño entre una cereza y una nuez) de gel es suficiente para tratar un área de unos 400 - 800 cm.

La duración del tratamiento depende de la indicación y de la respuesta clínica. El producto no debe ser usado por más de 14 días en casos de lesiones de tejidos blandos o reumatismo de tejidos blandos, o por más de 21 días en dolor artrítico, a menos que sea indicado por un médico.

Nuevas precauciones o advertencias

Acta No. 04 de 2023 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Debe considerarse la posibilidad de experimentar eventos adversos sistémicos (aquellos asociados con el uso de formas sistémicas de diclofenaco) si el diclofenaco tópico se usa a una dosis más alta o durante un periodo de tiempo más prolongado del recomendado.

El diclofenaco tópico debe aplicarse solo en la piel intacta y sin enfermedad; evite la aplicación sobre lesiones cutáneas o heridas abiertas. No se debe permitir que entre en contacto con los ojos o las membranas mucosas, y no debe ingerirse.

Suspenda el tratamiento si desarrolla erupciones cutáneas luego de aplicar el producto.

Manténgase fuera de la vista y el alcance de los niños.

El diclofenaco tópico puede ser usado con vendajes no oclusivos, pero no debe usarse con vendajes oclusivos herméticos.

Contiene ésteres de propilenglicol y bencilbenzoato que pueden causar irritación cutánea leve y localizada en algunas personas.

Se debe indicar a los pacientes que tengan cuidado al fumar o estar cerca del fuego debido al riesgo de quemaduras graves. Voltaren Emulgel contiene parafina que es potencialmente inflamable cuando se acumula en la tela (ropa, ropa de cama, apósitos, etc.). Lavar la tela puede reducir la acumulación de producto, pero no eliminarlo por completo.

#### Nuevas reacciones adversas

Las reacciones adversas se encuentran listadas a continuación, por clase de sistema orgánico y por frecuencia. Las siguientes convenciones han sido utilizadas para la clasificación de efectos indeseados: Muy frecuente ( $\geq 1/10$ ); frecuente ( $\geq 1/100$  a  $<1/10$ ); poco frecuente ( $\geq 1/1.000$  a  $<1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000$  a  $<1/1.000$ ); muy raro ( $<1/10.000$ ), no conocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas identificadas durante el uso posterior a la comercialización se informan voluntariamente de una población de tamaño incierto; se desconoce la frecuencia de estas reacciones, pero es probable que sean raras o muy raras.

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

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



| CLASIFICACIÓN DE ÓRGANOS Y SISTEMAS<br>MedDRA SOC       | REACCIÓN ADVERSA                                                                     | FRECUENCIA |
|---------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| Infección e infestación                                 | Rash pustular                                                                        | Muy rara   |
| Trastornos del sistema inmune                           | Angioedema, hipersensibilidad<br>(incluyendo urticaria)                              | Muy rara   |
| Trastornos respiratorios, torácicos y del<br>mediastino | Asma                                                                                 | Muy rara   |
| Trastornos de la piel y tejido subcutáneo               | Dermatitis (incluyendo dermatitis de<br>contacto), rash, eritema, eczema,<br>prurito | Frecuente  |
|                                                         | Dermatitis ampollosa                                                                 | Rara       |
|                                                         | Reacción de fotosensibilidad                                                         | Muy rara   |

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora solicita:

Justificar la proclama “Voltaren Emulgel tiene propiedades analgésicas y antiinflamatorias y, gracias a su base hidroalcohólica (agua y alcohol) tiene un efecto calmante y refrescante.”

Presentar información clínica actualizada que soporte la utilidad del diclofenaco en forma tópica “Para el alivio del dolor de formas localizadas de reumatismo degenerativo, por ejemplo, osteoartritis de las articulaciones periféricas y de la columna vertebral.”

### 3.4.1.3. LYNPARZA® 100 mg

Expediente : 20142204  
Radicado : 20221133444  
Fecha : 5/07/2022  
Interesado : AstraZeneca Colombia S.A.S.

Composición:  
Cada tableta recubierta contiene 100 mg de Olaparib

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: (Del Registro)

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Lynparza está indicado como monoterapia para:

**Cáncer de ovario**

- El tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer avanzado de ovario epitelial de alto grado, de trompa de Falopio, o peritoneal primario, con mutación BRCA, recientemente diagnosticado, que están en respuesta (respuesta completa o respuesta parcial) a quimioterapia de primera línea basada en platino.
- El tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer ovárico de alto grado en recaída platino-sensible con mutación BRCA (incluyendo trompa de Falopio o primario peritoneal) quienes están respondiendo (respuesta completa o parcial) a quimioterapia basada en platino.

**Cáncer de seno**

- El tratamiento de pacientes adultas con cáncer metastásico de seno con mutación de la línea germinal brca 1/2 her2-negativo con ecog0-1 que hayan sido tratadas previamente con antraciclina y taxano.

**Cáncer de próstata**

- El tratamiento de pacientes adultos con cáncer de próstata metastásico, resistente a castración y mutaciones en los genes de reparación de recombinación homóloga (línea germinal y/osomática) quienes han progresado después del tratamiento con agentes hormonales de nueva generación.

**Contraindicaciones: (Del Registro)**

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

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones advertencias
- Inserto Doc. ID-003944969 Versión 8.0 allegado mediante radicado 20221133444
- IPP Clave 2-2022 allegado mediante radicado 20221133444

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



## Nuevas indicaciones

### Cáncer de ovario

Lynparza está indicado como monoterapia para:

- El tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer avanzado de ovario epitelial de alto grado, de trompa de Falopio, o peritoneal primario, con mutación BRCA, recientemente diagnosticado, que están en respuesta (respuesta completa o respuesta parcial) a quimioterapia de primera línea basada en platino.
- El tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer ovárico de alto grado en recaída platino-sensible con mutación BRCA (incluyendo trompa de Falopio o primario peritoneal) quienes están respondiendo (respuesta completa o parcial) a quimioterapia basada en platino.

Lynparza en combinación con bevacizumab está indicado para:

- El tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer avanzado de ovario epitelial de alto grado, de trompa de Falopio, o peritoneal primario que están en respuesta (respuesta completa o respuesta parcial) a quimioterapia de primera línea basada en platino en combinación con bevacizumab.

### Cáncer de mama

Lynparza está indicado como monoterapia para:

- El tratamiento de pacientes adultas con cáncer metastásico de mama con mutación de la línea germinal BRCA1/2 HER2-negativo con ECOG 0-1 que hayan sido tratadas previamente con antraciclina y taxano.

- El tratamiento adyuvante de pacientes adultas con cáncer de mama temprano de alto riesgo HER2 negativo con mutación BRCA que hayan sido tratadas previamente con quimioterapia neoadyuvante o adyuvante.

Adenocarcinoma de páncreas:

Lynparza está indicado como monoterapia para:

El tratamiento de mantenimiento del adenocarcinoma metastásico de páncreas con mutación de la línea germinal BRCA en pacientes adultos en quienes la enfermedad no ha progresado durante el tratamiento de primera línea con quimioterapia basada en platino

### Cáncer de próstata

Lynparza está indicado como monoterapia para:

- El tratamiento de pacientes adultos con cáncer de próstata metastásico, resistente a castración y mutaciones en los genes de reparación de recombinación homologa (línea germinal y/o somática) quienes han progresado después del tratamiento con agentes hormonales de nueva generación.

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



#### Nueva dosificación / grupo etario

El tratamiento con Lynparza debe ser iniciado y supervisado por un médico experimentado en el uso de productos medicinales anticancerosos.

Detección de las mutaciones en BRCA y otras mutaciones en el gen de reparación de recombinación homóloga, HRR (Por sus siglas en inglés):

La mutación de los genes BRCA debería ser determinada por un laboratorio experimentado que emplee un método de análisis validado.

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

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

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

Cáncer metastásico de mama HER2-negativo:

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

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

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

Cáncer de próstata metastásico resistente a castración con mutaciones en los genes HRR (mCRPC):

Los pacientes deben tener confirmación de una mutación de los genes de reparación de recombinación homóloga (HRR, por sus siglas en inglés), (bien sea usando una muestra de tejido, ctDNA obtenido de una muestra de plasma o DNA germinal obtenido de una muestra de sangre (biopsia líquida) u otra muestra no tumoral) antes de iniciar el tratamiento con Lynparza. El estatus genético del HRR debería ser determinado por un laboratorio experimentado que emplee un método de análisis validado.

#### Dosis en adultos

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Lynparza está disponible como tabletas de 100 mg y 150 mg.  
La dosis recomendada de Lynparza es de 300 mg (dos tabletas de 150 mg) dos veces al día, equivalente a una dosis total diaria de 600 mg. La tableta de 100 mg está disponible para reducción de la dosis.

#### **Duración del tratamiento**

Tratamiento de mantenimiento de cáncer de ovario avanzado recientemente diagnosticado: Los pacientes pueden continuar el tratamiento por 2 años o hasta que ocurra progresión de la enfermedad. Los pacientes con una respuesta completa (sin evidencia radiológica de enfermedad) a los 2 años deben suspender el tratamiento. Los pacientes con evidencia de enfermedad a los 2 años, quienes en opinión del médico tratante puedan obtener beneficio adicional del tratamiento continuo, pueden ser tratadas por más de 2 años.

#### **Cáncer de ovario en recaída sensible a platino:**

Se recomienda continuar el tratamiento hasta que ocurra progreso de la enfermedad subyacente.

Tratamiento de mantenimiento de cáncer de ovario avanzado recientemente diagnosticado en combinación con bevacizumab: Los pacientes pueden continuar el tratamiento por 2 años o hasta que ocurra progresión de la enfermedad. Los pacientes con una respuesta completa (sin evidencia radiológica de enfermedad) a los 2 años deben suspender el tratamiento. Los pacientes con evidencia de enfermedad a los 2 años, quienes en opinión del médico tratante puedan obtener beneficio adicional del tratamiento continuo con Lynparza, pueden ser tratadas por más de 2 años.

Consulte la Información para prescribir de bevacizumab para obtener información sobre la dosificación recomendada .

Tratamiento adyuvante del cáncer de mama temprano de alto riesgo HER2-negativo con mutación BRCA: Se recomienda que los pacientes reciban tratamiento durante un total de 1 año o hasta la recurrencia de la enfermedad, lo que ocurra primero. Los pacientes con cáncer de mama con receptores hormonales positivos deben continuar el tratamiento simultáneo con la terapia endocrina según las guías de tratamiento locales.

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

Tratamiento de mantenimiento después de la primera línea de tratamiento del adenocarcinoma de páncreas metastásico: Se recomienda que el tratamiento continúe hasta que ocurra progreso de la enfermedad subyacente.

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Cáncer de próstata metastásico resistente a castración con mutación en los genes HRR:  
Se recomienda que el tratamiento continúe hasta que ocurra progreso de la enfermedad subyacente.

#### Omisión de una dosis

Si un paciente omite una dosis de Lynparza, debe tomar su siguiente dosis normal a la hora programada.

#### Ajustes de la dosis

##### Por eventos adversos

El tratamiento puede ser interrumpido para manejar eventos adversos y se puede considerar la posibilidad de reducir la dosis.

La reducción recomendada de la dosis de Lynparza es a 250 mg (una tableta de 150 mg y una tableta de 100 mg) dos veces al día (equivalente a una dosis total diaria de 500 mg).

Si se requiere una reducción adicional de la dosis, entonces se recomienda una reducción a 200 mg (dos tabletas de 100 mg) dos veces al día (equivalente a una dosis total diaria de 400 mg).

#### Coadministración con inhibidores de CYP3A

No se recomienda el uso concomitante de inhibidores potentes o moderados de CYP3A y se debe considerar la posibilidad de administrar agentes alternativos. Si se debe coadministrar un inhibidor potente de CYP3A, la reducción recomendada de la dosis de Lynparza es a 100 mg (una tableta de 100 mg) tomada dos veces al día (equivalente a una dosis total diaria de 200 mg). Si se debe coadministrar un inhibidor moderado de CYP3A, la reducción recomendada de la dosis de Lynparza es a 150 mg (una tableta de 150 mg) tomada dos veces al día (equivalente a una dosis total diaria de 300 mg).

#### Poblaciones especiales de pacientes

Niños y adolescentes: Lynparza no está indicado para uso en pacientes pediátricos puesto que no se ha establecido la seguridad y eficacia de Lynparza en niños y adolescentes.

Ancianos (>65 años): No se requiere ajuste de la dosis para pacientes ancianos. Los datos clínicos en pacientes de 75 años de edad y mayores son limitados.

#### Daño renal:

Para pacientes con daño renal moderado (depuración de creatinina 31 – 50 ml/min), la dosis de Lynparza es 200 mg (dos 100 mg tabletas) dos veces al día equivalente a una dosis total diaria de 400 mg). Lynparza no se recomienda para pacientes con daño renal severo o enfermedad renal terminal (depuración de creatinina  $\leq 30$  ml/min) considerando que no se ha estudiado la seguridad y eficacia en estos

Acta No. 04 de 2023 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



pacientes. Lynparza puede ser administrado a pacientes con daño renal leve (depuración de creatinina 51 – 80 ml/min) sin ajuste de la dosis.

#### Daño hepático:

Lynparza puede ser administrado a pacientes con daño hepático leve o moderado (clasificación A o B de Child-Pugh) sin ajuste de la dosis (véase sección 5.2). Lynparza no se recomienda para uso en pacientes con daño hepático severo (clasificación C de Child-Pugh) considerando que no se ha estudiado la seguridad y eficacia en estos pacientes.

#### Método de administración

Para uso oral. Las tabletas de Lynparza se deben deglutir enteras y no se deben masticar, triturar, disolver ni dividir. Las tabletas de Lynparza se pueden tomar con o sin alimento.

#### Nuevas precauciones o advertencias

##### Toxicidad hematológica

Se ha reportado toxicidad hematológica en pacientes tratados con Lynparza, incluyendo diagnósticos clínicos y/o hallazgos de laboratorio de anemia, neutropenia, trombocitopenia y linfopenia generalmente leve o moderada (grado 1 o 2 CTCAE). Los pacientes no deben iniciar tratamiento con Lynparza hasta que se hayan recuperado de la toxicidad hematológica causada por tratamiento anticanceroso previo (los niveles de hemoglobina, plaquetas y neutrófilo deben ser  $\leq$  grado 1 CTCAE). Se recomienda un examen inicial, seguido por monitoreo mensual de cuadro hemático completo por los primeros 12 meses de tratamiento y periódicamente después de este tiempo, monitorear para detectar cambios clínicamente significativos en cualquier parámetro durante el tratamiento.

Si una paciente desarrolla toxicidad hematológica severa o dependencia de transfusión sanguínea, se debe interrumpir el tratamiento con Lynparza e iniciar pruebas hematológicas apropiadas. Si los parámetros sanguíneos permanecen clínicamente anormales después de 4 semanas de interrupción de la dosis de Lynparza, se recomienda análisis de la médula ósea y/o análisis citogenético sanguíneo.

#### Síndrome mielodisplásico /Leucemia mieloide aguda

La incidencia de SMD/LMA en pacientes tratadas en estudios clínicos con monoterapia con Lynparza, incluyendo seguimiento a largo plazo, fue  $<1.5\%$  con mayor incidencia en pacientes con cáncer de ovario recidivante sensible al platino BRCAM que habían recibido al menos dos líneas previas de quimioterapia con platino y fueron seguidos durante 5 años. La mayoría de eventos tuvieron un desenlace mortal. La duración de la terapia con Lynparza en pacientes que desarrollaron SMD/LMA varió de  $<$  de 6 meses a  $>$  de 4 años. Todos los pacientes tenían factores contribuyentes potenciales para el desarrollo de SMD/LMA, habiendo recibido quimioterapia previa con agentes a base de platino. Muchas

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



también habían recibido otros tratamientos lesivos del DNA. La mayoría de reportes fueron de portadoras de mutación de la línea germinal BRCA (gBRCAm) y algunas de los pacientes tenían una historia de más de una enfermedad maligna primaria o de displasia de médula ósea. Si se confirma SMD y/o LMA durante el tratamiento con Lynparza, se recomienda discontinuar Lynparza y ofrecer tratamiento apropiado a la paciente.

#### **Tromboembolismo Venoso**

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

#### **Neumonitis**

Se ha reportado neumonitis en <1.0% de pacientes tratadas con monoterapia con Lynparza en estudios clínicos. Los informes de neumonitis no tenían un patrón clínico consistente y eran desorientadores debido a varios factores predisponentes (cáncer y/o metástasis en los pulmones, enfermedad pulmonar subyacente, historia de tabaquismo, y/o quimioterapia y radioterapia previa). Cuando se ha usado Lynparza en estudios clínicos, en combinación con otros tratamientos, se han producido eventos con un desenlace mortal. Si los pacientes presentan síntomas nuevos o empeoramiento de síntomas respiratorios tales como disnea, tos y fiebre, o se observa un hallazgo radiológico anormal, se debe interrumpir el tratamiento con Lynparza e iniciar pronto una investigación. Si se confirma neumonitis, se debe discontinuar el tratamiento con Lynparza y ofrecer tratamiento apropiado a la paciente.

#### **Toxicidad embriofetal**

Con base en su mecanismo de acción (inhibición de PARP), Lynparza podría causar daño fetal al administrarlo a una mujer embarazada. Estudios no clínicos en ratas han mostrado que olaparib causa efectos adversos sobre la supervivencia embriofetal e induce malformaciones fetales importantes a exposiciones inferiores a las esperadas a la dosis humana recomendada de 300 mg dos veces al día.

Lynparza no debe ser tomado durante el embarazo. Si la paciente queda embarazada mientras esté tomando este fármaco, debe recibir información sobre el riesgo potencial para el feto. Se debe recomendar a las mujeres en edad reproductiva que deben usar anticoncepción efectiva durante el tratamiento con Lynparza y por un mes después de recibir la última dosis de Lynparza. Se debe recomendar a los pacientes de sexo masculino y sus compañeras mujeres en edad reproductiva que deben usar anticoncepción efectiva durante el tratamiento con Lynparza y por 3 meses después de recibir la última dosis de Lynparza.

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



#### Lactancia materna

No se ha estudiado la excreción de Olaparib en la leche de animales o madres lactantes. Se debe recomendar a las madres lactantes no alimentar al seno a sus bebés durante el tratamiento con Lynparza y por un mes después de recibir la última dosis de Lynparza.

#### Interacciones con otros productos medicinales

No se recomienda la coadministración de Lynparza con inhibidores potentes o moderados de CYP3A. Si se debe coadministrar un inhibidor potente o moderado de CYP3A, se debe reducir la dosis de Lynparza.

No se recomienda la coadministración de Lynparza con inductores potentes o moderados de CYP3A. En caso de que una paciente que ya esté recibiendo Lynparza requiera tratamiento con un inductor potente o moderado de CYP3A, el médico formulador debe estar consciente de que la eficacia de Lynparza se puede reducir sustancialmente.

#### Nuevas reacciones advertencias

##### Resumen general de las reacciones adversas

La monoterapia con Lynparza se ha asociado a hallazgos de laboratorio y/o diagnósticos clínicos, generalmente de severidad leve o moderada (CTCAE grado 1 o 2) y que usualmente no requieren suspensión del tratamiento.

##### Lista tabulada de reacciones adversas en estudios clínicos

El perfil de seguridad se basa en datos combinados de 4098 pacientes con tumores sólidos tratados con monoterapia con Lynparza y 535 pacientes tratados con Lynparza en combinación con Bevacizumab en ensayos clínicos a la dosis recomendada.

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

Se han identificado las siguientes reacciones adversas en estudios clínicos completados con pacientes que estaban recibiendo monoterapia con Lynparza, en los cuales se conoce la exposición de la paciente. En la Tabla 1 se encuentran las Reacciones Medicamentosas Adversas organizadas según la MedDRA System Organ Class (SOC) y luego según el término preferido de MedDRA. Dentro de cada SOC, los términos preferidos están organizados según frecuencia descendente y luego según la gravedad decreciente. Las frecuencias de ocurrencia de reacciones adversas se definen de la siguiente manera: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); infrecuentes ( $\geq 1/1,000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10,000$  to  $< 1/1000$ ); y muy raras ( $< 1/10,000$ ) incluyendo los informes aislados.

Tabla 1 Reacciones adversas reportadas en estudios clínicos

Acta No. 04 de 2023 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



| MedDRA SOC                                                                   | Término de MedDRA                                 | Descriptor CIOMS/<br>Frecuencia general<br>(Todos los grados de CTCAE) | Frecuencia de CTCAE grado 3 y más alto |
|------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|
| Neoplasmas benignos, malignos e inespecíficos (incluyendo quistes y pólipos) | Síndrome mielodisplásico /Leucemia mieloide aguda | Infrecuentes                                                           | Infrecuentes                           |
| Trastornos de la sangre y sistema linfático                                  | Anemia <sup>a</sup>                               | Muy frecuentes                                                         | Muy frecuentes                         |
|                                                                              | Neutropenia <sup>a</sup>                          | Muy frecuentes                                                         | Frecuentes                             |
|                                                                              | Trombocitopenia <sup>a</sup>                      | Frecuentes                                                             | Frecuentes                             |
|                                                                              | Leucopenia <sup>a</sup>                           | Muy frecuentes                                                         | Frecuentes                             |
|                                                                              | Linfopenia                                        | Frecuentes                                                             | Frecuentes                             |
| Trastornos del sistema inmune                                                | Hipersensibilidad <sup>a</sup>                    | Infrecuentes                                                           | Raro                                   |
|                                                                              | Angioedema                                        | Raro                                                                   | -                                      |
| Trastornos del metabolismo y nutrición                                       | Disminución del apetito                           | Muy frecuentes                                                         | Infrecuentes                           |
| Trastornos del sistema nervioso                                              | Mareo                                             | Muy frecuentes                                                         | Infrecuentes                           |

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



|                                             |                                         |                |              |
|---------------------------------------------|-----------------------------------------|----------------|--------------|
| Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos | Rash <sup>a</sup>                       | Frecuentes     | Infrecuentes |
|                                             | Dermatitis                              | Infrecuentes   | Rare         |
|                                             | Eritema nodoso                          | Raro           | -            |
| Trastornos generales                        | Fatiga (incluyendo astenia)             | Muy frecuentes | Frecuentes   |
| Investigaciones                             | Aumento de la creatinina en sangre      | Frecuentes     | Raro         |
|                                             | Elevación del volumen corpuscular medio | Infrecuentes   | -            |
| Trastornos Vasculares                       | Tromboembolismo Venoso <sup>a</sup>     | Frecuentes     | Frecuentes   |

<sup>a</sup> El MSD/LMA incluye los términos preferidos de leucemia mieloide aguda, síndrome mielodisplásico y leucemia mieloide.  
Anemia incluye PTs de anemia, anemia macrocítica, eritropenia, hematocrito disminuido hemoglobina reducida, anemia normocrómica, anemia normocítica y recuento eritrocitario sanguíneo disminuido.  
Neutropenia incluye PTs de agranulocitosis, neutropenia febril, neutropenia, infección neutropénica, sepsis y recuento neutrofílico reducido.  
Leucopenia incluye PTs de leucopenia y recuento leucocitario sanguíneo disminuido.  
Trombocitopenia incluye PTs de recuento plaquetario disminuido y trombocitopenia.

Linfopenia incluye PTs de recuento de linfocitos disminuido y linfopenia.

Hipersensibilidad incluye PTs de hipersensibilidad e hipersensibilidad medicamentosa.

Tos incluye PTs de tos y tos productiva.

Disnea incluye PTs de disnea y disnea de esfuerzo.

Disgeusia incluye PT de disgeusia y trastorno del gusto.

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

Rash incluye PTs de eritema, rash eritematoso, rash generalizado, rash macular, rash máculo-papular, rash papular y rash pruriginoso.

Dermatitis incluye PTs de dermatitis, dermatitis alérgica.

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

\* como se observó en el contexto pos-marketing.

## Descripción de reacciones adversas seleccionadas

### Síndrome mielodisplásico/Leucemia mieloide aguda

En los ensayos clínicos, en todas las indicaciones, los SMD/LMA se presentó infrecuentemente en pacientes en tratamiento y durante el seguimiento de seguridad de 30 días, y < 1,5% en cualquier momento después de iniciar olaparib, incluidos los casos solicitados activamente durante el seguimiento a largo plazo para la sobrevida global.

Acta No. 04 de 2023 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En pacientes con cáncer de ovario recidivante sensible al platino BRCAm que habían recibido al menos dos líneas previas de quimioterapia con platino y recibieron tratamiento durante la fase de estudio hasta la progresión de la enfermedad (estudio SOLO2, con tratamiento con olaparib  $\geq 2$  años en el 45% de los pacientes), la incidencia de SMD/LMA fue del 8% en pacientes que recibieron olaparib y del 4% en pacientes que recibieron placebo a un seguimiento de 5 años. En el grupo olaparib, 9 de los 16 casos de SMD/LMA ocurrieron después de la interrupción del olaparib durante el seguimiento de sobrevida.

La incidencia de SMD/LMA se observó en el contexto de la sobrevida global prolongada en el brazo olaparib y el inicio tardío del SMD/LMA. El riesgo de SMD/LMA permanece  $< 1,5\%$  a los 5 años de seguimiento en el entorno de primera línea cuando se administra tratamiento de mantenimiento de olaparib después de una línea de quimioterapia con platino durante una duración de 2 años.

#### Toxicidad hematológica

La anemia y otras toxicidades hematológicas son generalmente de grado bajo (grado 1 o 2 CTCAE), aunque existen informes de eventos grado 3 CTCAE y mayores. La anemia fue la reacción adversa grado  $\geq 3$  CTCAE más frecuente informada en estudios clínicos, reportándose la primera aparición usualmente en los primeros 3 meses de tratamiento. Se ha demostrado una relación exposición-respuesta entre Olaparib y reducciones en la hemoglobina. En estudios clínicos con Lynparza, la incidencia de cambios grado  $\geq 2$  CTCAE (disminuciones) desde el nivel inicial en la hemoglobina fue de 21%, de 17% en el recuento absoluto de neutrófilos, de 5% en las plaquetas, de 26% en los linfocitos y de 19% en los leucocitos (todos los % aproximados).

La incidencia de elevaciones del volumen corpuscular medio desde bajo o normal inicialmente hasta niveles por encima del límite superior normal fue de aproximadamente 51%. Los niveles parecieron regresar a lo normal después de discontinuar el tratamiento y no parecieron tener ninguna consecuencia clínica.

Se recomienda un examen inicial, seguido por monitoreo mensual de cuadro hemático completo por los primeros 12 meses de tratamiento, y periódicamente después de este tiempo, para monitorear cambios clínicamente significativos en cualquier parámetro durante el tratamiento que pueda requerir interrupción o reducción de la dosis y/o tratamiento adicional.

#### Otros hallazgos de laboratorio

En estudios clínicos con Lynparza, la incidencia de cambios grado  $\geq 2$  CTCAE (elevaciones) desde el nivel inicial en la creatinina sanguínea fue de aproximadamente 10%. Datos de un estudio doble-ciego placebo-controlado mostraron un aumento promedio hasta de 23% desde el nivel inicial que permaneció constante con el transcurso del tiempo y regresó al nivel inicial después de discontinuar el tratamiento, sin secuelas

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



clínicas evidentes. El 90% de los pacientes tenía valores de creatinina grado 0 CTCAE en el nivel inicial y el 10% mostraba grado 1 CTCAE inicialmente.

#### Náuseas y vómito

Generalmente las náuseas fueron reportadas muy precozmente, con la primera aparición dentro del primer mes de tratamiento con Lynparza en la mayoría de los pacientes. Se reportó vómito tempranamente, con la primera aparición dentro de los primeros dos meses de tratamiento con Lynparza en la mayoría de los pacientes. Se reportó que tanto las náuseas como el vómito fueron intermitentes en la mayoría de los pacientes.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que solicita evaluación farmacológica para olaparib tableta recubierta 100 mg en la indicación “El tratamiento adyuvante de pacientes adultas con cáncer de mama temprano de alto riesgo HER2 negativo con mutación BRCA que hayan sido tratadas previamente con quimioterapia neoadyuvante o adyuvante”. Como soporte clínico principal presenta el estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo OlimpiA, que incluyó 1836 pacientes, con resultados con una mediana de seguimiento de 3.5 años. En cuanto a los resultados de eficacia, tanto para la “supervivencia libre de enfermedad invasiva” (IDFS), como para la “supervivencia libre de enfermedad a distancia” (DDFS), la diferencia con el placebo es modesta, aunque estadísticamente significativa, (IDFS a los 4 años: 7.3% y DDFS a los 4 años: 7.4%). Las curvas de Kaplan-Meier tampoco muestran diferencias marcadas. Para la OS, a los 4 años la diferencia es de 3.4% (89.8% versus 86.4% pacientes vivos por grupo). Por otra parte en lo referente a eventos adversos hay marcadas diferencias en efectos adversos grado 3, 24.5% versus 11.3% tales como anemia, neutropenia; sin que se evidencien diferencias en las evaluaciones de calidad de vida. Es decir, si bien las diferencias en los desenlaces señalados es estadísticamente significativa, el balance de eficacia y seguridad es incierto o limitado, por lo que la Sala solicita información clínica adicional de eficacia y seguridad que permita despejar esta incertidumbre.

#### 3.4.1.4. ELIQUIS® 2.5 MG TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20040898  
Radicado : 20211158955 / 20221136006  
Fecha : 6/07/2022  
Interesado : Pfizer S.A.S.

#### Composición:

Cada tableta recubierta contiene 2,5 mg de Apixabán

Acta No. 04 de 2023 SEMNNMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: (Del Registro)

Prevención de accidente cerebrovascular y embolia sistémica: fibrilación auricular no valvular (FANV). Está indicado para reducir el riesgo de accidente cerebrovascular, embolia sistémica y muerte en pacientes con fibrilación auricular no valvular. Tratamiento de tromboembolia venosa: tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y embolia pulmonar (EP).

Contraindicaciones: (Del Registro)

Hipersensibilidad al ingrediente activo o a cualquiera de los excipientes. Hemorragia activa clínicamente significativa.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2022000980 emitido mediante Acta No. 19 de 2021 numeral 3.4.1.6 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
- Inserto basados en CDS versión 27 de Junio de 2019\_v4.0 allegado mediante radicado No. 20211158961 / 20211158955
- Información para Prescribir basados en CDS versión 27 de Junio de 2019\_v4.0 allegado mediante radicado No. 20211158961 / 20211158955

Nuevas indicaciones

Indicaciones y posología Eliquis 5 mg

-Prevención de accidente cerebrovascular y embolia sistémica: Fibrilación auricular no valvular (FANV)

Está indicado para reducir el riesgo de accidente cerebrovascular, embolia sistémica y muerte en pacientes con fibrilación auricular no valvular.

Posología y método de administración:

La dosis recomendada de ELIQUIS® es 5 mg tomados dos veces al día vía oral.

Para esta indicación en pacientes con 2 de las siguientes características, edad mayor o igual 80 años, peso corporal menor o igual 60 kg o creatinina sérica mayor o igual 1,5

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



mg/dL (133 micromoles/L), la dosis recomendada de ELIQUIS® es de 2,5 mg tomados dos veces al día por vía oral.

**-Tratamiento de Eventos Tromboembólicos Venosos (ETV):**

Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y embolia pulmonar (EP)

Posología y método de administración:

La dosis recomendada de ELIQUIS® es de 10 mg tomados dos veces al día por vía oral durante 7 días, seguidos de 5 mg tomados dos veces al día por vía oral.

**Indicaciones y posología Eliquis 2,5 mg:**

**-Prevención de eventos tromboembólicos venosos (ETV):** Cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla:

Prevención de eventos tromboembólicos venosos (ETV) en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla.

Posología y método de administración:

Para la prevención de eventos tromboembólicos venosos en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de cadera o rodilla, la dosis recomendada es de 2,5 mg tomados vía oral dos veces al día. La dosis inicial debe tomarse 12 a 24 horas después de la cirugía.

**-Prevención de trombosis venosa profunda y embolia pulmonar recurrentes.**

La dosis recomendada de ELIQUIS® es de 2,5 mg tomados dos veces al día por vía oral después de al menos 6 meses de tratamiento de la TVP o EP

**-Prevención de accidente cerebrovascular y embolia sistémica:**

Fibrilación auricular no valvular (FANV). Está indicado para reducir el riesgo de accidente cerebrovascular, embolia sistémica y muerte en pacientes con fibrilación auricular no valvular en pacientes con 2 de las siguientes características, edad mayor o igual 80 años, peso corporal menor o igual 60 kg o creatinina sérica mayor o igual 1,5 mg/dL (133 micromoles/L).

Nueva dosificación / grupo etario:

**Indicaciones y posología Eliquis 5 mg**

**-Prevención de accidente cerebrovascular y embolia sistémica:** Fibrilación auricular no valvular (FANV)

Está indicado para reducir el riesgo de accidente cerebrovascular, embolia sistémica y muerte en pacientes con fibrilación auricular no valvular.

Posología y método de administración:

Acta No. 04 de 2023 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La dosis recomendada de ELIQUIS® es 5 mg tomados dos veces al día vía oral. Para esta indicación en pacientes con 2 de las siguientes características, edad mayor o igual 80 años, peso corporal menor o igual 60 kg o creatinina sérica mayor o igual 1,5 mg/dL (133 micromoles/L), la dosis recomendada de ELIQUIS® es de 2,5 mg tomados dos veces al día por vía oral.

-Tratamiento de Eventos Tromboembólicos Venosos (ETV):

Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y embolia pulmonar (EP)

Posología y método de administración:

La dosis recomendada de ELIQUIS® es de 10 mg tomados dos veces al día por vía oral durante 7 días, seguidos de 5 mg tomados dos veces al día por vía oral.

Indicaciones y posología Eliquis 2,5 mg:

-Prevención de eventos tromboembólicos venosos (ETV): Cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla:

Prevención de eventos tromboembólicos venosos (ETV) en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla.

Posología y método de administración:

Para la prevención de eventos tromboembólicos venosos en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de cadera o rodilla, la dosis recomendada es de 2,5 mg tomados vía oral dos veces al día. La dosis inicial debe tomarse 12 a 24 horas después de la cirugía.

-Prevención de trombosis venosa profunda y embolia pulmonar recurrentes.

La dosis recomendada de ELIQUIS® es de 2,5 mg tomados dos veces al día por vía oral después de al menos 6 meses de tratamiento de la TVP o EP

-Prevención de accidente cerebrovascular y embolia sistémica:

Fibrilación auricular no valvular (FANV). Está indicado para reducir el riesgo de accidente cerebrovascular, embolia sistémica y muerte en pacientes con fibrilación auricular no valvular en pacientes con 2 de las siguientes características, edad mayor o igual 80 años, peso corporal menor o igual 60 kg o creatinina sérica mayor o igual 1,5 mg/dL (133 micromoles/L).

Método de administración:

Vía oral. ELIQUIS® puede tomarse con o sin alimento. Si se olvida tomar una dosis, el paciente debe tomar ELIQUIS® inmediatamente y continuar tomando el medicamento dos veces al día como lo venía realizando.

Insuficiencia renal.

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Prevención de eventos tromboembólicos venosos (ETV): Cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla.

No es necesario ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal, leve, moderada o severa (depuración de creatinina de 15-29 mL/min). Debido a que la experiencia clínica existente en pacientes con depuración de creatinina <15 mL/min es limitada, y no existen datos en pacientes sometidos a diálisis, apixaban no se recomienda en estos pacientes.

- Prevención de accidente cerebrovascular y embolia sistémica: FANV.

No se recomiendan ajustes en la dosis en pacientes con depuración de creatinina de 15 a

29 mL/min, excepto como se describe en la sección 2.1.1. Debido a que no existe ninguna experiencia clínica en pacientes con depuración de creatinina <15 mL/min, no pueden proporcionarse recomendaciones posológicas.

No existen datos en pacientes sometidos a diálisis; por consiguiente, ELIQUIS® no se recomienda en estos pacientes.

- Tratamiento de ETV.

No es necesario ningún ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o severa (depuración de creatinina de 15 a 29 mL/min).

Debido a que la experiencia clínica existente en pacientes con depuración de creatinina <15 mL/min es limitada, y que no hay datos en pacientes sometidos a diálisis, apixaban no se recomienda en estos pacientes.

Insuficiencia hepática.

ELIQUIS® puede utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada (Child Pugh A o B). No es necesario realizar ajustes de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada.

ELIQUIS® no se recomienda en pacientes con insuficiencia hepática severa.

Peso corporal.

- Prevención de eventos tromboembólicos venosos (ETV): Cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla.

No se requiere ningún ajuste de la dosis.

- Prevención de accidente cerebrovascular y embolia sistémica: FANV.

- Tratamiento de ETV.

No se requiere ningún ajuste de la dosis.

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



**Sexo**

No se requiere ningún ajuste de la dosis.

**Pacientes pediátricos y adolescentes.**

La eficacia y seguridad de ELIQUIS® en niños menores de 18 años aún no se ha establecido. No se encuentran datos disponibles.

**Pacientes ancianos.**

- Prevención de eventos tromboembólicos venosos (ETV): Cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla

No se requiere ajuste de la dosis.

- Prevención de accidente cerebrovascular y embolia sistémica: FANV.

- Tratamiento de ETV.

No se requiere ningún ajuste de la dosis.

**Cambio desde o a anticoagulantes parenterales.**

En general, el cambio de tratamiento desde anticoagulantes parenterales a ELIQUIS® (y viceversa) puede realizarse a partir de la siguiente dosis programada.

**Cambio desde o hacia warfarina u otros antagonistas de vitamina K (AVK).**

Cuando se cambian pacientes desde warfarina u otro tratamiento con AVK a ELIQUIS®, interrumpa el tratamiento con warfarina o el otro AVK e inicie ELIQUIS® cuando la razón normalizada internacional (RNI) sea menor de 2,0. Cuando se cambia desde ELIQUIS® a tratamiento con warfarina u otro AVK, continúe ELIQUIS® durante 48 horas después de la primera dosis del tratamiento con warfarina u otro AVK.

**Cirugía y procedimientos invasivos.**

ELIQUIS® debe ser discontinuado por lo menos 48 horas previamente a cirugía electiva o

procedimientos invasivos que tengan un riesgo moderado o alto de sangrado no aceptable o clínicamente significativo. ELIQUIS® se debe discontinuar por lo menos 24 horas antes de cirugía electiva o procedimientos invasivos con un bajo riesgo de sangrado o cuando el sangrado probablemente no sea crítico por su localización y pueda ser fácilmente controlable. Si la cirugía o los procedimientos invasivos no pueden aplazarse, tome las precauciones apropiadas considerando que existe mayor riesgo de hemorragia. Este riesgo de hemorragia debe evaluarse con relación a la urgencia de la intervención. En pacientes con fibrilación auricular no valvular, generalmente no se requiere la terapia puente anticoagulante durante las 24 a 48 horas después de discontinuar ELIQUIS® y

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



previo a la intervención. ELIQUIS® debe ser reiniciado después del procedimiento quirúrgico u otros procedimientos tan pronto como sea establecida una hemostasia adecuada.

Los pacientes con FANV pueden iniciar o continuar tomando ELIQUIS® mientras son cardiovertidos.

Para pacientes que no han sido tratado previamente con anticoagulantes, por lo menos 5 dosis de ELIQUIS® 5 mg dos veces al día [2.5 mg dos veces al día en pacientes que clasifican para una reducción de dosis deben ser administradas previo a la cardioversión para asegurar una anticoagulación adecuada.

Si se requiere cardioversión previa a la administración de 5 dosis de ELIQUIS®, una dosis de carga de 10 mg debe ser administrada, seguida de dosis de 5 mg dos veces al día. El régimen de dosificación debe ser reducido a una dosis de carga de 5mg seguida por 2.5 mg dos veces al día si el paciente cumple el criterio para reducción de dosis. La administración de la dosis de carga debe ser por lo menos 2 horas antes de la cardioversión.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda no aprobar el nuevo texto solicitado. Por lo tanto, recomienda ratificar el texto de las indicaciones aprobadas en el Acta N° 19 del 2021 SEMNNIMB, Numeral 3.4.1.6: • **Prevención de ACV y embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular no valvular.**

- **Profilaxis postoperatoria de trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar en pacientes sometidos a cirugía de remplazo de rodilla o cadera.**
- **Tratamiento y profilaxis de recurrencia de trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar.**

Adicionalmente, en concordancia con lo expresado en el Decreto 677 de 1995, en el artículo de definiciones “Indicaciones. Estados patológicos o padecimientos a los cuales se aplica un medicamento”, la Sala 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. 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 en la indicación el posible resultado en cuanto a reducción de riesgo de morbilidad y disminución de la mortalidad cardiovascular y de otras patologías, no

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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.

La Sala se permite aclarar que las indicaciones aprobadas en el Acta No. 19 del 2021 SEMNNIMB, Numeral 3.4.1.6 aplican para todos los productos que contienen el principio activo apixabán.

#### **3.4.1.5. PIFELTRO 100MG TABLETAS RECUBIERTAS**

Expediente : 20178856  
Radicado : 20221137161  
Fecha : 7/07/2022  
Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 100 mg de Doravirina

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: (Del Registro)

Pifeltro está indicado, en combinación con otros medicamentos antirretrovirales, para el tratamiento de adultos infectados con vih-1 sin evidencia pasada o presente de resistencia viral a doravirina.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Pifeltro® no debe coadministrarse con fármacos que sean inductores enzimáticos potentes del Citocromo P450 (CYP) 3a ya que pueden producirse disminuciones significativas en las concentraciones plasmáticas de Doravirina, lo que puede disminuir la eficacia de Pifeltro®.

Estos fármacos incluyen, pero no se limitan a, los siguientes:

Los anticonvulsivos Carbamazepina, Oxcarbazepina, Fenobarbital, Fenitoína

Los antimicobacterianos Rifampicina, Rifapentina

La hierba de san juan (Hypericum Perforatum)

Acta No. 04 de 2023 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 la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Inserto e IPP versión 122021 allegado mediante radicado 20221137161

#### Nuevas indicaciones

PIFELTRO® está indicada, en combinación con otros medicamentos antirretrovirales, para el tratamiento de la infección con VIH-1 en adultos y pacientes pediátricos que pesen al menos 35Kg sin evidencia pasada o presente de resistencia viral a Doravirina

#### Nueva dosificación / grupo etario

#### Dosis y administración

#### General

- PIFELTRO® es una tableta que contiene 100 mg de doravirina.
- Administre con o sin alimentos
- Dosis omitida: Si un paciente olvida una dosis de PIFELTRO, el paciente debe tomar PIFELTRO tan pronto como sea posible, a menos de que sea casi la hora para la siguiente dosis. El paciente no debe tomar 2 dosis al mismo tiempo y en cambio debe tomar la siguiente dosis a la hora programada regularmente.

#### Pacientes Adultos

El régimen de dosificación recomendado de PIFELTRO® en adultos es una tableta de 100 mg tomada por vía oral una vez al día.

#### Pacientes Pediátricos

El régimen de dosis recomendada de PIFELTRO en pacientes pediátricos que pesen al menos 35Kg es una tableta tomada oralmente una vez al día.

No se han establecido la seguridad y eficacia de PIFELTRO® en pacientes menores de 18 años de edad que pesen menos de 35Kg.

#### Pacientes de Edad Avanzada

Existe información limitada disponible sobre el uso de doravirina en pacientes de 65 años y mayores. No hay evidencia de que los pacientes de edad avanzada requieran una dosis diferente a la de los pacientes adultos más jóvenes.

No es necesario ajustar la dosis de PIFELTRO® en pacientes de edad avanzada.

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



#### Insuficiencia Renal

No es necesario ajustar la dosis de la PIFELTRO® en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave. No se ha estudiado adecuadamente a PIFELTRO® en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal y no se ha estudiado en pacientes con diálisis.

#### Insuficiencia Hepática

No se requiere ajustar la dosis de PIFELTRO® en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh Clase A) o moderada (Child-Pugh Clase B). No se ha estudiado a PIFELTRO® en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh Clase C).

#### Co-administración con Rifabutina

Si PIFELTRO® se co-administra con rifabutina, se debe tomar una tableta de PIFELTRO® dos veces al día (aproximadamente con 12 horas de diferencia).

**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 solicita cambio de indicación “... en combinación con otros medicamentos antirretrovirales, para el tratamiento de la infección con VIH-1 en adultos y pacientes pediátricos que pesen al menos 35 Kg sin evidencia pasada o presente de resistencia viral a doravirina” para doravirina tableta recubierta 100 mg, el interesado presenta como soporte el estudio clínico P027 (MK-1439), que incluyó 54 participantes de 12 a <18 años de edad, con un seguimiento de 24 semanas, los pacientes fueron agrupados en 2 cohortes, la cohorte 1 concluye que los resultados farmacocinéticos son similares con los resultados de los estudios fase 3 en adultos para doravirina 100 mg en pacientes adolescentes  $\geq 45$  Kg, en la cohorte 2 los 45 pacientes seleccionados fueron  $>$  de 45 Kg con resultados de respuesta inmunológica favorable a las 24 semanas. La Sala requiere al interesado para que justifique el uso del medicamento en niños desde los 35 Kg.

#### 3.4.1.6. DELSTRIGO® TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20160000  
Radicado : 20221137912  
Fecha : 8/07/2022  
Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S.

#### Composición:

Cada tableta recubierta contiene 100 mg de Doravirina + 300 mg de Lamivudina + 300 mg de Tenofovir Disoproxil Fuamarato

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: (Del Registro)

Delstrigo® está indicado para el tratamiento de adultos infectados con VIH-1 sin evidencia pasada o presente de resistencia viral a Doravirina, Lamivudina O Tenofovir.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Delstrigo no debe administrarse de forma conjunta con fármacos que sean inductores enzimáticos potentes del Citocromo P450 CYP3A ya que pueden producirse disminuciones significativas en las concentraciones plasmáticas de Doravirina, lo que puede disminuir la eficacia de Delstrigo

Los anticonvulsivos Carbamacepina, Oxcarbacepina, Fenobarbital, Fenitoína

El inhibidor del receptor de andrógenos Enzalutamida

Los antimicobacterianos Rifampicina, Rifapentina

El agente Citotóxico Mitotano

La Hierba de San Juan (Hypericum Perforatum)

Delstrigo está contraindicado en pacientes con una reacción de hipersensibilidad previa a Lamivudina.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Inserto e IPP versión 122021 allegado mediante radicado 20221137912

Nuevas indicaciones

DELSTRIGO® está indicado para el tratamiento de la infección con VIH-1 de adultos y pacientes pediátricos que pesen al menos 35Kg sin evidencia pasada o presente de resistencia viral a Doravirina, Lamivudina o Tenofovir.

Nueva dosificación / grupo etario

Dosis y administración

General

•DELSTRIGO es un producto de combinación de dosis fija que contiene 100 mg de doravirina, 300 mg de lamivudina y 300 mg de fumarato de tenofovir disoproxilo (tenofovir DF).

•Administre con o sin alimentos

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



•Dosis omitida: Si un paciente olvida una dosis de DELSTRIGO, el paciente debe tomar DELSTRIGO tan pronto como sea posible, a menos de que sea casi la hora para la siguiente dosis. El paciente no debe tomar 2 dosis al mismo tiempo y en cambio debe tomar la siguiente dosis a la hora programada regularmente.

#### Pacientes Adultos

El régimen de dosificación recomendado de DELSTRIGO en adultos es de una tableta tomada por vía oral una vez al día.

#### Pacientes Pediátricos

El régimen de dosis recomendada de DELSTRIGO en pacientes pediátricos que pesen al menos 35Kg es una tableta tomada oralmente una vez al día.

No se han establecido la seguridad y eficacia de DELSTRIGO en pacientes menores de 18 años de edad que pesen menos de 35Kg.

#### Pacientes de Edad Avanzada

Existe información limitada disponible sobre el uso de doravirina, lamivudina y tenofovir DF en pacientes de 65 años de edad y mayores. No hay evidencia de que los pacientes de edad avanzada requieran una dosis diferente a la de pacientes adultos más jóvenes. Se recomienda tener especial cuidado en este grupo de edad debido a los cambios asociados con la edad, como la disminución de la función renal.

#### Insuficiencia Renal

Debido a que DELSTRIGO es una tableta de combinación de dosis fija y la dosificación de lamivudina y tenofovir DF no se puede alterar, los pacientes con una depuración de creatinina estimada menor a 50 mL/min no deben recibir DELSTRIGO.

#### Insuficiencia Hepática

No se requiere ningún ajuste de la dosis de DELSTRIGO en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh Clase A) o moderada (Child-Pugh Clase B). No se ha estudiado a DELSTRIGO en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh Clase C).

#### Administración Conjunta con Rifabutina

Si DELSTRIGO se administra de forma conjunta con rifabutina, deberá tomarse una tableta de doravirina (PIFELTRO) aproximadamente 12 horas después de la dosis de DELSTRIGO.

**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 solicita cambio de indicación “... en combinación con otros medicamentos antirretrovirales, para el tratamiento de la infección con VIH-1 en adultos y pacientes pediátricos que pesen al menos 35 Kg sin evidencia pasada o presente de resistencia viral a doravirina” para la asociación a dosis fija de 100 mg de doravirina + 300 mg de lamivudina + 300 mg

Acta No. 04 de 2023 SEMNNMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



de tenofovir disoproxil fuamarato en tabletas recubiertas, el interesado presenta como soporte el estudio clínico P027 (MK-1439), que incluyó 54 participantes de 12 a <18 años de edad, con un seguimiento de 24 semanas, los pacientes fueron agrupados en 2 cohortes, la cohorte 1 concluye que los resultados farmacocinéticos son similares con los resultados de los estudios fase 3 en adultos para doravirina 100 mg en pacientes adolescentes  $\geq 45$  Kg, en la cohorte 2 los 45 pacientes seleccionados fueron  $> 45$  Kg con resultados de respuesta inmunológica favorable a las 24 semanas. La Sala requiere al interesado para que justifique el uso del medicamento en niños desde los 35 Kg.

#### 3.4.1.7. LYNPARZA® 100 MG

Expediente : 20142204  
Radicado : 20211188388 / 20221140310  
Fecha : 11/07/2022  
Interesado : AstraZeneca Colombia S.A.S.

Composición:  
Cada tableta recubierta contiene 100 mg de Olaparib

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: (Del Registro)

Cáncer de ovario

Lynparza está indicado como monoterapia para:

- el tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer avanzado de ovario epitelial de alto grado, de trompa de falopio, o peritoneal primario, con mutación brca, recientemente diagnosticado, que están en respuesta (respuesta completa o respuesta parcial) a quimioterapia de primera línea basada en platino.

- el tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer ovárico de alto grado en recaída platino-sensible con mutación brca (incluyendo trompa de falopio o primario peritoneal) quienes están respondiendo (respuesta completa o parcial) a quimioterapia basada en platino.

Cáncer de seno

Lynparza está indicado como monoterapia para:

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- el tratamiento de pacientes adultas con cáncer metastásico de seno con mutación de la línea germinal brca 1/2 her2-negativo con ecog 0-1 que hayan sido tratadas previamente con antraciclina y taxano.

Contraindicaciones: (Del Registro)

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

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2022002767 emitido mediante Acta No. 03 de 2022 numeral 3.4.1.4 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 Doc ID-003944969 Versión 5.0 allegado mediante radicado No. 20221140310
- Información para Prescribir Clave 3-2022allegado mediante radicado No. 20221140310

Nuevas indicaciones:

Cáncer de ovario

Lynparza está indicado como monoterapia para:

- El tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer avanzado de ovario epitelial de alto grado, de trompa de Falopio, o peritoneal primario, con mutación BRCA, recientemente diagnosticado, que están en respuesta (respuesta completa o respuesta parcial) a quimioterapia de primera línea basada en platino.
- El tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer ovárico de alto grado en recaída platino-sensible con mutación BRCA (incluyendo trompa de Falopio o primario peritoneal) quienes están respondiendo (respuesta completa o parcial) a quimioterapia basada en platino.

Cancer de seno

Lynparza está indicado como monoterapia para:

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



El tratamiento de pacientes adultas con cáncer metastásico de seno con mutación de la línea germinal BRCA 1/2 HER2-negativo con ECOG 0-1 que hayan sido tratadas previamente con antraciclina y taxano.

Adenocarcinoma de páncreas:

Lynparza está indicado como monoterapia para:

- El tratamiento de mantenimiento del adenocarcinoma metastásico de páncreas con mutación de la línea germinal BRCA en pacientes adultos en quienes la enfermedad no ha progresado durante el tratamiento de primera línea con quimioterapia basada en platino.

Cáncer de próstata

Lynparza está indicado como monoterapia para:

- El tratamiento de pacientes adultos con cáncer de próstata metastásico, resistente a castración y mutaciones en los genes de reparación de recombinación homóloga (línea germinal y/o somática) quienes han progresado después del tratamiento con agentes hormonales de nueva generación.

Nueva dosificación / grupo etario:

El tratamiento con Lynparza debe ser iniciado y supervisado por un médico experimentado en el uso de productos medicinales anticancerosos.

Detección de las mutaciones en BRCA y otras mutaciones en el gen de reparación de recombinación homóloga, HRR (Por sus siglas en inglés):

La mutación de los genes BRCA debería ser determinada por un laboratorio experimentado que emplee un método de análisis validado.

Tratamiento de mantenimiento de cáncer de ovario avanzado recientemente diagnosticado:

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

Cáncer metastásico de seno HER2-negativo: Los pacientes deben tener confirmación de mutación de por lo menos un gen de susceptibilidad al cáncer de seno (BRCA) (identificada por una prueba de línea germinal) antes de iniciar tratamiento con Lynparza.

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

Los pacientes deben tener confirmación de mutación de por lo menos un gen de susceptibilidad al cáncer de seno (BRCA) (identificada

Acta No. 04 de 2023 SEMNNMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



por una prueba de línea germinal) antes de iniciar tratamiento con Lynparza.

**Cáncer de próstata metastásico resistente a castración con mutaciones en los genes HRR (mCRPC):**

Los pacientes deben tener confirmación de una mutación de los genes de reparación de recombinación homologa (HRR, por sus siglas en inglés), (bien sea usando una muestra de tejido, ctDNA obtenido de una muestra de plasma o DNA germinal obtenido de una muestra de sangre (biopsia líquida) u otra muestra no tumoral) antes de iniciar el tratamiento con Lynparza. El estatus genético del HRR debería ser determinado por un laboratorio experimentado que emplee un método de análisis validado.

**Dosis en adultos**

Lynparza está disponible como tabletas de 100 mg y 150 mg.

La dosis recomendada de Lynparza es de 300 mg (dos tabletas de 150 mg) dos veces al día, equivalente a una dosis total diaria de 600 mg. La tableta de 100 mg está disponible para reducción de la dosis.

**Duración del tratamiento**

**Tratamiento de mantenimiento de cáncer de ovario avanzado recientemente diagnosticado:**

Los pacientes pueden continuar el tratamiento por 2 años o hasta que ocurra progresión de la enfermedad. Los pacientes con una respuesta completa (sin evidencia radiológica de enfermedad) a los 2 años deben suspender el tratamiento. Los pacientes con evidencia de enfermedad a los 2 años, quienes en opinión del médico tratante puedan obtener beneficio adicional del tratamiento continuo, pueden ser tratadas por más de 2 años.

**Cáncer de ovario en recaída sensible a platino:** Se recomienda continuar el tratamiento hasta que ocurra progreso de la enfermedad subyacente.

**Tratamiento de mantenimiento de cáncer de ovario avanzado recientemente diagnosticado**

**en combinación con bevacizumab:**

Los pacientes pueden continuar el tratamiento por 2 años o hasta que ocurra progresión de la enfermedad. Los pacientes con una respuesta completa (sin evidencia radiológica de enfermedad) a los 2 años deben suspender el tratamiento. Los pacientes con evidencia de enfermedad a los 2 años, quienes en opinión del médico tratante puedan obtener beneficio adicional del tratamiento continuo con Lynparza, pueden ser tratadas por más de 2 años.

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Consulte la Información para prescribir de bevacizumab para obtener información sobre la dosificación recomendada.

Cáncer de seno metastásico HER2-negativo: Se recomienda continuar el tratamiento hasta que ocurra progreso de la enfermedad subyacente.

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

Se recomienda que el tratamiento continúe hasta que ocurra progreso de la enfermedad subyacente.

Cáncer de próstata metastásico resistente a castración con mutación en los genes HRR: Se recomienda que el tratamiento continúe hasta que ocurra progreso de la enfermedad subyacente.

**Omisión de una dosis**

Si un paciente omite una dosis de Lynparza, debe tomar su siguiente dosis normal a la hora programada.

**Ajustes de la dosis**

**Por eventos adversos**

El tratamiento puede ser interrumpido para manejar eventos adversos y se puede considerar la posibilidad de reducir la dosis.

La reducción recomendada de la dosis de Lynparza es a 250 mg (una tableta de 150 mg y una tableta de 100 mg) dos veces al día (equivalente a una dosis total diaria de 500 mg).

Si se requiere una reducción adicional de la dosis, entonces se recomienda una reducción a 200 mg (dos tabletas de 100 mg) dos veces al día (equivalente a una dosis total diaria de 400 mg).

**Coadministración con inhibidores de CYP3A**

No se recomienda el uso concomitante de inhibidores potentes o moderados de CYP3A y se debe considerar la posibilidad de administrar agentes alternativos. Si se debe coadministrar un inhibidor potente de CYP3A, la reducción recomendada de la dosis de Lynparza es a 100 mg (una tableta de 100 mg) tomada dos veces al día (equivalente a una dosis total diaria de 200 mg). Si se debe coadministrar un inhibidor moderado de CYP3A, la reducción recomendada de la dosis de Lynparza es a 150 mg (una tableta de 150 mg) tomada dos veces al día (equivalente a una dosis total diaria de 300 mg).

**Poblaciones especiales de pacientes**

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Niños y adolescentes: Lynparza no está indicado para uso en pacientes pediátricos puesto que no se ha establecido la seguridad y eficacia de Lynparza en niños y adolescentes.

Ancianos (>65 años): No se requiere ajuste de la dosis para pacientes ancianos. Los datos clínicos en pacientes de 75 años de edad y mayores son limitados.

Daño renal: Para pacientes con daño renal moderado (depuración de creatinina 31 – 50 ml/min), la dosis de Lynparza es 200 mg (dos 100 mg tabletas) dos veces al día equivalente a una dosis total diaria de 400 mg). Lynparza no se recomienda para pacientes con daño renal severo o enfermedad renal terminal (depuración de creatinina  $\leq 30$  ml/min) considerando que no se ha estudiado la seguridad y eficacia en estos pacientes. Lynparza puede ser administrado a pacientes con daño renal leve (depuración de creatinina 51 – 80 ml/min) sin ajuste de la dosis.

Daño hepático: Lynparza puede ser administrado a pacientes con daño hepático leve o moderado (clasificación A o B de Child-Pugh) sin ajuste de la dosis.

Lynparza no se recomienda para uso en pacientes con daño hepático severo (clasificación C de Child-Pugh) considerando que no se ha estudiado la seguridad y eficacia en estos pacientes.

#### Método de administración

Para uso oral. Las tabletas de Lynparza se deben deglutir enteras y no se deben masticar, triturar, disolver ni dividir. Las tabletas de Lynparza se pueden tomar con o sin alimento.

#### Nuevas precauciones o advertencias:

#### Toxicidad hematológica

Se ha reportado toxicidad hematológica en pacientes tratados con Lynparza, incluyendo diagnósticos clínicos y/o hallazgos de laboratorio de anemia, neutropenia, trombocitopenia y linfopenia generalmente leve o moderada (grado 1 o 2 CTCAE). Los pacientes no deben iniciar tratamiento con Lynparza hasta que se hayan recuperado de la toxicidad hematológica causada por tratamiento anticanceroso previo (los niveles de hemoglobina, plaquetas y neutrófilo deben ser  $\leq$  grado 1 CTCAE). Se recomienda un examen inicial, seguido por monitoreo mensual de cuadro hemático completo por los primeros 12 meses de tratamiento y periódicamente después de este tiempo, monitorear para detectar cambios clínicamente significativos en cualquier parámetro durante el tratamiento.

Si una paciente desarrolla toxicidad hematológica severa o dependencia de transfusión sanguínea, se debe interrumpir el tratamiento con Lynparza e iniciar pruebas hematológicas

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



apropiadas. Si los parámetros sanguíneos permanecen clínicamente anormales después de 4 semanas de interrupción de la dosis de Lynparza, se recomienda análisis de la médula ósea y/o análisis citogenético sanguíneo.

#### Síndrome mielodisplásico /Leucemia mieloide aguda

La incidencia de SMD/LMA en pacientes tratadas en estudios clínicos con monoterapia con Lynparza, incluyendo seguimiento a largo plazo, fue <1.5% con mayor incidencia en pacientes con cáncer de ovario recidivante sensible al platino BRCAm que habían recibido al menos dos líneas previas de quimioterapia con platino y fueron seguidos durante 5 años. La mayoría de eventos tuvieron un desenlace mortal. La duración de la terapia con Lynparza en pacientes que desarrollaron SMD/LMA varió de < de 6 meses a > de 4 años.

Todos los pacientes tenían factores contribuyentes potenciales para el desarrollo de SMD/LMA, habiendo recibido quimioterapia previa con agentes a base de platino. Muchas también habían recibido otros tratamientos lesivos del DNA. La mayoría de reportes fueron de portadoras de mutación de la línea germinal BRCA (gBRCAm) y algunas de los pacientes

tenían una historia de más de una enfermedad maligna primaria o de displasia de médula ósea.

Si se confirma SMD y/o LMA durante el tratamiento con Lynparza, se recomienda discontinuar Lynparza y ofrecer tratamiento apropiado a la paciente.

#### Neumonitis

Se ha reportado neumonitis en <1.0% de pacientes tratadas con monoterapia con Lynparza en estudios clínicos. Los informes de neumonitis no tenían un patrón clínico consistente y eran desorientadores debido a varios factores predisponentes (cáncer y/o metástasis en los

pulmones, enfermedad pulmonar subyacente, historia de tabaquismo, y/o quimioterapia y radioterapia previa). Cuando se ha usado Lynparza en estudios clínicos, en combinación con otros tratamientos, se han producido eventos con un desenlace mortal. Si los pacientes

presentan síntomas nuevos o empeoramiento de síntomas respiratorios tales como disnea, tos y fiebre, o se observa un hallazgo radiológico anormal, se debe interrumpir el tratamiento con Lynparza e iniciar pronto una investigación. Si se confirma neumonitis, se debe discontinuar el tratamiento con Lynparza y ofrecer tratamiento apropiado a la paciente.

#### Toxicidad embriofetal

Con base en su mecanismo de acción (inhibición de PARP), Lynparza podría causar daño fetal al administrarlo a una mujer embarazada. Estudios no clínicos en ratas han mostrado que olaparib causa efectos adversos sobre la supervivencia embriofetal e induce malformaciones fetales importantes a exposiciones inferiores a las esperadas a la dosis humana recomendada de 300 mg dos veces al día.

Acta No. 04 de 2023 SEMNNMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Lynparza no debe ser tomado durante el embarazo. Si la paciente queda embarazada mientras esté tomando este fármaco, debe recibir información sobre el riesgo potencial para el feto. Se debe recomendar a las mujeres en edad reproductiva que deben usar anticoncepción efectiva durante el tratamiento con Lynparza y por un mes después de recibir la última dosis de Lynparza. Se debe recomendar a los pacientes de sexo masculino y sus compañeras mujeres en edad reproductiva que deben usar anticoncepción efectiva durante el tratamiento con Lynparza y por 3 meses después de recibir la última dosis de Lynparza.

#### Lactancia materna

No se ha estudiado la excreción de olaparib en la leche de animales o madres lactantes. Se debe recomendar a las madres lactantes no alimentar al seno a sus bebés durante el tratamiento con Lynparza y por un mes después de recibir la última dosis de Lynparza.

#### Interacciones con otros productos medicinales

No se recomienda la coadministración de Lynparza con inhibidores potentes o moderados de CYP3A. Si se debe coadministrar un inhibidor potente o moderado de CYP3A, se debe reducir la dosis de Lynparza.

No se recomienda la coadministración de Lynparza con inductores potentes o moderados de CYP3A. En caso de que una paciente que ya esté recibiendo Lynparza requiera tratamiento con un inductor potente o moderado de CYP3A, el médico formulador debe estar consciente de que la eficacia de Lynparza se puede reducir sustancialmente.

#### Nuevas reacciones adversas:

#### Resumen general de las reacciones adversas

La monoterapia con Lynparza se ha asociado a hallazgos de laboratorio y/o diagnósticos clínicos, generalmente de severidad leve o moderada (CTCAE grado 1 o 2) y que usualmente no requieren suspensión del tratamiento.

#### Lista tabulada de reacciones adversas en estudios clínicos

El perfil de seguridad se basa en datos combinados de pacientes con tumores sólidos tratados con monoterapia con Lynparza.

Se han identificado las siguientes reacciones adversas en estudios clínicos completados con pacientes que estaban recibiendo monoterapia con Lynparza, en los cuales se conoce la exposición de la paciente. En la Tabla 1 se encuentran las Reacciones Medicamentosas Adversas organizadas según la MedDRA System Organ Class (SOC) y luego según el término preferido de MedDRA. Dentro de cada SOC, los términos preferidos están organizados según frecuencia descendente y luego según la gravedad decreciente. Las frecuencias de ocurrencia de reacciones adversas se definen de la siguiente manera: muy

Acta No. 04 de 2023 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); infrecuentes ( $\geq 1/1,000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10,000$  to  $< 1/1000$ ); y muy raras ( $< 1/10,000$ ) incluyendo los informes aislados.

Tabla 1 Reacciones adversas reportadas en estudios clínicos

| MedDRA SOC                                                                   | Término de MedDRA                                 | Descriptor CIOMS/<br>Frecuencia general<br>(Todos los grados de CTCAE) | Frecuencia de CTCAE grado 3 y más alto |
|------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|
| Neoplasmas benignos, malignos e inespecíficos (incluyendo quistes y pólipos) | Síndrome mielodisplásico /Leucemia mieloide aguda | Infrecuentes                                                           | Infrecuentes                           |
| Trastornos de la sangre y sistema linfático                                  | Anemia <sup>a</sup>                               | Muy frecuentes                                                         | Muy frecuentes                         |
|                                                                              | Neutropenia <sup>a</sup>                          | Muy frecuentes                                                         | Frecuentes                             |
|                                                                              | Trombocitopenia <sup>a</sup>                      | Muy frecuentes                                                         | Frecuentes                             |
|                                                                              | Leucopenia <sup>a</sup>                           | Muy frecuentes                                                         | Frecuentes                             |
|                                                                              | Linfopenia                                        | Frecuentes                                                             | Infrecuentes                           |
| Trastornos del sistema inmune                                                | Hipersensibilidad <sup>a</sup>                    | Infrecuentes                                                           | Raro                                   |
|                                                                              | Angioedema                                        | Infrecuentes                                                           | -                                      |
| Trastornos del metabolismo y nutrición                                       | Disminución del apetito                           | Muy frecuentes                                                         | Infrecuentes                           |
| Trastornos del sistema nervioso                                              | Mareo                                             | Muy frecuentes                                                         | Infrecuentes                           |
|                                                                              | Dolor de cabeza                                   | Muy frecuentes                                                         | Infrecuentes                           |
|                                                                              | Disgeusia                                         | Muy frecuentes                                                         | -                                      |

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



| MedDRA SOC                                          | Término de MedDRA                       | Descriptor CIOMS/<br>Frecuencia general<br>(Todos los grados de CTCAE) | Frecuencia de CTCAE grado 3 y más alto |
|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales | Tos <sup>a</sup>                        | Muy frecuentes                                                         | Infrecuentes                           |
|                                                     | Disnea <sup>a</sup>                     | Muy frecuente                                                          | Frecuentes                             |
| Trastornos gastrointestinales                       | Vómito                                  | Muy frecuentes                                                         | Frecuentes                             |
|                                                     | Diarrea                                 | Muy frecuentes                                                         | Frecuentes                             |
|                                                     | Náuseas                                 | Muy frecuentes                                                         | Frecuentes                             |
|                                                     | Dispepsia                               | Muy frecuentes                                                         | -                                      |
|                                                     | Estomatitis <sup>a</sup>                | Frecuentes                                                             | Infrecuentes                           |
|                                                     | Dolor abdominal alto                    | Frecuentes                                                             | Infrecuentes                           |
| Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos         | Rash <sup>a</sup>                       | Frecuentes                                                             | Infrecuentes                           |
|                                                     | Dermatitis                              | Infrecuentes                                                           | -                                      |
|                                                     | Eritema nodoso                          | Raro                                                                   | -                                      |
| Trastornos generales                                | Fatiga (incluyendo astenia)             | Muy frecuentes                                                         | Frecuentes                             |
| Investigaciones                                     | Aumento de la creatinina en sangre      | Frecuentes                                                             | Raro                                   |
|                                                     | Elevación del volumen corpuscular medio | Infrecuentes                                                           | -                                      |

\* El MSD/LMA incluye los términos preferidos de leucemia mieloide aguda, síndrome mielodisplásico y leucemia mieloide  
Anemia incluye términos preferidos (PTs) de anemia, anemia macrocítica, eritropenia, hematocrito disminuido hemoglobina reducida, anemia normocrómica, anemia normocítica y recuento eritrocitario sanguíneo disminuido;  
Neutropenia incluye PTs de agranulocitosis, neutropenia febril, neutropenia, infección neutropénica, sepsis y recuento neutrofílico reducido;  
Leucopenia incluye PTs de leucopenia y recuento leucocitario sanguíneo disminuido  
Trombocitopenia incluye PTs de recuento plaquetario disminuido y trombocitopenia;;  
Linfopenia incluye PTs de recuento de linfocitos disminuidos;  
: Hipersensibilidad incluye PTs de hipersensibilidad e hipersensibilidad medicamentosa;  
Tos incluye PTs de tos y tos productiva;  
Rash incluye PTs de eritema, rash eritematoso, rash generalizado, rash macular, rash máculo-papular, rash papular y rash pruriginoso  
Dermatitis incluye PTs de dermatitis, dermatitis alérgica.  
\* como se observó en el contexto pos-marketing.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Síndrome mielodisplásico/Leucemia mieloide aguda

Acta No. 04 de 2023 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En los ensayos clínicos, en todas las indicaciones, los SMD/LMA se presentó infrecuentemente en pacientes en tratamiento y durante el seguimiento de seguridad de 30 días, y  $< 1,5\%$  en cualquier momento después de iniciar olaparib, incluidos los casos solicitados activamente durante el seguimiento a largo plazo para la sobrevida global.

En pacientes con cáncer de ovario recidivante sensible al platino BRCAm que habían recibido al menos dos líneas previas de quimioterapia con platino y recibieron tratamiento durante la fase de estudio hasta la progresión de la enfermedad (estudio SOLO2, con tratamiento con olaparib  $\geq 2$  años en el 45% de los pacientes), la incidencia de SMD/LMA fue del 8% en pacientes que recibieron olaparib y del 4% en pacientes que recibieron placebo a un seguimiento de 5 años. En el grupo olaparib, 9 de los 16 casos de SMD/LMA ocurrieron después de la interrupción del olaparib durante el seguimiento de sobrevida. La incidencia de SMD/LMA se observó en el contexto de la sobrevida global prolongada en el brazo olaparib y el inicio tardío del SMD/LMA. El riesgo de SMD/LMA permanece  $< 1,5\%$  a los 5 años de seguimiento en el entorno de primera línea cuando se administra tratamiento de mantenimiento de olaparib después de una línea de quimioterapia con platino durante una duración de 2 años.

#### Toxicidad hematológica

La anemia y otras toxicidades hematológicas son generalmente de grado bajo (grado 1 o 2 CTCAE), aunque existen informes de eventos grado 3 CTCAE y mayores. La anemia fue la reacción adversa grado  $\geq 3$  CTCAE más frecuente informada en estudios clínicos, reportándose la primera aparición usualmente en los primeros 3 meses de tratamiento. Se ha demostrado una relación exposición-respuesta entre olaparib y reducciones en la hemoglobina.

En estudios clínicos con Lynparza, la incidencia de cambios grado  $\geq 2$  CTCAE (disminuciones) desde el nivel inicial en la hemoglobina fue de 20%, de 15% en el recuento absoluto de neutrófilos, de 5% en las plaquetas, de 30% en los linfocitos y de 20% en los leucocitos (todos los % aproximados).

La incidencia de elevaciones del volumen corpuscular medio desde bajo o normal inicialmente hasta niveles por encima del límite superior normal fue de aproximadamente 55%. Los niveles parecieron regresar a lo normal después de discontinuar el tratamiento y no parecieron tener ninguna consecuencia clínica.

Se recomienda un examen inicial, seguido por monitoreo mensual de cuadro hemático completo por los primeros 12 meses de tratamiento, y periódicamente después de este tiempo, para monitorear cambios clínicamente significativos en cualquier parámetro durante el tratamiento que pueda requerir interrupción o reducción de la dosis y/o tratamiento adicional.

#### Otros hallazgos de laboratorio

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En estudios clínicos con Lynparza, la incidencia de cambios grado  $\geq 2$  CTCAE (elevaciones)

desde el nivel inicial en la creatinina sanguínea fue de aproximadamente 10%. Datos de un estudio doble-ciego placebo-controlado mostraron un aumento promedio hasta de 23% desde el nivel inicial que permaneció constante con el transcurso del tiempo y regresó al nivel inicial después de discontinuar el tratamiento, sin secuelas clínicas evidentes. El 90% de los pacientes tenía valores de creatinina grado 0 CTCAE en el nivel inicial y el 10% mostraba grado 1 CTCAE inicialmente.

#### Náuseas y vómito

Generalmente las náuseas fueron reportadas muy precozmente, con la primera aparición dentro del primer mes de tratamiento con Lynparza en la mayoría de los pacientes. Se reportó vómito tempranamente, con la primera aparición dentro de los primeros dos meses de tratamiento con Lynparza en la mayoría de los pacientes. Se reportó que tanto las náuseas como el vómito fueron intermitentes en la mayoría de los pacientes.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado en respuesta al requerimiento emitidos en el al Auto No. 2022002767 mediante Acta No. 03 de 2022 numeral 3.4.1.4 SEMNNIMB, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado no presenta información clínica adicional e insiste en los posibles beneficios de olaparib en la indicación propuesta (como monoterapia en el *tratamiento de mantenimiento del adenocarcinoma metastásico de páncreas con mutación de la línea germinal BRCA en pacientes adultos en quienes la enfermedad no ha progresado durante el tratamiento de primera línea con quimioterapia basada en platino*), argumenta entre otros aspectos, que las terapias subsiguientes han podido influir en la evaluación de la sobrevida global y confundir los resultados. No obstante, los datos del estudio fase 3 POLO muestran que las diferencias en los datos de la sobrevida global es modesta (18.99 versus 18.1 meses), sin que alcance significancia estadística; no se evidenciaron diferencias en calidad de vida y sí incremento de eventos adversos. Por lo anterior, la Sala recomienda negar la modificación de indicaciones.

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



**3.4.1.8. TECFIDERA®240mg**

Expediente : 20091925  
Radicado : 20221146272  
Fecha : 18/07/2022  
Interesado : Biib Colombia S.A.S.

Composición:  
Cada capsula dura contiene 240 mg de Dimetilfumarato

Forma farmacéutica: Capsula dura

Indicaciones: (Del Registro)

Tecfidera® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con esclerosis múltiple remitente recurrente.

Contraindicaciones: (Del Registro)  
Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.  
Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP) sospechada o confirmada.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- inserto versión 08 de junio de 2022 allegado mediante radicado 20221146272
- Información para prescribir versión 08 de junio de 2022 allegado mediante radicado 20221146272

Nuevas indicaciones

TECFIDERA® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos a partir de 13 años, con esclerosis múltiple remitente recurrente

Nueva dosificación / grupo etario

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

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



#### Posología

La dosis inicial es de 120 mg dos veces al día. Después de 7 días, la dosis debe ser incrementada a la recomendada de 240 mg dos veces al día.

Si un paciente pierde una dosis, no debe tomarse una dosis doble. El paciente puede tomar la dosis olvidada solo si deja 4 horas entre dosis. De lo contrario, el paciente debe esperar hasta la siguiente dosis programada.

Una reducción temporal de la dosis a 120 mg dos veces al día puede reducir la aparición de reacciones adversas gastrointestinales y de rubefacción. En el plazo de 1 mes, se debe reanudar la dosis de mantenimiento recomendada de 240 mg dos veces al día.

TECFIDERA® se debe tomar con alimentos. En pacientes que experimentan rubefacción o reacciones adversas gastrointestinales, la toma de TECFIDERA® con alimentos puede mejorar la tolerabilidad.

#### Poblaciones especiales:

##### Pacientes de edad avanzada

En los estudios clínicos con TECFIDERA® la exposición de pacientes de 55 años de edad y mayores fue limitada, y no incluyeron un número suficiente de pacientes de 65 años de edad y mayores para determinar si responden de forma diferente a los pacientes de menor edad. En base al mecanismo de acción del principio activo, en teoría no existen motivos para realizar ningún ajuste de la dosis en los pacientes de edad avanzada.

##### Insuficiencia hepática y renal

No se ha estudiado TECFIDERA® en pacientes con insuficiencia renal o hepática. En función de los estudios de farmacología clínica, no es necesario realizar ningún ajuste de la dosis. Se debe tener precaución al tratar a pacientes con insuficiencia renal grave o hepática grave.

##### Población pediátrica

La posología es la misma en adultos y en pacientes pediátricos a partir de 13 años. Hay datos limitados disponibles en niños entre 10 y 12 años. Aún no se ha establecido la seguridad y eficacia de TECFIDERA® en niños menores de 10 años.

#### Forma de administración

##### Vía oral.

La cápsula debe ser tragada entera. No se debe triturar, dividir, disolver, chupar ni masticar la cápsula o el contenido de la misma, ya que la película entérica de las microtabletas evita los efectos irritantes en el intestino.

#### Nuevas precauciones o advertencias

- Pruebas de laboratorio
- Imágenes de resonancia magnética (IRM)
- Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP)

Acta No. 04 de 2023 SEMNNMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Previo tratamiento con inmunosupresores o inmunomoduladores
- Insuficiencia renal y hepática grave
- Enfermedad gastrointestinal activa grave
- Rubefacción
- Reacciones anafilácticas
- Infecciones
- Infección de herpes zoster
- Inicio de tratamiento
- Síndrome de Fanconi

#### Pruebas de laboratorio/sangre

En estudios clínicos, se han observado cambios en los análisis de laboratorio de la función renal en pacientes tratados con dimetil fumarato. Se desconocen las implicaciones clínicas de estos cambios. Se recomienda realizar evaluaciones de la función renal (por ejemplo, creatinina, nitrógeno ureico en sangre y análisis de orina) antes de iniciar el tratamiento, después de 3 y 6 meses de tratamiento, cada 6 a 12 meses a partir de entonces y según esté clínicamente indicado.

El tratamiento con dimetil fumarato puede ocasionar daño hepático inducido por medicamentos, incluyendo elevación de las enzimas hepáticas ( $\geq 3$  veces el límite normal superior (LNS) inmediato, tardar varias semanas o más. Se ha observado resolución de los eventos adversos después de la discontinuación del tratamiento. Se recomienda la evaluación de las transaminasas séricas (es decir, alanina aminotransferasas (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST)) y de la bilirrubina total antes del inicio del tratamiento y durante el mismo como esté indicado clínicamente.

Los pacientes tratados con TECFIDERA® pueden desarrollar linfopenia prolongada. Previo al inicio del tratamiento con TECFIDERA®, debe llevarse a cabo un recuento sanguíneo completo.

Si el recuento de linfocitos se encuentra más bajo respecto a los rangos normales, un análisis de posibles causas debe realizarse antes de iniciar el tratamiento con TECFIDERA®. Dimetil fumarato no se ha estudiado en pacientes con recuento de linfocitos bajos previamente y debe tenerse precaución cuando se traten a estos pacientes. TECFIDERA® no debe ser iniciado en pacientes con linfopenia severa (recuento de linfocitos  $<0.5 \times 10^9/L$ ).

Después de iniciar el tratamiento, se debe realizar una biometría hemática completa, que incluya linfocitos, cada 3 meses.

Se recomienda una vigilancia más estrecha en pacientes con linfopenia debido a un mayor riesgo para Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP), de la siguiente manera:

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



TECFIDERA® debe ser discontinuado en pacientes con linfopenia severa prolongada, recuento de linfocitos  $<0,5 \times 10^9/L$  que persiste por más de 6 meses.

En pacientes con reducción moderada sostenida del recuento absoluto de linfocitos  $\geq 0,5 \times 10^9/L$  y  $<0,8 \times 10^9/L$  por más de 6 meses, el balance beneficio/riesgo del tratamiento con TECFIDERA® debe ser re-evaluado.

En pacientes con recuento de linfocitos menor al límite normal definido por los rangos de referencia de laboratorios locales, se recomienda un monitoreo regular del recuento absoluto de linfocitos.

Los recuentos de linfocitos deben seguirse hasta la recuperación. Al recuperarse y en ausencia de otras opciones alternativas de tratamiento, la decisión de reiniciar o no el tratamiento con TECFIDERA® después de su discontinuación deberá basarse en el juicio clínico.

#### Imágenes de Resonancia Magnética (IRM)

Antes de iniciar el tratamiento con TECFIDERA®, debe haber disponible alguna imagen de resonancia magnética (habitualmente de los últimos 3 meses) como referencia. Se debe considerar la necesidad de tomar otra imagen de resonancia magnética conforme a las recomendaciones nacionales o locales. Se debe considerar el estudio de resonancia magnética como parte de la vigilancia estrecha en los pacientes con riesgo elevado de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP). En caso de sospecha clínica de LMP, se debe realizar una resonancia magnética inmediatamente con propósitos diagnósticos.

#### Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)

LMP ha sido reportada en pacientes tratados con TECFIDERA®. La LMP es una infección oportunista causada por el virus de John Cunningham (VJC), que puede ser fatal o resultar en discapacidad severa.

La LMP puede ocurrir solamente en presencia de una infección de VJC. Debe considerarse que no se ha estudiado la influencia de linfopenia sobre la precisión de la prueba de anticuerpos en sangre anti VJC en los pacientes tratados con dimetil fumarato. Debe aclararse que el resultado negativo de la prueba de anticuerpos anti VJC (en presencia de cuentas normales de linfocitos) no excluye la posibilidad de infección subsecuente por VJC.

Los factores adicionales podrían contribuir a un mayor riesgo para LMP en el contexto de la linfopenia son:

- Duración de la terapia con TECFIDERA®. Casos de LMP han ocurrido después de aproximadamente 1 a 5 años de tratamiento, sin embargo, la relación exacta con la duración del tratamiento es desconocida.
- Marcada disminución en el recuento de células T CD4+ y, especialmente, en CD8+, las cuales son importantes para la defensa inmunológica, y
- Terapia inmunomoduladora o inmunosupresiva previa.

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Médicos deben evaluar a sus pacientes para determinar si los síntomas son indicadores de disfunción neurológica y, de ser así, si estos síntomas son típicos de EM o posiblemente sugiere LMP.

Al primer signo o síntoma sugerente de LMP, se debe interrumpir el tratamiento con TECFIDERA® y realizar las evaluaciones diagnósticas apropiadas, incluyendo determinación de ADN VJC en el fluido cerebroespinal (FCE) mediante metodología de cadena en reacción de la polimerasa cuantitativa. Los síntomas de LMP pueden ser similares a una recaída de esclerosis múltiple. Los síntomas típicos asociados con LMP son diversos, progresan durante días o semanas e incluyen debilidad progresiva en un lado del cuerpo o torpeza de los miembros, alteraciones visuales, cambios del pensamiento, de la memoria y de la orientación que producen confusión y cambios de personalidad. Se debe alertar a los médicos sobre los síntomas relacionados a LMP que el paciente no pueda notar por sí mismo. Se debe recomendar a los pacientes informar a sus acompañantes o cuidadores sobre su tratamiento, ya que ellos pueden notar síntomas que el paciente puede no percibir.

**Tratamiento previo con tratamientos inmunosupresores o inmunomoduladores**

No se han realizado estudios para evaluar la seguridad y eficacia de TECFIDERA® cuando los pacientes cambian de tratamiento a partir de otro tratamiento modificador de la enfermedad a TECFIDERA®. No se conoce la contribución del tratamiento inmunosupresor previo en el desarrollo de LMP en pacientes tratados con dimetil fumarato.

Casos de pacientes con LMP han ocurrido en pacientes quienes han sido tratados previamente con natalizumab, por lo que LMP es un riesgo establecido. Los médicos deben saber que los casos de LMP que ocurren después de una reciente discontinuación de natalizumab pueden no tener linfopenia.

Cuando se cambie el tratamiento a TECFIDERA®, se debe considerar la vida media y el mecanismo de acción del otro tratamiento para evitar el efecto inmune adicional mientras que de manera simultánea se reduce el riesgo de reactivación de la esclerosis múltiple. Se recomienda realizar una biometría hemática completa antes de iniciar el tratamiento con TECFIDERA® y regularmente durante el tratamiento.

**Insuficiencia renal y hepática grave**

No se ha estudiado el uso de TECFIDERA® en pacientes con insuficiencia renal grave o hepática grave y, por lo tanto, se debe tener precaución en estos pacientes

**Enfermedad gastrointestinal activa grave**

No se ha estudiado el uso de TECFIDERA® en pacientes con enfermedad gastrointestinal activa grave y, por lo tanto, se debe tener precaución en estos pacientes.

**Rubefacción**

En los estudios clínicos, un 34% de los pacientes tratados con TECFIDERA® experimentó una reacción de rubefacción. En la mayoría de los pacientes esta reacción de rubefacción fue de leve a moderada severidad. Los datos de estudios realizados en

Acta No. 04 de 2023 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



voluntarios sanos sugieren que el enrojecimiento asociado con dimetil fumarato probablemente esté mediado por la prostaglandina. Un tratamiento breve con 75 mg de ácido acetilsalicílico con recubrimiento no entérico puede ser beneficioso en pacientes afectados por enrojecimiento intolerable. En dos estudios de voluntarios sanos, se redujo la aparición y la gravedad del enrojecimiento durante el período de dosificación.

En estudios clínicos, 3 pacientes de un total de 2560 tratados con dimetil fumarato experimentaron síntomas graves de rubefacción que fueron probablemente reacciones de hipersensibilidad o anafiláctoides. Estos eventos no pusieron en peligro la vida de los pacientes, pero sí requirieron hospitalización. Tanto los médicos que prescriban este medicamento como los pacientes deben estar conscientes de esta posibilidad en caso de sufrir reacciones de rubefacción graves.

#### Reacciones anafilácticas

Se han notificado casos de anafilaxis / reacción anafilactoide después de la administración de TECFIDERA® con la poscomercialización. Los síntomas pueden incluir disnea, hipoxia, hipotensión, angioedema, erupción o urticaria. El mecanismo de la anafilaxis inducida por dimetil fumarato es desconocido. Las reacciones generalmente ocurren después de la primera dosis, pero también pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento y pueden ser graves y potencialmente mortales. Se debe instruir a los pacientes para que suspendan TECFIDERA® y busquen atención médica inmediata si experimentan signos o síntomas de anafilaxis. El tratamiento no debe reiniciarse.

#### Infecciones

En estudios de fase III, controlados con placebo, la incidencia de las infecciones (60% con TECFIDERA® vs 58% con placebo) y de las infecciones graves (2% con TECFIDERA® vs 2% con placebo) fue similar en los pacientes tratados con TECFIDERA® o placebo, respectivamente.

Sin embargo, debido a las propiedades inmunomoduladoras de TECFIDERA®, si algún paciente desarrolla una infección grave será necesario considerar la suspensión del tratamiento con TECFIDERA® y se deberán sopesar los riesgos y los beneficios antes de reiniciar el tratamiento. Es necesario instruir a los pacientes en tratamiento con TECFIDERA® para que notifiquen síntomas de infección al médico. Los pacientes con infecciones graves no deben iniciar el tratamiento con TECFIDERA® hasta que la infección o infecciones se resuelvan.

No se observó una mayor incidencia de infecciones graves en pacientes con recuentos de linfocitos  $<0,8 \times 10^9 / L$  o  $<0,5 \times 10^9 / L$  (consulte Reacciones adversas). Si se continúa el tratamiento en presencia de linfopenia prolongada de moderada a grave, no se puede descartar el riesgo de una infección oportunista, incluida la LMP.

#### Infecciones por herpes zoster

Se han producido casos de herpes zoster con Tecfidera. La mayoría de los casos no fueron graves, sin embargo, se han informado casos graves, que incluyen herpes zoster diseminado, herpes zoster oftálmico, herpes zoster oticus, infección neurológica por herpes zoster, meningoencefalitis herpética y meningomielitis por herpes zoster. Estos eventos pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento. Monitoree a los

Acta No. 04 de 2023 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



pacientes que toman Tecfidera para detectar signos y síntomas de herpes zoster, especialmente cuando se informa linfocitopenia concurrente. Si se produce herpes zoster, se debe administrar el tratamiento adecuado para el herpes zoster. Considere suspender el tratamiento con Tecfidera en pacientes con infecciones graves hasta que la infección se haya resuelto.

#### Inicio de tratamiento

El tratamiento con **TECFIDERA®** debe iniciarse gradualmente para reducir la aparición de enrojecimiento y reacciones adversas gastrointestinales.

#### Síndrome de Fanconi

Se han notificado casos de síndrome de Fanconi para un medicamento que contiene dimetilfumarato en combinación con otros ésteres de ácido fumárico. El diagnóstico precoz del síndrome de Fanconi y la interrupción del tratamiento con dimetilfumarato son importantes para prevenir la aparición de insuficiencia renal y osteomalacia, ya que el síndrome suele ser reversible. Los signos más importantes son: proteinuria, glucosuria (con niveles normales de azúcar en sangre), hiperaminoaciduria y fosfaturia (posiblemente concurrente con hipofosfatemia). La progresión puede incluir síntomas como poliuria, polidipsia y debilidad muscular proximal. En casos raros, la osteomalacia hipofosfática con dolor óseo no localizado puede producir fosfatasa alcalina elevada en el suero y fracturas por estrés. Es importante destacar que el síndrome de Fanconi puede ocurrir sin niveles elevados de creatinina o baja tasa de filtración glomerular. En caso de síntomas poco claros, se debe considerar el síndrome de Fanconi y se deben realizar exámenes apropiados.

#### Población pediátrica

El perfil de seguridad en los pacientes pediátricos es cualitativamente similar al de los adultos y, por tanto, las advertencias y precauciones también son aplicables a los pacientes pediátricos. Para las diferencias cuantitativas en el perfil de seguridad No se ha establecido todavía la seguridad a largo plazo de Tecfidera en la población pediátrica.

#### Nuevas reacciones adversas

#### Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes (incidencia  $\geq 10\%$ ) en los pacientes tratados con dimetil fumarato fueron rubefacción y eventos gastrointestinales (es decir, diarrea, náuseas, dolor abdominal, dolor en la parte superior del abdomen). La rubefacción y los eventos gastrointestinales suelen manifestarse al principio del tratamiento (sobre todo durante el primer mes) y los pacientes que presentan estas reacciones pueden experimentarlas de forma intermitente durante el tratamiento con **TECFIDERA®**. Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia que dieron lugar a la interrupción

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



del tratamiento (incidencia >1%) en los pacientes tratados con TECFIDERA® fueron rubefacción (3%) y eventos gastrointestinales (4%).

En los estudios clínicos controlados con placebo y no controlados, un total de 2513 pacientes recibieron TECFIDERA® con un seguimiento durante periodos de hasta 12 años y una exposición total equivalente a 11318 años-persona. Un total de 1169 pacientes han recibido al menos 5 años de tratamiento con TECFIDERA® y 426 lo han recibido por al menos 10 años. La experiencia en los estudios clínicos no controlados es consistente con la experiencia de los estudios clínicos controlados con placebo.

#### Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas derivadas de los estudios clínicos, estudios de seguridad poscomercialización y reportes espontáneos se presentan en la siguiente tabla.

Las reacciones adversas se presentan conforme a los términos preferentes de MedDRA utilizando la clasificación de órganos del sistema MedDRA. La incidencia de las siguientes

reacciones adversas se expresan según las siguientes frecuencias:

- Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ )
- Frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $<1/10$ )
- Poco frecuentes ( $\geq 1/1000$  a  $<1/100$ )
- Raras ( $\geq 1/10\ 000$  a  $<1/1000$ )
- Muy raras ( $<1/10\ 000$ )
- Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



| Clasificación de órganos del sistema MedDRA          | Reacción adversa                               | Frecuencia             |
|------------------------------------------------------|------------------------------------------------|------------------------|
| Infecciones e infestaciones                          | Gastroenteritis                                | Frecuente              |
|                                                      | Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) | Frecuencia no conocida |
|                                                      | Herpes Zoster                                  | No Conocida            |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático      | Linfopenia                                     | Frecuente              |
|                                                      | Leucopenia                                     | Frecuente              |
|                                                      | Trombocitopenia                                | Poco frecuente         |
|                                                      | Hipersensibilidad                              | Poco frecuente         |
| Trastornos del sistema inmune                        | Anafilaxis                                     | No conocida            |
|                                                      | disnea                                         | No conocida            |
|                                                      | Hipoxia                                        | No conocida            |
|                                                      | Hipotensión                                    | No conocida            |
|                                                      | Angioedma                                      | No conocida            |
| Trastornos del sistema nervioso                      | Sensación de quemazón                          | Frecuente              |
| Trastornos vasculares                                | Rubefacción                                    | Muy frecuente          |
|                                                      | Sofocos                                        | Frecuente              |
| Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino | Rinorrea                                       | No conocida            |
| Trastornos gastrointestinales                        | Diarrea                                        | Muy frecuente          |
|                                                      | Náusea                                         | Muy frecuente          |
|                                                      | Dolor en la parte superior del abdomen         | Muy frecuente          |
|                                                      | Dolor abdominal                                | Muy frecuente          |
|                                                      | Vómito                                         | Frecuente              |
|                                                      | Dispepsia                                      | Frecuente              |
|                                                      | Gastritis                                      | Frecuente              |
|                                                      | Trastorno gastrointestinal                     | Frecuente              |

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



|                                                                   |                                         |                        |
|-------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|------------------------|
| Trastornos hepatobiliares                                         | Aspartato aminotransferasa elevada      | Frecuente              |
|                                                                   | Alanino aminotransferasa elevada        | Frecuente              |
|                                                                   | Daño hepático inducido por medicamentos | Frecuencia no conocida |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo                     | Prurito                                 | Frecuente              |
|                                                                   | Exantema                                | Frecuente              |
|                                                                   | Eritema                                 | Frecuente              |
|                                                                   | Alopecia                                | Frecuente              |
| Trastornos renales y urinarios                                    | Proteinuria                             | Frecuente              |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | Sensación de calor                      | Frecuente              |
| Exámenes complementarios                                          | Cetonas detectadas en orina             | Muy frecuente          |
|                                                                   | Albúmina presente en orina              | Frecuente              |

#### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

##### Rubefacción

En los estudios controlados con placebo, la incidencia de rubefacción (34% frente al 4%) y sofocos (7% frente al 2%) fue mayor en los pacientes tratados con TECFIDERA® que en los tratados con placebo, respectivamente. La rubefacción normalmente se describe como rubefacción o sofocos, pero puede incluir otros acontecimientos (por ejemplo, calor, enrojecimiento, comezón y sensación de quemazón). Los eventos de rubefacción suelen manifestarse al principio del tratamiento (sobre todo durante el primer mes) y en los pacientes que experimenten rubefacción, estos acontecimientos pueden producirse de forma intermitente durante el tratamiento con TECFIDERA®. En los pacientes con rubefacción, la intensidad fue leve o moderada en la mayoría de ellos. En general, el 3% de los pacientes tratados con TECFIDERA® interrumpieron el tratamiento debido a la rubefacción. La incidencia de rubefacción grave, que puede caracterizarse por eritema generalizado, exantema y/o prurito, fue menor del 1% en los pacientes tratados con TECFIDERA®.

##### Gastrointestinales

La incidencia de eventos gastrointestinales (por ejemplo, diarrea [14% versus a 10%], náuseas [12% versus a 9%], dolor en la parte superior del abdomen [10% versus a 6%], dolor abdominal [9% versus a 4%], vómitos [8% versus a 5%] y dispepsia [5% versus a 3%]) fue mayor en los pacientes tratados con TECFIDERA® que con placebo, respectivamente. Los eventos gastrointestinales suelen manifestarse al principio del tratamiento (sobre todo durante el primer mes) y en los pacientes que experimenten eventos gastrointestinales, estos eventos pueden producirse de forma intermitente durante el tratamiento con TECFIDERA®. Los eventos gastrointestinales fueron de leves

Acta No. 04 de 2023 SEMNNMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



a moderados en la mayoría de los pacientes. El 4% de los pacientes tratados con TECFIDERA® interrumpió el tratamiento debido a los eventos gastrointestinales. La incidencia de los acontecimientos gastrointestinales graves, entre ellos la gastroenteritis y la gastritis, se observó en un 1% de los pacientes tratados con TECFIDERA®.

#### Función hepática

Se observó un aumento de las transaminasas hepáticas basado en los datos de los estudios controlados con placebo, en la mayoría de los pacientes que presentaron un aumento, las concentraciones de las transaminasas hepáticas fueron <3 veces el límite superior de normalidad (LSN). La mayor incidencia de aumentos de las transaminasas hepáticas en los pacientes tratados con TECFIDERA® En relación con el placebo se observó sobre todo durante los primeros 6 meses de tratamiento. Se observó un aumento de alanina-aminotransferasa (ALT) y de aspartato-aminotransferasa (AST) 3 veces el LSN, respectivamente, en el 5% y 2% de los pacientes tratados con placebo y en el 6% y 2% de los pacientes tratados con TECFIDERA®. Menos del 1% de los pacientes suspendieron el tratamiento debido al aumento de las transaminasas hepáticas, y el porcentaje fue similar en los pacientes tratados con TECFIDERA® o con placebo. No se observaron elevaciones de las transaminasas  $\geq 3$  veces el LNS con elevaciones concomitantes de la bilirrubina total  $>2$  veces el LNS en los estudios clínicos controlados con placebo.

Se han reportado elevaciones de las enzimas hepáticas y casos de daño hepático inducido por medicamentos (elevaciones de las transaminasas)  $\geq 3$  veces el LNS con elevaciones de la bilirrubina total  $>2$  veces el LNS) en la experiencia de postcomercialización después de la administración de TECFIDERA®, los cuales se resolvieron con la discontinuación del tratamiento.

#### Infecciones:

Se han informado infecciones por herpes zoster con el uso de Tecfidera. En un estudio de extensión a largo plazo en curso, en el que 1736 pacientes con EM son tratados con Tecfidera, aproximadamente el 5% experimentó uno o más eventos de herpes zoster, la mayoría de los cuales fueron de gravedad leve a moderada. La mayoría de los sujetos, incluidos aquellos que experimentaron una infección grave por herpes zoster, tenían recuentos de linfocitos por encima del límite inferior de lo normal. En la mayoría de sujetos con recuento de linfocitos menor a los rangos normales, la linfopenia fue clasificada moderada o severa. En el entorno posterior a la comercialización, la mayoría de los casos de infección por herpes zoster no fueron graves y se resolvieron con tratamiento. Se dispone de datos limitados sobre ALC en pacientes con infección por herpes zoster en el entorno posterior a la comercialización. Sin embargo, cuando se informó, la mayoría de los pacientes experimentaron linfopenia de moderada ( $<0,8 \times 10^9$  / L a  $0,5 \times 10^9$  / L) o severa ( $<0,5 \times 10^9$  / L a  $0,2 \times 10^9$  / L).

#### Linfopenia:

Acta No. 04 de 2023 SEMNNMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En los estudios controlados con placebo, la mayoría de los pacientes (> 98%) tenían valores de linfocitos normales antes de iniciar el tratamiento. Al recibir tratamiento con TECFIDERA®, el número medio de linfocitos descendió durante el primer año, alcanzando posteriormente una meseta. En promedio, el número de linfocitos disminuyó aproximadamente un 30% del valor basal. La mediana y la media de número de linfocitos permanecieron dentro de los límites de la normalidad. Se observó un número de linfocitos  $<0,5 \times 10^9/L$  en  $<1\%$  de los pacientes tratados con placebo y en 6% de los pacientes tratados con TECFIDERA®. Se observó un número de linfocitos  $<0,2 \times 10^9/L$  en un paciente tratado con TECFIDERA® con placebo.

En estudios clínicos (tanto controlados como no controlados), el 41% de los pacientes tratados con TECFIDERA® tuvo linfopenia (definido en estos estudios como  $<0.9 \times 10^9/L$ ) linfopenia leve (recuento de linfocitos  $\geq 0,5 \times 10^9/L$   $<0.8 \times 10^9/L$ ) persistente durante al menos seis meses se observó en 11% de los pacientes; linfopenia severa (recuento  $<0,5 \times 10^9/L$ ) persistente durante al menos seis meses se observó en 2% de los pacientes, y en el grupo con linfopenia severa, la mayoría de los recuentos de linfocitos permanecieron  $<0,5 \times 10^9/L$  con terapia continuada.

Adicionalmente, en un estudio no controlado, prospectivo post-comercialización, a la semana 48 del tratamiento con TECFIDERA® (n=185), células T CD4+ disminuyeron de forma moderada (recuento  $\geq 0,2 \times 10^9/L$  a  $<0.4 \times 10^9/L$ ) o severa ( $<0.2 \times 10^9/L$ ) disminuyeron en hasta 37% o 6% de los pacientes, respectivamente, mientras que las células T CD8+ redujeron frecuentemente con hasta 59% de pacientes con recuentos  $<0.2 \times 10^9/L$  y 25% de los pacientes con recuentos  $<0.1 \times 10^9/L$ . En los estudios clínicos controlados y no controlados, los pacientes que interrumpieron el tratamiento con TECFIDERA® con recuentos de linfocitos por debajo del límite inferior de la normalidad (LIN) fueron monitorizados hasta la recuperación del recuento de linfocitos al LIN.

**Infecciones, incluyendo LMP e infecciones oportunistas**

Se han reportado casos de infecciones con virus John Cunningham causando Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP) con TECFIDERA®. LMP puede ser fatal o resultar en discapacidad severa. En uno de los ensayos clínicos, un paciente que tomó TECFIDERA® desarrolló LMP en medio de linfopenia severa prolongada (recuento de linfocitos predominantemente  $<0.5 \times 10^9/L$  por 3.5 años), con desenlaces fatales. En el contexto de post-comercialización, LMP también ha ocurrido en presencia de linfopenia moderada a leve ( $>0.5 \times 10^9/L$  a valores inferiores a los de referencia, definidos por los rangos de referencia de laboratorios locales).

En varios casos de LMP con determinación de los subconjuntos de linfocitos T en el momento del diagnóstico de la LMP, se encontró que los recuentos de las células T CD8+ disminuyeron a  $<0.1 \times 10^9/L$ , mientras que las reducciones en los recuentos de células T CD4+ fueron variables (rango desde  $<0.05$  a  $0.5 \times 10^9/L$ ) y se correlacionaron más con la gravedad general de la linfopenia ( $<0.5 \times 10^9/L$  a valores inferiores a los de referencia). Como consecuencia, la proporción CD4+/CD8+ incrementó en estos pacientes.

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La linfopenia moderada a severa aparentemente incrementa el riesgo de LMP, sin embargo, con TECFIDERA®, la LMP también ocurre en pacientes con linfopenia leve. Adicionalmente, la mayoría de los casos de LMP en el contexto post-comercialización han ocurrido en pacientes >50 años.

#### Anomalías de laboratorio

En los estudios controlados con placebo, la determinación de cetonas en orina (1+ o superior) fue mayor en los pacientes tratados con TECFIDERA® (45%) en comparación con placebo (10%). No se observaron consecuencias clínicas adversas en los estudios clínicos.

Las concentraciones de 1,25-dihidroxitamina D disminuyeron en los pacientes tratados con TECFIDERA® en relación con placebo (mediana de porcentaje de disminución desde el valor basal a los 2 años del 29% frente al 15 %, respectivamente). Los valores medios de ambos parámetros permanecieron dentro de los límites de la normalidad.

Se observó un aumento transitorio en el recuento medio de eosinófilos durante los primeros 2 meses de tratamiento.

#### Población pediátrica

En un ensayo abierto, aleatorizado y con control activo de 96 semanas de duración realizado en pacientes pediátricos con EMRR de 10 a menos de 18 años de edad (120 mg dos veces al día durante 7 días, seguido de 240 mg dos veces al día durante el tiempo restante de tratamiento; población del estudio, n=78), el perfil de seguridad en los pacientes pediátricos pareció ser similar al observado previamente en los pacientes adultos.

El diseño del ensayo clínico pediátrico fue diferente al de los ensayos clínicos controlados con placebo en adultos. Por lo tanto, no se puede descartar una contribución del diseño del ensayo clínico a las diferencias numéricas en las reacciones adversas entre la población pediátrica y la adulta.

Los siguientes eventos adversos se notificaron con mayor frecuencia (10%) en la población pediátrica que en la población adulta:

-Se notificó cefalea en un 28% de los pacientes tratados con TECFIDERA® frente a un 36% en los pacientes tratados con interferón beta-1<sup>a</sup>.

-Se notificaron trastornos gastrointestinales en un 74% de los pacientes tratados con TECFIDERA® frente a un 31% en los pacientes tratados con interferón beta-1<sup>a</sup>. Entre ellos el dolor abdominal y los vómitos fueron los eventos adversos notificados con mayor frecuencia con TECFIDERA®.

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



-Se notificaron trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos en un 32% de los pacientes tratados con TECFIDERA® frente a un 11% en los pacientes tratados con interferón beta-1<sup>a</sup>. Entre ellos el dolor orofaríngeo y la tos fueron los eventos adversos notificados con mayor frecuencia con TECFIDERA®.

-Se notificó dismenorrea en un 17% de los pacientes tratados con TECFIDERA® frente a un 7% en los pacientes tratados con interferón beta-1<sup>a</sup>.

En un pequeño estudio no controlado, abierto, de 24 semanas de duración realizado en pacientes pediátricos con EMRR de 13 a 17 años (120 mg dos veces al día durante 7 días, seguido de 240 mg dos veces al día durante el tiempo restante de tratamiento; población de seguridad, n=22), seguido de un estudio de extensión de 96 semanas (240 mg dos veces al día; población de seguridad, n=20), el perfil de seguridad pareció ser similar al observado en los pacientes adultos.

Los datos disponibles en niños de entre 10 y 12 años son limitados. No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de TECFIDERA® en niños menores de 10 años.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento. Esto permite una vigilancia continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los médicos notificar las sospechas de reacciones adversas al correo electrónico [fvgcolombia@biogen.com](mailto:fvgcolombia@biogen.com)

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado para dimetilfumarato 240 mg cápsula dura en la indicación "...para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos a partir de 13 años, con esclerosis múltiple remitente recurrente", la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado, soportada la ampliación del grupo etario especialmente en el estudio CONNECT, que incluyó 156 niños que fueron asignados para recibir, bien sea el medicamento de la referencia o interferón  $\beta$ -1A quienes fueron seguidos durante 96 semanas; como resultados cabe resaltar ventajas con el producto de la referencia sobre el comparador interferon  $\beta$ -1A en las variables principales (imágenes radiológicas que evidencian actividad y progreso de la enfermedad, así como una disminución en la frecuencia de recaídas), adicionalmente, una tasa de discontinuación del tratamiento del 42% en el grupo de interferon  $\beta$ -1A y 21% en el grupo con dimetilfumarato. En los estudios preclínicos se evidenció un efecto nocivo en ratas jóvenes en la mineralización del hueso (fémur y vértebras lumbares), el NOAEL es 1,5 veces la dosis propuesta para el uso en niños. Con base en lo anterior, la Sala solicita información clínica adicional al interesado que permita despejar la eventual incertidumbre sobre el posible efecto en el desarrollo y calidad

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



del hueso en niños con el producto de la referencia, incluyendo el riesgo de fracturas.

**3.4.1.9. TECFIDERA®120 mg**

Expediente : 20071812  
Radicado : 20221146314  
Fecha : 18/07/2022  
Interesado : Biib Colombia S.A.S.

Composición:  
Cada capsula dura contiene 120 mg de Dimetilfumarato

Forma farmacéutica: Capsula dura

Indicaciones: (Del Registro)

Tecfidera® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con esclerosis múltiple remitente recurrente.

Contraindicaciones: (Del Registro)  
Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.  
Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP) sospechada o confirmada.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- inserto versión 08 de junio de 2022 allegado mediante radicado 20221146314
- Información para prescribir versión 08 de junio de 2022 allegado mediante radicado 20221146314

Nuevas indicaciones

TECFIDERA® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos a partir de 13 años, con esclerosis múltiple remitente recurrente

Acta No. 04 de 2023 SEMNNMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



#### Nueva dosificación / grupo etario

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

#### Posología

La dosis inicial es de 120 mg dos veces al día. Después de 7 días, la dosis debe ser incrementada a la recomendada de 240 mg dos veces al día.

Si un paciente pierde una dosis, no debe tomarse una dosis doble. El paciente puede tomar la dosis olvidada solo si deja 4 horas entre dosis. De lo contrario, el paciente debe esperar hasta la siguiente dosis programada.

Una reducción temporal de la dosis a 120 mg dos veces al día puede reducir la aparición de reacciones adversas gastrointestinales y de rubefacción. En el plazo de 1 mes, se debe reanudar la dosis de mantenimiento recomendada de 240 mg dos veces al día.

TECFIDERA® se debe tomar con alimentos. En pacientes que experimentan rubefacción o reacciones adversas gastrointestinales, la toma de TECFIDERA® con alimentos puede mejorar la tolerabilidad.

#### Poblaciones especiales:

##### Pacientes de edad avanzada

En los estudios clínicos con TECFIDERA® la exposición de pacientes de 55 años de edad y mayores fue limitada, y no incluyeron un número suficiente de pacientes de 65 años de edad y mayores para determinar si responden de forma diferente a los pacientes de menor edad. En base al mecanismo de acción del principio activo, en teoría no existen motivos para realizar ningún ajuste de la dosis en los pacientes de edad avanzada.

##### Insuficiencia hepática y renal

No se ha estudiado TECFIDERA® en pacientes con insuficiencia renal o hepática. En función de los estudios de farmacología clínica, no es necesario realizar ningún ajuste de la dosis. Se debe tener precaución al tratar a pacientes con insuficiencia renal grave o hepática grave.

##### Población pediátrica

La posología es la misma en adultos y en pacientes pediátricos a partir de 13 años. Hay datos limitados disponibles en niños entre 10 y 12 años. Aún no se ha establecido la seguridad y eficacia de TECFIDERA® en niños menores de 10 años.

#### Forma de administración

##### Vía oral.

La cápsula debe ser tragada entera. No se debe triturar, dividir, disolver, chupar ni masticar la cápsula o el contenido de la misma, ya que la película entérica de las microtabletas evita

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



los efectos irritantes en el intestino.

Nuevas precauciones o advertencias

- Pruebas de laboratorio
- Imágenes de resonancia magnética (IRM)
- Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP)
- Previo tratamiento con inmunosupresores o inmunomoduladores
- Insuficiencia renal y hepática grave
- Enfermedad gastrointestinal activa grave
- Rubefacción
- Reacciones anafilácticas
- Infecciones
- Infección de herpes zoster
- Inicio de tratamiento
- Síndrome de Fanconi

Pruebas de laboratorio/sangre

En estudios clínicos, se han observado cambios en los análisis de laboratorio de la función renal en pacientes tratados con dimetil fumarato. Se desconocen las implicaciones clínicas de estos cambios. Se recomienda realizar evaluaciones de la función renal (por ejemplo, creatinina, nitrógeno ureico en sangre y análisis de orina) antes de iniciar el tratamiento, después de 3 y 6 meses de tratamiento, cada 6 a 12 meses a partir de entonces y según esté clínicamente indicado.

El tratamiento con dimetil fumarato puede ocasionar daño hepático inducido por medicamentos, incluyendo elevación de las enzimas hepáticas ( $\geq 3$  veces el límite normal superior (LNS) inmediato, tardar varias semanas o más. Se ha observado resolución de los eventos adversos después de la discontinuación del tratamiento. Se recomienda la evaluación de las transaminasas séricas (es decir, alanina aminotransferasas (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST)) y de la bilirrubina total antes del inicio del tratamiento y durante el mismo como esté indicado clínicamente.

Los pacientes tratados con TECFIDERA® pueden desarrollar linfopenia prolongada. Previo al inicio del tratamiento con TECFIDERA®, debe llevarse a cabo un recuento sanguíneo completo.

Si el recuento de linfocitos se encuentra más bajo respecto a los rangos normales, un análisis de posibles causas debe realizarse antes de iniciar el tratamiento con TECFIDERA®. Dimetil fumarato no se ha estudiado en pacientes con recuento de linfocitos bajos previamente y debe tenerse precaución cuando se traten a estos pacientes. TECFIDERA® no debe ser iniciado en pacientes con linfopenia severa (recuento de linfocitos  $<0.5 \times 10^9/L$ ).

Acta No. 04 de 2023 SEMNNMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Después de iniciar el tratamiento, se debe realizar una biometría hemática completa, que incluya linfocitos, cada 3 meses.

Se recomienda una vigilancia más estrecha en pacientes con linfopenia debido a un mayor riesgo para Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP), de la siguiente manera:

TECFIDERA® debe ser discontinuado en pacientes con linfopenia severa prolongada, recuento de linfocitos  $<0,5 \times 10^9/L$  que persiste por más de 6 meses.

En pacientes con reducción moderada sostenida del recuento absoluto de linfocitos  $\geq 0,5 \times 10^9/L$  y  $<0,8 \times 10^9/L$  por más de 6 meses, el balance beneficio/riesgo del tratamiento con TECFIDERA® debe ser re-evaluado.

En pacientes con recuento de linfocitos menor al límite normal definido por los rangos de referencia de laboratorios locales, se recomienda un monitoreo regular del recuento absoluto de linfocitos.

Los recuentos de linfocitos deben seguirse hasta la recuperación. Al recuperarse y en ausencia de otras opciones alternativas de tratamiento, la decisión de reiniciar o no el tratamiento con TECFIDERA® después de su discontinuación deberá basarse en el juicio clínico.

#### Imágenes de Resonancia Magnética (IRM)

Antes de iniciar el tratamiento con TECFIDERA®, debe haber disponible alguna imagen de resonancia magnética (habitualmente de los últimos 3 meses) como referencia. Se debe considerar la necesidad de tomar otra imagen de resonancia magnética conforme a las recomendaciones nacionales o locales. Se debe considerar el estudio de resonancia magnética como parte de la vigilancia estrecha en los pacientes con riesgo elevado de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP). En caso de sospecha clínica de LMP, se debe realizar una resonancia magnética inmediatamente con propósitos diagnósticos.

#### Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)

LMP ha sido reportada en pacientes tratados con TECFIDERA®. La LMP es una infección oportunista causada por el virus de John Cunningham (VJC), que puede ser fatal o resultar en discapacidad severa.

La LMP puede ocurrir solamente en presencia de una infección de VJC. Debe considerarse que no se ha estudiado la influencia de linfopenia sobre la precisión de la prueba de anticuerpos en sangre anti VJC en los pacientes tratados con dimetil fumarato. Debe aclararse que el resultado negativo de la prueba de anticuerpos anti VJC (en presencia de cuentas normales de linfocitos) no excluye la posibilidad de infección subsecuente por VJC.

Los factores adicionales podrían contribuir a un mayor riesgo para LMP en el contexto de la linfopenia son:

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Duración de la terapia con TECFIDERA®. Casos de LMP han ocurrido después de aproximadamente 1 a 5 años de tratamiento, sin embargo, la relación exacta con la duración del tratamiento es desconocida.
- Marcada disminución en el recuento de células T CD4+ y, especialmente, en CD8+, las cuales son importantes para la defensa inmunológica, y
- Terapia inmunomoduladora o inmunosupresiva previa.

Médicos deben evaluar a sus pacientes para determinar si los síntomas son indicadores de disfunción neurológica y, de ser así, si estos síntomas son típicos de EM o posiblemente sugiere LMP.

Al primer signo o síntoma sugerente de LMP, se debe interrumpir el tratamiento con TECFIDERA® y realizar las evaluaciones diagnósticas apropiadas, incluyendo determinación de ADN VJC en el fluido cerebroespinal (FCE) mediante metodología de cadena en reacción de la polimerasa cuantitativa. Los síntomas de LMP pueden ser similares a una recaída de esclerosis múltiple. Los síntomas típicos asociados con LMP son diversos, progresan durante días o semanas e incluyen debilidad progresiva en un lado del cuerpo o torpeza de los miembros, alteraciones visuales, cambios del pensamiento, de la memoria y de la orientación que producen confusión y cambios de personalidad. Se debe alertar a los médicos sobre los síntomas relacionados a LMP que el paciente no pueda notar por sí mismo. Se debe recomendar a los pacientes informar a sus acompañantes o cuidadores sobre su tratamiento, ya que ellos pueden notar síntomas que el paciente puede no percibir.

**Tratamiento previo con tratamientos inmunosupresores o inmunomoduladores**

No se han realizado estudios para evaluar la seguridad y eficacia de TECFIDERA® cuando los pacientes cambian de tratamiento a partir de otro tratamiento modificador de la enfermedad a TECFIDERA®. No se conoce la contribución del tratamiento inmunosupresor previo en el desarrollo de LMP en pacientes tratados con dimetil fumarato.

Casos de pacientes con LMP han ocurrido en pacientes quienes han sido tratados previamente con natalizumab, por lo que LMP es un riesgo establecido. Los médicos deben saber que los casos de LMP que ocurren después de una reciente discontinuación de natalizumab pueden no tener linfopenia.

Cuando se cambie el tratamiento a TECFIDERA®, se debe considerar la vida media y el mecanismo de acción del otro tratamiento para evitar el efecto inmune adicional mientras que de manera simultánea se reduce el riesgo de reactivación de la esclerosis múltiple. Se recomienda realizar una biometría hemática completa antes de iniciar el tratamiento con TECFIDERA® y regularmente durante el tratamiento.

**Insuficiencia renal y hepática grave**

No se ha estudiado el uso de TECFIDERA® en pacientes con insuficiencia renal grave o hepática grave y, por lo tanto, se debe tener precaución en estos pacientes

Acta No. 04 de 2023 SEMNNMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



#### Enfermedad gastrointestinal activa grave

No se ha estudiado el uso de TECFIDERA® en pacientes con enfermedad gastrointestinal activa grave y, por lo tanto, se debe tener precaución en estos pacientes.

#### Rubefacción

En los estudios clínicos, un 34% de los pacientes tratados con TECFIDERA® experimentó una reacción de rubefacción. En la mayoría de los pacientes esta reacción de rubefacción fue de leve a moderada severidad. Los datos de estudios realizados en voluntarios sanos sugieren que el enrojecimiento asociado con dimetil fumarato probablemente esté mediado por la prostaglandina. Un tratamiento breve con 75 mg de ácido acetilsalicílico con recubrimiento no entérico puede ser beneficioso en pacientes afectados por enrojecimiento intolerable. En dos estudios de voluntarios sanos, se redujo la aparición y la gravedad del enrojecimiento durante el período de dosificación.

En estudios clínicos, 3 pacientes de un total de 2560 tratados con dimetil fumarato experimentaron síntomas graves de rubefacción que fueron probablemente reacciones de hipersensibilidad o anafiláctoides. Estos eventos no pusieron en peligro la vida de los pacientes, pero sí requirieron hospitalización. Tanto los médicos que prescriban este medicamento como los pacientes deben estar conscientes de esta posibilidad en caso de sufrir reacciones de rubefacción graves.

#### Reacciones anafilácticas

Se han notificado casos de anafilaxis / reacción anafilactoide después de la administración de TECFIDERA® con la poscomercialización. Los síntomas pueden incluir disnea, hipoxia, hipotensión, angioedema, erupción o urticaria. El mecanismo de la anafilaxia inducida por dimetil fumarato es desconocido. Las reacciones generalmente ocurren después de la primera dosis, pero también pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento y pueden ser graves y potencialmente mortales. Se debe instruir a los pacientes para que suspendan TECFIDERA® y busquen atención médica inmediata si experimentan signos o síntomas de anafilaxia. El tratamiento no debe reiniciarse.

#### Infecciones

En estudios de fase III, controlados con placebo, la incidencia de las infecciones (60% con TECFIDERA® vs 58% con placebo) y de las infecciones graves (2% con TECFIDERA® vs 2% con placebo) fue similar en los pacientes tratados con TECFIDERA® o placebo, respectivamente.

Sin embargo, debido a las propiedades inmunomoduladoras de TECFIDERA®, si algún paciente desarrolla una infección grave será necesario considerar la suspensión del tratamiento con TECFIDERA® y se deberán sopesar los riesgos y los beneficios antes de reiniciar el tratamiento. Es necesario instruir a los pacientes en tratamiento con TECFIDERA® para que notifiquen síntomas de infección al médico. Los pacientes con infecciones graves no deben iniciar el tratamiento con TECFIDERA® hasta que la infección o infecciones se resuelvan.

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



No se observó una mayor incidencia de infecciones graves en pacientes con recuentos de linfocitos  $<0,8 \times 10^9 / L$  o  $<0,5 \times 10^9 / L$  (consulte Reacciones adversas). Si se continúa el tratamiento en presencia de linfopenia prolongada de moderada a grave, no se puede descartar el riesgo de una infección oportunista, incluida la LMP

#### Infecciones por herpes zoster

Se han producido casos de herpes zoster con Tecfidera. La mayoría de los casos no fueron graves, sin embargo, se han informado casos graves, que incluyen herpes zoster diseminado, herpes zoster oftálmico, herpes zoster oticus, infección neurológica por herpes zoster, meningoencefalitis herpética y meningomielitis por herpes zoster. Estos eventos pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento. Monitoree a los pacientes que toman Tecfidera para detectar signos y síntomas de herpes zoster, especialmente cuando se informa linfocitopenia concurrente. Si se produce herpes zoster, se debe administrar el tratamiento adecuado para el herpes zoster. Considere suspender el tratamiento con Tecfidera en pacientes con infecciones graves hasta que la infección se haya resuelto.

#### Inicio de tratamiento

El tratamiento con TECFIDERA® debe iniciarse gradualmente para reducir la aparición de enrojecimiento y reacciones adversas gastrointestinales.

#### Síndrome de Fanconi

Se han notificado casos de síndrome de Fanconi para un medicamento que contiene dimetilfumarato en combinación con otros ésteres de ácido fumárico. El diagnóstico precoz del síndrome de Fanconi y la interrupción del tratamiento con dimetilfumarato son importantes para prevenir la aparición de insuficiencia renal y osteomalacia, ya que el síndrome suele ser reversible. Los signos más importantes son: proteinuria, glucosuria (con niveles normales de azúcar en sangre), hiperaminoaciduria y fosfaturia (posiblemente concurrente con hipofosfatemia). La progresión puede incluir síntomas como poliuria, polidipsia y debilidad muscular proximal. En casos raros, la osteomalacia hipofosfatémica con dolor óseo no localizado puede producir fosfatasa alcalina elevada en el suero y fracturas por estrés. Es importante destacar que el síndrome de Fanconi puede ocurrir sin niveles elevados de creatinina o baja tasa de filtración glomerular. En caso de síntomas poco claros, se debe considerar el síndrome de Fanconi y se deben realizar exámenes apropiados.

#### Población pediátrica

El perfil de seguridad en los pacientes pediátricos es cualitativamente similar al de los adultos y, por tanto, las advertencias y precauciones también son aplicables a los pacientes pediátricos. Para las diferencias cuantitativas en el perfil de seguridad No se ha establecido todavía la seguridad a largo plazo de Tecfidera en la población pediátrica.

#### Nuevas reacciones adversas

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



#### Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes (incidencia  $\geq 10\%$ ) en los pacientes tratados con dimetil fumarato fueron rubefacción y eventos gastrointestinales (es decir, diarrea, náuseas, dolor abdominal, dolor en la parte superior del abdomen). La rubefacción y los eventos gastrointestinales suelen manifestarse al principio del tratamiento (sobre todo durante el primer mes) y los pacientes que presentan estas reacciones pueden experimentarlas de forma intermitente durante el tratamiento con TECFIDERA®. Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia que dieron lugar a la interrupción del tratamiento (incidencia  $>1\%$ ) en los pacientes tratados con TECFIDERA® fueron rubefacción (3%) y eventos gastrointestinales (4%).

En los estudios clínicos controlados con placebo y no controlados, un total de 2513 pacientes recibieron TECFIDERA® con un seguimiento durante periodos de hasta 12 años y una exposición total equivalente a 11318 años-persona. Un total de 1169 pacientes han recibido al menos 5 años de tratamiento con TECFIDERA® y 426 lo han recibido por al menos 10 años. La experiencia en los estudios clínicos no controlados es consistente con la experiencia de los estudios clínicos controlados con placebo.

#### Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas derivadas de los estudios clínicos, estudios de seguridad poscomercialización y reportes espontáneos se presentan en la siguiente tabla.

Las reacciones adversas se presentan conforme a los términos preferentes de MedDRA utilizando la clasificación de órganos del sistema MedDRA. La incidencia de las siguientes

reacciones adversas se expresan según las siguientes frecuencias:

- Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ )
- Frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $<1/10$ )
- Poco frecuentes ( $\geq 1/1000$  a  $<1/100$ )
- Raras ( $\geq 1/10\,000$  a  $<1/1000$ )
- Muy raras ( $<1/10\,000$ )
- Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



| <b>Clasificación de órganos del sistema MedDRA</b>   | <b>Reacción adversa</b>                        | <b>Frecuencia</b>      |
|------------------------------------------------------|------------------------------------------------|------------------------|
| Infecciones e infestaciones                          | Gastroenteritis                                | Frecuente              |
|                                                      | Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) | Frecuencia no conocida |
|                                                      | Herpes Zoster                                  | No Conocida            |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático      | Linfopenia                                     | Frecuente              |
|                                                      | Leucopenia                                     | Frecuente              |
|                                                      | Trombocitopenia                                | Poco frecuente         |
|                                                      | Hipersensibilidad                              | Poco frecuente         |
| Trastornos del sistema inmune                        | Anafilaxis                                     | No conocida            |
|                                                      | disnea                                         | No conocida            |
|                                                      | Hipoxia                                        | No conocida            |
|                                                      | Hipotensión                                    | No conocida            |
|                                                      | Angioedema                                     | No conocida            |
| Trastornos del sistema nervioso                      | Sensación de quemazón                          | Frecuente              |
| Trastornos vasculares                                | Rubefacción                                    | Muy frecuente          |
|                                                      | Sofocos                                        | Frecuente              |
| Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino | Rinorrea                                       | No conocida            |
| Trastornos gastrointestinales                        | Diarrea                                        | Muy frecuente          |
|                                                      | Náusea                                         | Muy frecuente          |
|                                                      | Dolor en la parte superior del abdomen         | Muy frecuente          |
|                                                      | Dolor abdominal                                | Muy frecuente          |
|                                                      | Vómito                                         | Frecuente              |
|                                                      | Dispepsia                                      | Frecuente              |
|                                                      | Gastritis                                      | Frecuente              |
|                                                      | Trastorno gastrointestinal                     | Frecuente              |

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



|                                                                   |                                         |                        |
|-------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|------------------------|
| Trastornos hepatobiliares                                         | Aspartato aminotransferasa elevada      | Frecuente              |
|                                                                   | Alanino aminotransferasa elevada        | Frecuente              |
|                                                                   | Daño hepático inducido por medicamentos | Frecuencia no conocida |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo                     | Prurito                                 | Frecuente              |
|                                                                   | Exantema                                | Frecuente              |
|                                                                   | Eritema                                 | Frecuente              |
|                                                                   | Alopecia                                | Frecuente              |
| Trastornos renales y urinarios                                    | Proteinuria                             | Frecuente              |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | Sensación de calor                      | Frecuente              |
| Exámenes complementarios                                          | Cetonas detectadas en orina             | Muy frecuente          |
|                                                                   | Albúmina presente en orina              | Frecuente              |

#### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

##### Rubefacción

En los estudios controlados con placebo, la incidencia de rubefacción (34% frente al 4%) y sofocos (7% frente al 2%) fue mayor en los pacientes tratados con TECFIDERA® que en los tratados con placebo, respectivamente. La rubefacción normalmente se describe como rubefacción o sofocos, pero puede incluir otros acontecimientos (por ejemplo, calor, enrojecimiento, comezón y sensación de quemazón). Los eventos de rubefacción suelen manifestarse al principio del tratamiento (sobre todo durante el primer mes) y en los pacientes que experimenten rubefacción, estos acontecimientos pueden producirse de forma intermitente durante el tratamiento con TECFIDERA®. En los pacientes con rubefacción, la intensidad fue leve o moderada en la mayoría de ellos. En general, el 3% de los pacientes tratados con TECFIDERA® interrumpieron el tratamiento debido a la rubefacción. La incidencia de rubefacción grave, que puede caracterizarse por eritema generalizado, exantema y/o prurito, fue menor del 1% en los pacientes tratados con TECFIDERA®.

##### Gastrointestinales

La incidencia de eventos gastrointestinales (por ejemplo, diarrea [14% versus a 10%], náuseas [12% versus a 9%], dolor en la parte superior del abdomen [10% versus a 6%], dolor abdominal [9% versus a 4%], vómitos [8% versus a 5%] y dispepsia [5% versus a 3%]) fue mayor en los pacientes tratados con TECFIDERA® que con placebo, respectivamente. Los eventos gastrointestinales suelen manifestarse al principio del tratamiento (sobre todo durante el primer mes) y en los pacientes que experimenten eventos gastrointestinales, estos eventos pueden producirse de forma intermitente durante el tratamiento con TECFIDERA®. Los eventos gastrointestinales fueron de leves

Acta No. 04 de 2023 SEMNNMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



a moderados en la mayoría de los pacientes. El 4% de los pacientes tratados con TECFIDERA® interrumpió el tratamiento debido a los eventos gastrointestinales. La incidencia de los acontecimientos gastrointestinales graves, entre ellos la gastroenteritis y la gastritis, se observó en un 1% de los pacientes tratados con TECFIDERA®.

#### Función hepática

Se observó un aumento de las transaminasas hepáticas basado en los datos de los estudios controlados con placebo, en la mayoría de los pacientes que presentaron un aumento, las concentraciones de las transaminasas hepáticas fueron  $<3$  veces el límite superior de normalidad (LSN). La mayor incidencia de aumentos de las transaminasas hepáticas en los pacientes tratados con TECFIDERA®. En relación con el placebo se observó sobre todo durante los primeros 6 meses de tratamiento. Se observó un aumento de alanina-aminotransferasa (ALT) y de aspartato-aminotransferasa (AST) 3 veces el LSN, respectivamente, en el 5% y 2% de los pacientes tratados con placebo y en el 6% y 2% de los pacientes tratados con TECFIDERA®. Menos del 1% de los pacientes suspendieron el tratamiento debido al aumento de las transaminasas hepáticas, y el porcentaje fue similar en los pacientes tratados con TECFIDERA® o con placebo. No se observaron elevaciones de las transaminasas  $\geq 3$  veces el LNS con elevaciones concomitantes de la bilirrubina total  $>2$  veces el LNS en los estudios clínicos controlados con placebo.

Se han reportado elevaciones de las enzimas hepáticas y casos de daño hepático inducido por medicamentos (elevaciones de las transaminasas)  $\geq 3$  veces el LNS con elevaciones de la bilirrubina total  $>2$  veces el LNS) en la experiencia de postcomercialización después de la administración de TECFIDERA®, los cuales se resolvieron con la discontinuación del tratamiento.

#### Infecciones:

Se han informado infecciones por herpes zoster con el uso de Tecfidera. En un estudio de extensión a largo plazo en curso, en el que 1736 pacientes con EM son tratados con Tecfidera, aproximadamente el 5% experimentó uno o más eventos de herpes zoster, la mayoría de los cuales fueron de gravedad leve a moderada. La mayoría de los sujetos, incluidos aquellos que experimentaron una infección grave por herpes zoster, tenían recuentos de linfocitos por encima del límite inferior de lo normal. En la mayoría de sujetos con recuento de linfocitos menor a los rangos normales, la linfopenia fue clasificada moderada o severa. En el entorno posterior a la comercialización, la mayoría de los casos de infección por herpes zoster no fueron graves y se resolvieron con tratamiento. Se dispone de datos limitados sobre ALC en pacientes con infección por herpes zoster en el entorno posterior a la comercialización. Sin embargo, cuando se informó, la mayoría de los pacientes experimentaron linfopenia de moderada ( $<0,8 \times 10^9$  / L a  $0,5 \times 10^9$  / L) o severa ( $<0,5 \times 10^9$  / L a  $0,2 \times 10^9$  / L).

#### Linfopenia:

Acta No. 04 de 2023 SEMNNMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En los estudios controlados con placebo, la mayoría de los pacientes (> 98%) tenían valores de linfocitos normales antes de iniciar el tratamiento. Al recibir tratamiento con TECFIDERA®, el número medio de linfocitos descendió durante el primer año, alcanzando posteriormente una meseta. En promedio, el número de linfocitos disminuyó aproximadamente un 30% del valor basal. La mediana y la media de número de linfocitos permanecieron dentro de los límites de la normalidad. Se observó un número de linfocitos  $<0,5 \times 10^9/L$  en  $<1\%$  de los pacientes tratados con placebo y en 6% de los pacientes tratados con TECFIDERA®. Se observó un número de linfocitos  $<0,2 \times 10^9/L$  en un paciente tratado con TECFIDERA® con placebo.

En estudios clínicos (tanto controlados como no controlados), el 41% de los pacientes tratados con TECFIDERA® tuvo linfopenia (definido en estos estudios como  $<0.9 \times 10^9/L$ ) linfopenia leve (recuento de linfocitos  $\geq 0,5 \times 10^9/L$   $<0.8 \times 10^9/L$ ) persistente durante al menos seis meses se observó en 11% de los pacientes; linfopenia severa (recuento  $<0,5 \times 10^9/L$ ) persistente durante al menos seis meses se observó en 2% de los pacientes, y en el grupo con linfopenia severa, la mayoría de los recuentos de linfocitos permanecieron  $<0,5 \times 10^9/L$  con terapia continuada.

Adicionalmente, en un estudio no controlado, prospectivo post-comercialización, a la semana 48 del tratamiento con TECFIDERA® (n=185), células T CD4+ disminuyeron de forma moderada (recuento  $\geq 0,2 \times 10^9/L$  a  $<0.4 \times 10^9/L$ ) o severa ( $<0.2 \times 10^9/L$ ) disminuyeron en hasta 37% o 6% de los pacientes, respectivamente, mientras que las células T CD8+ redujeron frecuentemente con hasta 59% de pacientes con recuentos  $<0.2 \times 10^9/L$  y 25% de los pacientes con recuentos  $<0.1 \times 10^9/L$ . En los estudios clínicos controlados y no controlados, los pacientes que interrumpieron el tratamiento con TECFIDERA® con recuentos de linfocitos por debajo del límite inferior de la normalidad (LIN) fueron monitorizados hasta la recuperación del recuento de linfocitos al LIN.

**Infecciones, incluyendo LMP e infecciones oportunistas**

Se han reportado casos de infecciones con virus John Cunningham causando Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP) con TECFIDERA®. LMP puede ser fatal o resultar en discapacidad severa. En uno de los ensayos clínicos, un paciente que tomó TECFIDERA® desarrolló LMP en medio de linfopenia severa prolongada (recuento de linfocitos predominantemente  $<0.5 \times 10^9/L$  por 3.5 años), con desenlaces fatales. En el contexto de post-comercialización, LMP también ha ocurrido en presencia de linfopenia moderada a leve ( $>0.5 \times 10^9/L$  a valores inferiores a los de referencia, definidos por los rangos de referencia de laboratorios locales).

En varios casos de LMP con determinación de los subconjuntos de linfocitos T en el momento del diagnóstico de la LMP, se encontró que los recuentos de las células T CD8+ disminuyeron a  $<0.1 \times 10^9/L$ , mientras que las reducciones en los recuentos de células T CD4+ fueron variables (rango desde  $<0.05$  a  $0.5 \times 10^9/L$ ) y se correlacionaron más con la gravedad general de la linfopenia ( $<0.5 \times 10^9/L$  a valores inferiores a los de referencia). Como consecuencia, la proporción CD4+/CD8+ incrementó en estos pacientes.

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La linfopenia moderada a severa aparentemente incrementa el riesgo de LMP, sin embargo, con TECFIDERA®, la LMP también ocurre en pacientes con linfopenia leve. Adicionalmente, la mayoría de los casos de LMP en el contexto post-comercialización han ocurrido en pacientes >50 años.

#### Anomalías de laboratorio

En los estudios controlados con placebo, la determinación de cetonas en orina (1+ o superior) fue mayor en los pacientes tratados con TECFIDERA® (45%) en comparación con placebo (10%). No se observaron consecuencias clínicas adversas en los estudios clínicos.

Las concentraciones de 1,25-dihidroxitamina D disminuyeron en los pacientes tratados con TECFIDERA® en relación con placebo (mediana de porcentaje de disminución desde el valor basal a los 2 años del 29% frente al 15 %, respectivamente). Los valores medios de ambos parámetros permanecieron dentro de los límites de la normalidad.

Se observó un aumento transitorio en el recuento medio de eosinófilos durante los primeros 2 meses de tratamiento.

#### Población pediátrica

En un ensayo abierto, aleatorizado y con control activo de 96 semanas de duración realizado en pacientes pediátricos con EMRR de 10 a menos de 18 años de edad (120 mg dos veces al día durante 7 días, seguido de 240 mg dos veces al día durante el tiempo restante de tratamiento; población del estudio, n=78), el perfil de seguridad en los pacientes pediátricos pareció ser similar al observado previamente en los pacientes adultos.

El diseño del ensayo clínico pediátrico fue diferente al de los ensayos clínicos controlados con placebo en adultos. Por lo tanto, no se puede descartar una contribución del diseño del ensayo clínico a las diferencias numéricas en las reacciones adversas entre la población pediátrica y la adulta.

Los siguientes eventos adversos se notificaron con mayor frecuencia ( 10%) en la población pediátrica que en la población adulta:

-Se notificó cefalea en un 28% de los pacientes tratados con TECFIDERA® frente a un 36% en los pacientes tratados con interferón beta-1<sup>a</sup>.

-Se notificaron trastornos gastrointestinales en un 74% de los pacientes tratados con TECFIDERA® frente a un 31% en los pacientes tratados con interferón beta-1<sup>a</sup>. Entre ellos el dolor abdominal y los vómitos fueron los eventos adversos notificados con mayor frecuencia con TECFIDERA®.

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



-Se notificaron trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos en un 32% de los pacientes tratados con TECFIDERA® frente a un 11% en los pacientes tratados con interferón beta-1<sup>a</sup>. Entre ellos el dolor orofaríngeo y la tos fueron los eventos adversos notificados con mayor frecuencia con TECFIDERA®.

-Se notificó dismenorrea en un 17% de los pacientes tratados con TECFIDERA® frente a un 7% en los pacientes tratados con interferón beta-1<sup>a</sup>.

En un pequeño estudio no controlado, abierto, de 24 semanas de duración realizado en pacientes pediátricos con EMRR de 13 a 17 años (120 mg dos veces al día durante 7 días, seguido de 240 mg dos veces al día durante el tiempo restante de tratamiento; población de seguridad, n=22), seguido de un estudio de extensión de 96 semanas (240 mg dos veces al día; población de seguridad, n=20), el perfil de seguridad pareció ser similar al observado en los pacientes adultos.

Los datos disponibles en niños de entre 10 y 12 años son limitados. No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de TECFIDERA® en niños menores de 10 años.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento. Esto permite una vigilancia continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los médicos notificar las sospechas de reacciones adversas al correo electrónico [fvgcolombia@biogen.com](mailto:fvgcolombia@biogen.com)

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado para dimetilfumarato 120 mg cápsula dura en la indicación "...para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos a partir de 13 años, con esclerosis múltiple remitente recurrente", la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado, soportada la ampliación del grupo etario especialmente en el estudio CONNECT, que incluyó 156 niños que fueron asignados para recibir, bien sea el medicamento de la referencia o interferón  $\beta$ -1A quienes fueron seguidos durante 96 semanas; como resultados cabe resaltar ventajas con el producto de la referencia sobre el comparador interferon  $\beta$ -1A en las variables principales (imágenes radiológicas que evidencian actividad y progreso de la enfermedad, así como una disminución en la frecuencia de recaídas), adicionalmente, una tasa de discontinuación del tratamiento del 42% en el grupo de interferon  $\beta$ -1A y 21% en el grupo con dimetilfumarato. En los estudios preclínicos se evidenció un efecto nocivo en ratas jóvenes en la mineralización del hueso (fémur y vértebras lumbares), el NOAEL es 1,5 veces la dosis propuesta para el uso en niños. Con base en lo anterior, la Sala solicita información clínica adicional al interesado que permita despejar la eventual incertidumbre sobre el posible efecto en el desarrollo y calidad

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



**del hueso en niños con el producto de la referencia, incluyendo el riesgo de fracturas.**

### **3.4.2. MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS**

#### **3.4.2.1. KEYTRUDA® 100mg**

Expediente : 20085509  
Radicado : 20211188752 / 20221122715  
Fecha : 22/06/2022  
Interesado : Merck Sharp & Dhome Colombia SAS

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

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Melanoma

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

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

Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas

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

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

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

Acta No. 04 de 2023 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 pacientes con NSCLC avanzado, cuyos tumores expresan PD-L1 con un  $\geq 1\%$  PPT, determinado mediante una prueba validada y que han recibido quimioterapia con platino. Los pacientes con aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber recibido la terapia previa para estas aberraciones antes de recibir Keytruda.

#### Cáncer de Cabeza y Cuello

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

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

#### Linfoma de Hodgkin clásico (CLH)

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

#### Carcinoma Urotelial

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

#### Cáncer Esofágico

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

#### Carcinoma de células renales

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

#### Cáncer colorrectal

Keytruda está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer colorrectal (crc, por sus siglas en inglés) no resecable o metastásico con elevada

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



inestabilidad de microsatélites (msi-h) o reparación deficiente de errores del emparejamiento (DMMR)".

#### Cáncer de mama triple negativo

Keytruda, en combinación con quimioterapia, está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama triple negativo (TNBC, por sus siglas en inglés) localmente recurrente no resecable o metastásico cuyos tumores expresan pd-l1 [puntuación positiva combinada (CPS)  $\geq 10$ ] según lo determinado por una prueba validada.

#### Cáncer de cérvix

Keytruda, en combinación con quimioterapia con o sin bevacizumab, está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico en mujeres adultas cuyos tumores expresen pd-l1 con una CPS  $\geq 1$ .

#### Contraindicaciones: (Del Registro)

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

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2022002605 emitido mediante Acta No. 03 de 2022 numeral 3.4.2.4 SEMNNMB, 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 reacciones adversas
- Inserto versión 022022 fecha de revisión 31-mayo-2022 allegado mediante radicado No. 20221122715
- Información para Prescribir versión 022022 fecha de revisión 31-mayo-2022 allegado mediante radicado No. 20221122715

#### Nuevas indicaciones

##### Melanoma

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

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

##### Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas

Acta No. 04 de 2023 SEMNNMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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

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

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

KEYTRUDA como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con NSCLC avanzado, cuyos tumores expresan PD-L1 con un  $\geq 1\%$  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)  $\geq 1$ ] determinado por una prueba validada.

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

#### Linfoma de Hodgkin Clásico

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

#### Carcinoma Urotelial

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

#### Cáncer Esofágico

Pembrolizumab (KEYTRUDA®), en combinación con quimioterapia basada en platino y fluoropirimidina, está indicado para el tratamiento de primera línea del carcinoma escamocelular de esófago o de la unión gastroesofágica localmente avanzado irresecable o metastásico en adultos cuyos tumores expresen PD-L1 con una CPS  $\geq 10$

Acta No. 04 de 2023 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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

#### Cáncer Colorrectal

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

#### Carcinoma de células renales

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

#### Cáncer de Mama Triple Negativo

KEYTRUDA está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama triple negativo (TNBC por sus siglas en inglés, triple-negative breast cancer) en estadio temprano de alto riesgo en combinación con quimioterapia como tratamiento neoadyuvante y luego continuado como monoterapia como tratamiento adyuvante después de cirugía.

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

#### Nueva dosificación / grupo etario:

##### General

##### Selección de Pacientes

Si está especificado en la indicación, seleccione a los pacientes para recibir el tratamiento con KEYTRUDA® con base en la presencia de expresión positiva de PD-L1. Seleccionar a los pacientes para el tratamiento con KEYTRUDA® con base en el estatus del tumor de elevada inestabilidad de microsatélites (MSI-H) o reparación deficiente de errores del emparejamiento (dMMR) [ver Estudios clínicos (9)] en CRC no resecable o metastásico.

#### Dosis Recomendada

KEYTRUDA es administrado como una infusión intravenosa durante 30 minutos.

La dosis recomendada de KEYTRUDA en adultos es:

- 200 mg cada 3 semanas ó

Acta No. 04 de 2023 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- 400 mg cada 6 semanas

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

Para los pacientes con CCR tratados con KEYTRUDA en combinación con axitinib, consulte la información para prescribir con respecto a la dosis de axitinib. Cuando se usa en combinación con KEYTRUDA, puede considerarse el escalamiento de la dosis de axitinib por encima de la dosis inicial de 5 mg a intervalos de seis semanas o más.

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

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

Para el tratamiento neoadyuvante y adyuvante del TNBC en estadio temprano de alto riesgo, los pacientes deben ser tratados con KEYTRUDA neoadyuvante en combinación con quimioterapia durante 8 dosis de 200 mg cada 3 semanas o 4 dosis de 400 mg cada 6 semanas o hasta progresión de la enfermedad que impida la cirugía definitiva o toxicidad inaceptable, seguido por tratamiento adyuvante con KEYTRUDA como monoterapia con 9 dosis de 200 mg cada 3 semanas o 5 dosis de 400 mg cada 6 semanas o hasta recurrencia de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Los pacientes que experimenten progresión de la enfermedad que impida la cirugía definitiva o con toxicidad inaceptable relacionada con KEYTRUDA como tratamiento neoadyuvante en combinación con quimioterapia no deben recibir monoterapia con KEYTRUDA como tratamiento adyuvante.

#### Modificaciones de la dosis

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

Tabla 1: Modificaciones de Dosis Recomendadas

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



| Reacciones Adversas                                                                                             | Severidad                                                                                                                                                | Modificación de la dosis                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Neumonitis<br>inmunomediada                                                                                     | Moderada (Grado 2)                                                                                                                                       | Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*                                                                                                                                                                                                               |
|                                                                                                                 | Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4) o moderada recurrente (Grado 2)                                                                               | Descontinuar permanentemente                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Colitis<br>Inmunomediada                                                                                        | Moderada o grave (Grados 2 o 3)                                                                                                                          | Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*                                                                                                                                                                                                               |
|                                                                                                                 | Que amenaza la vida (Grado 4) o grave recurrente (Grado 3)                                                                                               | Descontinuar permanentemente                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Nefritis<br>Inmunomediada                                                                                       | Moderada (Grado 2)                                                                                                                                       | Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*                                                                                                                                                                                                               |
|                                                                                                                 | Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4)                                                                                                               | Descontinuar permanentemente                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Endocrinopatías<br>inmunomediadas                                                                               | Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4)                                                                                                               | Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*<br><br>Para pacientes con endocrinopatía grave (Grado 3) o que amenaza la vida (Grado 4) que mejora a Grado 2 o menor y es controlada con reemplazo hormonal, puede considerarse la continuación de KEYTRUDA. |
| Hepatitis<br>inmunomediada<br><br>Para las elevaciones de<br>enzimas hepáticas en<br>pacientes con CCR tratados | Aspartato aminotransferasa (AST) o alanina aminotransferasa (ALT) >3 a 5 veces el límite superior normal (LSN) o bilirrubina total >1.5 a 3 veces el LSN | Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*                                                                                                                                                                                                               |

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



|                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                         |                                                                        |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|
| con terapia de combinación, consulte las guías de dosificación que se encuentran a continuación de esta tabla                                                   | AST o ALT >5 veces el LSN o bilirrubina total >3 veces el LSN                                                                                                                                           | Descontinuar permanentemente                                           |
|                                                                                                                                                                 | Para pacientes con metástasis hepáticas que inician tratamiento con elevación moderada (Grado 2) de AST o ALT, si AST o ALT incrementa $\geq 50\%$ con relación a su valor basal y dura $\geq 1$ semana | Descontinuar permanentemente                                           |
| Reacciones cutáneas inmunomediadas o síndrome de Stevens-Johnson (SJS, por sus siglas en inglés) o necrólisis epidérmica tóxica (TEN, por sus siglas en inglés) | Reacciones cutáneas graves (Grado 3) o sospecha de SJS o de TEN                                                                                                                                         | Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1* |
|                                                                                                                                                                 | Reacciones cutáneas graves (Grado 4) o SJS o TEN confirmados                                                                                                                                            | Descontinuar permanentemente                                           |
| Otras reacciones adversas inmunomediadas                                                                                                                        | Con base en la gravedad y tipo de reacción (Grado 2 o Grado 3)                                                                                                                                          | Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1* |
|                                                                                                                                                                 | Miocarditis, encefalitis, o síndrome de Guillain-Barré graves o que amenazar la vida (Grados 3 o 4)                                                                                                     | Descontinuar permanentemente                                           |
|                                                                                                                                                                 | Que amenaza la vida (Grado 4) o grave recurrente (Grado 3)                                                                                                                                              | Descontinuar permanentemente                                           |
| Reacciones relacionadas con la infusión                                                                                                                         | Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4)                                                                                                                                                              | Descontinuar permanentemente                                           |

Nota: los grados de toxicidad están de acuerdo con los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer, Versión 4.0 (NCI CTCAE v.4)

\* Si la dosis de los corticosteroides no puede ser reducida a  $\leq 10$  mg de prednisona o equivalente por día dentro de 12 semanas o la toxicidad relacionada con el tratamiento no se resuelve a Grados 0-1 dentro de 12 semanas después de la última dosis de KEYTRUDA, entonces KEYTRUDA debe descontinuarse permanentemente.

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

En pacientes con RCC tratados con KEYTRUDA® en combinación con axitinib:

Si la ALT o la AST se incrementan  $\geq 3$  veces el LSN pero  $< 10$  veces el LSN sin bilirrubina total concurrente  $\geq 2$  veces el LSN, suspender tanto KEYTRUDA® como axitinib hasta que estas reacciones adversas se recuperen hasta los Grados 0-1. Considerar la posibilidad de un tratamiento con corticosteroides. Considerar la reexposición del paciente con uno solo de los medicamentos o una reexposición secuencial con ambos medicamentos después de la recuperación. Si va a haber una reexposición de axitinib, considerar la reducción de la dosis según la información de prescripción de axitinib.

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Si ALT o AST  $\geq 10$  veces el LSN o  $> 3$  veces el LSN con una bilirrubina total concurrente  $\geq 2$  veces el LSN, discontinuar permanentemente tanto KEYTRUDA® como axitinib y considerar la terapia con corticosteroides.

#### Preparación y administración:

- Proteger de la luz. No congelar. No agitar.
- Espere a que el vial de KEYTRUDA alcance la temperatura ambiente.
- Antes de la dilución, la solución del vial del líquido puede mantenerse sin refrigerar (a temperatura de 25° C o menor) hasta por 24 horas.
- Los medicamentos parenterales deben ser inspeccionados visualmente para detectar partículas extrañas y decoloración antes de su administración. KEYTRUDA es una solución transparente a ligeramente opalescente, incolora a ligeramente amarilla. Desechar el vial si se observan partículas.
- Retirar el volumen requerido hasta 4 mL (100 mg) de KEYTRUDA y transferir a una bolsa intravenosa que contenga cloruro de sodio al 0.9% o glucosa (dextrosa) al 5%, para preparar una solución diluida con una concentración final que oscile de 1 a 10 mg/mL. Mezclar la solución diluida invirtiendo suavemente.
- No congelar la solución para infusión.
- El producto no contiene conservantes. El producto diluido debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, las soluciones diluidas de KEYTRUDA se pueden conservar a temperatura ambiente por un periodo acumulativo de hasta 6 horas. Las soluciones diluidas de KEYTRUDA también se pueden conservar en refrigeración a una temperatura entre 2°C y 8°C; sin embargo, el tiempo total desde la dilución de KEYTRUDA hasta terminar la infusión no debe exceder 96 horas. Si se refrigera, permita que los viales y/o bolsas IV alcancen la temperatura ambiente antes de utilizarlos.
- Se pueden ver partículas proteicas translúcidas a blancas en la solución diluida. Administrar la solución para infusión por vía intravenosa durante 30 minutos, utilizando un filtro de 0.2 a 5  $\mu$ m, estéril, no pirógeno, de baja unión a proteínas, conectado en línea o añadido.
- No administrar concomitantemente otros medicamentos a través de la misma línea de infusión.
- Desechar cualquier porción no utilizada del vial.

#### Pacientes Pediátricos

No se ha establecido todavía la seguridad, y eficacia de KEYTRUDA en niños menores de 18 años de edad.

#### Pacientes Geriátricos

No se reportaron diferencias generales, en la seguridad o eficacia, entre pacientes de edad

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



avanzada (65 años y más) y pacientes más jóvenes (menos de 65 años). No es necesario ajustar la dosis en esta población.

#### Insuficiencia Renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. KEYTRUDA no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia renal grave.

#### Insuficiencia Hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. KEYTRUDA no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave.

#### Nuevas reacciones adversas

#### Experiencia en los Estudios Clínicos

La seguridad de KEYTRUDA se evaluó en 2799 pacientes en estudios controlados y no controlados.

La mediana de duración del tratamiento fue de 4.2 meses (rango 1 día a 30.4 meses) incluyendo 1153 pacientes tratados durante seis meses o más y 600 pacientes tratados durante un año o más.

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

#### Reacciones adversas inmunomediadas:

Las reacciones adversas inmunomediadas se presentan con base en 2799 pacientes con melanoma y NSCLC. El perfil de seguridad fue generalmente similar para los pacientes con melanoma y NSCLC. La Tabla 2 presenta la incidencia de las reacciones adversas inmunomediadas de acuerdo al Grado que ocurrieron en pacientes que recibieron KEYTRUDA.

#### Tabla 2: Reacciones adversas Inmunomediadas

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



| Reacción Adversa          | KEYTRUDA®<br>2 mg/Kg cada 3 semanas o 10 mg/Kg cada 2 o 3 semanas<br>n=2799 |                |                |                |                |
|---------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
|                           | Todos los<br>grados (%)                                                     | Grado 2<br>(%) | Grado 3<br>(%) | Grado 4<br>(%) | Grado 5<br>(%) |
| 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 (n=389) la incidencia de hipotiroidismo fue de 17%, todos los casos fueron de Grado 1 o 2.

† En pacientes con cHL tratados con KEYTRUDA® como monoterapia, la incidencia de neumonitis (todos los Grados) varió de 5.2% a 10.8% para pacientes con cHL en KEYNOTE-087 (n=210) y en KEYNOTE-204 (n=148), respectivamente.

‡ En pacientes con NSCLC no escamoso tratados con KEYTRUDA® 200 mg en combinación con pemetrexed y quimioterapia basada en platino (n = 405) la incidencia de nefritis fue del 1.7% (todos los grados) con 1.0% Grado 3 y 0.5% Grado 4.

**Endocrinopatías:** La mediana de tiempo de inicio de la insuficiencia suprarrenal fue de 5.3 meses (rango 26 días a 16.6 meses). No se alcanzó la mediana de la duración (rango 4 días a 1.9+ años).

La insuficiencia suprarrenal llevó a la discontinuación de KEYTRUDA en 1 (<0.1%) paciente. La insuficiencia suprarrenal se resolvió en 5 pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición de la hipofisitis fue de 3.7 meses (rango 1 día a 11.9 meses). La mediana de la duración fue de 4.7 meses (rango 8+ días a 12.7 + meses). La hipofisitis condujo a la discontinuación de KEYTRUDA en 4 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).

Acta No. 04 de 2023 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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)

| Eventos Adversos                                             | KEYTRUDA<br>10 mg/Kg cada 2 o 3 semanas<br>n=555 |                 | Ipilimumab<br>3 mg/Kg cada 3 semanas<br>n=256 |                 |
|--------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|-----------------|-----------------------------------------------|-----------------|
|                                                              | Todos los Grados<br>(%)                          | Grado 3*<br>(%) | Todos los Grados<br>(%)                       | Grado 3*<br>(%) |
| <b>Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo</b> |                                                  |                 |                                               |                 |
| Artralgia                                                    | 18                                               | 0               | 10                                            | 1               |
| Dolor de espalda                                             | 12                                               | 1               | 7                                             | 1               |
| <b>Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos</b>   |                                                  |                 |                                               |                 |
| Tos                                                          | 17                                               | 0               | 7                                             | 0               |
| <b>Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo</b>         |                                                  |                 |                                               |                 |
| Vitiligo                                                     | 11                                               | 0               | 2                                             | 0               |

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

La Tabla 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

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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)

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

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

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

#### Melanoma Resecado

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

#### Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas Monoterapia

La Tabla 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. 04 de 2023 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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

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

### Terapia Combinada

La tabla 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)

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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

\* Clasificado por NCI CTCAE v4.03

#### Otros tipos de Cáncer

##### Monoterapia

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

#### Terapia de Combinación

##### Cáncer de Cabeza y Cuello

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 Esofágico

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

#### Carcinoma de Células Renales

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Las reacciones adversas más comunes que ocurrieron en al menos el 20% de los pacientes con CCR no tratados previamente que recibieron KEYTRUDA y axitinib en KEYNOTE-426 fueron diarrea, hipertensión, fatiga, hipotiroidismo, disminución del apetito, síndrome de eritrodisestesia palmoplantar, náuseas, ALT aumentada, AST aumentada, disfonía, tos y estreñimiento.

En KEYNOTE-426, se observó una incidencia mayor a la esperada de incremento de ALT (20%) e incremento de AST (13%) de Grados 3 y 4 en pacientes con CCR sin tratamiento previo que recibieron KEYTRUDA en combinación con axitinib. La mediana de tiempo para el inicio del incremento de ALT fue de 2.3 meses (rango: 7 días a 19.8 meses). En pacientes con ALT  $\geq 3$  veces el LSN (Grados 2-4, n= 116), la elevación de ALT se resolvió a Grados 0-1 en el 94%. El cincuenta y nueve por ciento de los pacientes con aumento de ALT recibieron corticosteroides sistémicos. De los pacientes que se recuperaron, 92 (84%) fueron expuestos nuevamente ya sea a monoterapia con KEYTRUDA (3%) o axitinib (31%) o con ambos (50%). De estos pacientes, el 55% no tuvo recurrencia de ALT  $>3$  veces el LSN, y de aquellos pacientes con recurrencia de ALT  $>3$  veces el LSN, todos se recuperaron. No hubo eventos adversos hepáticos de Grado 5.

#### Cáncer de Mama Triple Negativo

KEYNOTE 522: Estudio controlado de tratamiento neoadyuvante y adyuvante de pacientes con TNBC en estadio temprano de alto riesgo

En pacientes con TNBC en estadio temprano de alto riesgo que reciben KEYTRUDA en combinación con quimioterapia (carboplatino y paclitaxel seguido por doxorubicina o epirubicina y ciclofosfamida), administrado como tratamiento neoadyuvante y continuado como tratamiento adyuvante en monoterapia, las reacciones adversas que ocurrieron en al menos el 20% de pacientes y con una incidencia más alta ( $\geq 5\%$  de diferencia) en comparación con los pacientes con TNBC que recibieron placebo en combinación con quimioterapia (carboplatino y paclitaxel seguido por doxorubicina o epirubicina y ciclofosfamida), administrado como tratamiento neoadyuvante y continuado solo como tratamiento adyuvante fueron diarrea (41% versus 34%), erupción (30% versus 24%), pirexia (28% versus 19%) y disminución del apetito (23% versus 17%). De estas reacciones adversas, los eventos de Grado 3-4 fueron diarrea (3.2% versus 1.8%), erupción (1.8% versus 0.3%), pirexia (1.3% versus 0.3%) y disminución del apetito (0.9% versus 0.3%).

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

En pacientes con TNBC que reciben KEYTRUDA® en combinación con quimioterapia (paclitaxel, nab-paclitaxel, o gemcitabina y carboplatino), las reacciones adversas que ocurren en al menos el 20% de los pacientes y a una mayor incidencia (diferencia  $\geq 5\%$ ) comparado con los pacientes con TNBC que reciben placebo en combinación con quimioterapia (paclitaxel, nab paclitaxel, o gemcitabina y carboplatino) fueron diarrea (28% vs. 23%), apetito disminuido (21% vs. 14%) y erupción (20% vs. 12%). De estas

Acta No. 04 de 2023 SEMNNMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



reacciones adversas, los eventos de Grado 3-4 fueron diarrea (1.8% vs. 1.8%), apetito disminuido (0.8% vs. 0.4%) y erupción (0.8% vs. 0.0%).

#### Experiencia postcomercialización

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

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: artritis

Trastornos oculares: Síndrome Vogt-Koyanagi-Harada

Trastornos del sistema inmune: linfocitosis hemofagocítica

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado en respuesta a los requerimientos emitidos en el Auto No. 2022002605 emitido mediante Acta No. 03 de 2022 numeral 3.4.2.4 SEMNNMB para Pembrolizumab 100 mg Solución inyectable en la indicación “Cáncer de mama triple negativo KEYTRUDA está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama triple negativo (TNBC por sus siglas en inglés, triple-negative breast cancer) en estadio temprano de alto riesgo en combinación con quimioterapia como tratamiento neoadyuvante y luego continuado como monoterapia como tratamiento adyuvante después de cirugía”, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado presenta análisis interino número 4 con corte a 23 de marzo del 2021, informa que el análisis interino número 5 no se realizará por recomendación del Comité de evaluación de datos externo y que el análisis interino número 6 se realizará en mayo de 2023. Insiste en argumentar que los resultados hasta ahora son robustos en la variable tasa de respuesta patológica completa y sobrevida libre de eventos. Informa que el estudio KEYNOTE-522 fue diseñado para evaluar el efecto de pembrolizumab como terapia neoadyuvante y adyuvante y no consideró utilizarlo como tratamiento adicional bien fuere en adyuvancia o neoadyuvancia. Adicionalmente, informa que se realizó análisis por intención de tratar para limitar el efecto de un posible sesgo de desgaste.

Además, informa que los instrumentos utilizados para evaluar el efecto sobre la calidad de vida no están diseñados para capturar el impacto que puedan tener los efectos adversos sobre la misma.

La Sala considera que el estudio KEYNOTE-522 permite concluir que la adición de pembrolizumab en la terapia adyuvante y neoadyuvante en las pacientes incluidas en el estudio produce un aumento modesto en la tasa de respuesta patológica completa y en la prolongación de la sobrevida libre de eventos, persiste incertidumbre sobre el efecto en sobrevida global, produce un efecto neutro en las

Acta No. 04 de 2023 SEMNNMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



**evaluaciones de calidad de vida y produce un notorio incremento en los eventos adversos serios; con este panorama la Sala considera prudente esperar resultados con mayor tiempo de seguimiento del estudio KEYNOTE-522 y/o estudios de efectividad y seguridad obtenidos en el uso del medicamento en el “mundo real”.**

**3.4.2.2. VERZENIO 150MG**

Expediente : 20187776  
Radicado : 20211188671 / 20221135513  
Fecha : 6/07/2022  
Interesado : Eli Lilly Interamerica, Inc.

Composición:  
Cada tableta recubierta contiene 150 mg de Abemaciclib

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: (Del Registro)

-En combinación con fulvestrant para el tratamiento de mujeres con cáncer de mama avanzado o metastásico positivo para receptores hormonales (HR+), negativo para el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2-), con progresión de la enfermedad después de la terapia endocrina.  
-En combinación con un inhibidor de aromatasas como tratamiento inicial de base endocrina, para el tratamiento de mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado o metastásico positivo para receptores hormonales (HR+) y negativo para el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2-).

Contraindicaciones: (Del Registro)

Hipersensibilidad grave al principio activo o a alguno de los excipientes.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2022002769 emitido mediante Acta No. 03 de 2022 numeral 3.4.2.5 SEMNNIMB, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Modificación de indicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Inserto versión CDS08DIC2020 Proposed TC v4.0 (23Jun22) / CDS08DIC2020 Proposed TC v5.0 (23Jun22) allegado mediante radicado 20221135513

## Nuevas indicaciones

### Cáncer de mama temprano

“Verzenio® está indicado:

En combinación con terapia endocrina, para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con receptor hormonal (HR) positivo, receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2) negativo, y alto riesgo de recurrencia.

Los pacientes con alto riesgo de recurrencia deben tener las siguientes características clínicas y patológicas:

- 4 o más metástasis de ganglio linfático axilar o,
- En pacientes con 1-3 ganglio linfático positivos, el tumor debe ser  $\geq 5$  cm o Ki-67  $\geq 20\%$  o el tumor debe ser de Grado 3.

En mujeres premenopáusicas o perimenopáusicas, la terapia endocrina con inhibidores de la aromatasa debe combinarse con un agonista de hormona liberadora de hormona luteinizante”.

### Cáncer de mama avanzado o metastásico

VERZENIO® está indicado:

- En combinación con fulvestrant para el tratamiento de mujeres con cáncer de mama avanzado o metastásico positivo para receptores hormonales (HR+), negativo para el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2-), con progresión de la enfermedad después de la terapia endocrina.
- En combinación con un inhibidor de aromatasa como tratamiento inicial de base endocrina, para el tratamiento de mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado o metastásico positivo para receptores hormonales (HR+) y negativo para el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2-). ”

## Nuevas precauciones y advertencias:

### Diarrea

La incidencia de diarrea de cualquier grado en los pacientes tratados con VERZENIO® osciló entre 81% y el 90% (monarchE, MONARCH 1, MONARCH 2, MONARCH 3). La diarrea Grado 3 en los pacientes tratados con VERZENIO® osciló entre el 8% y el 20%. Se han asociado episodios de diarrea con deshidratación e infección.

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La incidencia de diarrea fue mayor durante el primer mes de administración de VERZENIO. El tiempo de aparición y resolución de la diarrea fue similar en todos los estudios. En los pacientes tratados con VERZENIO®, el tiempo medio hasta el inicio del primer episodio de diarrea osciló entre 6 y 8 días (monarchE, MONARCH 2, MONARCH 3), y la duración media de la diarrea de Grado 2 y Grado 3 osciló entre 6 y 11 días y de 5 a 8 días respectivamente. En todos los estudios, del 19% al 23% de los pacientes con diarrea requirieron una omisión de la dosis de VERZENIO® y del 13% al 22% requirieron una reducción de la dosis.

Se debe indicar a los pacientes que al primer signo de evacuaciones blandas, deberán iniciar terapia antidiarreica, como loperamida, incrementar los líquidos orales y notificar a su profesional médico a fin de recibir instrucciones adicionales y un seguimiento apropiado. En el caso de diarrea Grado 3 o 4, o diarrea que requiera de hospitalización, se debe suspender VERZENIO hasta que la toxicidad se resuelva a Grado menor o igual a 1, y entonces reanudar la administración de VERZENIO a la siguiente dosis más baja (ver sección Posología y Modo de Administración).

#### Neutropenia

Ocurrió neutropenia en los pacientes que recibieron VERZENIO y varió del 37% al 46% (monarchE, MONARCH 1, MONARCH 2, MONARCH 3). Se produjo una disminución mayor o igual a 3 en el recuento de neutrófilos (según hallazgos de laboratorio) en los pacientes tratados con VERZENIO y osciló entre el 19% y el 32%. En todos los estudios, la mediana del tiempo transcurrido hasta el primer episodio de neutropenia de grado mayor o igual a 3 varió de 29 días a 33 días, y la duración media de neutropenia de grado mayor o igual a 3 varió de 11 días a 16 días.

Vigile los recuentos sanguíneos completos antes del comienzo de la terapia con VERZENIO, cada dos semanas durante los primeros dos meses, mensualmente durante los siguientes dos meses, y cuando estén clínicamente indicadas. Se recomienda interrumpir la administración, reducir la dosis o demorar el inicio de los ciclos de tratamiento en los pacientes que desarrollan neutropenia Grado 3 o 4 (ver sección Posología y Modo de Administración).

Se ha reportado neutropenia febril en <1% de los pacientes expuestos a VERZENIO en todos los estudios. Se observaron dos muertes debido a sepsis neutropénica en MONARCH 2. Se debe informar a los pacientes que reporten de inmediato cualquier episodio de fiebre a su médico (ver sección Información para Asesorar al Paciente).

#### Enfermedad Pulmonar Intersticial (ILD, por sus siglas en inglés)/Neumonitis

Se puede presentar ILD/neumonitis grave, potencialmente mortal o fatal en los pacientes tratados con VERZENIO y otros inhibidores de la CDK4/6. En los pacientes tratados con VERZENIO® en EBC (monarchE), el 3% de los pacientes experimentaron ILD/neumonitis de cualquier grado: el 0,4% fueron de Grado 3 o 4 y hubo una muerte (<0,1%). En

Acta No. 04 de 2023 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



pacientes tratados con VERZENIO® en los ensayos clínicos (MONARCH 1, MONARCH 2 y MONARCH 3), el 3,3% de los pacientes tratados con VERZENIO tenían ILD/neumonitis de cualquier Grado, 0,6% tenían de Grado 3 o 4, y el 0,4% tuvieron resultados fatales. Se han observado casos adicionales de ILD/neumonitis durante el periodo de post-comercialización, en los que se notificaron fatalidades.

Supervise a los pacientes para los síntomas pulmonares indicativos de ILD/neumonitis. Los síntomas pueden incluir hipoxia, tos, disnea o infiltrados intersticiales en los exámenes radiológicos. Se deben excluir las causas infecciosas, neoplásicas y de otro tipo para estos síntomas por medio de investigaciones apropiadas.

Se recomienda suspender o reducir la dosis en los pacientes que desarrollen ILD/neumonitis persistente o recurrente de Grado 2. Discontinuar de forma permanente el tratamiento con VERZENIO en todos los pacientes con Grado 3 o 4 de ILD o neumonitis.

#### Hepatotoxicidad

La aparición de ALT y AST de grado mayor o igual a 3 aumentó en los pacientes tratados con VERZENIO (monarchE, MONARCH 2, MONARCH 3) osciló entre el 2% y el 6% y entre el 2% y el 3%, respectivamente.

En todos los estudios, el tiempo medio hasta el inicio de los aumentos de ALT de grado mayor o igual a 3 osciló entre 57 días y 87 días y el tiempo medio hasta la resolución hasta el grado menor a 3 fue de 13 a 14 días. El tiempo medio hasta el inicio de los aumentos de AST de grado mayor o igual a 3 varió de 71 días y 185 días y el tiempo medio hasta la resolución a Grado <3 varió de 11 días a 15 días.

Vigile las pruebas de función hepática (PFH) antes del comienzo de la terapia con VERZENIO, cada dos semanas durante los primeros dos meses, mensualmente durante los dos meses siguientes, y cuando esté clínicamente indicado. Se recomienda interrumpir la administración, reducir la dosis, suspender la administración o demorar el comienzo de los ciclos terapéuticos en los pacientes que desarrollen elevación de las transaminasas hepáticas persistente o recurrente Grado 2, o Grados 3 o 4.

#### Tromboembolismo Venoso

La aparición de eventos tromboembólicos venosos de cualquier grado en pacientes tratados con VERZENIO (monarchE, MONARCH 2, MONARCH 3) osciló entre el 2% y el 5%. Los eventos tromboembólicos venosos incluyeron trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, trombosis venosa pélvica, trombosis del seno venoso cerebral, trombosis de la vena subclavia y axilar y trombosis de la vena cava inferior. En todo el programa de desarrollo clínico se han reportado muertes a causa de tromboembolia venosa.

Vigile a los pacientes para detectar signos y síntomas de trombosis venosa y embolia pulmonar y tratar según resulte medicamento apropiado. Se recomienda la interrupción

Acta No. 04 de 2023 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



de la dosis para pacientes con EBC con un evento tromboembólico venoso de cualquier grado y para pacientes con MBC con un evento tromboembólico venoso de Grado 3 o 4.

#### Toxicidad Embrio-Fetal

Con base en los hallazgos de los estudios en animales y el mecanismo de acción, VERZENIO puede ocasionar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. En los estudios de reproducción en animales, la administración de abemaciclib a ratas en gestación durante el periodo de organogénesis ocasionó teratogenicidad y disminución del peso fetal a exposiciones maternas que fueron similares a la exposición clínica en humanos con base en el área bajo la curva (AUC) a la dosis máxima recomendada en humanos.

Informar a las mujeres embarazadas del potencial riesgo para un feto. Informar a las mujeres con potencial reproductivo que utilicen anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con VERZENIO y durante al menos tres semanas después de la última toma.

#### Uso en Poblaciones Específicas

##### Embarazo

#### Resumen de Riesgos

Con base en los hallazgos en animales y en su mecanismo de acción, VERZENIO puede ocasionar daño fetal si se administra a una mujer embarazada.

No existen datos disponibles en humanos sobre el riesgo asociado con el fármaco.

Informar a las mujeres embarazadas sobre el potencial riesgo para el feto. En los estudios de reproducción en animales, la administración de abemaciclib durante la organogénesis fue teratogénica y ocasionó disminución del peso fetal a exposiciones maternas similares a la exposición clínica en humanos con base en el AUC a la dosis máxima recomendada en humanos (ver sección Datos en animales). Informar a las mujeres embarazadas del potencial riesgo para un feto.

Se desconoce el riesgo de fondo de alteraciones congénitas y aborto espontáneo para la población indicada. Sin embargo, el riesgo de fondo en la población general de los EUA de alteraciones congénitas se ubica entre el 2 y 4% y el de aborto espontáneo es de 15 a 20% en los embarazos clínicamente identificados.

#### Datos en Animales

En un estudio de desarrollo embrio-fetal, ratas en gestación recibieron tomas orales de abemaciclib hasta de 15 mg/kg/día durante el periodo de organogénesis. Las dosis mayores o iguales a 4 mg/kg/día ocasionaron disminución de los pesos corporales fetales e incremento en la incidencia de malformaciones y variaciones cardiovasculares y esqueléticas.

Estos hallazgos incluyeron arteria innominada y arco aórtico ausentes, arteria subclavia mal ubicada, esternones no osificados, osificación bipartita del centro torácico y costillas rudimentarias o noduladas. A 4 mg/kg/día en ratas, las exposiciones sistémicas maternas

Acta No. 04 de 2023 SEMNNMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



fueron aproximadamente iguales a la exposición en humanos (AUC) a la dosis recomendada.

#### Lactancia

##### Resumen de Riesgos

No existen datos sobre la presencia de abemaciclib en la leche humana, sobre sus efectos sobre el niño amamantado ni sobre la producción de leche. Debido al potencial de eventos adversos graves por VERZENIO en lactantes amamantados, se debe aconsejar a las mujeres en periodo de lactancia que no amamenten durante el tratamiento con Verzenio y durante al menos tres semanas después de la última toma.

#### Mujeres y Hombres con Potencial Reproductivo

##### Pruebas de Embarazo

Con base en los estudios en animales, VERZENIO puede ocasionar daño fetal si se administra a mujeres embarazadas (ver sección Embarazo). Se recomienda hacer pruebas de embarazo en las mujeres con potencial reproductivo antes de dar comienzo al tratamiento con VERZENIO.

##### Anticoncepción

##### Mujeres

VERZENIO puede ocasionar daño fetal si se administra a mujeres embarazadas. Aconsejar a las mujeres con potencial reproductivo que utilicen anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con VERZENIO y durante al menos tres semanas después de la última dosis.

##### Infertilidad

##### Hombres

Con base en los hallazgos en animales, VERZENIO puede afectar la fertilidad en los hombres con potencial reproductivo.

##### Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad y efectividad de VERZENIO en pacientes pediátricos.

##### Uso geriátrico

En general, no se observaron diferencias en seguridad o eficacia entre pacientes mayores o iguales de 65 años y pacientes más jóvenes.

De los 2791 pacientes tratados con VERZENIO en monarchE, el 15,4% tenía 65 años o más y el 2,7% tenía 75 años o más.

De los 900 pacientes que recibieron VERZENIO en MONARCH 1, MONARCH 2 y MONARCH 3, 38% eran mayores de 65 años de edad y 10% eran mayores de 75 años

Acta No. 04 de 2023 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



de edad. Los eventos adversos más frecuentes (mayores o iguales al 5%) Grado 3 o 4 en los pacientes mayores o iguales a 65 años de edad que recibieron VERZENIO en MONARCH 1, 2 y 3, fueron neutropenia, diarrea, fatiga, náuseas, deshidratación, leucopenia, anemia, infecciones e incremento de ALT.

#### Insuficiencia renal

No se requiere ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (CL cr mayores o iguales a 30-89 mL/min, estimada mediante Cockcroft-Gault [C-G]). Se desconoce la farmacocinética de abemaciclib en pacientes con insuficiencia renal grave (CLcr <30 mL/min, C-G), enfermedad renal en etapa terminal, o en pacientes en diálisis.

#### Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (Child-Pugh A o B). Reducir la frecuencia de administración cuando se administre VERZENIO a pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C).

#### Crisis visceral

No existen datos sobre la eficacia y seguridad de abemaciclib en pacientes con crisis visceral.

#### Nuevas reacciones adversas:

Las siguientes reacciones adversas se comentan con mayor detalle en otras secciones de la información sobre el producto:

- Diarrea
- Neutropenia
- Enfermedad Pulmonar Intersticial/Neumonitis
- Hepatotoxicidad
- Tromboembolia venosa

#### Experiencia en los estudios clínicos

Debido a que los estudios clínicos se llevan a cabo bajo condiciones ampliamente variables, no es posible comparar de manera directa las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un fármaco con las tasas de los estudios clínicos de otro fármaco y puede ser que no reflejen las tasas observadas en la práctica.

MonarchE: VERZENIO en combinación con terapia endocrina como tratamiento adyuvante.

Pacientes adultos con cáncer de mama precoz positivo para HR, HER2 negativo y ganglios positivos con alto riesgo de recurrencia monarchE fue un estudio de 5591 pacientes adultos que recibieron VERZENIO más terapia endocrina o terapia endocrina sola. La elección de la terapia endocrina estándar, como el tamoxifeno o un inhibidor de

Acta No. 04 de 2023 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



la aromatasa, con o sin supresión de la función ovárica o supresión de andrógenos según la práctica estándar, fue determinada por el investigador. Los pacientes fueron asignados al azar para recibir 150 mg de VERZENIO por vía oral, dos veces al día, más terapia endocrina o terapia endocrina sola, durante el período de tratamiento del estudio de dos años o hasta que se cumplieran los criterios de interrupción. Una vez finalizado el período de tratamiento del estudio, la terapia endocrina adyuvante estándar debe continuar durante al menos 5 años desde el inicio del estudio, si se considera médicamente apropiado. La terapia endocrina adyuvante estándar debe continuar durante al menos 5 años desde el inicio del estudio, si se considera médicamente apropiado. En el momento del análisis final de supervivencia libre de enfermedad invasiva (IDFS), En el momento del análisis intermedio 1 de supervivencia general (SG), la duración media del tratamiento fue de 24 meses tanto para VERZENIO como para el tratamiento endocrino en el grupo de VERZENIO más terapia endocrina. La mediana de cumplimiento de la dosis fue del 98% para VERZENIO.

Se produjeron reducciones de dosis de VERZENIO debido a una reacción adversa en 44% de los pacientes que recibieron VERZENIO más terapia endocrina. Las reacciones adversas de cualquier grado que condujeron a reducciones de la dosis de Verzenio ocurrieron en mayores o iguales al 5% de los pacientes debido a diarrea (17%), neutropenia (8%) y fatiga (5%).

En el brazo de VERZENIO más terapia endocrina, se notificó la interrupción permanente de VERZENIO debido a un evento adverso en 19% de los pacientes, incluido el 7% de los pacientes que interrumpieron ambos fármacos del estudio. En el grupo de terapia endocrina solamente, el 1,1% de los pacientes interrumpieron permanentemente el fármaco del estudio debido a un evento adverso. Las reacciones adversas más comunes que llevaron a la suspensión de VERZENIO fueron diarrea (5%), fatiga (2%) y neutropenia (0,9%).

Se notificaron muertes durante el tratamiento o durante los 30 días de seguimiento de la interrupción del tratamiento, independientemente de la causalidad, en 21 casos (0,8%) de pacientes tratados con VERZENIO más terapia endocrina versus 19 casos (0,7%) de pacientes tratados con terapia endocrina sola. Las causas de muerte durante el tratamiento y durante el seguimiento de 30 días en pacientes que recibieron VERZENIO más terapia endocrina fueron: enfermedad del estudio (6), muertes relacionadas con COVID-19 (3), insuficiencia cardíaca (n = 2), paro cardíaco (n = 1), infarto de miocardio (n = 1), fibrilación ventricular (n = 1), hemorragia cerebral (n = 1), accidente cerebrovascular (n = 1), neumonitis (n = 1), hipoxia (n = 1), diarrea (n = 1), trombosis de la arteria mesentérica (1) y deterioro general de la salud física (n = 1).

Las reacciones adversas más comunes notificadas (mayores o iguales a 20%) en el grupo de Verzenio más terapia endocrina sola fueron: diarrea, infecciones, neutropenia, fatiga, leucopenia, náuseas y anemia, y dolor de cabeza (tabla 11). Las reacciones adversas de

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Grado 3 o 4 notificadas con más frecuencia (mayores o iguales al 5%) fueron neutropenia, leucopenia, diarrea y linfopenia. Las anomalías de laboratorio se muestran en la Tabla 12. El perfil de seguridad para hombres tratados con VERZENIO en combinación con terapia endocrina es consistente con el observado en mujeres.

Tabla 11: Reacciones adversas mayores o iguales al 10% de los pacientes que recibieron Verzenio más terapia endocrina y mayor o igual al 2% más altas que la terapia endocrina sola en monarchE

|                                                       | VERZENIO más Terapia Endocrina<br>N=2791 |              |              | Terapia Endocrina Sola<br>N=2800 |              |              |
|-------------------------------------------------------|------------------------------------------|--------------|--------------|----------------------------------|--------------|--------------|
|                                                       | Todos los Grados<br>%                    | Grado 3<br>% | Grado 4<br>% | Todos los Grados<br>%            | Grado 3<br>% | Grado 4<br>% |
| <b>Trastornos Gastrointestinales</b>                  |                                          |              |              |                                  |              |              |
| Diarrea <sup>a</sup>                                  | 84                                       | 8            | 0            | 9                                | <1           | 0            |
| Náusea                                                | 30                                       | <1           | 0            | 9                                | <1           | 0            |
| Vómito                                                | 18                                       | <1           | 0            | 5                                | <1           | 0            |
| Estomatitis <sup>a</sup>                              | 14                                       | <1           | 0            | 5                                | 0            | 0            |
| <b>Infecciones e Infestaciones</b>                    |                                          |              |              |                                  |              |              |
| Infecciones <sup>c,d</sup>                            | 51                                       | 45           | <1           | 39                               | 3            | <1           |
| <b>Trastornos de la Sangre y el Sistema Linfático</b> |                                          |              |              |                                  |              |              |
| Neutropenia <sup>e</sup>                              | 46                                       | 19           | <1           | 6                                | <1           | <1           |
| Anemia <sup>e</sup>                                   | 24                                       | 2            | <1           | 4                                | <1           | <1           |
| Leucopenia <sup>f</sup>                               | 38                                       | 11           | <1           | 7                                | <1           | 0            |
| Linfopenia <sup>h</sup>                               | 14                                       | 5            | <1           | 3                                | <1           | 0            |

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



|                                                                         |    |    |    |    |    |    |
|-------------------------------------------------------------------------|----|----|----|----|----|----|
| Trombocitopenia <sup>1</sup>                                            | 13 | 1  | <1 | 2  | <1 | <1 |
| <b>Trastornos Generales y Condiciones en el Sitio de Administración</b> |    |    |    |    |    |    |
| Fatiga <sup>1</sup>                                                     | 41 | 3  | 0  | 18 | <1 | 0  |
| <b>Trastornos de la Piel y el Tejido Subcutáneo</b>                     |    |    |    |    |    |    |
| Alopecia                                                                | 11 | 0  | 0  | 3  | 0  | 0  |
| Sarpullido <sup>2</sup>                                                 | 11 | <1 | 0  | 5  | 0  | 0  |
| <b>Trastornos del Metabolismo y la Nutrición</b>                        |    |    |    |    |    |    |
| Disminución del apetito                                                 | 12 | <1 | 0  | 2  | <1 | 0  |
| <b>Investigaciones</b>                                                  |    |    |    |    |    |    |
| Incremento Alanina aminotransferasa                                     | 12 | 3  | <1 | 6  | 0  | 0  |
| Incremento Aspartato aminotransferasa                                   | 12 | 2  | <1 | 5  | 0  | 0  |
| <b>Trastornos Respiratorios, Torácicos y del Mediastino</b>             |    |    |    |    |    |    |
| Tos                                                                     | 13 | 0  | 0  | 9  | 0  | 0  |
| Disnea                                                                  | 12 | <1 | <1 | 6  | <1 | 0  |
| <b>Trastornos del Sistema Nervioso</b>                                  |    |    |    |    |    |    |
| Dolor de Cabeza                                                         | 20 | <1 | 0  | 15 | <1 | 0  |
| Mareo                                                                   | 11 | <1 | 0  | 7  | <1 | 0  |

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- <sup>a</sup> Se informó un evento de Grado 5 en el brazo de VERZENIO más terapia endocrina.
- <sup>b</sup> Incluye ulceración de la boca, inflamación de las mucosas, dolor orofaríngeo, estomatitis.
- <sup>c</sup> Se notificaron cuatro eventos de Grado 5 en el brazo de terapia endocrina sola. Se informaron ocho eventos de Grado 5; 3 en el brazo de Verzenio plus endocrino y 5 en el brazo de terapia endocrina sola.
- <sup>d</sup> Incluye todos los términos preferidos informados que forman parte de la clase de órganos del sistema Infecciones e infestaciones. Las infecciones más comunes (> 5%) incluyen infección del tracto respiratorio superior, infección del tracto urinario y nasofaringitis.
- <sup>e</sup> Incluye neutropenia, disminución del recuento de neutrófilos.
- <sup>f</sup> Incluye leucopenia, disminución del recuento de glóbulos blancos.
- <sup>g</sup> Incluye anemia, disminución del hematocrito, disminución de la hemoglobina, disminución del recuento de glóbulos rojos.
- <sup>h</sup> Incluye linfopenia, disminución del recuento de linfocitos.
- <sup>i</sup> Incluye disminución del recuento de plaquetas, trombocitopenia.
- <sup>j</sup> Incluye astenia, fatiga.
- <sup>k</sup> Incluye erupción exfoliativa, erupción mucocutánea, erupción, erupción eritematosa, erupción folicular, erupción generalizada, erupción macular, erupción maculopapular, erupción maculovesicular, erupción morbiliforme, erupción papular, erupción papuloescamosa, erupción prurítica, erupción vesicular, erupción vulvovaginal.

Las reacciones adversas adicionales en monarchE notificadas en pacientes tratados con VERZENIO incluyen:

- Prurito-9%
- Dispepsia-8%
- Trastorno ungueal: 6% (incluye trastorno del lecho ungueal, inflamación del lecho ungueal, decoloración de las uñas, trastorno ungueal, distrofia ungueal, pigmentación ungueal, surcos ungueales, toxicidad ungueal, onicalgia, onicoclasia, onicolisis, onicomadesis)
- Aumento de lagrimeo-6%
- Disgeusia-5%
- Enfermedad pulmonar intersticial (EPI) / neumonitis: 3% (incluye neumonitis, neumonitis por radiación, enfermedad pulmonar intersticial, fibrosis pulmonar, neumonía organizada, fibrosis por radiación: pulmón, opacidad pulmonar, sarcoidosis)
- Eventos tromboembólicos venosos (TEV) - 3% (incluye trombosis en el sitio del catéter, trombosis venosa cerebral, trombosis venosa profunda, trombosis relacionada con el dispositivo, embolia, trombosis de la vena hepática, oclusión de la vena yugular, trombosis de la vena yugular, trombosis de la vena ovárica, trombosis de la vena porta, embolia pulmonar, trombosis de la vena subclavia, trombosis venosa del miembro).

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Tabla 12: Anormalidades de laboratorio mayores o iguales al 10% de los pacientes que recibieron Verzenio más terapia endocrina y mayor o igual al 2% más altas que la terapia endocrina sola en monarchE

|                                        | <b>VERZENIO más<br/>Terapia Endocrina</b>  |                               |                               | <b>Terapia Endocrina Sola</b>              |                               |                               |
|----------------------------------------|--------------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|--------------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
|                                        | <b>N=2791</b>                              |                               |                               | <b>N=2800</b>                              |                               |                               |
| <b>Alteración de<br/>Laboratorio</b>   | <b>Todos<br/>los<br/>Grados<br/><br/>%</b> | <b>Grado<br/>3<br/><br/>%</b> | <b>Grado<br/>4<br/><br/>%</b> | <b>Todos<br/>los<br/>Grados<br/><br/>%</b> | <b>Grado<br/>3<br/><br/>%</b> | <b>Grado<br/>4<br/><br/>%</b> |
| Incremento de creatinina               | 99                                         | <1                            | 0                             | 91                                         | <1                            | 0                             |
| Descenso en el recuento de leucocitos  | 89                                         | 19                            | <1                            | 28                                         | 1                             | 0                             |
| Anemia                                 | 68                                         | <1                            | 0                             | 17                                         | <1                            | 0                             |
| Descenso en el recuento de neutrófilos | 84                                         | 18                            | <1                            | 23                                         | 12                            | <1                            |
| Descenso en el recuento de linfocitos  | 59                                         | 13                            | <1                            | 24                                         | 2                             | <1                            |
| Descenso en el                         | 37                                         | <1                            | <1                            | 10                                         | <1                            | <1                            |

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



|                                             |    |   |    |    |    |    |
|---------------------------------------------|----|---|----|----|----|----|
| recuento de plaquetas                       |    |   |    |    |    |    |
| Incremento de aminotransferasa de alanina   | 37 | 3 | <1 | 24 | 1  | 0  |
| Incremento de aminotransferasa de aspartato | 31 | 2 | <1 | 18 | <1 | 0  |
| Hipocalcemia                                | 11 | 1 | <1 | 4  | <1 | <1 |

MONARCH 3 Terapia inicial con VERZENIO en Combinación con un Inhibidor de Aromatasa (Anastrozol o Letrozol)

Mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama HR+, HER2-, locorregionalmente recurrente o metastásico, sin terapia sistémica previa en esta fase de la enfermedad

MONARCH 3 fue un estudio de 488 mujeres que recibieron VERZENIO más un inhibidor de aromatasa o placebo más un inhibidor de aromatasa. Las pacientes fueron asignadas aleatoriamente a recibir 150 mg de VERZENIO o placebo por vía oral dos veces al día, más anastrozol o letrozol una vez al día a criterio del médico. La mediana de la duración del tratamiento fue de 15,1 meses en el brazo de VERZENIO y de 13,9 meses en el brazo de placebo. La mediana de apego a la dosis fue del 98% en el brazo de VERZENIO y del 99% en el brazo de placebo.

Ocurrieron reducciones de la dosis debido a una reacción adversa en el 43% de los pacientes que recibieron VERZENIO más anastrozol o letrozol. Las reacciones adversas que ocasionaron reducciones de la dosis en mayores o iguales al 5% de las pacientes fueron diarrea y neutropenia. Ocurrieron reducciones de la dosis de VERZENIO a causa de

diarrea de cualquier grado en el 13% de las pacientes que recibieron VERZENIO más un inhibidor de aromatasa en comparación con el 2% de las pacientes que recibieron placebo más un inhibidor de aromatasa. Ocurrieron reducciones de la dosis de VERZENIO a causa de neutropenia de cualquier grado en el 11% de las pacientes que recibieron VERZENIO más un inhibidor de aromatasa en comparación con el 0,6% de los pacientes que recibieron placebo más un inhibidor de aromatasa.

Se reportó la discontinuación permanente del tratamiento a causa de un evento adverso en el 13% de las pacientes que recibieron VERZENIO más un inhibidor de aromatasa y en el 3% de las pacientes que recibieron placebo más un inhibidor de aromatasa. Las reacciones adversas que ocasionaron la discontinuación permanente en las pacientes que recibieron VERZENIO más un inhibidor de aromatasa fueron diarrea (2%), incremento

Acta No. 04 de 2023 SEMNNMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



de ALT (2%), infección (1%), eventos tromboembólicos venosos (1%), neutropenia (0,9%), insuficiencia renal (0,9%), incremento de AST (0,6%), disnea (0,6%), fibrosis pulmonar (0,6%) y anemia, exantema, pérdida de peso y trombocitopenia (cada uno 0,3%).

Se reportaron muertes durante el tratamiento o durante el seguimiento de 30 días, independientemente de la causalidad, en 11 casos (3%) en los pacientes tratados con VERZENIO más un inhibidor de aromatasa versus 3 casos (2%) en los pacientes tratados con placebo más un inhibidor de aromatasa. Las causas de muerte en los pacientes que recibieron VERZENIO más un inhibidor de aromatasa incluyeron: 3 (0,9%) muertes de pacientes a causa de la enfermedad subyacente, 3 (0,9%) debido a infección pulmonar, 3 (0,9%) por evento de VTE, 1 (0,3%) a causa de neumonitis y 1 (0,3%) debido a infarto cerebral.

Las reacciones adversas más frecuentemente reportadas (mayores o iguales al 20%) en el brazo de VERZENIO y mayores o iguales al 2% más que el brazo de placebo fueron diarrea, neutropenia, fatiga, infecciones, náusea, dolor abdominal, anemia, vómito, alopecia, pérdida del apetito y leucopenia (Tabla 13). Las reacciones adversas Grado 3 o 4 reportadas con mayor frecuencia (mayores o iguales al 5%) fueron neutropenia, diarrea, leucopenia, incremento de ALT y anemia. La incidencia de diarrea fue mayor durante el primer mes de administración de VERZENIO. La mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición del primer evento de diarrea fue de 8 días, y la mediana de duración de la diarrea Grado 2 y Grado 3 fue de 11 días y 8 días, respectivamente. La mayoría de los eventos de diarrea se recuperaron o se resolvieron (88%) con tratamiento de apoyo y/o reducciones de la dosis.

19% de los pacientes con diarrea tuvieron que omitir una toma y 13% requirieron reducción de la dosis. La mediana del tiempo transcurrido hasta la primera reducción de la dosis a causa de diarrea fue de 38 días. Las alteraciones de laboratorio se muestran en la Tabla 14.

Tabla 13: Reacciones adversas mayores o iguales al 10% de los pacientes que recibieron Verzenio más Anastrozol o Letrozol y mayor o igual al 2% más altos que con placebo más Anastrozol o Letrozol en monarchE

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



|                                                                         | <b>VERZENIO más Anastrozol o<br/>Letrozol</b> |                |                | <b>Placebo más Anastrozol o Letrozol</b> |                |                |
|-------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|----------------|----------------|------------------------------------------|----------------|----------------|
|                                                                         | <b>N=327</b>                                  |                |                | <b>N=161</b>                             |                |                |
|                                                                         | <b>Todos los<br/>Grados</b>                   | <b>Grado 3</b> | <b>Grado 4</b> | <b>Todos los<br/>Grados</b>              | <b>Grado 3</b> | <b>Grado 4</b> |
|                                                                         | <b>%</b>                                      | <b>%</b>       | <b>%</b>       | <b>%</b>                                 | <b>%</b>       | <b>%</b>       |
| <b>Trastornos Gastrointestinales</b>                                    |                                               |                |                |                                          |                |                |
| Diarrea                                                                 | 81                                            | 9              | 0              | 30                                       | 1              | 0              |
| Náusea                                                                  | 39                                            | <1             | 0              | 20                                       | 1              | 0              |
| Dolor abdominal                                                         | 29                                            | 1              | 0              | 12                                       | 1              | 0              |
| Vómito                                                                  | 28                                            | 1              | 0              | 12                                       | 2              | 0              |
| Constipación                                                            | 16                                            | <1             | 0              | 12                                       | 0              | 0              |
| <b>Infecciones e Infestaciones</b>                                      |                                               |                |                |                                          |                |                |
| Infecciones <sup>a</sup>                                                | 39                                            | 4              | <1             | 29                                       | 2              | <1             |
| <b>Trastornos de la Sangre y el Sistema Linfático</b>                   |                                               |                |                |                                          |                |                |
| Neutropenia                                                             | 41                                            | 20             | 2              | 2                                        | <1             | <1             |
| Anemia                                                                  | 28                                            | 6              | 0              | 5                                        | 1              | 0              |
| Leucopenia                                                              | 21                                            | 7              | <1             | 2                                        | 0              | <1             |
| Trombocitopenia                                                         | 10                                            | 2              | <1             | 2                                        | <1             | 0              |
| <b>Trastornos Generales y Condiciones en el Sitio de Administración</b> |                                               |                |                |                                          |                |                |

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



|                                                             |    |    |    |    |    |   |
|-------------------------------------------------------------|----|----|----|----|----|---|
| Fatiga                                                      | 40 | 2  | 0  | 32 | 0  | 0 |
| Enfermedad tipo influenza                                   | 10 | 0  | 0  | 8  | 0  | 0 |
| <b>Trastornos de la Piel y el Tejido Subcutáneo</b>         |    |    |    |    |    |   |
| Alopecia                                                    | 27 | 0  | 0  | 11 | 0  | 0 |
| Exantema                                                    | 14 | <1 | 0  | 5  | 0  | 0 |
| Prurito                                                     | 13 | 0  | 0  | 9  | 0  | 0 |
| <b>Trastornos del Metabolismo y la Nutrición</b>            |    |    |    |    |    |   |
| Disminución del apetito                                     | 24 | 1  | 0  | 9  | <1 | 0 |
| <b>Análisis</b>                                             |    |    |    |    |    |   |
| Incremento de creatinina en sangre                          | 19 | 2  | 0  | 4  | 0  | 0 |
| Incremento de aminotransferasa de alanina                   | 16 | 6  | <1 | 7  | 2  | 0 |
| Incremento en aminotransferasa de aspartato                 | 15 | 3  | 0  | 7  | 1  | 0 |
| Disminución en el peso                                      | 10 | <1 | 0  | 3  | <1 | 0 |
| <b>Trastornos Respiratorios, Torácicos y del Mediastino</b> |    |    |    |    |    |   |
| Tos                                                         | 13 | 0  | 0  | 9  | 0  | 0 |
| Disnea                                                      | 12 | <1 | <1 | 6  | <1 | 0 |
| <b>Trastornos del Sistema Nervioso</b>                      |    |    |    |    |    |   |
| Mareo                                                       | 11 | <1 | 0  | 9  | 0  | 0 |

a Incluye todos los términos preferidos reportados que forman parte de la clase de sistema de órganos de Infecciones e Infestaciones. Las infecciones (>1%) más frecuentes incluyeron infección de vías respiratorias altas, infección pulmonar y faringitis.

Otras reacciones adversas adicionales en MONARCH 3 incluyen eventos tromboembólicos venosos (trombosis venosa profunda, embolia pulmonar y trombosis

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



venosa pélvica), los cuales se reportaron en el 5% de los pacientes tratados con VERZENIO más anastrozol o letrozol en comparación con el 0,6% de los pacientes tratados con anastrozol o letrozol más placebo.

Tabla 14: Alteraciones de Laboratorio mayores o iguales al 10% de los pacientes que recibieron Verzenio más Anastrozol o Letrozol y mayor o igual al 2% más altos que con placebo más Anastrozol o Letrozol en MONARCH 3

|                                             | <b>VERZENIO más Anastrozol o<br/>Letrozol</b> |                      |                      | <b>Placebo más Anastrozol o Letrozol</b> |                      |                      |
|---------------------------------------------|-----------------------------------------------|----------------------|----------------------|------------------------------------------|----------------------|----------------------|
|                                             | <b>N=327</b>                                  |                      |                      | <b>N=161</b>                             |                      |                      |
| <b>Alteración de<br/>Laboratorio</b>        | <b>Todos los<br/>Grados<br/>%</b>             | <b>Grado 3<br/>%</b> | <b>Grado 4<br/>%</b> | <b>Todos los<br/>Grados<br/>%</b>        | <b>Grado 3<br/>%</b> | <b>Grado 4<br/>%</b> |
| Incremento de creatinina                    | 98                                            | 2                    | 0                    | 84                                       | 0                    | 0                    |
| Descenso en el recuento de leucocitos       | 82                                            | 13                   | 0                    | 27                                       | <1                   | 0                    |
| Anemia                                      | 82                                            | 2                    | 0                    | 28                                       | 0                    | 0                    |
| Descenso en el recuento de neutrófilos      | 80                                            | 19                   | 3                    | 21                                       | 3                    | 0                    |
| Descenso en el recuento de linfocitos       | 53                                            | 7                    | <1                   | 26                                       | 2                    | 0                    |
| Descenso en el recuento de plaquetas        | 36                                            | 1                    | <1                   | 12                                       | <1                   | 0                    |
| Incremento de aminotransferasa de alanina   | 48                                            | 6                    | <1                   | 25                                       | 2                    | 0                    |
| Incremento de aminotransferasa de aspartato | 37                                            | 4                    | 0                    | 23                                       | <1                   | 0                    |

Incremento de la Creatinina

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se ha demostrado que abemaciclib incrementa la creatinina sérica debido a la inhibición de los transportadores de secreción tubular renal, sin afectar la función glomerular. En los estudios clínicos, los incrementos en la creatinina sérica (media de incremento, 0,2-0,3 mg/dL) ocurrieron dentro del primer ciclo de administración de VERZENIO de 28 días, se mantuvieron elevados aunque estables a lo largo del periodo de tratamiento, y fueron reversibles con la discontinuación del tratamiento. Podrían considerarse marcadores alternativos tales como BUN, cistatina C o GFR calculada, los cuales no se basan en la creatinina, con el fin de determinar si se deteriora la función renal.

#### **MONARCH 2: VERZENIO en Combinación con Fulvestrant**

Mujeres con cáncer de mama avanzado o metastásico HR+, HER2- con progresión de la enfermedad durante o después de terapia endocrina previa adyuvante o metastásica

Se evaluó la seguridad de VERZENIO (150 mg dos veces al día) más fulvestrant (500 mg) versus placebo más fulvestrant en MONARCH 2. Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a VERZENIO en 441 pacientes con cáncer de mama avanzado HR+, HER2- los cuales recibieron al menos una toma de VERZENIO más fulvestrant en MONARCH 2.

La mediana de duración del tratamiento fue de 12 meses en los pacientes que recibieron VERZENIO más fulvestrant y de 8 meses en los pacientes que recibieron placebo más fulvestrant. Ocurrieron reducciones de la dosis debido a una reacción adversa en el 43% de los pacientes que recibieron VERZENIO más fulvestrant. Las reacciones adversas que dieron lugar a las reducciones de las dosis en mayores o iguales al 5% de los pacientes fueron diarrea y neutropenia. Ocurrieron reducciones de la dosis de VERZENIO a causa de diarrea de cualquier grado en el 19% de los pacientes que recibieron VERZENIO más fulvestrant en comparación con el 0,4% de los pacientes que recibieron placebo y fulvestrant. Ocurrieron reducciones de la dosis de VERZENIO a causa de neutropenia de cualquier grado en el 10% de los pacientes que recibieron VERZENIO más fulvestrant en comparación con ningún paciente con placebo más fulvestrant.

Se reportó la discontinuación permanente del tratamiento a causa de un evento adverso en el 9% de los pacientes que recibieron VERZENIO más fulvestrant y en el 3% de los pacientes que recibieron placebo más fulvestrant. Las reacciones adversas que dieron lugar a la discontinuación permanente en los pacientes que recibieron VERZENIO más fulvestrant fueron infección (2%), diarrea (1%), hepatotoxicidad (1%), fatiga (0,7%), náusea (0,2%), dolor abdominal (0,2%), falla renal aguda (0,2%) e infarto cerebral (0,2%).

Se reportaron muertes durante el tratamiento o el seguimiento de 30 días, independientemente de la causalidad, en 18 casos (4%) de pacientes tratados con VERZENIO más fulvestrant versus 10 casos (5%) de pacientes tratados con placebo más fulvestrant. Las causas de muerte en los pacientes que recibieron VERZENIO más fulvestrant incluyeron: 7 (2%) muertes de los pacientes a causa de la enfermedad

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



subyacente, 4 (0,9%) debido a sepsis, 2 (0,5%) por neumonitis, 2 (0,5%) a causa de hepatotoxicidad y 1 (0,2%) por infarto cerebral.

Las reacciones adversas más frecuentemente reportadas (mayores o iguales a 20%) en el brazo de VERZENIO fueron diarrea, fatiga, neutropenia, náusea, infecciones, dolor abdominal, anemia, leucopenia, pérdida del apetito, vómito y cefalea (Tabla 15). Las reacciones adversas Grado 3 o 4 reportadas más frecuentemente (mayores o iguales a 5%) fueron neutropenia, diarrea, leucopenia, anemia e infecciones.

Tabla 15: Reacciones adversas mayores o iguales al 10% de los pacientes que recibieron Verzenio más Fulvestrant y mayor o igual al 2% más altos que con placebo más Fulvestrant en MONARCH 2

|                                                                         | VERZENIO más Fulvestrant<br>N=441 |              |              | Placebo más Fulvestrant<br>N=223 |              |              |
|-------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|--------------|--------------|----------------------------------|--------------|--------------|
|                                                                         | Todos los<br>Grados<br>%          | Grado 3<br>% | Grado 4<br>% | Todos los<br>Grados<br>%         | Grado 3<br>% | Grado 4<br>% |
| <b>Trastornos Gastrointestinales</b>                                    |                                   |              |              |                                  |              |              |
| Diarrea                                                                 | 86                                | 13           | 0            | 25                               | <1           | 0            |
| Náusea                                                                  | 45                                | 3            | 0            | 23                               | 1            | 0            |
| Dolor abdominal <sup>a</sup>                                            | 35                                | 2            | 0            | 16                               | 1            | 0            |
| Vómito                                                                  | 26                                | <1           | 0            | 10                               | 2            | 0            |
| Estomatitis                                                             | 15                                | <1           | 0            | 10                               | 0            | 0            |
| <b>Infecciones e Infestaciones</b>                                      |                                   |              |              |                                  |              |              |
| Infecciones <sup>b</sup>                                                | 43                                | 5            | <1           | 25                               | 3            | <1           |
| <b>Trastornos de la Sangre y el Sistema Linfático</b>                   |                                   |              |              |                                  |              |              |
| Neutropenia <sup>c</sup>                                                | 46                                | 24           | 3            | 4                                | 1            | <1           |
| Anemia <sup>d</sup>                                                     | 29                                | 7            | <1           | 4                                | 1            | 0            |
| Leucopenia <sup>e</sup>                                                 | 28                                | 9            | <1           | 2                                | 0            | 0            |
| Trombocitopenia <sup>f</sup>                                            | 16                                | 2            | 1            | 3                                | 0            | <1           |
| <b>Trastornos Generales y Condiciones en el Sitio de Administración</b> |                                   |              |              |                                  |              |              |

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



|                                                             |    |    |    |    |    |   |
|-------------------------------------------------------------|----|----|----|----|----|---|
| Fatiga <sup>a</sup>                                         | 46 | 3  | 0  | 32 | <1 | 0 |
| Edema periférico                                            | 12 | 0  | 0  | 7  | 0  | 0 |
| Pirexia                                                     | 11 | <1 | <1 | 6  | <1 | 0 |
| <b>Trastornos del Metabolismo y la Nutrición</b>            |    |    |    |    |    |   |
| Pérdida del apetito                                         | 27 | 1  | 0  | 12 | <1 | 0 |
| <b>Trastornos Respiratorios, Torácicos y del Mediastino</b> |    |    |    |    |    |   |
| Tos                                                         | 13 | 0  | 0  | 11 | 0  | 0 |
| <b>Trastornos de la Piel y el Tejido Subcutáneo</b>         |    |    |    |    |    |   |
| Alopecia                                                    | 16 | 0  | 0  | 2  | 0  | 0 |
| Prurito                                                     | 13 | 0  | 0  | 6  | 0  | 0 |
| Exantema                                                    | 11 | 1  | 0  | 4  | 0  | 0 |
| <b>Trastornos del Sistema Nervioso</b>                      |    |    |    |    |    |   |
| Cefalea                                                     | 20 | 1  | 0  | 15 | <1 | 0 |
| Disgeusia                                                   | 18 | 0  | 0  | 3  | 0  | 0 |
| Mareo                                                       | 12 | 1  | 0  | 6  | 0  | 0 |
| <b>Análisis</b>                                             |    |    |    |    |    |   |
| Incremento aminotransferasa de alanina                      | 13 | 4  | <1 | 5  | 2  | 0 |
| Incremento aminotransferasa de aspartato                    | 12 | 2  | 0  | 7  | 3  | 0 |
| Incremento creatinina                                       | 12 | <1 | 0  | <1 | 0  | 0 |
| Pérdida de peso                                             | 10 | <1 | 0  | 2  | <1 | 0 |

<sup>a</sup> Incluye dolor abdominal, dolor abdominal superior, dolor abdominal inferior, malestar abdominal, sensibilidad abdominal.

<sup>b</sup> Incluye infección de vías respiratorias altas, infección de vías urinarias, infección pulmonar, faringitis, conjuntivitis, sinusitis, infección vaginal, sepsis.

<sup>c</sup> Incluye neutropenia, descenso en el recuento de neutrófilos.

<sup>d</sup> Incluye anemia, descenso de hematocrito, descenso de hemoglobina, descenso del recuento de eritrocitos.

<sup>e</sup> Incluye leucopenia, descenso del recuento de leucocitos.

<sup>f</sup> Incluye descenso del recuento de plaquetas, trombocitopenia.

<sup>g</sup> Incluye astenia, fatiga.

Otras reacciones adversas adicionales en MONARCH 2 incluyeron eventos tromboembólicos venosos (trombosis venosa profunda (TVP), embolia pulmonar, trombosis del seno venoso cerebral, trombosis de la vena subclavia, trombosis de la vena axilar y TVP de la vena cava inferior), los cuales se reportaron en el 5% de los pacientes tratados con VERZENIO más fulvestrant en comparación con el 0,9% de los pacientes tratados con fulvestrant más placebo.

Tabla 16: Alteraciones de laboratorio mayores o iguales al 10% de los pacientes que recibieron Verzenio más Fulvestrant y mayor o igual al 2% más altos que con placebo más Fulvestrant en MONARCH 2

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



|                                                | VERZENIO más Fulvestrant<br>N=441 |              |              | Placebo más Fulvestrant<br>N=223 |              |              |
|------------------------------------------------|-----------------------------------|--------------|--------------|----------------------------------|--------------|--------------|
|                                                | Todos los<br>grados<br>%          | Grado 3<br>% | Grado 4<br>% | Todos los<br>grados<br>%         | Grado 3<br>% | Grado 4<br>% |
| Incremento de creatinina                       | 98                                | 1            | 0            | 74                               | 0            | 0            |
| Descenso en leucocitos                         | 90                                | 23           | <1           | 33                               | <1           | 0            |
| Descenso en el recuento de neutrófilos         | 87                                | 29           | 4            | 30                               | 4            | <1           |
| Anemia                                         | 84                                | 3            | 0            | 33                               | <1           | 0            |
| Descenso en el recuento de linfocitos          | 63                                | 12           | <1           | 32                               | 2            | 0            |
| Descenso en el recuento de plaquetas           | 53                                | <1           | 1            | 15                               | 0            | 0            |
| Incremento de la aminotransferasa de alanina   | 41                                | 4            | <1           | 32                               | 1            | 0            |
| Incremento de la aminotransferasa de aspartato | 37                                | 4            | 0            | 25                               | 4            | <1           |

#### Incremento de la creatinina

Se ha demostrado que abemaciclib incrementa la creatinina sérica debido a la inhibición de los transportadores de secreción tubular renal, sin afectar la función glomerular (ver sección Propiedades Farmacológicas). En los estudios clínicos, los incrementos en la creatinina sérica (media de incremento, 0,2-0,3 mg/dL) ocurrieron dentro del primer ciclo de administración de VERZENIO de 28 días, se mantuvieron elevados aunque estables a lo largo del periodo de tratamiento, y fueron reversibles con la discontinuación del tratamiento. Podrían considerarse marcadores alternativos tales como BUN, cistatina C o GFR calculada, los cuales no se basan en la creatinina, con el fin de determinar si se deteriora la función renal.

MONARCH 1: VERZENIO administrado como monoterapia en cáncer de mama metastásico

Pacientes con cáncer de mama HR+, HER2- que recibieron terapia endocrina previa y 1-2 regímenes de quimioterapia en el ámbito metastásico

Los datos sobre seguridad presentados a continuación se basan en el estudio MONARCH 1 de un solo brazo, abierto y multicéntrico en 132 mujeres con cáncer de mama metastásico HR+, HER2- y susceptible de medirse. Las pacientes recibieron 200 mg de

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



VERZENIO por vía oral dos veces al día hasta el desarrollo de enfermedad progresiva o toxicidad no manejable. La mediana de duración del tratamiento fue de 4,5 meses.

Diez pacientes (8%) discontinuaron el tratamiento en estudio por reacciones adversas a causa de (1 paciente cada uno) de dolor abdominal, trombosis arterial, incremento de la aminotransferasa de aspartato (AST), incremento de la creatinina sérica, enfermedad renal crónica, diarrea, QT prolongado en el ECG, fatiga, fractura de cadera y linfopenia. 49% de los pacientes redujeron la dosis debido a una reacción adversa. Las reacciones adversas que con mayor frecuencia dieron lugar a reducciones de la dosis fueron diarrea (20%), neutropenia (11%) y fatiga (9%).

Las muertes debidas a reacciones adversas durante el tratamiento o durante el seguimiento de 30 días se notificaron en 2% de los pacientes. La causa de muerte en dichos pacientes se debió a una infección (2 pacientes) o neumonitis (1 paciente). Las reacciones adversas más frecuentemente reportadas (mayores o iguales al 20%) fueron diarrea, fatiga, náusea, pérdida del apetito, dolor abdominal, neutropenia, vómito, infecciones, anemia, cefalea y trombocitopenia (Tabla 17). Se observó neutropenia grave (Grado 3 y 4) en pacientes que recibieron VERZENIO (ver sección Posología y Modo de Administración). Las alteraciones de laboratorio se muestran en la Tabla 18.

Tabla 17: Reacciones Adversas (mayores o iguales al 10% de los Pacientes) en MONARCH 1

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



|                                                                         | VERZENIO<br>N=132     |              |              |
|-------------------------------------------------------------------------|-----------------------|--------------|--------------|
|                                                                         | Todos los Grados<br>% | Grado 3<br>% | Grado 4<br>% |
| <b>Trastornos Gastrointestinales</b>                                    |                       |              |              |
| Diarrea                                                                 | 90                    | 20           | 0            |
| Nausea                                                                  | 64                    | 5            | 0            |
| Dolor abdominal                                                         | 39                    | 2            | 0            |
| Vómito                                                                  | 35                    | 2            | 0            |
| Constipación                                                            | 17                    | <1           | 0            |
| Boca seca                                                               | 14                    | 0            | 0            |
| Estomatitis                                                             | 14                    | 0            | 0            |
| <b>Infecciones e Infestaciones</b>                                      |                       |              |              |
| Infecciones                                                             | 31                    | 5            | 2            |
| <b>Trastornos Generales y Condiciones en el Sitio de Administración</b> |                       |              |              |
| Fatiga <sup>a</sup>                                                     | 65                    | 13           | 0            |
| Pirexia                                                                 | 11                    | 0            | 0            |
| <b>Trastornos de la Sangre y el Sistema Linfático</b>                   |                       |              |              |
| Neutropenia <sup>b</sup>                                                | 37                    | 19           | 5            |
| Anemia <sup>c</sup>                                                     | 25                    | 5            | 0            |
| Trombocitopenia <sup>d</sup>                                            | 20                    | 4            | 0            |
| Leucopenia <sup>e</sup>                                                 | 17                    | 5            | <1           |
| <b>Trastornos del Metabolismo y la Nutrición</b>                        |                       |              |              |
| Disminución del apetito                                                 | 45                    | 3            | 0            |
| Deshidratación                                                          | 10                    | 2            | 0            |
| <b>Trastornos Respiratorios, Torácicos y del Mediastino</b>             |                       |              |              |
| Tos                                                                     | 19                    | 0            | 0            |
| <b>Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo</b>            |                       |              |              |
| Artralgia                                                               | 15                    | 0            | 0            |
| <b>Trastornos del Sistema Nervioso</b>                                  |                       |              |              |
| Cefalea                                                                 | 20                    | 0            | 0            |
| Disgeusia                                                               | 12                    | 0            | 0            |
| Mareo                                                                   | 11                    | 0            | 0            |
| <b>Trastornos de la Piel y el Tejido Subcutáneo</b>                     |                       |              |              |
| Alopecia                                                                | 12                    | 0            | 0            |
| <b>Análisis</b>                                                         |                       |              |              |
| Incremento de creatinina                                                | 13                    | <1           | 0            |
| Pérdida de peso                                                         | 14                    | 0            | 0            |

<sup>a</sup> Incluye astenia, fatiga.

<sup>b</sup> Incluye neutropenia, descenso en el recuento de neutrófilos.

<sup>c</sup> Incluye anemia, descenso del hematocrito, descenso de hemoglobina, descenso del recuento de eritrocitos.

<sup>d</sup> Incluye descenso en el recuento de plaquetas, trombocitopenia.

<sup>e</sup> Incluye leucopenia, descenso en el recuento de leucocitos.

Tabla 18: Alteraciones de Laboratorio en pacientes que recibieron VERZENIO en MONARCH 1.

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



|                                      | VERZENIO<br>N=132     |              |              |
|--------------------------------------|-----------------------|--------------|--------------|
|                                      | Todos los Grados<br>% | Grado 3<br>% | Grado 4<br>% |
| Incremento de creatinina             | 98                    | <1           | 0            |
| Descenso de leucocitos               | 91                    | 28           | 0            |
| Descenso del recuento de neutrófilos | 88                    | 22           | 5            |
| Anemia                               | 68                    | 0            | 0            |
| Descenso del recuento de linfocitos  | 42                    | 13           | <1           |
| Descenso del recuento de plaquetas   | 41                    | 2            | 0            |
| Incremento de ALT                    | 31                    | 3            | 0            |
| Incremento de AST                    | 30                    | 4            | 0            |

#### Incremento de la creatinina

Se ha demostrado que abemaciclib incrementa la creatinina sérica debido a la inhibición de los transportadores de secreción tubular renal, sin afectar la función glomerular (ver sección Propiedades Farmacológicas). En los estudios clínicos, los incrementos en la creatinina sérica (media de incremento, 0,2-0,3 mg/dL) ocurrieron dentro del primer ciclo de administración de VERZENIO de 28 días, se mantuvieron elevados, aunque estables a lo largo del periodo de tratamiento, y fueron reversibles con la discontinuación del tratamiento. Podrían considerarse marcadores alternativos tales como BUN, cistatina C o GFR calculada, los cuales no se basan en la creatinina, con el fin de determinar si se deteriora la función renal.

#### Experiencia post-comercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el periodo de post-comercialización de VERZENIO. Como estas reacciones se notifican voluntariamente de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de forma confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición del fármaco.

Trastornos Respiratorios: Enfermedad pulmonar intersticial (ILD)/Neumonitis.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado en respuesta a los requerimientos emitidos en el Auto No. 2022002605 emitido mediante Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB, Numeral 3.4.2.5. SEMNNIMB para Abemaciclib 150 mg tableta recubierta en la indicación Cáncer de mama temprano, en la que justifica el uso del desenlace subrogado sobrevida libre invasión (IDFS) en el contexto de que la indicación es para la patología que tiene un largo periodo de progresión y que en conjunto con el desenlace de enfermedad libre de recaída a distancia (DRFS)

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



estiman una correlación con la sobrevida global. Adicionalmente, presenta resultados parciales de un análisis del 8 de julio de 2020 en el cual se observa una tendencia favorable para los desenlaces IDFS (HR: 0.7013; IC=95% 0.583,0871; p=0,0009) y DRFS (HR: 0.7687; IC=95% 0.551, 0.858; p=0,0009), Explica que los datos a la fecha para sobrevida global son inmaduros, resultados de OS a 1 de abril de 2021 tienen HR de 1.091 y resultados simulados a julio (HR: 0.96) y diciembre de 2022 (HR: 0.93) y diciembre de 2023 (HR: 0.89) muestran tendencias muy discretas en mejoría de sobrevida global. Así mismo, plantea que los eventos adversos encontrados tienen un perfil favorable y son fácilmente manejados. Además, el perfil de beneficios para paciente  $\geq 65$  años y otros grupos raciales no pueden ser establecidos debido a pequeños números de eventos que se presentó en estos subgrupos. La Sala considera que los desenlaces subrogados IDFS y DRFS no muestran una tendencia significativa o importante que permitan vislumbrar un posible efecto favorable sobre la sobrevida global y el hacer el análisis de balance beneficio riesgo con los eventos adversos y calidad de vida, no es posible recomendar la aprobación de la indicación solicitada. Es prudente obtener resultados a más largo plazo que permitan dilucidar un resultado final en sobrevida global y calidad de vida.

#### 3.4.2.3. MENOPUR

Expediente : 19979282  
Radicado : 20221147405  
Fecha : 19/07/2022  
Interesado : Laboratorios Biopas S.A.

Composición: Cada vial contiene 75 UI de Menotropina (Gonadotropina Menopáusica Humana HMG) Equivalente A 75 U.I. De FSH (Hormona Foliculo Estimulante) y 75 U.I. de LH (Hormona Luteinizante)

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado

Indicaciones: (Del Registro)

Menopur está indicado para el tratamiento de esterilidad en las siguientes situaciones clínicas:

-Esterilidad en mujeres con insuficiencia ovárica hipo o normogonadotrópica: estimulación del crecimiento folicular. inducción de la ovulación, seguida o no de inseminación artificial (IA) (anovulación, incluyendo síndrome de ovario poliquístico (SOPQ)) en mujeres que no han respondido al tratamiento con Citrato de Clomifeno.

Acta No. 04 de 2023 SEMNNMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Técnicas de reproducción asistida (TRA) realizadas mediante hiperestimulación ovárica controlada para inducir el desarrollo de folículos múltiples (p.ej. fecundación in vitro/ transferencia embrionaria (FIV/TE), transferencia intratubárica de gametos (GIFT) e inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI), etc.
- Esterilidad en hombres con hipogonadismo hipo o normogonadotrópico: en combinación con HCG para estimular la espermatogénesis.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Menopur está contraindicado en las siguientes situaciones:

- Hipersensibilidad a la menopina o a alguno de los excipientes.

En mujeres con:

- Tumores en el área hipotálamo-hipofisaria.
- Tumor en el útero, ovarios o mamas.
- Embarazo y lactancia.
- Hemorragia ginecológica de causa desconocida.
- Aumento de los ovarios o quistes ováricos no provocados por el síndrome del ovario poliquístico.
- En estas situaciones en las que el resultado del tratamiento raramente es favorable:
- Fallo ovárico primario.
- Malformaciones de los órganos sexuales incompatibles con el embarazo.
- Miomas uterinos incompatibles con el embarazo.

En hombres:

- Carcinoma de próstata.
- Tumores en los testículos

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 contraindicaciones
- Modificación de dosificación/grupo etario
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto 2009056233 version 01 allegado mediante radicado20221147405

Acta No. 04 de 2023 SEMNNMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Información para Prescribir versión PE\_Menopur 75\_SPC\_20201119 version 1.0  
allegado mediante radicado 20221147405

#### Nuevas indicaciones

MENOPUR 75 UI está indicado en el tratamiento de la infertilidad femenina en las siguientes situaciones clínicas:

- Anovulación, incluyendo la enfermedad de ovario poliquístico (EOP) en mujeres que no han respondido al tratamiento con citrato de clomifeno.
- Hiperestimulación ovárica controlada para inducir el desarrollo de múltiples folículos para técnicas de reproducción asistida (TRA) (por ejemplo, fertilización in vitro/transferencia de embriones (IVF/ET), transferencia intratubárica de gametos (GIFT) e inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI)).

#### Nuevas contraindicaciones

MENOPUR 75 UI está contraindicado en mujeres que presentan:

- Tumores hipofisarios o hipotalámicos
- Carcinoma ovárico, uterino o mamario
- Embarazo o lactancia
- Hemorragia ginecológica de etiología desconocida
- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes listado en la sección 6.1.
- Quistes ováricos o aumento del tamaño de los ovarios que no se deban a la enfermedad de ovario poliquístico.

En las siguientes situaciones es improbable que el tratamiento tenga un resultado favorable y, por lo tanto, no debe administrarse MENOPUR 75 UI:

- Insuficiencia ovárica primaria
- Malformaciones de los órganos sexuales incompatibles con el embarazo
- Miomas uterinos incompatibles con el embarazo.

#### Nueva dosificación/grupo etario

El tratamiento con MENOPUR 75 UI debe ser iniciado bajo supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de problemas de fertilidad.

#### Posología

Acta No. 04 de 2023 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Los regímenes de dosificación que se describen más adelante son idénticos para la administración Subcutánea e Intramuscular.

Existen grandes variaciones inter e intraindividuales en cuanto a la respuesta ovárica frente a las gonadotropinas exógenas. Esto hace imposible establecer un esquema de dosificación uniforme. Por lo tanto, la dosis debe ajustarse de manera individual, dependiendo de la respuesta ovárica. MENOPUR 75 UI puede administrarse solo o en combinación con un agonista o un antagonista de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH). Las recomendaciones sobre la dosificación y la duración del tratamiento pueden variar dependiendo del protocolo de tratamiento aplicable.

Mujeres con anovulación (incluyendo a la EOP):

El objetivo del tratamiento con MENOPUR 75 UI consiste en lograr el desarrollo de un único folículo de Graaf, a partir del cual se liberará el oocito después de la administración de hCG.

El tratamiento con MENOPUR 75 UI debe iniciarse dentro de los primeros 7 días del ciclo menstrual. La dosis inicial recomendada de MENOPUR 75 UI es de 75 a 150 UI al día, la cual debe mantenerse durante al menos 7 días. Sobre la base del monitoreo clínico (el cual debe incluir ecografía de ovarios únicamente o en combinación con una medición de los niveles de estradiol) se realizarán ajustes de la dosis según la respuesta individual de la paciente. Los ajustes de la dosis no deben realizarse a intervalos inferiores a los 7 días. El incremento de dosis que se recomienda para cada ajuste es de 37.5 UI y no debería exceder las 75 UI (máximo 75 UI). La dosis diaria máxima no debe ser de más de 225 UI. Si la paciente no ha respondido de manera adecuada luego de 4 semanas de tratamiento, debe abandonarse el ciclo y la paciente deberá volver a comenzar el tratamiento a partir de una dosis inicial más alta que la utilizada en el ciclo abandonado.

Al momento de obtenerse una óptima estimulación, se administrará una inyección individual de 5,000 a 10,000 UI de hCG 1 día después de la última inyección de MENOPUR 75 UI. Se le recomienda a la paciente que tenga relaciones sexuales el día de la administración de la hCG y el día siguiente. De manera alternativa, puede realizarse la inseminación intrauterina (IIU). Si se obtuviera una respuesta excesiva a MENOPUR 75 UI, el tratamiento debe ser discontinuado y no debe administrarse la hCG ; asimismo, la paciente deberá utilizar un método contraceptivo de barrera o deberá abstenerse de tener relaciones sexuales hasta que se haya iniciado el siguiente sangrado menstrual.

Mujeres bajo hiperestimulación ovárica controlada para el desarrollo de múltiples folículos para técnicas de reproducción asistida (TRA):

En un protocolo donde se utiliza la regulación descendente con agonista de la GnRH, el tratamiento con MENOPUR 75 UI debe iniciarse aproximadamente 2 semanas después del inicio del tratamiento con el agonista.

En un protocolo utilizando regulación descendente con antagonistas de la GnRH, el tratamiento con MENOPUR 75 UI debe iniciarse en el 2 o 3 día del ciclo menstrual.

Acta No. 04 de 2023 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La dosis inicial recomendada para MENOPUR 75 UI es de 150 - 225 UI al día, durante al menos los primeros 5 días de tratamiento. Basándose en el monitoreo clínico (incluyendo ecografía ovárica sola o combinada con la medición de los niveles de estradiol) deben ajustarse las dosis según la respuesta individual de cada paciente y cada ajuste no debe exceder las 150 UI. La dosis diaria máxima no debe ser mayor a las 450 UI y, en la mayoría de los casos, no se recomienda la administración durante más de 20 días.

Cuando se ha obtenido una respuesta óptima, se debe administrar una inyección de 5,000 hasta 10,000 UI de hCG para inducir la maduración folicular como preparación para la recuperación de oocitos. Después de la administración de hCG la paciente debe ser estrechamente monitoreada durante al menos 2 semanas. Si se obtuviera una respuesta excesiva a MENOPUR 75 UI, el tratamiento debe ser discontinuado y no debe administrarse la hCG ; asimismo, la paciente deberá utilizar un método contraceptivo de barrera o deberá abstenerse de tener relaciones sexuales hasta que se haya iniciado el siguiente sangrado menstrual.

#### **Población pediátrica**

En la población pediátrica no existe un uso relevante de MENOPUR 75 UI.

#### **Nuevas precauciones o advertencias**

MENOPUR 75 UI es una potente sustancia gonadotrópica que es capaz de causar reacciones adversas de leves a severas y debe ser utilizado solamente por médicos profundamente familiarizados con los desórdenes de la fertilidad y su manejo.

El tratamiento con gonadotropinas requiere cierto compromiso del tiempo de médicos y profesionales del cuidado de la salud de respaldo, así como llamados para monitorear de manera regular la respuesta ovárica mediante ultrasonido, solo o en combinación con la medición de los niveles de estradiol sérico. La respuesta a la administración de gonadotropinas presenta una considerable variabilidad inter-individual, con escasa respuesta a la gonadotropina en algunas pacientes. Debe utilizarse la mínima dosis efectiva en relación al objetivo del tratamiento.

La primera inyección de MENOPUR 75 UI debe realizarse bajo supervisión médica directa.

Antes del inicio del tratamiento, la infertilidad de la pareja debe ser evaluada de manera apropiada y se valorarán las contraindicaciones putativas para un embarazo. En particular, las pacientes deben evaluarse con respecto a hipotiroidismo, insuficiencia adrenocortical, hiperprolactinemia y tumores hipofisarios o hipotalámicos y debe administrarse el tratamiento específico apropiado.

Las pacientes que se sometan a estimulación del crecimiento folicular, ya sea en el marco de un tratamiento por infertilidad anovulatoria o para procedimientos por TRA pueden

Acta No. 04 de 2023 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



experimentar aumento del tamaño de los ovarios o pueden desarrollar hiperestimulación. La adherencia a la dosis y régimen de administración de MENOPUR 75 UI, así como un cuidadoso monitoreo del tratamiento, minimizarán la incidencia de dichos eventos. La interpretación exacta de los índices de desarrollo y maduración folicular requiere de un médico que tenga experiencia en la interpretación de los estudios relevantes.

#### Síndrome de Hiperestimulación Ovárica (SHEO)

El SHEO es un evento médico distinto del aumento no complicado del tamaño de los ovarios. El SHEO es un síndrome que se manifiesta con grados crecientes de severidad. Incluye un marcado aumento del tamaño de los ovarios, altos niveles séricos de esteroides sexuales y aumento de la permeabilidad vascular lo cual puede resultar en la acumulación de fluidos en la cavidad peritoneal, pleural y, raramente, pericárdica.

En casos severos de SHEO pueden observarse los siguientes síntomas: dolor abdominal, distensión abdominal, aumento severo del tamaño de los ovarios, aumento de peso, disnea, oliguria y síntomas gastrointestinales incluyendo náuseas, vómitos y diarrea. La evaluación clínica puede revelar hipovolemia, hemoconcentración, desequilibrio hidroelectrolítico, ascitis, hemoperitoneo, efusiones pleurales, hidrotórax, distrés pulmonar agudo y eventos tromboembólicos.

En sí misma, una respuesta ovárica excesiva a las gonadotropinas no se convierte en un SHEO a no ser que se administre la hCG para provocar la ovulación. Por lo tanto, en caso de hiperestimulación ovárica es prudente cancelar la administración de hCG y recomendar a la paciente que se abstenga de tener relaciones sexuales o que utilice un método contraceptivo de barrera durante al menos 4 días. El SHEO puede progresar rápidamente (entre 24 horas hasta varios días) hasta convertirse en un evento médico serio; por lo tanto, debe realizarse el seguimiento de las pacientes durante al menos 2 semanas después de la administración de hCG.

La adherencia a la dosis y régimen de administración de MENOPUR 75 UI recomendados y el monitoreo del tratamiento minimizará la incidencia de hiperestimulación ovárica y embarazo múltiple. En el marco de las TRA, la aspiración de todos los folículos antes de la ovulación puede reducir la ocurrencia de hiperestimulación.

El SHEO puede volverse más severo y prolongado si se produce el embarazo. Más frecuentemente, el SHEO se produce después de que se ha discontinuado el tratamiento hormonal y alcanza su máxima severidad a los 7 - 10 días de concluido el tratamiento. Usualmente, el SHEO se resuelve de manera espontánea con el inicio de la menstruación.

De producirse un SHEO severo, debe suspenderse el tratamiento con gonadotropinas, si aún estuviese bajo tratamiento, la paciente debe hospitalizarse y debe iniciarse el tratamiento específico del SHEO.

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Este síndrome ocurre con una frecuencia más alta en pacientes con enfermedad de ovario poliquístico.

#### **Embarazo Múltiple**

Los embarazos múltiples, especialmente aquellos de alto orden, conllevan un riesgo incrementado de eventos adversos tanto maternos como perinatales.

La incidencia de embarazos múltiples en pacientes a las que se les realizó inducción de la ovulación con gonadotropinas es mayor comparada con las de concepción natural. La mayoría de los embarazos múltiples son de dos fetos. Para minimizar el riesgo de embarazo múltiple se recomienda el cuidadoso monitoreo de la respuesta ovárica.

El riesgo de embarazos múltiples en pacientes a las que se les realizan TRA se relaciona con el número de embriones transferidos, con su calidad y con la edad de la paciente.

Se debe informar a la paciente sobre el potencial riesgo de embarazos múltiples antes de iniciar el tratamiento.

#### **Pérdida del Embarazo**

La incidencia de interrupción del embarazo por pérdida o aborto en pacientes a las que se les realizó estimulación del crecimiento folicular para procedimientos por TRA es mayor que en la población normal.

#### **Embarazo Ectópico**

Las mujeres con antecedentes de enfermedad tubaria presentan riesgo de embarazos ectópicos, ya sea que el embarazo se produzca por concepción espontánea o con un tratamiento de fertilidad. La prevalencia de embarazo ectópico reportada después de FIV es del 2 % al 5 %, en comparación con un 1 % al 1.5 % reportado para la población general.

#### **Neoplasias del Sistema Reproductor**

Ha habido reportes de neoplasias del ovario y del sistema reproductor, tanto benignas como malignas, en mujeres que han recibido múltiples regímenes con varios fármacos durante tratamientos de fertilidad.

Aún no se ha establecido si el tratamiento con gonadotropinas incrementa el riesgo de base de estos tumores en las mujeres infértiles.

#### **Malformaciones Congénitas**

La prevalencia de malformaciones congénitas luego de TRA puede ser ligeramente mayor que después de una concepción espontánea. Se piensa que esto se debe a las diferencias en las características parentales (p. ej. edad materna, características del espermatozoides) y a los embarazos múltiples.

#### **Eventos Tromboembólicos**

Acta No. 04 de 2023 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Las mujeres que presentan factores de riesgo para eventos tromboembólicos que son reconocidos en general, tales como antecedentes personales o familiares, obesidad severa (índice de masa corporal  $> 30 \text{ kg} / \text{m}^2$ ) o trombofilia, tienen un riesgo incrementado de eventos tromboembólicos venosos o arteriales durante el tratamiento con gonadotropinas. En estas mujeres, deben valorarse los beneficios de la administración de gonadotropinas versus los potenciales riesgos. Sin embargo, debe aclararse que el embarazo, en sí mismo, conlleva un riesgo incrementado de eventos tromboembólicos.

El uso de MENOPUR 75 UI puede conducir a resultados positivos en las pruebas de dopaje.

El uso de MENOPUR 75 UI con fines de dopaje puede poner en peligro la salud. MENOPUR 75 UI contiene sodio, pero menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por dosis, es decir, esencialmente "libre de sodio".

#### Nuevas reacciones adversas

Las reacciones adversas farmacológicas más frecuentemente reportadas durante el tratamiento con MENOPUR 75 UI en los estudios clínicos son Síndrome de Hiperestimulación Ovárica (SHEO), dolor abdominal, cefaleas, distensión abdominal, reacciones en el sitio de inyección, con una tasa de incidencia de hasta un 5%. La siguiente tabla muestra las principales reacciones adversas farmacológicas en mujeres tratadas con MENOPUR 75 UI en los estudios clínicos, distribuidas por clases de sistemas de órganos y frecuencia. Además, las reacciones adversas farmacológicas observadas durante la experiencia post-comercialización se mencionan como frecuencia no conocida

| <u>Clase de Sistema de<br/>Órganos</u>                                        | <u>Común</u><br>( $> 1/100$ a $< 1/10$ )                          | <u>Poco común</u><br>( $> 1/1,000$ a<br>$< 1/100$ )    | <u>Rara</u><br>( $> 1/10,000$ a<br>$< 1/1,000$ ) | <u>No conocida</u>                                          |
|-------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|
| <u>Trastornos de los ojos</u>                                                 |                                                                   |                                                        |                                                  | <u>Trastornos<br/>visuales<sup>a</sup></u>                  |
| <u>Trastornos<br/>gastrointestinales</u>                                      | <u>Dolor abdominal,<br/>distensión<br/>abdominal,<br/>náuseas</u> | <u>Vómito<br/>Malestar<br/>abdominal,<br/>Diarrea.</u> |                                                  |                                                             |
| <u>Trastornos generales y<br/>condiciones del sitio de<br/>administración</u> | <u>Reacción en el<br/>sitio de inyección</u>                      | <u>Fatiga</u>                                          |                                                  | <u>Pirexia,<br/>Malestar</u>                                |
| <u>Trastornos del sistema<br/>inmune</u>                                      |                                                                   |                                                        |                                                  | <u>Reacciones de<br/>hipersensibilidad<br/><sup>c</sup></u> |
| <u>Investigaciones</u>                                                        |                                                                   |                                                        |                                                  | <u>Aumento de peso</u>                                      |

Acta No. 04 de 2023 SEMNNMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



|                                                              |                                                             |                                                                    |                                  |                                             |
|--------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|----------------------------------|---------------------------------------------|
| <u>Trastornos del tejido conectivo y musculoesqueléticos</u> |                                                             |                                                                    |                                  | <u>Dolor musculoesquelético<sup>d</sup></u> |
| <u>Desórdenes del sistema nervioso</u>                       | <u>Cefaleas</u>                                             | <u>Mareo</u>                                                       |                                  |                                             |
| <u>Desórdenes del sistema reproductivo y pecho</u>           | <u>SHEO<sup>e</sup></u><br><u>Dolor pélvico<sup>f</sup></u> | <u>Quiste ovárico</u><br><u>Molestias en los senos<sup>g</sup></u> |                                  | <u>Torsión ovárica<sup>e</sup></u>          |
| <u>Trastornos del tejido subcutáneo y de la piel</u>         |                                                             |                                                                    | <u>Acné</u><br><u>Sarpullido</u> | <u>Prurito</u><br><u>Urticaria</u>          |
| <u>Trastornos vasculares</u>                                 |                                                             | <u>Sofocos</u>                                                     |                                  | <u>Tromboembolismo<sup>e</sup></u>          |

<sup>a</sup> Durante el tiempo de post-comercialización se han reportado casos individuales de amaurosis temporal, diplopía, midriasis, escotoma, fotopsia, flotadores vítreos, visión borrosa y dificultades para ver, así como trastornos visuales.

<sup>b</sup> La reacción en el sitio de inyección reportada con mayor frecuencia es el dolor en el sitio de inyección.

<sup>c</sup> En raras ocasiones se han reportado casos de reacciones alérgicas localizadas o generalizadas, incluyendo reacción anafiláctica junto con los síntomas asociados.

<sup>d</sup> Dolor musculoesquelético incluyendo artralgia, dolor de espalda, dolor de cuello y dolor en las extremidades.

<sup>e</sup> En ensayos clínicos con MENOPUR 75 UI han sido reportados síntomas gastrointestinales asociados con SHEO tales como distensión abdominal y malestar, náusea, vómito, diarrea. En casos severos de ascitis SHEO y acumulación de líquido pélvico han sido reportadas la disnea, oliguria, eventos tromboembólicos y torsión ovárica como complicaciones raras.

<sup>f</sup> Dolor pélvico incluyendo dolor de ovarios y dolor anexial del útero

<sup>g</sup> Molestias de los senos incluye dolor de pecho, sensibilidad en el pecho, malestar en los senos, dolor en los pezones e hinchazón de los senos.

El embarazo múltiple no deseado es más común durante el tratamiento con HMG.

Los embarazos que resultan del tratamiento de infertilidad con gonadotropinas como MENOPUR 75 UI pueden terminar con mayor frecuencia en abortos espontáneos que los embarazos normales.

Notificación de sospechas de reacciones adversas.

Es importante informar sospechas de reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Permite el monitoreo continuo del balance beneficio/riesgo del medicamento. Se pide a los profesionales de la salud que informen cualquier sospecha de reacciones adversas.

Nuevas interacciones

No se han realizado estudios de interacción fármaco/fármaco en humanos con MENOPUR 75 UI.

A pesar de que no se posee experiencia clínica controlada, se espera que el uso concomitante de MENOPUR 75 UI con citrato de clomifeno pueda potenciar la

Acta No. 04 de 2023 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



maduración folicular. Cuando se usa un agonista de la GnRH para la desensibilización pituitaria puede ser necesaria una dosis mayor de MENOPUR 75 UI para alcanzar una respuesta folicular adecuada.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado para menotropina (gonadotropina menopáusica humana HMG) equivalente a FSH (hormona folículo estimulante) y LH (hormona luteinizante) 75 UI polvo liofilizado en la indicación “en el tratamiento de la infertilidad femenina en las siguientes situaciones clínicas: •Anovulación, incluyendo la enfermedad de ovario poliquístico (EOP) en mujeres que no han respondido al tratamiento con citrato de clomifeno. •Hiperestimulación ovárica controlada para inducir el desarrollo de múltiples folículos para técnicas de reproducción asistida (TRA) (por ejemplo, fertilización in vitro/transferencia de embriones (IVF/ET), transferencia intratubárica de gametos (GIFT) e inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI)).”, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado retira la indicación “Esterilidad en hombres con hipogonadismo hipo o normogonadotrópico: en combinación con HCG para estimular la espermatogénesis.”, sin que presente una justificación para ello, la Sala recomienda requerir al interesado para que explique el retiro de la misma.

#### 3.4.2.4. VERZENIO 50MG

Expediente : 20187782  
Radicado : 20211188661 / 20221153523  
Fecha : 22/07/2022  
Interesado : Eli Lilly Interamerica, Inc.

Composición:  
Cada tableta recubierta contiene 50 mg de Abemaciclib

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: (Del Registro)

-En combinación con fulvestrant para el tratamiento de mujeres con cáncer de mama avanzado o metastásico positivo para receptores hormonales (HR+), negativo para el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2-), con progresión de la enfermedad después de la terapia endocrina.

-En combinación con un inhibidor de aromatasas como tratamiento inicial de base endocrina, para el tratamiento de mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado o metastásico positivo para receptores hormonales (HR+) y negativo para el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2-).

Acta No. 04 de 2023 SEMNNMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Contraindicaciones: (Del Registro)

Hipersensibilidad grave al principio activo o a alguno de los excipientes.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2022005846 emitido mediante Acta No. 03 de 2022 numeral 3.4.2.5 SEMNNIMB, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Modificación de indicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto versión CDS08DIC2020 Proposed TC v4.0 (23Jun22) / CDS08DIC2020 Proposed TC v5.0 (23Jun22) allegado mediante radicado 20221153523

Nuevas indicaciones

Cáncer de mama temprano

“Verzenio® está indicado:

En combinación con terapia endocrina, para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con receptor hormonal (HR) positivo, receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2) negativo, y alto riesgo de recurrencia.

Los pacientes con alto riesgo de recurrencia deben tener las siguientes características clínicas y patológicas:

- 4 o más metástasis de ganglio linfático axilar o,
- En pacientes con 1-3 ganglio linfático positivos, el tumor debe ser  $\geq 5$  cm o Ki-67  $\geq 20\%$  o el tumor debe ser de Grado 3.

En mujeres premenopáusicas o perimenopáusicas, la terapia endocrina con inhibidores de la aromatasa debe combinarse con un agonista de hormona liberadora de hormona luteinizante”.

Cáncer de mama avanzado o metastásico

VERZENIO® está indicado:

- En combinación con fulvestrant para el tratamiento de mujeres con cáncer de mama avanzado o metastásico positivo para receptores hormonales (HR+), negativo para el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2-), con progresión de la enfermedad después de la terapia endocrina.

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



•En combinación con un inhibidor de aromatasa como tratamiento inicial de base endocrina, para el tratamiento de mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado o metastásico positivo para receptores hormonales (HR+) y negativo para el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2-). ”

#### Nuevas precauciones y advertencias:

##### Diarrea

La incidencia de diarrea de cualquier grado en los pacientes tratados con VERZENIO® osciló entre 81% y el 90% (monarchE, MONARCH 1, MONARCH 2, MONARCH 3). La diarrea Grado 3 en los pacientes tratados con VERZENIO® osciló entre el 8% y el 20%. Se han asociado episodios de diarrea con deshidratación e infección.

La incidencia de diarrea fue mayor durante el primer mes de administración de VERZENIO. El tiempo de aparición y resolución de la diarrea fue similar en todos los estudios. En los pacientes tratados con VERZENIO®, el tiempo medio hasta el inicio del primer episodio de diarrea osciló entre 6 y 8 días (monarchE, MONARCH 2, MONARCH 3), y la duración media de la diarrea de Grado 2 y Grado 3 osciló entre 6 y 11 días y de 5 a 8 días respectivamente. En todos los estudios, del 19% al 23% de los pacientes con diarrea requirieron una omisión de la dosis de VERZENIO® y del 13% al 22% requirieron una reducción de la dosis.

Se debe indicar a los pacientes que al primer signo de evacuaciones blandas, deberán iniciar terapia antidiarreica, como loperamida, incrementar los líquidos orales y notificar a su profesional médico a fin de recibir instrucciones adicionales y un seguimiento apropiado. En el caso de diarrea Grado 3 o 4, o diarrea que requiera de hospitalización, se debe suspender VERZENIO hasta que la toxicidad se resuelva a Grado menor o igual a 1, y entonces reanudar la administración de VERZENIO a la siguiente dosis más baja (ver sección Posología y Modo de Administración).

##### Neutropenia

Ocurrió neutropenia en los pacientes que recibieron VERZENIO y varió del 37% al 46% (monarchE, MONARCH 1, MONARCH 2, MONARCH 3). Se produjo una disminución mayor o igual a 3 en el recuento de neutrófilos (según hallazgos de laboratorio) en los pacientes tratados con VERZENIO y osciló entre el 19% y el 32%. En todos los estudios, la mediana del tiempo transcurrido hasta el primer episodio de neutropenia de grado mayor o igual a 3 varió de 29 días a 33 días, y la duración media de neutropenia de grado mayor o igual a 3 varió de 11 días a 16 días.

Vigile los recuentos sanguíneos completos antes del comienzo de la terapia con VERZENIO, cada dos semanas durante los primeros dos meses, mensualmente durante los siguientes dos meses, y cuando estén clínicamente indicadas. Se recomienda interrumpir la administración, reducir la dosis o demorar el inicio de los ciclos de

Acta No. 04 de 2023 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



tratamiento en los pacientes que desarrollan neutropenia Grado 3 o 4 (ver sección Posología y Modo de Administración).

Se ha reportado neutropenia febril en <1% de los pacientes expuestos a VERZENIO en todos los estudios. Se observaron dos muertes debido a sepsis neutropénica en MONARCH 2. Se debe informar a los pacientes que reporten de inmediato cualquier episodio de fiebre a su médico (ver sección Información para Asesorar el Paciente).

#### Enfermedad Pulmonar Intersticial (ILD, por sus siglas en inglés)/Neumonitis

Se puede presentar ILD/neumonitis grave, potencialmente mortal o fatal en los pacientes tratados con VERZENIO y otros inhibidores de la CDK4/6. En los pacientes tratados con VERZENIO® en EBC (monarchE), el 3% de los pacientes experimentaron ILD/neumonitis de cualquier grado: el 0,4% fueron de Grado 3 o 4 y hubo una muerte (<0,1%). En pacientes tratados con VERZENIO® en los ensayos clínicos (MONARCH 1, MONARCH 2 y MONARCH 3), el 3,3% de los pacientes tratados con VERZENIO tenían ILD/neumonitis de cualquier Grado, 0,6% tenían de Grado 3 o 4, y el 0,4% tuvieron resultados fatales. Se han observado casos adicionales de ILD/neumonitis durante el periodo de post-comercialización, en los que se notificaron fatalidades.

Supervise a los pacientes para los síntomas pulmonares indicativos de ILD/neumonitis. Los síntomas pueden incluir hipoxia, tos, disnea o infiltrados intersticiales en los exámenes radiológicos. Se deben excluir las causas infecciosas, neoplásicas y de otro tipo para estos síntomas por medio de investigaciones apropiadas.

Se recomienda suspender o reducir la dosis en los pacientes que desarrollen ILD/neumonitis persistente o recurrente de Grado 2. Discontinuar de forma permanente el tratamiento con VERZENIO en todos los pacientes con Grado 3 o 4 de ILD o neumonitis.

#### Hepatotoxicidad

La aparición de ALT y AST de grado mayor o igual a 3 aumentó en los pacientes tratados con VERZENIO (monarchE, MONARCH 2, MONARCH 3) osciló entre el 2% y el 6% y entre el 2% y el 3%, respectivamente.

En todos los estudios, el tiempo medio hasta el inicio de los aumentos de ALT de grado mayor o igual a 3 osciló entre 57 días y 87 días y el tiempo medio hasta la resolución hasta el grado menor a 3 fue de 13 a 14 días. El tiempo medio hasta el inicio de los aumentos de AST de grado mayor o igual a 3 varió de 71 días y 185 días y el tiempo medio hasta la resolución a Grado <3 varió de 11 días a 15 días.

Vigile las pruebas de función hepática (PFH) antes del comienzo de la terapia con VERZENIO, cada dos semanas durante los primeros dos meses, mensualmente durante los dos meses siguientes, y cuando esté clínicamente indicado. Se recomienda interrumpir la administración, reducir la dosis, suspender la administración o demorar el

Acta No. 04 de 2023 SEMNNMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



comienzo de los ciclos terapéuticos en los pacientes que desarrollen elevación de las transaminasas hepáticas persistente o recurrente Grado 2, o Grados 3 o 4.

#### **Tromboembolismo Venoso**

La aparición de eventos tromboembólicos venosos de cualquier grado en pacientes tratados con VERZENIO (monarchE, MONARCH 2, MONARCH 3) osciló entre el 2% y el 5%. Los eventos tromboembólicos venosos incluyeron trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, trombosis venosa pélvica, trombosis del seno venoso cerebral, trombosis de la vena subclavia y axilar y trombosis de la vena cava inferior. En todo el programa de desarrollo clínico se han reportado muertes a causa de tromboembolia venosa.

Vigile a los pacientes para detectar signos y síntomas de trombosis venosa y embolia pulmonar y tratar según resulte medicamento apropiado. Se recomienda la interrupción de la dosis para pacientes con EBC con un evento tromboembólico venoso de cualquier grado y para pacientes con MBC con un evento tromboembólico venoso de Grado 3 o 4.

#### **Toxicidad Embrio-Fetal**

Con base en los hallazgos de los estudios en animales y el mecanismo de acción, VERZENIO puede ocasionar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. En los estudios de reproducción en animales, la administración de abemaciclib a ratas en gestación durante el periodo de organogénesis ocasionó teratogenicidad y disminución del peso fetal a exposiciones maternas que fueron similares a la exposición clínica en humanos con base en el área bajo la curva (AUC) a la dosis máxima recomendada en humanos.

Informar a las mujeres embarazadas del potencial riesgo para un feto. Informar a las mujeres con potencial reproductivo que utilicen anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con VERZENIO y durante al menos tres semanas después de la última toma.

#### **Uso en Poblaciones Específicas**

##### **Embarazo**

##### **Resumen de Riesgos**

Con base en los hallazgos en animales y en su mecanismo de acción, VERZENIO puede ocasionar daño fetal si se administra a una mujer embarazada .

No existen datos disponibles en humanos sobre el riesgo asociado con el fármaco.

Informar a las mujeres embarazadas sobre el potencial riesgo para el feto. En los estudios de reproducción en animales, la administración de abemaciclib durante la organogénesis fue teratogénica y ocasionó disminución del peso fetal a exposiciones maternas similares a la exposición clínica en humanos con base en el AUC a la dosis máxima recomendada en humanos (ver sección Datos en animales). Informar a las mujeres embarazadas del potencial riesgo para un feto.

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se desconoce el riesgo de fondo de alteraciones congénitas y aborto espontáneo para la población indicada. Sin embargo, el riesgo de fondo en la población general de los EUA de alteraciones congénitas se ubica entre el 2 y 4% y el de aborto espontáneo es de 15 a 20% en los embarazos clínicamente identificados.

#### Datos en Animales

En un estudio de desarrollo embrio-fetal, ratas en gestación recibieron tomas orales de abemaciclib hasta de 15 mg/kg/día durante el periodo de organogénesis. Las dosis mayores o iguales a 4 mg/kg/día ocasionaron disminución de los pesos corporales fetales e incremento en la incidencia de malformaciones y variaciones cardiovasculares y esqueléticas.

Estos hallazgos incluyeron arteria innominada y arco aórtico ausentes, arteria subclavia mal ubicada, esternones no osificados, osificación bipartita del centro torácico y costillas rudimentarias o noduladas. A 4 mg/kg/día en ratas, las exposiciones sistémicas maternas fueron aproximadamente iguales a la exposición en humanos (AUC) a la dosis recomendada.

#### Lactancia

##### Resumen de Riesgos

No existen datos sobre la presencia de abemaciclib en la leche humana, sobre sus efectos sobre el niño amamantado ni sobre la producción de leche. Debido al potencial de eventos adversos graves por VERZENIO en lactantes amamantados, se debe aconsejar a las mujeres en periodo de lactancia que no amamenten durante el tratamiento con Verzenio y durante al menos tres semanas después de la última toma.

#### Mujeres y Hombres con Potencial Reproductivo

##### Pruebas de Embarazo

Con base en los estudios en animales, VERZENIO puede ocasionar daño fetal si se administra a mujeres embarazadas (ver sección Embarazo). Se recomienda hacer pruebas de embarazo en las mujeres con potencial reproductivo antes de dar comienzo al tratamiento con VERZENIO.

##### Anticoncepción

##### Mujeres

VERZENIO puede ocasionar daño fetal si se administra a mujeres embarazadas. Aconsejar a las mujeres con potencial reproductivo que utilicen anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con VERZENIO y durante al menos tres semanas después de la última dosis.

##### Infertilidad

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



#### Hombres

Con base en los hallazgos en animales, VERZENIO puede afectar la fertilidad en los hombres con potencial reproductivo .

#### Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad y efectividad de VERZENIO en pacientes pediátricos.

#### Uso geriátrico

En general, no se observaron diferencias en seguridad o eficacia entre pacientes mayores o iguales de 65 años y pacientes más jóvenes.

De los 2791 pacientes tratados con VERZENIO en monarchE, el 15,4% tenía 65 años o más y el 2,7% tenía 75 años o más.

De los 900 pacientes que recibieron VERZENIO en MONARCH 1, MONARCH 2 y MONARCH 3, 38% eran mayores de 65 años de edad y 10% eran mayores de 75 años de edad. Los eventos adversos más frecuentes (mayores o iguales al 5%) Grado 3 o 4 en los pacientes mayores o iguales a 65 años de edad que recibieron VERZENIO en MONARCH 1, 2 y 3, fueron neutropenia, diarrea, fatiga, náuseas, deshidratación, leucopenia, anemia, infecciones e incremento de ALT.

#### Insuficiencia renal

No se requiere ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (CL cr mayores o iguales a 30-89 mL/min, estimada mediante Cockcroft-Gault [C-G]). Se desconoce la farmacocinética de abemaciclib en pacientes con insuficiencia renal grave (CLcr <30 mL/min, C-G), enfermedad renal en etapa terminal, o en pacientes en diálisis.

#### Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (Child-Pugh A o B). Reducir la frecuencia de administración cuando se administre VERZENIO a pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C).

#### Crisis visceral

No existen datos sobre la eficacia y seguridad de abemaciclib en pacientes con crisis visceral.

#### Nuevas reacciones adversas:

Las siguientes reacciones adversas se comentan con mayor detalle en otras secciones de la información sobre el producto:

- Diarrea
- Neutropenia
- Enfermedad Pulmonar Intersticial/Neumonitis
- Hepatotoxicidad

Acta No. 04 de 2023 SEMNNMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Tromboembolia venosa

#### Experiencia en los estudios clínicos

Debido a que los estudios clínicos se llevan a cabo bajo condiciones ampliamente variables, no es posible comparar de manera directa las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un fármaco con las tasas de los estudios clínicos de otro fármaco y puede ser que no reflejen las tasas observadas en la práctica.

monarchE: VERZENIO en combinación con terapia endocrina como tratamiento adyuvante.

Pacientes adultos con cáncer de mama precoz positivo para HR, HER2 negativo y ganglios positivos con alto riesgo de recurrencia monarchE fue un estudio de 5591 pacientes adultos que recibieron VERZENIO más terapia endocrina o terapia endocrina sola. La elección de la terapia endocrina estándar, como el tamoxifeno o un inhibidor de la aromatasas, con o sin supresión de la función ovárica o supresión de andrógenos según la práctica estándar, fue determinada por el investigador. Los pacientes fueron asignados al azar para recibir 150 mg de VERZENIO por vía oral, dos veces al día, más terapia endocrina o terapia endocrina sola, durante el período de tratamiento del estudio de dos años o hasta que se cumplieran los criterios de interrupción. Una vez finalizado el período de tratamiento del estudio, la terapia endocrina adyuvante estándar debe continuar durante al menos 5 años desde el inicio del estudio, si se considera médicamente apropiado. La terapia endocrina adyuvante estándar debe continuar durante al menos 5 años desde el inicio del estudio, si se considera médicamente apropiado. En el momento del análisis final de supervivencia libre de enfermedad invasiva (IDFS), En el momento del análisis intermedio 1 de supervivencia general (SG), la duración media del tratamiento fue de 24 meses tanto para VERZENIO como para el tratamiento endocrino en el grupo de VERZENIO más terapia endocrina. La mediana de cumplimiento de la dosis fue del 98% para VERZENIO.

Se produjeron reducciones de dosis de VERZENIO debido a una reacción adversa en 44% de los pacientes que recibieron VERZENIO más terapia endocrina. Las reacciones adversas de cualquier grado que condujeron a reducciones de la dosis de Verzenio ocurrieron en mayores o iguales al 5% de los pacientes debido a diarrea (17%), neutropenia (8%) y fatiga (5%).

En el brazo de VERZENIO más terapia endocrina, se notificó la interrupción permanente de VERZENIO debido a un evento adverso en 19% de los pacientes, incluido el 7% de los pacientes que interrumpieron ambos fármacos del estudio. En el grupo de terapia endocrina solamente, el 1,1% de los pacientes interrumpieron permanentemente el fármaco del estudio debido a un evento adverso. Las reacciones adversas más comunes que llevaron a la suspensión de VERZENIO fueron diarrea (5%), fatiga (2%) y neutropenia (0,9%).

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se notificaron muertes durante el tratamiento o durante los 30 días de seguimiento de la interrupción del tratamiento, independientemente de la causalidad, en 21 casos (0,8%) de pacientes tratados con VERZENIO más terapia endocrina versus 19 casos (0,7%) de pacientes tratados con terapia endocrina sola. Las causas de muerte durante el tratamiento y durante el seguimiento de 30 días en pacientes que recibieron VERZENIO más terapia endocrina fueron: enfermedad del estudio (6), muertes relacionadas con COVID-19 (3), insuficiencia cardíaca (n = 2), paro cardíaco (n = 1), infarto de miocardio (n = 1), fibrilación ventricular (n = 1), hemorragia cerebral (n = 1), accidente cerebrovascular (n = 1), neumonitis (n = 1), hipoxia (n = 1), diarrea (n = 1), trombosis de la arteria mesentérica (1) y deterioro general de la salud física (n = 1).

Las reacciones adversas más comunes notificadas (mayores o iguales a 20%) en el grupo de Verzenio más terapia endocrina sola fueron: diarrea, infecciones, neutropenia, fatiga, leucopenia, náuseas y anemia, y dolor de cabeza (tabla 11). Las reacciones adversas de Grado 3 o 4 notificadas con más frecuencia (mayores o iguales al 5%) fueron neutropenia, leucopenia, diarrea y linfopenia. Las anomalías de laboratorio se muestran en la Tabla 12. El perfil de seguridad para hombres tratados con VERZENIO en combinación con terapia endocrina es consistente con el observado en mujeres.

Tabla 11: Reacciones adversas mayores o iguales al 10% de los pacientes que recibieron Verzenio más terapia endocrina y mayor o igual al 2% más altas que la terapia endocrina sola en monarchE

Acta No. 04 de 2023 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



|                                                       | VERZENIO más Terapia Endocrina<br>N=2791 |              |              | Terapia Endocrina Sola<br>N=2800 |              |              |
|-------------------------------------------------------|------------------------------------------|--------------|--------------|----------------------------------|--------------|--------------|
|                                                       | Todos los Grados<br>%                    | Grado 3<br>% | Grado 4<br>% | Todos los Grados<br>%            | Grado 3<br>% | Grado 4<br>% |
| <b>Trastornos Gastrointestinales</b>                  |                                          |              |              |                                  |              |              |
| Diarrea <sup>a</sup>                                  | 84                                       | 8            | 0            | 9                                | <1           | 0            |
| Náusea                                                | 30                                       | <1           | 0            | 9                                | <1           | 0            |
| Vómito                                                | 18                                       | <1           | 0            | 5                                | <1           | 0            |
| Estomatitis <sup>a</sup>                              | 14                                       | <1           | 0            | 5                                | 0            | 0            |
| <b>Infecciones e Infestaciones</b>                    |                                          |              |              |                                  |              |              |
| Infecciones <sup>c,d</sup>                            | 51                                       | 45           | <1           | 39                               | 3            | <1           |
| <b>Trastornos de la Sangre y el Sistema Linfático</b> |                                          |              |              |                                  |              |              |
| Neutropenia <sup>e</sup>                              | 46                                       | 19           | <1           | 6                                | <1           | <1           |
| Anemia <sup>e</sup>                                   | 24                                       | 2            | <1           | 4                                | <1           | <1           |
| Leucopenia <sup>f</sup>                               | 38                                       | 11           | <1           | 7                                | <1           | 0            |
| Linfopenia <sup>h</sup>                               | 14                                       | 5            | <1           | 3                                | <1           | 0            |

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



|                                                                         |    |    |    |    |    |    |
|-------------------------------------------------------------------------|----|----|----|----|----|----|
| Trombocitopenia <sup>1</sup>                                            | 13 | 1  | <1 | 2  | <1 | <1 |
| <b>Trastornos Generales y Condiciones en el Sitio de Administración</b> |    |    |    |    |    |    |
| Fatiga <sup>1</sup>                                                     | 41 | 3  | 0  | 18 | <1 | 0  |
| <b>Trastornos de la Piel y el Tejido Subcutáneo</b>                     |    |    |    |    |    |    |
| Alopecia                                                                | 11 | 0  | 0  | 3  | 0  | 0  |
| Sarpullido <sup>2</sup>                                                 | 11 | <1 | 0  | 5  | 0  | 0  |
| <b>Trastornos del Metabolismo y la Nutrición</b>                        |    |    |    |    |    |    |
| Disminución del apetito                                                 | 12 | <1 | 0  | 2  | <1 | 0  |
| <b>Investigaciones</b>                                                  |    |    |    |    |    |    |
| Incremento Alanina aminotransferasa                                     | 12 | 3  | <1 | 6  | 0  | 0  |
| Incremento Aspartato aminotransferasa                                   | 12 | 2  | <1 | 5  | 0  | 0  |
| <b>Trastornos Respiratorios, Torácicos y del Mediastino</b>             |    |    |    |    |    |    |
| Tos                                                                     | 13 | 0  | 0  | 9  | 0  | 0  |
| Disnea                                                                  | 12 | <1 | <1 | 6  | <1 | 0  |
| <b>Trastornos del Sistema Nervioso</b>                                  |    |    |    |    |    |    |
| Dolor de Cabeza                                                         | 20 | <1 | 0  | 15 | <1 | 0  |
| Mareo                                                                   | 11 | <1 | 0  | 7  | <1 | 0  |

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- <sup>a</sup> Se informó un evento de Grado 5 en el brazo de VERZENIO más terapia endocrina.
- <sup>b</sup> Incluye ulceración de la boca, inflamación de las mucosas, dolor orofaríngeo, estomatitis.
- <sup>c</sup> Se notificaron cuatro eventos de Grado 5 en el brazo de terapia endocrina sola. Se informaron ocho eventos de Grado 5; 3 en el brazo de Verzenio plus endocrino y 5 en el brazo de terapia endocrina sola.
- <sup>d</sup> Incluye todos los términos preferidos informados que forman parte de la clase de órganos del sistema Infecciones e infestaciones. Las infecciones más comunes (> 5%) incluyen infección del tracto respiratorio superior, infección del tracto urinario y nasofaringitis.
- <sup>e</sup> Incluye neutropenia, disminución del recuento de neutrófilos.
- <sup>f</sup> Incluye leucopenia, disminución del recuento de glóbulos blancos.
- <sup>g</sup> Incluye anemia, disminución del hematocrito, disminución de la hemoglobina, disminución del recuento de glóbulos rojos.
- <sup>h</sup> Incluye linfopenia, disminución del recuento de linfocitos.
- <sup>i</sup> Incluye disminución del recuento de plaquetas, trombocitopenia.
- <sup>j</sup> Incluye astenia, fatiga.
- <sup>k</sup> Incluye erupción exfoliativa, erupción mucocutánea, erupción, erupción eritematosa, erupción folicular, erupción generalizada, erupción macular, erupción maculopapular, erupción maculovesicular, erupción morbiliforme, erupción papular, erupción papuloescamosa, erupción prurítica, erupción vesicular, erupción vulvovaginal.

Las reacciones adversas adicionales en monarchE notificadas en pacientes tratados con VERZENIO incluyen:

- Prurito-9%
- Dispepsia-8%
- Trastorno ungueal: 6% (incluye trastorno del lecho ungueal, inflamación del lecho ungueal, decoloración de las uñas, trastorno ungueal, distrofia ungueal, pigmentación ungueal, surcos ungueales, toxicidad ungueal, onicalgia, onicoclasia, onicólisis, onicomadesis)
- Aumento de lagrimeo-6%
- Disgeusia-5%
- Enfermedad pulmonar intersticial (EPI) / neumonitis: 3% (incluye neumonitis, neumonitis por radiación, enfermedad pulmonar intersticial, fibrosis pulmonar, neumonía organizada, fibrosis por radiación: pulmón, opacidad pulmonar, sarcoidosis)
- Eventos tromboembólicos venosos (TEV) - 3% (incluye trombosis en el sitio del catéter, trombosis venosa cerebral, trombosis venosa profunda, trombosis relacionada con el dispositivo, embolia, trombosis de la vena hepática, oclusión de la vena yugular, trombosis de la vena yugular, trombosis de la vena ovárica, trombosis de la vena porta, embolia pulmonar, trombosis de la vena subclavia, trombosis venosa del miembro).

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Tabla 12: Anormalidades de laboratorio mayores o iguales al 10% de los pacientes que recibieron Verzenio más terapia endocrina y mayor o igual al 2% más altas que la terapia endocrina sola en monarchE

|                                        | <b>VERZENIO más<br/>Terapia Endocrina</b>  |                               |                               | <b>Terapia Endocrina Sola</b>              |                               |                               |
|----------------------------------------|--------------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|--------------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
|                                        | <b>N=2791</b>                              |                               |                               | <b>N=2800</b>                              |                               |                               |
| <b>Alteración de<br/>Laboratorio</b>   | <b>Todos<br/>los<br/>Grados<br/><br/>%</b> | <b>Grado<br/>3<br/><br/>%</b> | <b>Grado<br/>4<br/><br/>%</b> | <b>Todos<br/>los<br/>Grados<br/><br/>%</b> | <b>Grado<br/>3<br/><br/>%</b> | <b>Grado<br/>4<br/><br/>%</b> |
| Incremento de creatinina               | 99                                         | <1                            | 0                             | 91                                         | <1                            | 0                             |
| Descenso en el recuento de leucocitos  | 89                                         | 19                            | <1                            | 28                                         | 1                             | 0                             |
| Anemia                                 | 68                                         | <1                            | 0                             | 17                                         | <1                            | 0                             |
| Descenso en el recuento de neutrófilos | 84                                         | 18                            | <1                            | 23                                         | 12                            | <1                            |
| Descenso en el recuento de linfocitos  | 59                                         | 13                            | <1                            | 24                                         | 2                             | <1                            |
| Descenso en el                         | 37                                         | <1                            | <1                            | 10                                         | <1                            | <1                            |

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



|                                             |    |   |    |    |    |    |
|---------------------------------------------|----|---|----|----|----|----|
| recuento de plaquetas                       |    |   |    |    |    |    |
| Incremento de aminotransferasa de alanina   | 37 | 3 | <1 | 24 | 1  | 0  |
| Incremento de aminotransferasa de aspartato | 31 | 2 | <1 | 18 | <1 | 0  |
| Hipocalcemia                                | 11 | 1 | <1 | 4  | <1 | <1 |

MONARCH 3 Terapia inicial con VERZENIO en Combinación con un Inhibidor de Aromatasa (Anastrozol o Letrozol)

Mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama HR+, HER2-, locorregionalmente recurrente o metastásico, sin terapia sistémica previa en esta fase de la enfermedad

MONARCH 3 fue un estudio de 488 mujeres que recibieron VERZENIO más un inhibidor de aromatasa o placebo más un inhibidor de aromatasa. Las pacientes fueron asignadas aleatoriamente a recibir 150 mg de VERZENIO o placebo por vía oral dos veces al día, más anastrozol o letrozol una vez al día a criterio del médico. La mediana de la duración del tratamiento fue de 15,1 meses en el brazo de VERZENIO y de 13,9 meses en el brazo de placebo. La mediana de apego a la dosis fue del 98% en el brazo de VERZENIO y del 99% en el brazo de placebo.

Ocurrieron reducciones de la dosis debido a una reacción adversa en el 43% de los pacientes que recibieron VERZENIO más anastrozol o letrozol. Las reacciones adversas que ocasionaron reducciones de la dosis en mayores o iguales al 5% de las pacientes fueron diarrea y neutropenia. Ocurrieron reducciones de la dosis de VERZENIO a causa de

diarrea de cualquier grado en el 13% de las pacientes que recibieron VERZENIO más un inhibidor de aromatasa en comparación con el 2% de las pacientes que recibieron placebo más un inhibidor de aromatasa. Ocurrieron reducciones de la dosis de VERZENIO a causa de neutropenia de cualquier grado en el 11% de las pacientes que recibieron VERZENIO más un inhibidor de aromatasa en comparación con el 0,6% de los pacientes que recibieron placebo más un inhibidor de aromatasa.

Se reportó la discontinuación permanente del tratamiento a causa de un evento adverso en el 13% de las pacientes que recibieron VERZENIO más un inhibidor de aromatasa y en el 3% de las pacientes que recibieron placebo más un inhibidor de aromatasa. Las reacciones adversas que ocasionaron la discontinuación permanente en las pacientes que recibieron VERZENIO más un inhibidor de aromatasa fueron diarrea (2%), incremento

Acta No. 04 de 2023 SEMNNMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



de ALT (2%), infección (1%), eventos tromboembólicos venosos (1%), neutropenia (0,9%), insuficiencia renal (0,9%), incremento de AST (0,6%), disnea (0,6%), fibrosis pulmonar (0,6%) y anemia, exantema, pérdida de peso y trombocitopenia (cada uno 0,3%).

Se reportaron muertes durante el tratamiento o durante el seguimiento de 30 días, independientemente de la causalidad, en 11 casos (3%) en los pacientes tratados con VERZENIO más un inhibidor de aromatasa versus 3 casos (2%) en los pacientes tratados con placebo más un inhibidor de aromatasa. Las causas de muerte en los pacientes que recibieron VERZENIO más un inhibidor de aromatasa incluyeron: 3 (0,9%) muertes de pacientes a causa de la enfermedad subyacente, 3 (0,9%) debido a infección pulmonar, 3 (0,9%) por evento de VTE, 1 (0,3%) a causa de neumonitis y 1 (0,3%) debido a infarto cerebral.

Las reacciones adversas más frecuentemente reportadas (mayores o iguales al 20%) en el brazo de VERZENIO y mayores o iguales al 2% más que el brazo de placebo fueron diarrea, neutropenia, fatiga, infecciones, náusea, dolor abdominal, anemia, vómito, alopecia, pérdida del apetito y leucopenia (Tabla 13). Las reacciones adversas Grado 3 o 4 reportadas con mayor frecuencia (mayores o iguales al 5%) fueron neutropenia, diarrea, leucopenia, incremento de ALT y anemia. La incidencia de diarrea fue mayor durante el primer mes de administración de VERZENIO. La mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición del primer evento de diarrea fue de 8 días, y la mediana de duración de la diarrea Grado 2 y Grado 3 fue de 11 días y 8 días, respectivamente. La mayoría de los eventos de diarrea se recuperaron o se resolvieron (88%) con tratamiento de apoyo y/o reducciones de la dosis.

19% de los pacientes con diarrea tuvieron que omitir una toma y 13% requirieron reducción de la dosis. La mediana del tiempo transcurrido hasta la primera reducción de la dosis a causa de diarrea fue de 38 días. Las alteraciones de laboratorio se muestran en la Tabla 14.

Tabla 13: Reacciones adversas mayores o iguales al 10% de los pacientes que recibieron Verzenio más Anastrozol o Letrozol y mayor o igual al 2% más altos que con placebo más Anastrozol o Letrozol en monarchE

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



|                                                                         | VERZENIO más Anastrozol o<br>Letrozol<br><br>N=327 |                  |                  | Placebo más Anastrozol o Letrozol<br><br>N=161 |                  |                  |
|-------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|------------------|------------------|------------------------------------------------|------------------|------------------|
|                                                                         | Todos los<br>Grados<br><br>%                       | Grado 3<br><br>% | Grado 4<br><br>% | Todos los<br>Grados<br><br>%                   | Grado 3<br><br>% | Grado 4<br><br>% |
| <b>Trastornos Gastrointestinales</b>                                    |                                                    |                  |                  |                                                |                  |                  |
| Diarrea                                                                 | 81                                                 | 9                | 0                | 30                                             | 1                | 0                |
| Náusea                                                                  | 39                                                 | <1               | 0                | 20                                             | 1                | 0                |
| Dolor abdominal                                                         | 29                                                 | 1                | 0                | 12                                             | 1                | 0                |
| Vómito                                                                  | 28                                                 | 1                | 0                | 12                                             | 2                | 0                |
| Constipación                                                            | 16                                                 | <1               | 0                | 12                                             | 0                | 0                |
| <b>Infecciones e Infestaciones</b>                                      |                                                    |                  |                  |                                                |                  |                  |
| Infecciones <sup>a</sup>                                                | 39                                                 | 4                | <1               | 29                                             | 2                | <1               |
| <b>Trastornos de la Sangre y el Sistema Linfático</b>                   |                                                    |                  |                  |                                                |                  |                  |
| Neutropenia                                                             | 41                                                 | 20               | 2                | 2                                              | <1               | <1               |
| Anemia                                                                  | 28                                                 | 6                | 0                | 5                                              | 1                | 0                |
| Leucopenia                                                              | 21                                                 | 7                | <1               | 2                                              | 0                | <1               |
| Trombocitopenia                                                         | 10                                                 | 2                | <1               | 2                                              | <1               | 0                |
| <b>Trastornos Generales y Condiciones en el Sitio de Administración</b> |                                                    |                  |                  |                                                |                  |                  |

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



|                                                             |    |    |    |    |    |   |
|-------------------------------------------------------------|----|----|----|----|----|---|
| Fatiga                                                      | 40 | 2  | 0  | 32 | 0  | 0 |
| Enfermedad tipo influenza                                   | 10 | 0  | 0  | 8  | 0  | 0 |
| <b>Trastornos de la Piel y el Tejido Subcutáneo</b>         |    |    |    |    |    |   |
| Alopecia                                                    | 27 | 0  | 0  | 11 | 0  | 0 |
| Exantema                                                    | 14 | <1 | 0  | 5  | 0  | 0 |
| Prurito                                                     | 13 | 0  | 0  | 9  | 0  | 0 |
| <b>Trastornos del Metabolismo y la Nutrición</b>            |    |    |    |    |    |   |
| Disminución del apetito                                     | 24 | 1  | 0  | 9  | <1 | 0 |
| <b>Análisis</b>                                             |    |    |    |    |    |   |
| Incremento de creatinina en sangre                          | 19 | 2  | 0  | 4  | 0  | 0 |
| Incremento de aminotransferasa de alanina                   | 16 | 6  | <1 | 7  | 2  | 0 |
| Incremento en aminotransferasa de aspartato                 | 15 | 3  | 0  | 7  | 1  | 0 |
| Disminución en el peso                                      | 10 | <1 | 0  | 3  | <1 | 0 |
| <b>Trastornos Respiratorios, Torácicos y del Mediastino</b> |    |    |    |    |    |   |
| Tos                                                         | 13 | 0  | 0  | 9  | 0  | 0 |
| Disnea                                                      | 12 | <1 | <1 | 6  | <1 | 0 |
| <b>Trastornos del Sistema Nervioso</b>                      |    |    |    |    |    |   |
| Mareo                                                       | 11 | <1 | 0  | 9  | 0  | 0 |

a Incluye todos los términos preferidos reportados que forman parte de la clase de sistema de órganos de Infecciones e Infestaciones. Las infecciones (>1%) más frecuentes incluyeron infección de vías respiratorias altas, infección pulmonar y faringitis.

Otras reacciones adversas adicionales en MONARCH 3 incluyen eventos tromboembólicos venosos (trombosis venosa profunda, embolia pulmonar y trombosis

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



venosa pélvica), los cuales se reportaron en el 5% de los pacientes tratados con VERZENIO más anastrozol o letrozol en comparación con el 0,6% de los pacientes tratados con anastrozol o letrozol más placebo.

Tabla 14: Alteraciones de Laboratorio mayores o iguales al 10% de los pacientes que recibieron Verzenio más Anastrozol o Letrozol y mayor o igual al 2% más altos que con placebo más Anastrozol o Letrozol en MONARCH 3

|                                             | <b>VERZENIO más Anastrozol o<br/>Letrozol</b> |                      |                      | <b>Placebo más Anastrozol o Letrozol</b> |                      |                      |
|---------------------------------------------|-----------------------------------------------|----------------------|----------------------|------------------------------------------|----------------------|----------------------|
|                                             | <b>N=327</b>                                  |                      |                      | <b>N=161</b>                             |                      |                      |
| <b>Alteración de<br/>Laboratorio</b>        | <b>Todos los<br/>Grados<br/>%</b>             | <b>Grado 3<br/>%</b> | <b>Grado 4<br/>%</b> | <b>Todos los<br/>Grados<br/>%</b>        | <b>Grado 3<br/>%</b> | <b>Grado 4<br/>%</b> |
| Incremento de creatinina                    | 98                                            | 2                    | 0                    | 84                                       | 0                    | 0                    |
| Descenso en el recuento de leucocitos       | 82                                            | 13                   | 0                    | 27                                       | <1                   | 0                    |
| Anemia                                      | 82                                            | 2                    | 0                    | 28                                       | 0                    | 0                    |
| Descenso en el recuento de neutrófilos      | 80                                            | 19                   | 3                    | 21                                       | 3                    | 0                    |
| Descenso en el recuento de linfocitos       | 53                                            | 7                    | <1                   | 26                                       | 2                    | 0                    |
| Descenso en el recuento de plaquetas        | 36                                            | 1                    | <1                   | 12                                       | <1                   | 0                    |
| Incremento de aminotransferasa de alanina   | 48                                            | 6                    | <1                   | 25                                       | 2                    | 0                    |
| Incremento de aminotransferasa de aspartato | 37                                            | 4                    | 0                    | 23                                       | <1                   | 0                    |

Incremento de la Creatinina

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se ha demostrado que abemaciclib incrementa la creatinina sérica debido a la inhibición de los transportadores de secreción tubular renal, sin afectar la función glomerular. En los estudios clínicos, los incrementos en la creatinina sérica (media de incremento, 0,2-0,3 mg/dL) ocurrieron dentro del primer ciclo de administración de VERZENIO de 28 días, se mantuvieron elevados aunque estables a lo largo del periodo de tratamiento, y fueron reversibles con la discontinuación del tratamiento. Podrían considerarse marcadores alternativos tales como BUN, cistatina C o GFR calculada, los cuales no se basan en la creatinina, con el fin de determinar si se deteriora la función renal.

#### **MONARCH 2: VERZENIO en Combinación con Fulvestrant**

Mujeres con cáncer de mama avanzado o metastásico HR+, HER2- con progresión de la enfermedad durante o después de terapia endocrina previa adyuvante o metastásica

Se evaluó la seguridad de VERZENIO (150 mg dos veces al día) más fulvestrant (500 mg) versus placebo más fulvestrant en MONARCH 2. Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a VERZENIO en 441 pacientes con cáncer de mama avanzado HR+, HER2- los cuales recibieron al menos una toma de VERZENIO más fulvestrant en MONARCH 2.

La mediana de duración del tratamiento fue de 12 meses en los pacientes que recibieron VERZENIO más fulvestrant y de 8 meses en los pacientes que recibieron placebo más fulvestrant. Ocurrieron reducciones de la dosis debido a una reacción adversa en el 43% de los pacientes que recibieron VERZENIO más fulvestrant. Las reacciones adversas que dieron lugar a las reducciones de las dosis en mayores o iguales al 5% de los pacientes fueron diarrea y neutropenia. Ocurrieron reducciones de la dosis de VERZENIO a causa de diarrea de cualquier grado en el 19% de los pacientes que recibieron VERZENIO más fulvestrant en comparación con el 0,4% de los pacientes que recibieron placebo y fulvestrant. Ocurrieron reducciones de la dosis de VERZENIO a causa de neutropenia de cualquier grado en el 10% de los pacientes que recibieron VERZENIO más fulvestrant en comparación con ningún paciente con placebo más fulvestrant.

Se reportó la discontinuación permanente del tratamiento a causa de un evento adverso en el 9% de los pacientes que recibieron VERZENIO más fulvestrant y en el 3% de los pacientes que recibieron placebo más fulvestrant. Las reacciones adversas que dieron lugar a la discontinuación permanente en los pacientes que recibieron VERZENIO más fulvestrant fueron infección (2%), diarrea (1%), hepatotoxicidad (1%), fatiga (0,7%), náusea (0,2%), dolor abdominal (0,2%), falla renal aguda (0,2%) e infarto cerebral (0,2%).

Se reportaron muertes durante el tratamiento o el seguimiento de 30 días, independientemente de la causalidad, en 18 casos (4%) de pacientes tratados con VERZENIO más fulvestrant versus 10 casos (5%) de pacientes tratados con placebo más fulvestrant. Las causas de muerte en los pacientes que recibieron VERZENIO más fulvestrant incluyeron: 7 (2%) muertes de los pacientes a causa de la enfermedad

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



subyacente, 4 (0,9%) debido a sepsis, 2 (0,5%) por neumonitis, 2 (0,5%) a causa de hepatotoxicidad y 1 (0,2%) por infarto cerebral.

Las reacciones adversas más frecuentemente reportadas (mayores o iguales a 20%) en el brazo de VERZENIO fueron diarrea, fatiga, neutropenia, náusea, infecciones, dolor abdominal, anemia, leucopenia, pérdida del apetito, vómito y cefalea (Tabla 15). Las reacciones adversas Grado 3 o 4 reportadas más frecuentemente (mayores o iguales a 5%) fueron neutropenia, diarrea, leucopenia, anemia e infecciones.

Tabla 15: Reacciones adversas mayores o iguales al 10% de los pacientes que recibieron Verzenio más Fulvestrant y mayor o igual al 2% más altos que con placebo más Fulvestrant en MONARCH 2

|                                                                         | VERZENIO más Fulvestrant<br>N=441 |           |           | Placebo más Fulvestrant<br>N=223 |           |           |
|-------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|-----------|-----------|----------------------------------|-----------|-----------|
|                                                                         | Todos los Grados %                | Grado 3 % | Grado 4 % | Todos los Grados %               | Grado 3 % | Grado 4 % |
| <b>Trastornos Gastrointestinales</b>                                    |                                   |           |           |                                  |           |           |
| Diarrea                                                                 | 86                                | 13        | 0         | 25                               | <1        | 0         |
| Náusea                                                                  | 45                                | 3         | 0         | 23                               | 1         | 0         |
| Dolor abdominal <sup>a</sup>                                            | 35                                | 2         | 0         | 16                               | 1         | 0         |
| Vómito                                                                  | 26                                | <1        | 0         | 10                               | 2         | 0         |
| Estomatitis                                                             | 15                                | <1        | 0         | 10                               | 0         | 0         |
| <b>Infecciones e Infestaciones</b>                                      |                                   |           |           |                                  |           |           |
| Infecciones <sup>b</sup>                                                | 43                                | 5         | <1        | 25                               | 3         | <1        |
| <b>Trastornos de la Sangre y el Sistema Linfático</b>                   |                                   |           |           |                                  |           |           |
| Neutropenia <sup>c</sup>                                                | 46                                | 24        | 3         | 4                                | 1         | <1        |
| Anemia <sup>d</sup>                                                     | 29                                | 7         | <1        | 4                                | 1         | 0         |
| Leucopenia <sup>e</sup>                                                 | 28                                | 9         | <1        | 2                                | 0         | 0         |
| Trombocitopenia <sup>f</sup>                                            | 16                                | 2         | 1         | 3                                | 0         | <1        |
| <b>Trastornos Generales y Condiciones en el Sitio de Administración</b> |                                   |           |           |                                  |           |           |

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



|                                                             |    |    |    |    |    |   |
|-------------------------------------------------------------|----|----|----|----|----|---|
| Fatiga <sup>a</sup>                                         | 46 | 3  | 0  | 32 | <1 | 0 |
| Edema periférico                                            | 12 | 0  | 0  | 7  | 0  | 0 |
| Pirexia                                                     | 11 | <1 | <1 | 6  | <1 | 0 |
| <b>Trastornos del Metabolismo y la Nutrición</b>            |    |    |    |    |    |   |
| Pérdida del apetito                                         | 27 | 1  | 0  | 12 | <1 | 0 |
| <b>Trastornos Respiratorios, Torácicos y del Mediastino</b> |    |    |    |    |    |   |
| Tos                                                         | 13 | 0  | 0  | 11 | 0  | 0 |
| <b>Trastornos de la Piel y el Tejido Subcutáneo</b>         |    |    |    |    |    |   |
| Alopecia                                                    | 16 | 0  | 0  | 2  | 0  | 0 |
| Prurito                                                     | 13 | 0  | 0  | 6  | 0  | 0 |
| Exantema                                                    | 11 | 1  | 0  | 4  | 0  | 0 |
| <b>Trastornos del Sistema Nervioso</b>                      |    |    |    |    |    |   |
| Cefalea                                                     | 20 | 1  | 0  | 15 | <1 | 0 |
| Disgeusia                                                   | 18 | 0  | 0  | 3  | 0  | 0 |
| Mareo                                                       | 12 | 1  | 0  | 6  | 0  | 0 |
| <b>Análisis</b>                                             |    |    |    |    |    |   |
| Incremento aminotransferasa de alanina                      | 13 | 4  | <1 | 5  | 2  | 0 |
| Incremento aminotransferasa de aspartato                    | 12 | 2  | 0  | 7  | 3  | 0 |
| Incremento creatinina                                       | 12 | <1 | 0  | <1 | 0  | 0 |
| Pérdida de peso                                             | 10 | <1 | 0  | 2  | <1 | 0 |

<sup>a</sup> Incluye dolor abdominal, dolor abdominal superior, dolor abdominal inferior, malestar abdominal, sensibilidad abdominal.

<sup>b</sup> Incluye infección de vías respiratorias altas, infección de vías urinarias, infección pulmonar, faringitis, conjuntivitis, sinusitis, infección vaginal, sepsis.

<sup>c</sup> Incluye neutropenia, descenso en el recuento de neutrófilos.

<sup>d</sup> Incluye anemia, descenso de hematocrito, descenso de hemoglobina, descenso del recuento de eritrocitos.

<sup>e</sup> Incluye leucopenia, descenso del recuento de leucocitos.

<sup>f</sup> Incluye descenso del recuento de plaquetas, trombocitopenia.

<sup>g</sup> Incluye astenia, fatiga.

Otras reacciones adversas adicionales en MONARCH 2 incluyeron eventos tromboembólicos venosos (trombosis venosa profunda (TVP), embolia pulmonar, trombosis del seno venoso cerebral, trombosis de la vena subclavia, trombosis de la vena axilar y TVP de la vena cava inferior), los cuales se reportaron en el 5% de los pacientes tratados con VERZENIO más fulvestrant en comparación con el 0,9% de los pacientes tratados con fulvestrant más placebo.

Tabla 16: Alteraciones de laboratorio mayores o iguales al 10% de los pacientes que recibieron Verzenio más Fulvestrant y mayor o igual al 2% más altos que con placebo más Fulvestrant en MONARCH 2

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



|                                                | VERZENIO más Fulvestrant<br>N=441 |              |              | Placebo más Fulvestrant<br>N=223 |              |              |
|------------------------------------------------|-----------------------------------|--------------|--------------|----------------------------------|--------------|--------------|
|                                                | Todos los<br>grados<br>%          | Grado 3<br>% | Grado 4<br>% | Todos los<br>grados<br>%         | Grado 3<br>% | Grado 4<br>% |
| Incremento de creatinina                       | 98                                | 1            | 0            | 74                               | 0            | 0            |
| Descenso en leucocitos                         | 90                                | 23           | <1           | 33                               | <1           | 0            |
| Descenso en el recuento de neutrófilos         | 87                                | 29           | 4            | 30                               | 4            | <1           |
| Anemia                                         | 84                                | 3            | 0            | 33                               | <1           | 0            |
| Descenso en el recuento de linfocitos          | 63                                | 12           | <1           | 32                               | 2            | 0            |
| Descenso en el recuento de plaquetas           | 53                                | <1           | 1            | 15                               | 0            | 0            |
| Incremento de la aminotransferasa de alanina   | 41                                | 4            | <1           | 32                               | 1            | 0            |
| Incremento de la aminotransferasa de aspartato | 37                                | 4            | 0            | 25                               | 4            | <1           |

#### Incremento de la creatinina

Se ha demostrado que abemaciclib incrementa la creatinina sérica debido a la inhibición de los transportadores de secreción tubular renal, sin afectar la función glomerular (ver sección Propiedades Farmacológicas). En los estudios clínicos, los incrementos en la creatinina sérica (media de incremento, 0,2-0,3 mg/dL) ocurrieron dentro del primer ciclo de administración de VERZENIO de 28 días, se mantuvieron elevados aunque estables a lo largo del periodo de tratamiento, y fueron reversibles con la discontinuación del tratamiento. Podrían considerarse marcadores alternativos tales como BUN, cistatina C o GFR calculada, los cuales no se basan en la creatinina, con el fin de determinar si se deteriora la función renal.

MONARCH 1: VERZENIO administrado como monoterapia en cáncer de mama metastásico

Pacientes con cáncer de mama HR+, HER2- que recibieron terapia endocrina previa y 1-2 regímenes de quimioterapia en el ámbito metastásico

Los datos sobre seguridad presentados a continuación se basan en el estudio MONARCH 1 de un solo brazo, abierto y multicéntrico en 132 mujeres con cáncer de mama metastásico HR+, HER2- y susceptible de medirse. Las pacientes recibieron 200 mg de

Acta No. 04 de 2023 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



VERZENIO por vía oral dos veces al día hasta el desarrollo de enfermedad progresiva o toxicidad no manejable. La mediana de duración del tratamiento fue de 4,5 meses.

Diez pacientes (8%) discontinuaron el tratamiento en estudio por reacciones adversas a causa de (1 paciente cada uno) de dolor abdominal, trombosis arterial, incremento de la aminotransferasa de aspartato (AST), incremento de la creatinina sérica, enfermedad renal crónica, diarrea, QT prolongado en el ECG, fatiga, fractura de cadera y linfopenia. 49% de los pacientes redujeron la dosis debido a una reacción adversa. Las reacciones adversas que con mayor frecuencia dieron lugar a reducciones de la dosis fueron diarrea (20%), neutropenia (11%) y fatiga (9%).

Las muertes debidas a reacciones adversas durante el tratamiento o durante el seguimiento de 30 días se notificaron en 2% de los pacientes. La causa de muerte en dichos pacientes se debió a una infección (2 pacientes) o neumonitis (1 paciente). Las reacciones adversas más frecuentemente reportadas (mayores o iguales al 20%) fueron diarrea, fatiga, náusea, pérdida del apetito, dolor abdominal, neutropenia, vómito, infecciones, anemia, cefalea y trombocitopenia (Tabla 17). Se observó neutropenia grave (Grado 3 y 4) en pacientes que recibieron VERZENIO (ver sección Posología y Modo de Administración). Las alteraciones de laboratorio se muestran en la Tabla 18.

Tabla 17: Reacciones Adversas (mayores o iguales al 10% de los Pacientes) en MONARCH 1

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



|                                                                         | VERZENIO<br>N=132     |              |              |
|-------------------------------------------------------------------------|-----------------------|--------------|--------------|
|                                                                         | Todos los Grados<br>% | Grado 3<br>% | Grado 4<br>% |
| <b>Trastornos Gastrointestinales</b>                                    |                       |              |              |
| Diarrea                                                                 | 90                    | 20           | 0            |
| Nausea                                                                  | 64                    | 5            | 0            |
| Dolor abdominal                                                         | 39                    | 2            | 0            |
| Vómito                                                                  | 35                    | 2            | 0            |
| Constipación                                                            | 17                    | <1           | 0            |
| Boca seca                                                               | 14                    | 0            | 0            |
| Estomatitis                                                             | 14                    | 0            | 0            |
| <b>Infecciones e Infestaciones</b>                                      |                       |              |              |
| Infecciones                                                             | 31                    | 5            | 2            |
| <b>Trastornos Generales y Condiciones en el Sitio de Administración</b> |                       |              |              |
| Fatiga <sup>a</sup>                                                     | 65                    | 13           | 0            |
| Pirexia                                                                 | 11                    | 0            | 0            |
| <b>Trastornos de la Sangre y el Sistema Linfático</b>                   |                       |              |              |
| Neutropenia <sup>b</sup>                                                | 37                    | 19           | 5            |
| Anemia <sup>c</sup>                                                     | 25                    | 5            | 0            |
| Trombocitopenia <sup>d</sup>                                            | 20                    | 4            | 0            |
| Leucopenia <sup>e</sup>                                                 | 17                    | 5            | <1           |
| <b>Trastornos del Metabolismo y la Nutrición</b>                        |                       |              |              |
| Disminución del apetito                                                 | 45                    | 3            | 0            |
| Deshidratación                                                          | 10                    | 2            | 0            |
| <b>Trastornos Respiratorios, Torácicos y del Mediastino</b>             |                       |              |              |
| Tos                                                                     | 19                    | 0            | 0            |
| <b>Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo</b>            |                       |              |              |
| Artralgia                                                               | 15                    | 0            | 0            |
| <b>Trastornos del Sistema Nervioso</b>                                  |                       |              |              |
| Cefalea                                                                 | 20                    | 0            | 0            |
| Disgeusia                                                               | 12                    | 0            | 0            |
| Mareo                                                                   | 11                    | 0            | 0            |
| <b>Trastornos de la Piel y el Tejido Subcutáneo</b>                     |                       |              |              |
| Alopecia                                                                | 12                    | 0            | 0            |
| <b>Análisis</b>                                                         |                       |              |              |
| Incremento de creatinina                                                | 13                    | <1           | 0            |
| Pérdida de peso                                                         | 14                    | 0            | 0            |

<sup>a</sup> Incluye astenia, fatiga.

<sup>b</sup> Incluye neutropenia, descenso en el recuento de neutrófilos.

<sup>c</sup> Incluye anemia, descenso del hematocrito, descenso de hemoglobina, descenso del recuento de eritrocitos.

<sup>d</sup> Incluye descenso en el recuento de plaquetas, trombocitopenia.

<sup>e</sup> Incluye leucopenia, descenso en el recuento de leucocitos.

Tabla 18: Alteraciones de Laboratorio en pacientes que recibieron VERZENIO en MONARCH 1.

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



|                                      | VERZENIO<br>N=132     |              |              |
|--------------------------------------|-----------------------|--------------|--------------|
|                                      | Todos los Grados<br>% | Grado 3<br>% | Grado 4<br>% |
| Incremento de creatinina             | 98                    | <1           | 0            |
| Descenso de leucocitos               | 91                    | 28           | 0            |
| Descenso del recuento de neutrófilos | 88                    | 22           | 5            |
| Anemia                               | 68                    | 0            | 0            |
| Descenso del recuento de linfocitos  | 42                    | 13           | <1           |
| Descenso del recuento de plaquetas   | 41                    | 2            | 0            |
| Incremento de ALT                    | 31                    | 3            | 0            |
| Incremento de AST                    | 30                    | 4            | 0            |

#### Incremento de la creatinina

Se ha demostrado que abemaciclib incrementa la creatinina sérica debido a la inhibición de los transportadores de secreción tubular renal, sin afectar la función glomerular (ver sección Propiedades Farmacológicas). En los estudios clínicos, los incrementos en la creatinina sérica (media de incremento, 0,2-0,3 mg/dL) ocurrieron dentro del primer ciclo de administración de VERZENIO de 28 días, se mantuvieron elevados, aunque estables a lo largo del periodo de tratamiento, y fueron reversibles con la discontinuación del tratamiento. Podrían considerarse marcadores alternativos tales como BUN, cistatina C o GFR calculada, los cuales no se basan en la creatinina, con el fin de determinar si se deteriora la función renal.

#### Experiencia post-comercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el periodo de post-comercialización de VERZENIO. Como estas reacciones se notifican voluntariamente de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de forma confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición del fármaco.

Trastornos Respiratorios: Enfermedad pulmonar intersticial (ILD)/Neumonitis.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado en respuesta a los requerimientos emitidos en el Auto No. 2022002605 emitido mediante Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB, Numeral 3.4.2.5. SEMNNIMB para Abemaciclib 50 mg tableta recubierta en la indicación Cáncer de mama temprano, en la que justifica el uso del desenlace subrogado sobrevida libre invasión (IDFS) en el contexto de que la indicación es para la patología que tiene un largo periodo de progresión y que en conjunto con el desenlace de enfermedad libre de recaída a distancia (DRFS)

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



estiman una correlación con la sobrevida global. Adicionalmente, presenta resultados parciales de un análisis del 8 de julio de 2020 en el cual se observa una tendencia favorable para los desenlaces IDFS (HR: 0.7013; IC=95% 0.583,0871; p=0,0009) y DRFS (HR: 0.7687; IC=95% 0.551, 0.858; p=0,0009), Explica que los datos a la fecha para sobrevida global son inmaduros, resultados de OS a 1 de abril de 2021 tienen HR de 1.091 y resultados simulados a julio (HR: 0.96) y diciembre de 2022 (HR: 0.93) y diciembre de 2023 (HR: 0.89) muestran tendencias muy discretas en mejoría de sobrevida global. Así mismo, plantea que los eventos adversos encontrados tienen un perfil favorable y son fácilmente manejados. Además, el perfil de beneficios para paciente  $\geq 65$  años y otros grupos raciales no pueden ser establecidos debido a pequeños números de eventos que se presentó en estos subgrupos. La Sala considera que los desenlaces subrogados IDFS y DRFS no muestran una tendencia significativa o importante que permitan vislumbrar un posible efecto favorable sobre la sobrevida global y el hacer el análisis de balance beneficio riesgo con los eventos adversos y calidad de vida, no es posible recomendar la aprobación de la indicación solicitada. Es prudente obtener resultados a más largo plazo que permitan dilucidar un resultado final en sobrevida global y calidad de vida.

### 3.6. RENOVACIONES DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

#### 3.6.1. ERITROMAX® 2000 U.I. / 0.5 ML

Expediente : 19960162  
Radicado : 20221121444  
Fecha : 21/06/2022  
Interesado : Blau Farmacéutica S.A.

Composición: Cada ampolla contiene 2000 UI de Eritropoyetina Humana Recombinante (Epoetin Alfa)

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Anemia asociada a insuficiencia renal crónica.

- Anemia debida a zidovudina en pacientes con VIH
- Anemia debida a quimioterapia en pacientes con cáncer
- Reducción de transfusión alogénica

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



**Contraindicaciones:**

- Hipertensión no controlada.
- Aplasia de células rojas asociadas a eritropoyetina o sus análogos.
- Hipersensibilidad a la eritropoyetina.

**Precauciones y advertencias:**

**Advertencias:**

Si es observado el desarrollo de hipertensión se debe excluir la sobrecarga de fluidos y se debe prescribir drogas antihipertensivas, de preferencia vasodilatadores periféricos. Si ocurrieran encefalopatías debido a la hipertensión aguda (con o sin convulsiones), debe ser realizado un tratamiento antihipertensivo agresivo y el tratamiento con Eritromax® deberá ser interrumpido; luego de controlada la hipertensión, y si fuera recomendada la continuación del tratamiento con eritropoyetina, su administración deberá ser reestablecida con bajas dosis (15-20 UI/kg, tres veces a la semana) y bajo control médico y monitoreo riguroso de la hemoglobina y de la presión sanguínea. Si la hipertensión permaneciera bajo control, el tratamiento podrá continuar hasta que la hemoglobina alcance valores entre 10-12 g/dl.

No se recomienda su uso en anemias intensas que requieren de corrección del volumen globular. El tratamiento debe ser individualizado y utilizar la dosis más baja de este medicamento para reducir la necesidad de transfusiones de glóbulos rojos en este tipo de pacientes con el fin de evitar el aumento del riesgo de acontecimientos cardiovasculares graves.

**Precauciones:**

En pacientes con hipertensión arterial incontrolable, con enfermedad isquémica y/o antecedentes de convulsiones y pérdida de la memoria, este medicamento deberá ser administrado con extremo cuidado, y solamente con un monitoreo clínico riguroso, incluyendo evidencia de aumento de hipertensión. Durante el tratamiento con Eritromax®, debe ser controlada la presión arterial, los electrolitos de la sangre, las plaquetas y la hemoglobina. Las plaquetas pueden crecer moderadamente durante el tratamiento inicial. Si la presión arterial comenzara a aumentar, eventualmente acompañada de dolor de cabeza, se debe realizar un tratamiento agresivo antihipertensivo.

Los pacientes con dificultad para controlar la presión arterial deben ser tratados clínicamente hasta que adquieran un adecuado control de la presión sanguínea. Durante el tratamiento con este medicamento, la hemoglobina debe ser controlada, por lo menos 1-2 veces a la semana, hasta que alcance un nivel estable de 10-12 g/dl; una vez que la hemoglobina se estabilice a un valor deseado, debe ser controlada semanalmente.

Durante el tratamiento de la anemia, puede ocurrir aumento del apetito asociado a un aumento del potasio. Si durante la diálisis se observa la hipercalemia, se debe ajustar la dieta y el régimen de diálisis. Si es observado un aumento de la viscosidad sanguínea

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



debido a un aumento de la masa circulante de glóbulos rojos, puede ser exigida una adición en la demanda de heparina.

**Reacciones adversas:**

Los datos que se disponen en la actualidad indican que este producto es, en general, bien aceptado. Los efectos adversos que fueron descritos no son necesariamente atribuidos a la terapia con eritropoyetina. Se ha descrito como efecto secundario: hipertensión, trombosis, síntomas “flu-like” (similares a los de la gripe), hipercalemia.

**Uso para personas de más de 65 años de edad:**

No fueron establecidas la seguridad y eficacia de eritropoyetina humana recombinante en ancianos.

**Niños:**

No fueron establecidas la seguridad y eficacia de eritropoyetina humana recombinante en niños.

**Uso durante el embarazo y lactación:**

Durante la gestación y lactación, este medicamento deberá ser administrado solamente en casos de extrema necesidad. No se conoce los efectos de la administración de eritropoyetina durante este período sobre el feto o recién nacido, o sobre la capacidad reproductiva.

**Interacciones:**

Las interacciones medicamentosas mencionadas a continuación fueron seleccionadas en vista de su potencial clínico (no ocurren necesariamente). Nota: Combinaciones que contengan alguno de esos medicamentos, pueden interactuar con la eritropoyetina.

**Agentes antihipertensivos:** La eritropoyetina aumenta la presión sanguínea, posiblemente el nivel de hipertensión, especialmente cuando el hematocrito crece rápidamente, se aconseja la administración de una terapia antihipertensiva más intensiva (aumento en la dosis, administración adicional y/o medicamentos más potentes), como un control en la presión sanguínea. **Heparina:** Un aumento en la dosis de heparina puede ser exigida en pacientes que reciben hemodiálisis, porque la eritropoyetina humana recombinante aumenta el volumen celular sanguíneo, que puede llevar a la coagulación en el dializador y/o acceso vascular. **Suplementos de hierro:** Algunos médicos recomiendan la suplementación de hierro por vía oral o, endovenosa, así como el dextrano, por aumentar la eritropoyesis.

**Vía de administración:** Intravenosa, subcutánea

**Dosificación y Grupo etario:**

Acta No. 04 de 2023 SEMNNMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



**Dosis inicial:**

Para el tratamiento inicial, cuando sea necesario, la dosis deberá ser aumentada de 15-25 U.I./Kg tres veces a la semana, con intervalos de 2 semanas, o mejor, después de dos semanas del tratamiento inicial, a 40-55 U.I./Kg tres veces a la semana, y si necesario aumentar, llegar a 60-75 U.I./Kg hasta alcanzar un nivel óptimo de hemoglobina de 10-12 g/dL (hematocrito 30-35%).

Los niveles de hierro deben ser analizados antes y durante el tratamiento. En caso de deficiencia de hierro se puede administrar hierro por vía oral o intravenosa. Las reservas de hierro pueden bajar de forma rápida al iniciar el tratamiento y normalmente, el nivel de hierro ferritina debe ser mantenido cerca de 100 ng/mL, antes y durante el tratamiento.

Si la hemoglobina del paciente aumentar muy rápidamente (cerca de 2 g/dL a la semana), el tratamiento con ERITROMAX® debe ser reducido o suspendido y reiniciado con dosis menores, cuando son restablecidos los niveles deseados.

Antes de iniciar el tratamiento, deberán ser tenidos en cuenta otras causas de anemia (deficiencia de vitamina B12 o ácido fólico, intoxicación con aluminio, deficiencia de hierro, infecciones, etc), caso contrario, la eficiencia de la eritropoyetina no puede ser garantizada. El límite máximo de la dosis de este medicamento, de 225 U.I./Kg a la semana, no debe jamás ser sobrepasado sin ser analizados previamente otros factores que pueden contribuir para la falta de respuesta de la eritropoyesis. Los pacientes con medula ósea funcional, reservas de hierro y exenta de infecciones, normalmente responden al tratamiento con 50 U.I./Kg (o menos) tres veces a la semana y llegan a los niveles esperados en 3-6 semanas.

**Tratamiento prolongado:**

Se recomienda una dosis media de mantenimiento de 60-100 U.I./Kg a la semana, dividida en 2 a 3 dosis. Una vez que la dosis de mantenimiento es establecida, el hematocrito/hemoglobina debe ser analizado semanalmente. Si la respuesta hematológica indica la necesidad de una dosis de mantenimiento que exceda a 100-125 U.I./Kg a la semana, se debe analizar detalladamente el nivel de hierro, pérdida de sangre, condiciones inflamatorias infecciones, exceso de aluminio y otras causas de hipoplasia de medula ósea y entonces solamente así la dosis de ERITROMAX® podrá ser aumentada en niveles escalonados de 15-25 U.I./Kg por dosis durante un período de 3-4 semanas, bajo la supervisión de un médico. No se recomienda exceder 200 U.I./Kg tres veces a la semana. En pacientes con reservas bajas de hierro, o con infecciones, o con intoxicación por aluminio, el efecto de la eritropoyetina puede ser retardado o reducido.

**Sobredosis:**

La dosis máxima que puede ser administrada en dosis única o múltiples dosis no fue determinada.

Dosis mayores que 1.500 U.I./Kg por tres o cuatro semanas fueron administradas sin ser observado efecto tóxico directo. La terapia con ERITROMAX® puede resultar en policitemia si el hematocrito no es cuidadosamente monitoreado y la dosis apropiadamente ajustada. Si el valor del hematocrito excediera los niveles esperados, el

Acta No. 04 de 2023 SEMNNMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



tratamiento con ERITROMAX® podrá ser interrumpido temporalmente hasta volver a los valores propuestos; la terapia podrá ser mantenida utilizándose dosis bajas. Una flebotomía podrá ser indicada en caso de constatarse un nivel muy elevado de hemoglobina y/o hematocrito.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 20221121444

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que, el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad, los cuales se relacionarán y detallarán en el acto administrativo.

Adicionalmente, el interesado debe allegar un documento con información para prescribir y otro documento con inserto para pacientes, siguiendo los lineamientos dados por el INVIMA en el numeral 6. LINEAMIENTOS PARA LA ELABORACIÓN Y ARMONIZACIÓN DE INSERTOS/IPP de la “GUIA PARA LA PRESENTACIÓN DE MODIFICACIONES AL REGISTRO SANITARIO PARA LA DIRECCIÓN DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS”- Código: ASS-RSA-GU044 y en armonía con la información conocida para el principio activo, pues el documento allegado como inserto no cumple con los lineamientos ni con el estado del arte.

Así mismo, de acuerdo con la información allegada relacionada con el PGR versión 2 para el producto Eritromax se considera que: el interesado debe aclarar si el PGR propuesto aplica para Colombia, teniendo en cuenta que en las medidas de minimización de riesgos (MMR) indican que se debe informar a ANVISA. Adicionalmente, debe allegar el último PSUR.

### 3.6.2. ERITROMAX ® 10000 U.I.

Expediente : 20013654  
Radicado : 20221121913  
Fecha : 21/06/2022  
Interesado : Blau Farmacéutica S.A.

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Composición: Cada ampolla contiene 10000 UI de Eritropoyetina Humana Recombinante (Epoetin Alfa)

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Anemia asociada a insuficiencia renal crónica.

- Anemia debida a zidovudina en pacientes con VIH
- Anemia debida a quimioterapia en pacientes con cáncer
- Reducción de transfusión alogénica

Contraindicaciones:

- Hipertensión no controlada.
- Aplasia de células rojas asociadas a eritropoyetina o sus análogos.
- Hipersensibilidad a la eritropoyetina.

Precauciones y advertencias:

Advertencias:

Si es observado el desarrollo de hipertensión se debe excluir la sobrecarga de fluidos y se debe prescribir drogas antihipertensivas, de preferencia vasodilatadores periféricos. Si ocurrieran encefalopatías debido a la hipertensión aguda (con o sin convulsiones), debe ser realizado un tratamiento antihipertensivo agresivo y el tratamiento con Eritromax® deberá ser interrumpido; luego de controlada la hipertensión, y si fuera recomendada la continuación del tratamiento con eritropoyetina, su administración deberá ser reestablecida con bajas dosis (15-20 UI/kg, tres veces a la semana) y bajo control médico y monitoreo riguroso de la hemoglobina y de la presión sanguínea. si la hipertensión permaneciera bajo control, el tratamiento podrá continuar hasta que la hemoglobina alcance valores entre 10-12 g/dl.

No se recomienda su uso en anemias intensas que requieren de corrección del volumen globular. El tratamiento debe ser individualizado y utilizar la dosis más baja de este medicamento para reducir la necesidad de trasfusiones de glóbulos rojos en este tipo de pacientes con el fin de evitar el aumento del riesgo de acontecimientos cardiovasculares graves.

Precauciones:

En pacientes con hipertensión arterial incontrolable, con enfermedad isquémica y/o antecedentes de convulsiones y pérdida de la memoria, este medicamento deberá ser administrado con extremo cuidado, y solamente con un monitoreo clínico riguroso,

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



incluyendo evidencia de aumento de hipertensión. Durante el tratamiento con Eritromax®, debe ser controlada la presión arterial, los electrolitos de la sangre, las plaquetas y la hemoglobina. Las plaquetas pueden crecer moderadamente durante el tratamiento inicial. Si la presión arterial comenzara a aumentar, eventualmente acompañada de dolor de cabeza, se debe realizar un tratamiento agresivo antihipertensivo.

Los pacientes con dificultad para controlar la presión arterial deben ser tratados clínicamente hasta que adquieran un adecuado control de la presión sanguínea. Durante el tratamiento con este medicamento, la hemoglobina debe ser controlada, por lo menos 1-2 veces a la semana, hasta que alcance un nivel estable de 10-12 g/dl; una vez que la hemoglobina se estabilice a un valor deseado, debe ser controlada semanalmente.

Durante el tratamiento de la anemia, puede ocurrir aumento del apetito asociado a un aumento del potasio. Si durante la diálisis se observa la hipercalemia, se debe ajustar la dieta y el régimen de diálisis. Si es observado un aumento de la viscosidad sanguínea debido a un aumento de la masa circulante de glóbulos rojos, puede ser exigida una adición en la demanda de heparina.

#### Reacciones adversas:

Los datos que se disponen en la actualidad indican que este producto es, en general, bien aceptado. Los efectos adversos que fueron descritos no son necesariamente atribuidos a la terapia con eritropoyetina. Se ha descrito como efecto secundario: hipertensión, trombosis, síntomas “flu-like” (similares a los de la gripe), hipercalemia.

#### Uso para personas de más de 65 años de edad:

No fueron establecidas la seguridad y eficacia de eritropoyetina humana recombinante en ancianos.

#### Niños:

No fueron establecidas la seguridad y eficacia de eritropoyetina humana recombinante en niños.

#### Uso durante el embarazo y lactación:

Durante la gestación y lactación, este medicamento deberá ser administrado solamente en casos de extrema necesidad. No se conoce los efectos de la administración de eritropoyetina durante este período sobre el feto o recién nacido, o sobre la capacidad reproductiva.

#### Interacciones:

Las interacciones medicamentosas mencionadas a continuación fueron seleccionadas en vista de su potencial clínico (no ocurren necesariamente). Nota: Combinaciones que contengan alguno de esos medicamentos, pueden interactuar con la eritropoyetina.

**Agentes antihipertensivos:** La eritropoyetina aumenta la presión sanguínea, posiblemente el nivel de hipertensión, especialmente cuando el hematocrito crece rápidamente, se

Acta No. 04 de 2023 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



aconseja la administración de una terapia antihipertensiva más intensiva (aumento en la dosis, administración adicional y/o medicamentos más potentes), como un control en la presión sanguínea. Heparina: Un aumento en la dosis de heparina puede ser exigida en pacientes que reciben hemodiálisis, porque la eritropoyetina humana recombinante aumenta el volumen celular sanguíneo, que puede llevar a la coagulación en el dializador y/o acceso vascular. Suplementos de hierro: Algunos médicos recomiendan la suplementación de hierro por vía oral o, endovenosa, así como el dextrano, por aumentar la eritropoyesis.

Vía de administración: Intravenosa, subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Dosis inicial:

Para el tratamiento inicial, cuando sea necesario, la dosis deberá ser aumentada de 15-25 U.I./Kg tres veces a la semana, con intervalos de 2 semanas, o mejor, después de dos semanas del tratamiento inicial, a 40-55 U.I./Kg tres veces a la semana, y si necesario aumentar, llegar a 60-75 U.I./Kg hasta alcanzar un nivel óptimo de hemoglobina de 10-12 g/dL (hematocrito 30-35%).

Los niveles de hierro deben ser analizados antes y durante el tratamiento. En caso de deficiencia de hierro se puede administrar hierro por vía oral o intravenosa. Las reservas de hierro pueden bajar de forma rápida al iniciar el tratamiento y normalmente, el nivel de hierro ferritina debe ser mantenido cerca de 100 ng/mL, antes y durante el tratamiento.

Si la hemoglobina del paciente aumentar muy rápidamente (cerca de 2 g/dL a la semana), el tratamiento con ERITROMAX® debe ser reducido o suspendido y reiniciado con dosis menores, cuando son restablecidos los niveles deseados.

Antes de iniciar el tratamiento, deberán ser tenidos en cuenta otras causas de anemia (deficiencia de vitamina B12 o ácido fólico, intoxicación con aluminio, deficiencia de hierro, infecciones, etc), caso contrario, la eficiencia de la eritropoyetina no puede ser garantizada. El límite máximo de la dosis de este medicamento, de 225 U.I./Kg a la semana, no debe jamás ser sobrepasado sin ser analizados previamente otros factores que pueden contribuir para la falta de respuesta de la eritropoyesis. Los pacientes con medula ósea funcional, reservas de hierro y exenta de infecciones, normalmente responden al tratamiento con 50 U.I./Kg (o menos) tres veces a la semana y llegan a los niveles esperados en 3-6 semanas.

Tratamiento prolongado:

Se recomienda una dosis media de mantenimiento de 60-100 U.I./Kg a la semana, dividida en 2 a 3 dosis. Una vez que la dosis de mantenimiento es establecida, el hematocrito/hemoglobina debe ser analizado semanalmente. Si la respuesta hematológica indica la necesidad de una dosis de mantenimiento que exceda a 100-125 U.I./Kg a la semana, se debe analizar detalladamente el nivel de hierro, pérdida de sangre, condiciones inflamatorias infecciones, exceso de aluminio y otras causas de hipoplasia

Acta No. 04 de 2023 SEMNNMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



de medula ósea y entonces solamente así la dosis de ERITROMAX® podrá ser aumentada en niveles escalonados de 15-25 U.I./Kg por dosis durante un período de 3-4 semanas, bajo la supervisión de un médico. No se recomienda exceder 200 U.I./Kg tres veces a la semana. En pacientes con reservas bajas de hierro, o con infecciones, o con intoxicación por aluminio, el efecto de la eritropoyetina puede ser retardado o reducido.

**Sobredosis:**

La dosis máxima que puede ser administrada en dosis única o múltiples dosis no fue determinada.

Dosis mayores que 1.500 U.I./Kg por tres o cuatro semanas fueron administradas sin ser observado efecto tóxico directo. La terapia con ERITROMAX® puede resultar en policitemia si el hematocrito no es cuidadosamente monitoreado y la dosis apropiadamente ajustada. Si el valor del hematocrito excediera los niveles esperados, el tratamiento con ERITROMAX® podrá ser interrumpido temporalmente hasta volver a los valores propuestos; la terapia podrá ser mantenida utilizándose dosis bajas. Una flebotomía podrá ser indicada en caso de constatarse un nivel muy elevado de hemoglobina y/o hematocrito.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 20221121913

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que, el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad, los cuales relacionarán y detallarán en el acto administrativo.

Adicionalmente, el interesado debe allegar un documento con información para prescribir y otro documento con inserto para pacientes, siguiendo los lineamientos dados por el INVIMA en el numeral 6. LINEAMIENTOS PARA LA ELABORACIÓN Y ARMONIZACIÓN DE INSERTOS/IPP de la “GUIA PARA LA PRESENTACIÓN DE MODIFICACIONES AL REGISTRO SANITARIO PARA LA DIRECCIÓN DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS”- Código: ASS-RSA-GU044 y en armonía con la información conocida para el principio activo, pues el documento allegado como inserto no cumple con los lineamientos ni con el estado del arte.

**Así mismo, de acuerdo con información allegada relacionada con el PGR versión 2 para el producto Eritromax se considera que: El interesado debe aclarar si el PGR**

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



propuesto aplica para Colombia, teniendo en cuenta que en las MMR indican que se debe informar a ANVISA. Adicionalmente debe allegar el último PSUR.

### 3.6.3. ONCASPAR ®3750 UI

Expediente : 20105447  
Radicado : 20221124402  
Fecha : 23/06/2022  
Interesado : LES LABORATOIRES SERVIER

Composición: Cada ml de solución contiene 750 unidades (U)\*\* de Pegaspargasa\*

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Oncaspar (pegaspargasa) está indicado como agente alternativo en el tratamiento antineoplásico combinado de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) en pacientes pediátricos desde recién nacidos hasta adolescentes de 18 años de edad, y en pacientes adultos.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes  
Insuficiencia hepática grave (bilirrubina > 3 veces el límite superior de la normalidad [LSN]; transaminasas > 10 veces el LSN).  
Antecedentes de trombosis grave con un tratamiento anterior con L-asparaginasa.  
Antecedentes de pancreatitis, incluida pancreatitis relacionada con un tratamiento anterior con L- asparaginasa  
Antecedentes de acontecimientos hemorrágicos graves con un tratamiento anterior con L- asparaginasa

Precauciones y advertencias:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.  
Insuficiencia hepática grave (bilirrubina > 3 veces el límite superior de la normalidad [LSN]; transaminasas > 10 veces el LSN).  
Antecedentes de trombosis grave con un tratamiento anterior con L-asparaginasa.  
Antecedentes de pancreatitis, incluida pancreatitis relacionada con un tratamiento anterior con L- asparaginasa.

Acta No. 04 de 2023 SEMNNMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Antecedentes de acontecimientos hemorrágicos graves con un tratamiento anterior con L- asparaginas.

Reacciones adversas:

#### Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas que se indican en esta sección proceden de datos de ensayos clínicos y de la experiencia poscomercialización con Oncaspar en pacientes con LLA. El perfil de seguridad se basa en estudios aleatorizados, controlados, prospectivos, sin enmascaramiento y multicéntricos (estudios DFCI 11-001 y AALL07P4). También se han tenido en cuenta estudios en los que se administró Oncaspar por vía intramuscular (estudios CCG-1962 y CCG-1991) para determinar el perfil de seguridad.

Las reacciones adversas más comunes con Oncaspar (observadas en al menos 2 estudios con una frecuencia de > 10%) incluyeron, entre otras: alanina aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada, bilirrubina en sangre elevada, tiempo de tromboplastina parcial activada prolongado, hipertrigliceridemia, hiperglucemia y neutropenia febril.

Las reacciones adversas graves más comunes con Oncaspar (de grado 3 o 4)

observadas en los estudios DFCI 11-001 y AALL07P4 con una frecuencia de > 5 % incluyeron, entre otras: alanina aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada, bilirrubina en sangre elevada, neutropenia febril, hiperglucemia, lipasa elevada y pancreatitis.

#### Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas y sus frecuencias se indican en la Tabla 1. Las frecuencias se definen según el convenio siguiente: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 1: Reacciones adversas notificadas con el tratamiento con Oncaspar

| Clasificación de órganos del sistema MedDRA              | Reacción adversa                                                |
|----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático          | Muy frecuentes: neutropenia febril                              |
| Frecuentes: anemia, coagulopatía                         |                                                                 |
| Frecuencia no conocida: insuficiencia de médula ósea     |                                                                 |
| Trastornos gastrointestinales                            | Muy frecuentes: pancreatitis, diarrea, dolor abdominal, náuseas |
| Frecuentes: vómitos, estomatitis, ascitis                |                                                                 |
| Raras: pancreatitis necrosante, pancreatitis hemorrágica | Frecuencia no conocida: pseudoquiste pancreático, parotiditis*  |

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Clasificación de órganos  
del sistema MedDRA      Reacción adversa  
Trastornos generales y  
alteraciones en el lugar de administración  
Frecuencia no conocida: pirexia  
Trastornos hepatobiliares Frecuentes: hepatotoxicidad, hígado graso  
Raras: necrosis hepática, ictericia, colestasis, insuficiencia hepática.  
Trastornos del sistema  
inmunológico      Muy frecuentes: hipersensibilidad, urticaria, reacción anafiláctica  
Frecuencia no conocida: shock anafiláctico  
Infecciones e infestaciones      Frecuentes: infecciones, sepsis  
Exploraciones complementarias      Muy frecuentes: peso disminuido, hipoalbuminemia,  
alanina aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada,  
hipertrigliceridemia, fibrinógeno en sangre disminuido, lipasa elevada, amilasa elevada,  
tiempo de tromboplastina parcial activada prolongado, bilirrubina en sangre elevada  
Frecuentes: tiempo de protrombina prolongado, razón normalizada internacional  
aumentada, hipopotasemia, colesterol en sangre aumentado, hipofibrinogenemia,  
gamma-glutamyl transferasa elevada Frecuencia no conocida: urea elevada en sangre,  
anticuerpos  
antihepatoparagasa, recuento de neutrófilos disminuido, recuento de plaquetas disminuido,  
hiperamonemia  
Trastornos del metabolismo y de la  
nutriciones Muy frecuentes: apetito disminuido, hiperglucemia Frecuentes: hiperlipidemia,  
hipercolesterolemia  
Frecuencia no conocida: cetoacidosis diabética, hipoglucemia Trastornos  
musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo Frecuentes: dolor en las extremidades  
Trastornos del sistema nervioso      Frecuentes: crisis convulsivas, neuropatía periférica  
motora, síncope Raras: síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible Frecuencia  
no conocida: somnolencia, temblor\*  
Trastornos psiquiátricos Frecuencia no conocida: estado de confusión Trastornos renales  
y urinarios Frecuencia no conocida: insuficiencia renal aguda\* Trastornos respiratorios,  
torácicos y mediastínicos Frecuentes: hipoxia  
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo  
Muy frecuentes: sarpullido  
Frecuencia no conocida: necrólisis epidérmica tóxica\*  
Trastornos vasculares      Muy frecuentes: embolia\*\* Frecuentes: trombosis\*\*\* Frecuencia  
no conocida: accidente cerebrovascular, hemorragia, trombosis del seno sagital superior  
\* Reacciones adversas observadas con otras asparaginasas de la misma clase  
\*\* Se observaron casos de embolia pulmonar, trombosis venosa, trombosis venosa en  
extremidades y tromboflebitis superficial en DFCI 11-001  
\*\*\* Leyenda: Trombosis del SNC

#### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Acta No. 04 de 2023 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se han observado las siguientes reacciones adversas en asociación con el tratamiento con pegaspargasa. Aunque no se han asociado específicamente con el uso de pegaspargasa, se pueden producir con el uso de Oncaspar.

#### Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Oncaspar puede provocar mielosupresión leve o moderada y esto puede afectar a las tres líneas celulares sanguíneas.

Aproximadamente la mitad de todas las hemorragias y trombosis graves afectan a los vasos sanguíneos cerebrales y pueden dar lugar a apoplejía, crisis, cefaleas o pérdida de la conciencia.

#### Trastornos del sistema nervioso

Oncaspar puede provocar disfunciones del sistema nervioso central que se manifiestan como convulsiones y, con menor frecuencia, como estado de confusión o somnolencia (leve trastorno de la conciencia).

En casos raros puede aparecer síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR). En casos muy raros se ha notificado temblor leve en los dedos de la mano.

#### Trastornos gastrointestinales

Aproximadamente la mitad de los pacientes manifiesta reacciones gastrointestinales leves o moderadas como inapetencia, náuseas, vómitos, calambres abdominales, diarrea y pérdida de peso. Con frecuencia puede aparecer pancreatitis aguda. Se ha notificado de manera aislada la formación de pseudoquistes (hasta cuatro meses después del último tratamiento).

La pancreatitis hemorrágica o necrotizante se da de forma muy rara. Se ha descrito un solo caso de pancreatitis acompañado de parotiditis aguda con el tratamiento con L-asparaginasa. En casos aislados, se ha notificado pancreatitis hemorrágica o necrotizante con desenlace mortal.

El nivel de amilasa sérica puede elevarse durante y también después de terminarse el tratamiento con Oncaspar.

#### Trastornos renales y urinarios

En casos raros, puede manifestarse insuficiencia renal aguda durante el tratamiento con pautas que incluyan L-asparaginasa.

#### Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Puede haber reacciones alérgicas cutáneas. Se ha descrito un caso de necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell) asociado a la L-asparaginasa.

#### Trastornos endocrinos

Son frecuentes las alteraciones en la función endocrina del páncreas y estas se presentan principalmente como anomalías en el metabolismo de la glucosa. Se ha descrito tanto

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



cetoacidosis diabética como hiperglucemia hiperosmótica que, generalmente, reaccionan a la administración de insulina.

#### Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Se observó una alteración en los niveles de lípidos en suero y son muy frecuentes los cambios en los valores lipídicos séricos, en la mayoría de los casos sin síntomas clínicos. Con frecuencia aparece un aumento de la urea en sangre, independiente de la dosis y que casi siempre indica un desajuste metabólico prerrenal.

#### Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Puede aparecer pirexia tras la inyección, lo que normalmente remite de manera espontánea.

#### Trastornos del sistema inmunológico

Se han detectado anticuerpos específicos frente a pegaspargasa; de manera poco frecuente, dichos anticuerpos iban asociados a reacciones de hipersensibilidad. También se registraron anticuerpos neutralizantes con capacidad de reducir la eficacia clínica.

Durante el tratamiento pueden aparecer reacciones de hipersensibilidad a Oncaspar, que incluyen anafilaxia potencialmente mortal, angioedema, hinchazón de los labios, hinchazón de los ojos, eritema, presión arterial disminuida, broncoespasmo, disnea, prurito y erupción cutánea.

#### Trastornos hepatobiliares

Es frecuente la alteración de los parámetros hepáticos. Se observa un aumento independiente de la dosis en los niveles de transaminasas séricas y de bilirrubina sérica.

Con mucha frecuencia puede aparecer esteatosis hepática. Se han notificado casos raros de colestasis, ictericia, necrosis hepatocítica e insuficiencia hepática con desenlace mortal.

La alteración de la síntesis proteica puede derivar en un descenso de las proteínas séricas. En la mayoría de los pacientes se produce un descenso independiente de la dosis en la albúmina sérica durante el tratamiento.

El tipo de reacciones adversas de Oncaspar es similar al de la L-asparaginasa no pegilada (por ejemplo, la asparaginasa natural de *E. coli*).

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización.

Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



#### Interacciones:

El descenso de las proteínas séricas provocado por la pegaspargasa puede aumentar la toxicidad de otros medicamentos que se unen a proteínas.

Además, al inhibir la síntesis proteica y la división celular, la pegaspargasa puede afectar al mecanismo de acción de otras sustancias que requieren la división celular para producir su efecto, por ejemplo, el metotrexato.

El metotrexato y la citarabina pueden interactuar de manera distinta con Oncaspar: la administración previa de estos fármacos puede aumentar el efecto de la pegaspargasa de manera sinérgica. Si se administran después de la pegaspargasa, el efecto de esta puede debilitarse de manera antagónica.

La pegaspargasa puede interferir en el metabolismo y la eliminación de otros medicamentos debido a sus efectos en la síntesis proteica y la función hepática, así como a su uso combinado con otros medicamentos quimioterapéuticos que interactúan con las enzimas CYP.

El uso de Oncaspar puede producir fluctuación en los factores de coagulación. Esto puede favorecer una tendencia a la hemorragia y/o la trombosis. Por tanto, se debe proceder con cautela a la hora de administrar de manera conjunta anticoagulantes como cumarina, heparina, dipiridamol, ácido acetilsalicílico o medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, o cuando se administra un régimen de quimioterapia concomitante que incluye metotrexato, daunorrubicina y corticosteroides.

Cuando se administren glucocorticoides (por ejemplo, prednisona) y pegaspargasa de manera simultánea, pueden intensificarse las alteraciones en los parámetros de coagulación (por ejemplo, disminución del fibrinógeno y deficiencia de antitrombina III [ATIII]).

El tratamiento inmediatamente anterior o simultáneo con vincristina puede aumentar la toxicidad de la pegaspargasa. La administración de Oncaspar antes de vincristina puede aumentar la neurotoxicidad de vincristina. Por tanto, vincristina se debe administrar al menos 12 horas antes de la administración de Oncaspar a fin de disminuir la toxicidad.

No se puede descartar que exista una interacción indirecta entre la pegaspargasa y los anticonceptivos orales, ya que la hepatotoxicidad de la pegaspargasa puede perjudicar el aclaramiento hepático de los anticonceptivos orales. Por lo tanto, no se recomienda el uso concomitante de Oncaspar con anticonceptivos orales. En mujeres en edad fértil se debe utilizar otro método que no sea un anticonceptivo oral.

La vacunación simultánea con vacunas elaboradas con microorganismos vivos puede elevar el riesgo de contraer infecciones graves a causa de la actividad inmunosupresora

Acta No. 04 de 2023 SEMNNMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



de la pegaspargasa, la presencia de la enfermedad subyacente y la quimioterapia combinada. Por consiguiente, se debe dejar un intervalo no inferior a 3 meses desde que se termine el tratamiento antileucémico completo antes de administrar una vacuna elaborada con microorganismos vivos.

Vía de administración: Intramuscular o perfusión venosa

Dosificación y Grupo etario:

Posología

Oncaspar se administra normalmente como parte de protocolos de quimioterapia combinada junto a otros medicamentos antineoplásicos.

Pacientes pediátricos y adultos  $\leq 21$  años de edad

La dosis recomendada en pacientes con una superficie corporal (SC)  $\geq 0,6 \text{ m}^2$  y  $\leq 21$  años de edad es de 2.500 U de pegaspargasa (lo que equivale a 3,3 ml de Oncaspar) / $\text{m}^2$  de superficie corporal cada 14 días.

Los niños con una superficie corporal  $< 0,6 \text{ m}^2$  deben recibir 82,5 U de pegaspargasa (lo que equivale a 0,1 ml de Oncaspar) /kg de peso cada 14 días.

Adultos  $> 21$  años de edad

A no ser que se prescriba de otra manera, la posología recomendada en adultos  $> 21$  años de edad es de 2.000 U/ $\text{m}^2$  de pegaspargasa (equivalente a 2,67 ml de Oncaspar) / $\text{m}^2$  de superficie corporal cada 14 días.

El tratamiento debe ser monitorizado en función de la actividad asparaginasa en suero, medida antes de la siguiente administración de pegaspargasa. Si la actividad asparaginasa no alcanza los niveles deseados, se podrá plantear el cambio a una preparación distinta de asparaginasa.

Poblaciones especiales Insuficiencia renal

Dado que la pegaspargasa es una proteína de alto peso molecular, no se excreta por vía renal y no es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática. Pacientes de edad avanzada

Se dispone de pocos datos en el caso de pacientes mayores de 65 años de edad.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Acta No. 04 de 2023 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 la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión 11.2020 allegado mediante radicado No.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que, el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad, los cuales relacionarán y detallarán en el acto administrativo.

Adicionalmente, el interesado debe allegar un documento con información para prescribir, siguiendo los lineamientos dados por el INVIMA en el numeral 6. LINEAMIENTOS PARA LA ELABORACIÓN Y ARMONIZACIÓN DE INSERTOS/IPP de la “GUÍA PARA LA PRESENTACIÓN DE MODIFICACIONES AL REGISTRO SANITARIO PARA LA DIRECCIÓN DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS”- Código: ASS-RSA-GU044 y en armonía con la información conocida para el principio activo, pues solo allegó el inserto para pacientes.

**3.6.4. OMNITROPE® SOLUCION INYECTABLE EN CARTUCHO DE 10 MG / 1,5 ML**

Expediente : 20027185  
Radicado : 20221125846  
Fecha : 24/06/2022  
Interesado : Sandoz GMBH Con Domicilio En Kundl- Austria

Composición: Cada 1.5 mL contiene 10 mg de Somatropina Recombinante

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

•Lactante, niños y adolescentes con: trastorno del crecimiento debido a secreción insuficiente de la hormona del crecimiento (GH); trastorno del crecimiento asociado a síndrome de Turner; trastorno del crecimiento asociado a insuficiencia renal crónica; trastorno del crecimiento (puntuación de la desviación actual de la talla (SDS) < 2.5 y sds < -1 ajustada para los padres) en niños y adolescentes nacidos con baja talla para su edad gestacional (PEG), con un peso al nacer y/o longitud por debajo de – 2 desviación estándar (DE), que no alcanzaron el estirón de crecimiento (velocidad de crecimiento (VC) SDS <0 durante el último año) a los cuatro años de edad o más; síndrome de Prader – Willi (SPW) para la mejoría del crecimiento y composición corporal.

Acta No. 04 de 2023 SEMNNMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



El diagnóstico de SPW debe ser confirmado por pruebas genéticas apropiadas.

• **Adultos:** Terapia de sustitución en los adultos con deficiencia pronunciada de la hormona de crecimiento, se define como pacientes con deficiencia grave de la hormona de crecimiento en la edad adulta, a los pacientes con patología pituitaria hipotalámica conocida y con, por lo menos, una deficiencia hormonal de pituitaria conocida que no sea prolactina. Estos pacientes deben someterse a una prueba dinámica única, para así diagnosticar o excluir una deficiencia de la hormona del crecimiento.

En los pacientes con un comienzo de deficiencia GH asilada en la niñez (sin pruebas de enfermedad hipotálamo-hipofisaria o de la irradiación craneal). Se recomiendan dos pruebas dinámicas, excepto en aquellos que presenten concentraciones bajas de IG-I (SDS <-2) que pueden ser considerados para recibir una sola prueba. El punto de corte de la prueba dinámica debe ser escrito.

**Contraindicaciones:**

- Hipersensibilidad a somatropina o a cualquiera de los excipientes
- Somatropina no debe ser usada cuando haya evidencia de actividad de un tumor. Los tumores intra-cranianos deben estar inactivos y la terapia anti-tumor necesita estar completada antes del inicio de la terapia de GH. El tratamiento debe ser discontinuado si hay evidencia de crecimiento de tumor.
- Somatropina no debe ser usada para la promoción del crecimiento en niños con epífisis cerrada.
- Los pacientes con enfermedad crítica aguda que sufran de complicaciones tras una cirugía abierta de corazón, cirugía abdominal, trauma accidental múltiple, falla respiratoria aguda o condiciones similares no deben ser tratados con somatropina. Para pacientes en terapia de sustitución

**Precauciones y advertencias:**

- La dosis diaria máxima recomendada no debe ser excedida
- **Hipoadrenalismo:** La introducción del tratamiento con somatropina puede resultar en la inhibición de 11 $\beta$ HSD-1 y concentraciones reducidas de cortisol sérico. En pacientes tratados con somatropina, el hipoadrenalismo central (secundario) no diagnosticado previamente puede desenmascarse y puede ser necesario el reemplazo de glucocorticoides. Además, los pacientes tratados con terapia de reemplazo de glucocorticoides por hipoadrenalismo previamente diagnosticado pueden requerir un aumento en sus dosis de mantenimiento o estrés, luego del inicio del tratamiento con somatropina.
- **Uso con terapia de estrógeno oral:** Si una mujer que toma somatropina comienza la terapia con estrógenos por vía oral, es posible que sea necesario aumentar la dosis de somatropina para mantener los niveles séricos de IGF-1 dentro del rango normal apropiado para la edad. Por el contrario, si una mujer que toma somatropina interrumpe

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



la terapia con estrógenos orales, es posible que sea necesario reducir la dosis de somatropina para evitar el exceso de hormona del crecimiento y / o efectos secundarios.

- **Sensibilidad a insulina:** Somatropina puede inducir un estado de resistencia a la insulina. Para pacientes con diabetes mellitus, la dosis de insulina puede requerir un ajuste cuando se instituye la terapia de somatropina. Los pacientes con diabetes, intolerancia a la glucosa, o factores de riesgo adicionales para diabetes deben ser monitoreados de cerca durante la terapia de somatropina.

- **Función tiroidea:** La hormona de crecimiento aumenta la conversión extra tiroidea de T4 a T3, que puede resultar en una reducción del T4 sérico y un aumento de las concentraciones séricas de T3. Si bien los niveles hormonales tiroideos periféricos han permanecido dentro de los rangos de referencia de sujetos sanos, teóricamente puede presentarse hipotiroidismo en sujetos con hipotiroidismo subclínico. Por esta razón, es necesario proceder al monitoreo de la función tiroidea en todos los pacientes. En pacientes con hipopituitarismo en la terapia estándar de remplazo, el efecto potencial del tratamiento con la hormona de crecimiento en la función tiroidea debe ser monitoreado de cerca. En la deficiencia de hormona de crecimiento, secundaria al tratamiento de enfermedad maligna, se recomienda dar atención a los signos de relapso de la malignidad. En pacientes con perturbaciones endocrinas, incluyendo la deficiencia de hormona de crecimiento, puede presentarse deslizamiento de la epífisis de la cadera con más frecuencia que en la población general. Los pacientes que cojeen durante el tratamiento con somatropina deben ser examinados clínicamente. En infantes sobrevivientes de cáncer, se ha reportado un riesgo incrementado de un segundo neoplasma en pacientes tratados con somatropina después de su primer neoplasma. Tumores intracraneales, en particular meningiomas, en pacientes tratados con radiación a la cabeza para el primer neoplasma, fueron los más comunes de estos segundos neoplasmas.

- **Hipertensión craneana benigna:** En caso de dolor de cabeza severo o recurrente, problemas visuales, náusea y/o vómito, se recomienda una fundoscopia para edema papilar. Si se confirma el edema papilar, se debe considerar un diagnóstico de hipertensión craneana benigna y, si es apropiado, se deberá discontinuar el tratamiento con hormona de crecimiento.

Actualmente, las evidencias son insuficientes para poder recomendar un procedimiento específico sobre la continuación del tratamiento con hormonas de crecimiento en pacientes con hipertensión craneana resuelta. Si el tratamiento de hormonas de crecimiento es retomado, se requiere el monitoreo cuidadoso para síntomas de hipertensión craneana.

- **Leucemia:** Se ha reportado la ocurrencia de leucemia en un número reducido de pacientes con deficiencia de hormona de crecimiento, algunos de los cuales fueron tratados con somatropina. Sin embargo, no hay evidencias de que la incidencia aumente en los receptores de hormonas de crecimiento sin factores de predisposición.

- **Anticuerpos:** Tal como ocurre con todos los productos con contenido de somatropina, un pequeño porcentaje de pacientes pueden desarrollar anticuerpos a somatropina. Somatropina ha dado origen a la formación de anticuerpos en cerca del 1% de los pacientes. La capacidad de unión de estos anticuerpos es baja y no produce efecto en la

Acta No. 04 de 2023 SEMNNMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



tasa de crecimiento. Las pruebas para anticuerpos de somatropina deben ser realizadas en todos los pacientes que presenten falta de respuesta sin explicación.

- Pacientes mayores: La experiencia con pacientes mayores de 80 años es limitada. Los pacientes mayores pueden ser más sensibles a la acción de somatropina, por lo que pueden tener más probabilidad de presentar reacciones adversas.
- Enfermedad crítica aguda: Los efectos de somatropina en la recuperación fueron estudiados en dos estudios placebo controlados que incluyeron a 522 pacientes adultos con enfermedad crítica que presentaron complicaciones tras una cirugía de corazón abierto, cirugía abdominal, trauma accidental múltiple o falla respiratoria aguda. La mortalidad fue más elevada en pacientes tratados con 5.3 o 8 mg de somatropina, 42% vs.19%. Con base en esa información, estos tipos de pacientes no deben ser tratados con somatropina. Como no hay información disponible sobre la seguridad de la terapia de sustitución de hormonas de crecimiento en pacientes con enfermedad crítica aguda, los beneficios del tratamiento continuado en esta situación deben ser sopesados frente a los riesgos potenciales.
- En todos los pacientes que desarrollen otra enfermedad crítica aguda o una similar, el posible beneficio del tratamiento con somatropina debe ser sopesado frente al riesgo potencial involucrado.
- Síndrome de Prader-Willi: En pacientes con PWS, el tratamiento debe ser siempre en combinación con una dieta con restricción de calorías.
- Hay reportes de fatalidades asociadas con el uso de la hormona de crecimiento en pacientes pediátricos con PWS quienes tenían uno o más de los siguientes factores de riesgo: obesidad severa (pacientes con peso o altura superior a 200%), historia de deterioro respiratorio o apnea del sueño o infección respiratoria no identificada. Los pacientes con uno o más de estos factores de riesgo pueden tener riesgo incrementado.
- Antes del inicio del tratamiento con somatropina, los pacientes con PWS, signos de obstrucción de las vías respiratorias superiores, apnea del sueño o infecciones respiratorias deben ser evaluados. Si se observan hallazgos patológicos durante la evaluación de la obstrucción de las vías respiratorias superiores, el niño debe ser remitido a un especialista de oído, nariz y garganta para el tratamiento y resolución de la perturbación respiratoria antes de iniciar el tratamiento con hormonas de crecimiento.
- La apnea del sueño debe ser evaluada antes del inicio del tratamiento con hormonas de crecimiento por medio de métodos reconocidos como sean la polisomnografía u oximetría durante la noche, y monitoreados si hay sospecha de apnea del sueño.
- Si durante el tratamiento con somatropina los pacientes muestran signos de obstrucción de las vías respiratorias superiores (incluyendo inicio o aumento de la ronquera), habrá que interrumpir el tratamiento y proceder a una nueva evaluación de ENT.
- Todos los pacientes con PWS deben ser monitoreados si hay sospecha de apnea del sueño.
- Los pacientes deben ser monitoreados para signos de infección respiratoria, que deben ser diagnosticados lo más pronto posible y tratados agresivamente.
- Todos los pacientes con PWS deben tener control de peso efectivo antes y durante el tratamiento con hormonas de crecimiento.

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- La escoliosis es común en pacientes con PWS. La escoliosis puede progresar en cualquier niño durante el crecimiento rápido. Los signos de escoliosis pueden ser monitoreados durante el tratamiento.
  - La experiencia con el tratamiento prolongado en adultos y en pacientes con PWS es limitada.
  - Niños pequeños para la edad de gestación (small for gestational age, SGA)
  - En niños pequeños con SGA, se deben excluir otras razones médicas o tratamientos que podrían explicar la perturbación del crecimiento antes de dar inicio al tratamiento.
  - En niños SGA, se recomienda medir la insulina y la glucosa sanguínea en ayuno antes del inicio del tratamiento, y de ahí en adelante cada año. En pacientes con aumento de riesgo de diabetes mellitus (por ej. historia familiar de diabetes, obesidad, resistencia severa a la insulina, acanthosis nigricans), se debe realizar la prueba de tolerancia a la glucosa oral (oral glucose tolerance testing, OGTT). Si se presenta diabetes manifiesta, no se debe administrar la hormona de crecimiento.
  - En niños SGA, se recomienda medir el nivel de IGF-I antes del inicio del tratamiento y de ahí en adelante dos veces al año. Si en las mediciones repetidas de los niveles de IGF-I exceden +2 SD comparadas con las referencias existentes para la edad y el estado de pubertad, el ratio IGF-I / IGFBP-3 puede tenerse en cuenta para considerar el ajuste de dosis.
  - La experiencia con el inicio del tratamiento en pacientes SGA cercanos al inicio de la pubertad es limitada. Por esta razón, no se recomienda iniciar el tratamiento cerca del inicio de la pubertad.
- La experiencia en pacientes con síndrome de Silver-Russell es limitada.
- Parte del aumento de estatura obtenido al tratar niños de baja estatura nacidos con SGA con la hormona de crecimiento puede perderse si el tratamiento es suspendido antes de que alcance la estatura final.
  - Insuficiencia renal crónica: En la insuficiencia renal crónica, la función renal debe estar por debajo del 50% de lo normal antes de iniciar la terapia. Para verificar la perturbación del crecimiento, se debe acompañar el crecimiento durante un año antes de la institución de la terapia. Durante este periodo, el tratamiento conservador para la insuficiencia renal (que incluye control de la acidosis, hiperparatiroidismo y estado nutricional) ya debe estar establecido y debe ser mantenido durante el tratamiento.
  - El tratamiento debe ser discontinuado en caso de trasplante renal. hasta la fecha, no hay disponibles datos sobre la estatura final en pacientes con insuficiencia renal crónica tratados con somatropina.
  - Pancreatitis en los niños: Los niños tratados con somatropina tienen un mayor riesgo de desarrollar pancreatitis comparados con los adultos tratados con somatropina. Si bien es rara, se debe considerar la pancreatitis en niños tratados con somatropina quienes desarrollen dolor abdominal

Reacciones adversas:

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Los pacientes con deficiencia de la hormona de crecimiento se caracterizan por el déficit de volumen extracelular. Cuando se inicia el tratamiento con somatropina, este déficit es rápidamente corregido. En pacientes adultos, las reacciones adversas relacionadas con la retención de líquidos, como sean el edema periférico, rigidez musculo esquelética, artralgia, mialgia y parestesia son comunes. En general estos eventos adversos son leves a moderados, presentándose en los primeros meses de tratamiento y desapareciendo espontáneamente o con la reducción de la dosis.

La incidencia de estos efectos adversos está relacionada con la dosis administrada, la edad de los pacientes, y posiblemente inversamente relacionada con la edad del paciente en el inicio de la deficiencia de hormona de crecimiento. Estos efectos adversos son poco comunes en los niños.

Somatropina ha dado origen a la formación de anticuerpos en aproximadamente el 1% de los pacientes. La capacidad de unión de estos anticuerpos ha sido baja y no se han observado cambios clínicos asociados con su formación.

Los efectos no deseados han sido observados y reportados durante el tratamiento con somatropina con las frecuencias a continuación: Muy común ( $\geq 1/10$ ); común ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco común ( $\geq 1/1,000$  a  $< 1/100$ ); rara ( $\geq 1/10,000$  a  $< 1/1,000$ ); muy rara ( $< 1/10,000$ ), no conocido (no puede ser estimado de la data disponible)

Ensayos clínicos en niños con déficit de hormona de crecimiento

- Tratamiento a largo término de niños con problemas de crecimiento debido a insuficiente secreción de hormona de crecimiento

Neoplasmas benignos, malignos y no especificados (incluyendo quistes y pólipos)

Poco común: Leucemia †

Desordenes del metabolismo y la nutrición

No conocido: diabetes mellitus Tipo 2

Perturbaciones del sistema nervioso

No conocido: Parestesia\*, hipertensión benigna intracraneal, dolor de cabeza

Trastornos endocrinos

No conocidos: Hipotiroidismo

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Poco frecuentes: erupción \*\*, prurito \*\*, urticaria \*\*\*

Perturbaciones músculo esqueléticas y del tejido conectivo Poco comunes: Artralgia\*

No conocidas: Mialgia\*, rigidez musculo esquelética\*

Acta No. 04 de 2023 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Trastornos del aparato reproductor y de la mama  
Poco frecuentes: ginecomastia.

Perturbaciones generales y condiciones en el sitio de administración  
Muy comunes: Reacción en el sitio de inyección\$  
No conocidas: Edema periférico\* Edema facial\*

Investigaciones  
No conocidas: Decrecimiento de cortisol sanguíneo ‡

\* En general, estos efectos adversos son leves a moderados, surgen en los primeros meses de tratamiento, y disminuyen espontáneamente o con reducción de dosis. La incidencia de estos eventos adversos se relaciona con la dosis administrada, la edad de los pacientes, y está posiblemente relacionado de manera inversa a la edad de los pacientes en el inicio de la deficiencia de la hormona de crecimiento.

\*\* Reacción adversa a medicamentos (RAM) identificada después de la comercialización.

\$ Han sido reportados reacciones transitorias en niños en el lugar de la inyección

‡ Significancia Clínica no conocida.

† Reportados en niños con deficiencia de hormona de crecimiento tratados con somatropina, pero a incidencia parece ser similar en niños sin deficiencia de hormona de crecimiento.

Ensayos clínicos en niños con insuficiencia renal crónica

- Tratamiento a largo termino de niños con deficiencia de crecimiento debida a insuficiencia renal crónica

Neoplasmas benignos, malignos y no especificados (incluyendo quistes y pólipos)

No conocido: Leucemia †

Desordenes del metabolismo y la nutrición

No conocido: diabetes mellitus Tipo 2

Perturbaciones del sistema nervioso

No conocido: Parestesia\*, hipertensión benigna intracraneal, dolor de cabeza

Trastornos endocrinos

No conocidos: Hipotiroidismo

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Comun: erupcion\*\*.

Poco frecuentes: prurito \*\*, urticaria \*\*\*

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Perturbaciones músculo esqueléticas y del tejido conectivo  
No conocidas: Artralgia\*, Mialgia\*, rigidez musculo esquelética\*

Trastornos del aparato reproductor y de la mama  
Poco frecuentes: ginecomastia.

Perturbaciones generales y condiciones en el sitio de administración  
Comunes: Reacción en el sitio de inyección\$  
No conocidas: Edema periférico\* Edema facial\*

#### Investigaciones

No conocidas: Decrecimiento de cortisol sanguíneo ‡

\* En general, estos efectos adversos son leves a moderados, surgen en los primeros meses de tratamiento, y disminuyen espontáneamente o con reducción de dosis. La incidencia de estos eventos adversos se relaciona con la dosis administrada, la edad de los pacientes, y está posiblemente relacionado de manera inversa a la edad de los pacientes en el inicio de la deficiencia de la hormona de crecimiento.

\*\* Reacción adversa a medicamentos (RAM) identificada después de la comercialización.

\$ Han sido reportados reacciones transitorias en niños en el lugar de la inyección

‡ Significancia Clínica no conocida.

† Reportados en niños con deficiencia de hormona de crecimiento tratados con somatotropina, pero a incidencia parece ser similar en niños sin deficiencia de hormona de crecimiento.

#### Ensayos clínicos en niños con SGA

-Tratamiento a largo termino de niños con perturbaciones del crecimiento debidas a nacidos pequeños para la edad gestacional

Neoplasmas benignos, malignos y no especificados (incluyendo quistes y pólipos)

No conocido: Leucemia †

Desordenes del metabolismo y la nutrición

No conocido: diabetes mellitus Tipo 2

Perturbaciones del sistema nervioso

No conocido: Parestesia\*, hipertensión benigna intracraneal, dolor de cabeza

Trastornos endocrinos

No conocidos: Hipotiroidismo

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo Comunes: erupción \*\*, prurito \*\*

Acta No. 04 de 2023 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Poco frecuentes: urticaria \*\*\*

Perturbaciones músculo esqueléticas y del tejido conectivo

Poco común: Artralgia\*

No conocidas: Mialgia\*, rigidez musculo esquelética\*

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Poco frecuentes: ginecomastia.

Perturbaciones generales y condiciones en el sitio de administración

Comunes: Reacción en el sitio de inyección\$

No conocidas: Edema periférico\* Edema facial\*

Investigaciones

No conocidas: Decrecimiento de cortisol sanguíneo ‡

\* En general, estos efectos adversos son leves a moderados, surgen en los primeros meses de tratamiento, y disminuyen espontáneamente o con reducción de dosis. La incidencia de estos eventos adversos se relaciona con la dosis administrada, la edad de los pacientes, y está posiblemente relacionado de manera inversa a la edad de los pacientes en el inicio de la deficiencia de la hormona de crecimiento.

\*\* Reacción adversa a medicamentos (RAM) identificada después de la comercialización.

\$ Han sido reportados reacciones transitorias en niños en el lugar de la inyección

‡ Significancia Clínica no conocida.

† Reportados en niños con deficiencia de hormona de crecimiento tratados con somatotropina, pero a incidencia parece ser similar en niños sin deficiencia de hormona de crecimiento.

Ensayos clínicos en PWS

- Tratamiento a largo término y mejora de la postura corporal de niños con perturbación de crecimiento debida a síndrome de Prader-Willi

Neoplasmas benignos, malignos y no especificados (incluyendo quistes y pólipos)

No conocido: Leucemia †

Desordenes del metabolismo y la nutrición No conocido: diabetes mellitus Tipo 2

Perturbaciones del sistema nervioso

Común: Parestesia\*, hipertensión benigna intracraneal dolor de cabeza

Trastornos endocrinos

No conocidos: Hipotiroidismo

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Comunes: erupción \*\*,

Acta No. 04 de 2023 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Poco frecuentes: prurito \*\*, urticaria \*\*\*

Perturbaciones músculo esqueléticas y del tejido conectivo

Común: Artralgia\*, Mialgia\*,

No conocidas: rigidez muscular esquelética\*

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Poco frecuentes: ginecomastia.

Perturbaciones generales y condiciones en el sitio de administración

Comunes: Edema periférico\*

No conocidas: Reacción en el sitio de inyección\$ Edema facial\*

Investigaciones

No conocidas: Decrecimiento de cortisol sanguíneo ‡

\* En general, estos efectos adversos son leves a moderados, surgen en los primeros meses de tratamiento, y disminuyen espontáneamente o con reducción de dosis. La incidencia de estos eventos adversos se relaciona con la dosis administrada, la edad de los pacientes, y está posiblemente relacionado de manera inversa a la edad de los pacientes en el inicio de la deficiencia de la hormona de crecimiento.

\*\* Reacción adversa a medicamentos (RAM) identificada después de la comercialización.

\$ Han sido reportados reacciones transitorias en niños en el lugar de la inyección

‡ Significancia Clínica no conocida.

† Reportados en niños con deficiencia de hormona de crecimiento tratados con somatotropina, pero a incidencia, parece ser similar en niños sin deficiencia de hormona de crecimiento.

Ensayos clínicos en adultos con GHD

-Terapia de reemplazo en adultos con deficiencia de hormona de crecimiento

Desordenes del metabolismo y la nutrición

No conocido: diabetes mellitus Tipo 2

Perturbaciones del sistema nervioso

Común: Parestesia\*, síndrome del túnel carpal

No conocidas: hipertensión craneal benigna, dolor de cabeza

Trastornos endocrinos

No conocidos: Hipotiroidismo

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Poco frecuentes: erupción \*\*, prurito \*\*, urticaria \*\*\*

Acta No. 04 de 2023 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Perturbaciones músculo esqueléticas y del tejido conectivo

Muy Común: Artralgia\*,

Común: Mialgia\*, rigidez muscular esquelética\*

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Poco frecuentes: ginecomastia.

Perturbaciones generales y condiciones en el sitio de administración

Muy Comunes: Edema periférico\*

No conocidas: Reacción en el sitio de inyección\$ Edema facial\*

Investigaciones

No conocidas: Decrecimiento de cortisol sanguíneo ‡

\* En general, estos efectos adversos son leves a moderados, surgen en los primeros meses de tratamiento, y disminuyen espontáneamente o con reducción de dosis. La incidencia de estos eventos adversos se relaciona con la dosis administrada, la edad de los pacientes, y está posiblemente relacionado de manera inversa a la edad de los pacientes en el inicio de la deficiencia de la hormona de crecimiento.

\*\* Reacción adversa a medicamentos (RAM) identificada después de la comercialización.

\$ Han sido reportados reacciones transitorias en niños en el lugar de la inyección

‡ Significancia Clínica no conocida.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Reducción de niveles de cortisol sérico

Se ha reportado que Somatropina reduce los niveles de cortisol sérico, posiblemente por afectar las proteínas transportadoras o por afectar el clearance hepático. La relevancia clínica de estos hallazgos puede ser limitada. No obstante, el reemplazo de la terapia de corticosteroides debe ser optimizada antes del inicio de la terapia con somatropina.

Síndrome de Prader-Willi

En la experiencia de post-mercadeo se han reportado casos raros de muerte súbita en pacientes afectados por el síndrome de Prader-Willi tratados con somatropina, aunque no ha sido demostrada una relación causal.

Leucemia

Casos de leucemia (raros o muy raros) han sido reportados en niños con deficiencia de hormona de crecimiento tratados con somatropina e incluidos en la experiencia post-mercadeo. No obstante, no hay evidencia de un riesgo incrementado de leucemia sin factores de predisposición, tales como radiación al cerebro o a la cabeza.

Deslizamiento de la epífisis capital femoral y la enfermedad de Legg-Calvé- Perthes

Acta No. 04 de 2023 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Deslizamiento de la epífisis capital femoral y la enfermedad de Legg-Calvé- Perthes han sido reportados en niños tratados con hormona de crecimiento.

Deslizamiento de la epífisis capital femoral ocurre más frecuentemente en casos de desórdenes endocrinos y Legg-Calvé-Perthes es más frecuente en casos de estatura corta. Pero se desconoce si estas dos patologías, son más frecuentes o no cuando hay tratamiento con somatropina. El diagnóstico debe ser considerado en un niño con falta de confort o dolor en cadera o rodilla.

#### Otras reacciones adversas

Otras reacciones adversas pueden ser consideradas como efectos de clase de somatropina, tales como posible hiperglicemia causada por sensibilidad disminuida a la insulina, decrecimiento de niveles de tiroxina libre e hipertensión craneal benigna.

#### Interacciones:

El tratamiento concomitante con glucocorticoides puede inhibir los efectos promotores del crecimiento de los productos con contenido de somatropina. Siendo así, los pacientes tratados con glucocorticoides deben ser objeto de monitoreo cuidadoso de su crecimiento para evaluar el potencial impacto del tratamiento con glucocorticoides en el crecimiento

Los datos de un estudio de interacción realizado con pacientes con deficiencia de hormona de crecimiento sugieren que la administración de somatropina puede aumentar la depuración de compuestos que se sabe son metabolizados por las isoenzimas de citocromo P450. La depuración de compuestos metabolizados por el citocromo P 450 3A4 (por ejemplo, esteroides sexuales, corticoesteroides, anticonvulsivantes y ciclosporina) puede aumentar especialmente, conllevando a menores niveles plasmáticos de estos compuestos. El significado clínico de este hecho no es conocido.

Vía de administración: Subcutánea

#### Dosificación y Grupo etario:

Sólo debe recibir este medicamento de un médico que tenga experiencia con la hormona de crecimiento y que haya confirmado su diagnóstico.

#### Dosificación recomendada

La dosis depende de su tamaño, de la afección para la que recibe tratamiento y de lo bien que funcione la hormona de crecimiento en usted. Todas las personas son diferentes. El médico le aconsejará acerca de su dosis individualizada de Omnitrope en miligramos (mg) a partir de su peso corporal en kilogramos (kg) o por su superficie corporal, calculada a partir de su estatura y peso en metros cuadrados (m<sup>2</sup>), así como su pauta de tratamiento. No cambie la dosificación y la pauta de tratamiento sin consultarle al médico.

Niños con deficiencia de la hormona de crecimiento:

Acta No. 04 de 2023 SEMNNMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



0,025 a 0,035 mg/kg de peso corporal al día o 0,7 a 1,0 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal al día. Pueden utilizarse dosis más altas. Cuando la deficiencia de hormona de crecimiento continúa durante la adolescencia, Omnitrope® debe continuarse hasta finalizar el desarrollo físico.

Niñas con síndrome de Turner:

0,045 a 0,050 mg/kg de peso corporal al día o 1,4 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal al día.

Niños con insuficiencia renal crónica:

0,045 a 0,050 mg/kg de peso corporal al día o 1,4 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal al día). Pueden ser necesarias dosis más altas si la velocidad de crecimiento es demasiado baja. Puede ser necesario un ajuste de la dosis después de seis meses de tratamiento.

Niños con síndrome de Prader-Willi:

0,035 mg/kg de peso corporal al día o 1,0 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal al día. La dosificación diaria no debe ser superior a 2,7 mg. El tratamiento no debe utilizarse en los niños que casi han dejado de crecer después de la pubertad.

Niños nacidos más pequeños o más ligeros que lo esperado y con un trastorno del crecimiento:

0,035 mg/kg de peso corporal al día o 1,0 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal al día. Es importante continuar el tratamiento hasta que se alcance la estatura final. El tratamiento debe suspenderse después del primer año si no responde, o si ha alcanzado la estatura final y dejado de crecer.

Adultos con deficiencia de la hormona de crecimiento:

Si la deficiencia de la hormona de crecimiento comienza durante la vida adulta, debe comenzar con 0,15 a 0,3 mg al día. Esta dosificación debe aumentarse gradualmente según los resultados de los análisis de sangre, así como la respuesta clínica y los efectos secundarios. La dosis de mantenimiento diaria rara vez es superior a 1,0 mg diarios. Las mujeres pueden necesitar dosis más altas que los hombres. La dosificación debe vigilarse cada seis meses. Debe utilizarse la dosis mínima eficaz. Siga las instrucciones que le haya dado su médico.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Inserto versión CDS 07 allegado mediante radicado No. 20221125846

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que, el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad, los cuales relacionarán y detallarán en el acto administrativo.

El interesado debe allegar un documento con información para prescribir, siguiendo los lineamientos dados por el INVIMA en el numeral 6. LINEAMIENTOS PARA LA ELABORACIÓN Y ARMONIZACIÓN DE INSERTOS/IPP de la “GUIA PARA LA PRESENTACIÓN DE MODIFICACIONES AL REGISTRO SANITARIO PARA LA DIRECCIÓN DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS”- Código: ASS-RSA-GU044 y en armonía con la información conocida para el principio activo, pues solo allegó el inserto para pacientes.

**3.6.5. XYNTHA® 1000 UI POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCION INYECTABLE**

Expediente : 20046518  
Radicado : 20221136734  
Fecha : 7/07/2022  
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición: Cada vial contiene Moroctocog alfa (Factor VIII de coagulación recombinante)1000 U

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

XYNTHA® está indicado para el control y prevención de episodios hemorrágicos y para la profilaxis de rutina y quirúrgica en pacientes con hemofilia A (deficiencia congénita del factor VIII o hemofilia clásica).

XYNTHA® no contiene el factor Von Willebrand y por lo tanto no está indicado para la enfermedad de Von Willebrand.

Contraindicaciones:

XYNTHA® puede estar contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a alguno de los componentes de la preparación.

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



XYNTHA® no se ha estudiado en pacientes con antecedentes conocidos de hipersensibilidad a las proteínas de hámster.

#### Precauciones y advertencias:

##### Hipersensibilidad

Como sucede con cualquier otro producto de proteína para aplicación intravenosa, es posible que se produzcan reacciones de hipersensibilidad del tipo alérgicas. Se debe informar a los pacientes sobre los primeros signos de hipersensibilidad (como urticaria, erupción generalizada, opresión en el pecho, sibilancia e hipotensión) y anafilaxia.

Si se producen reacciones alérgicas o anafilácticas, debe suspenderse la administración de XYNTHA® de inmediato y proveer tratamiento médico apropiado, que puede incluir la terapia para shock. Si se presenta alguno de estos signos, se debe recomendar a los pacientes que suspendan el consumo del producto y contacten a su médico y/o busquen atención de urgencia de inmediato, según el tipo/severidad de la reacción.

##### Anticuerpos neutralizantes de la actividad (inhibidores)

Pueden desarrollarse anticuerpos neutralizantes de la actividad (inhibidores) en pacientes que reciben productos que contienen el factor de coagulación VIII. Como sucede con todos los productos del factor de coagulación VIII, se debe monitorear a los pacientes para detectar la aparición de inhibidores que deberían titularse en UB mediante análisis biológico adecuado. Si no se alcanzan los niveles plasmáticos de actividad del factor VIII esperados, o si no se controla el sangrado con una dosis apropiada, se debe realizar un ensayo para determinar la presencia de un inhibidor del factor VIII.

Estos inhibidores por lo general son inmunoglobulinas de IgG dirigidas contra la actividad procoagulante del factor VIII, que se cuantifican en UB mediante un ensayo de Bethesda. El riesgo de desarrollar inhibidores se correlaciona con la exposición al factor VIII antihemofílico, y el riesgo es mayor durante los primeros 20 días de exposición. En raras ocasiones, los anticuerpos pueden aparecer después de los primeros 100 días de exposición. Los inhibidores son frecuentes en pacientes no tratados previamente y se los ha observado en pacientes tratados previamente con productos del factor VIII.

Se han recibido informes de falta de eficacia, ante todo en pacientes que reciben profilaxis, en los ensayos clínicos y en el marco poscomercialización de ReFacto. La falta de eficacia informada con ReFacto ha sido descrita como sangrado en las articulaciones objetivo, sangrado

en las nuevas articulaciones o una sensación subjetiva de una nueva aparición de sangrado. Al prescribir XYNTHA®, es importante titular y monitorear el nivel del factor de cada paciente para garantizar una respuesta terapéutica adecuada.

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se recomienda que, cuando sea posible, se documente el nombre y el número de lote del producto cada vez que se administre XYNTHA® a un paciente.

#### Embarazo

No se han realizado estudios de reproducción animal con XYNTHA®. Debido a los raros casos de hemofilia A en mujeres, no se dispone de datos de experiencia en relación con la administración del factor VIII durante el embarazo. Por lo tanto, XYNTHA® debería administrarse a mujeres embarazadas solo bajo evidente indicación.

#### Lactancia

No se han realizado estudios de reproducción animal con XYNTHA®. Se desconoce si este medicamento se excreta por la leche materna. Debido a los raros casos de hemofilia A en mujeres, no se dispone de datos de experiencia en relación con la administración del factor VIII durante la lactancia. Por lo tanto, XYNTHA® debería administrarse a mujeres dando lactancia sólo bajo evidente indicación.

#### Reacciones adversas:

Las reacciones adversas a XYNTHA® se enumeran en la tabla a continuación. La información en esta sección se encuentra respaldada por los siguientes estudios: 300, 301, 306, 307, 310,311, 4432, 4433 y 4434.

Tabla de Reacciones Adversas de Moroctocog Alfa (AF-CC)

| <b>Clasificación por Órganos y Sistemas</b> | <b>Reacciones Adversas al Medicamento</b>                          |
|---------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|
| Trastornos de la sangre y sistema linfático | Inhibición del factor VIII (PTP); inhibición del factor VIII (PUP) |
| Trastornos del sistema inmunitario          | Reacción anafiláctica                                              |
| Trastornos del metabolismo y la nutrición   | Disminución del apetito                                            |
| Trastornos del sistema                      | Neuropatía periférica; somnolencia; mareos; disgeusia; dolor de    |

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



| <b>Clasificación por Órganos y Sistemas</b>                                                                                                                                        | <b>Reacciones Adversas al Medicamento</b>                                                                                                                                                                                            |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| nervioso                                                                                                                                                                           | cabeza                                                                                                                                                                                                                               |
| Trastornos cardíacos                                                                                                                                                               | Angina pectoris; taquicardia; palpitaciones                                                                                                                                                                                          |
| Trastornos vasculares                                                                                                                                                              | Hemorragia; hematoma; hipotensión; tromboflebitis; rubefacción                                                                                                                                                                       |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos                                                                                                                                | Disnea; tos                                                                                                                                                                                                                          |
| Trastornos gastrointestinales                                                                                                                                                      | Diarrea; vómitos; dolor abdominal; náuseas                                                                                                                                                                                           |
| Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos                                                                                                                                        | Urticaria; erupción; prurito; hiperhidrosis                                                                                                                                                                                          |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo                                                                                                                              | Artralgia; mialgia                                                                                                                                                                                                                   |
| Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración                                                                                                                 | Pirexia; escalofríos; reacción relacionada con el lugar del catéter; astenia; reacción en el lugar de la inyección; dolor en el lugar de la inyección; inflamación en el lugar de la inyección                                       |
| Pruebas complementarias                                                                                                                                                            | Positivo para prueba de anticuerpos; positivo para anticuerpo antifactor VIII; positivo para anticuerpo humano antirratón <sup>a</sup> ; anomalías en la prueba de función hepática; aumento de la fosfocinasa creatina en la sangre |
| Abreviaturas: AF-CC = Cultivo celular libre de albumina (siglas en inglés), PTP = Paciente tratado previamente; PUP = Paciente no tratado previamente<br><sup>a</sup> Solo ReFacto |                                                                                                                                                                                                                                      |

Se ha observado hipersensibilidad o reacciones alérgicas (que pueden incluir angioedema, ardor y escozor en el lugar de la infusión, escalofríos, rubefacción, urticaria generalizada, dolor de cabeza, urticaria, hipotensión, letargo, náuseas, agitación, taquicardia, opresión en el pecho, hormigueo, vómitos, sibilancia) con poca frecuencia con ReFacto, y en algunos casos pueden progresar hacia la anafilaxia severa (incluido shock).

Se han observado casos de inhibidor recurrente (bajo título) después del cambio de un producto de FVIII a otro en pacientes tratados previamente con más de 100 días de exposición, quienes tienen antecedentes de desarrollo de inhibidores. Por lo tanto, se recomienda monitorear a los pacientes con atención para detectar la aparición de inhibidores después de cualquier cambio de productos.

#### Inhibición del Factor VIII Pacientes tratados previamente

Al interior de un conjunto de datos agrupados de 641 PTP, tratados con ReFacto (1 estudio clínico) o ReFacto AF/Xyntha (7 estudios clínicos), habían 11 (1.7%) casos confirmados con inhibidor de factor VIII (1 con título alto ( $\geq 5$  BU/ml), 10 con título bajo ( $< 5$  BU/ml).

Acta No. 04 de 2023 SEMNNMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En un estudio de seguridad y eficacia clínica en PTP (estudio 310), la incidencia de los inhibidores del factor VIII fue el criterio de valoración de seguridad primario. Se observaron dos inhibidores clínicamente silenciosos, de bajo título y transitorios en 94 pacientes con una mediana de exposición de 76 días de exposición (DE, rango 1 a 92), que corresponde con el 2,2% de los 89 pacientes con al menos 50 DE. En un estudio de respaldo (estudio 306), se observaron 1 inhibidor de novo y 2 inhibidores recurrentes (todos de bajo título) en 110 pacientes: mediana de exposición de 58 DE (rango 5 a 140) y 98 pacientes con al menos 50 DE. Noventa y ocho (98) de los 110 pacientes originales continuaron el tratamiento en un segundo estudio de respaldo (307) y presentaron una exposición posterior extendida, con una mediana de 169 DE adicionales (rango 9 a 425). Se observó un (1) inhibidor adicional de bajo título de novo. La frecuencia de los inhibidores observados en estos estudios se encuentra dentro del rango previsto.

En un análisis estadístico bayesiano, se emplearon los resultados del estudio 310 para actualizar los resultados de PTP a partir de estudios de respaldo previos. Dos de 89 sujetos (que completaron  $\geq 50$  días de exposición) desarrollaron un inhibidor durante el curso del estudio 310. La observación de 2 inhibidores en 89 sujetos que completaron  $\geq 50$  días de exposición fue coherente con una probabilidad del 95% de que la tasa de formación de inhibidores menor a 4,17% mediante un análisis bayesiano.

En un estudio clínico de PTP con hemofilia A (factor VIII  $\leq 2\%$ ) sometidos a cirugía mayor (estudio 311), se observó 1 inhibidor en 30 pacientes que recibían tratamiento con ReFacto AF.

En un estudio clínico (estudio 4433) en pacientes pediátricos ( $n = 37$ ,  $< 12$  años de edad) PTP (FVIII:C  $< 1\%$ ), el porcentaje de pacientes con desarrollo clínicamente significativo de inhibidores fue el primer resultado de seguridad. Ningún paciente cumplió con el criterio definido en el protocolo para inhibición clínicamente significativa de FVIII. Se observó la aparición de inhibidor de FVIII de bajo título en 2 pacientes ( $< 6$  años de edad). Ambos pacientes mostraron una inclinación hacia la recuperación en la misma visita (ED 10-15), la prueba de inhibidores fue positiva, con un regreso posterior a la recuperación esperada. Ambos pacientes no experimentaron ninguna manifestación clínica de la inhibición de FVIII y no recibieron tratamiento específico para el evento.

En un estudio clínico (estudio 313) en PTP pediátricos (6 meses a  $< 16$  años) ( $\geq 20$  DE) con hemofilia A (FVIII: C  $\leq 2\%$ ), se observó 1 inhibidor clínicamente silencioso de bajo título en 49 pacientes en riesgo en el estudio de desarrollo de un inhibidor. En un estudio clínico con ReFacto en PTP (estudio 300), se observó 1 paciente con inhibidor de título alto entre 113 pacientes. Además, se han recibido informes espontáneos poscomercialización de inhibidores de alto título que involucran PTP.

En ensayos clínicos, se han observado aumentos de laboratorio en títulos de anticuerpos antifactor VIII, en ausencia de desarrollo de inhibidores. En un estudio de PTP para tratamiento de rutina y prevención de episodios de sangrado (estudio 310) y en un estudio

Acta No. 04 de 2023 SEMNNMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



de PTP para profilaxis quirúrgica (estudio 311), 1 de 94 (1%) pacientes, y 1 de 30 (3%) pacientes, respectivamente, desarrollaron anticuerpos antifactor VIII; estos pacientes no desarrollaron un inhibidor. No está clara la importancia clínica de estos anticuerpos en ausencia de un inhibidor.

#### Pacientes no tratados previamente

En un ensayo clínico anterior con ReFacto (estudio 301), 32 de 101 (32%) PUP tratados con ReFacto desarrollaron inhibidores: 16 de 101 (16%) con un título  $>5$  UB/mL y 16 de 101 (16%) con un título  $\leq 5$  UB/mL. La mediana de la cantidad de días de exposición hasta el desarrollo de inhibidores en estos pacientes fue de 12 (rango 3 a 49). De los 16 pacientes con títulos altos, 15 recibían tratamiento de inmunotolerancia (ITI). De los 16 pacientes con títulos bajos, se inició el tratamiento para ITI en 10. La ITI tuvo una eficacia del 73% en pacientes con títulos altos y del 90% en pacientes con títulos bajos. En los 101 PUP tratados, sin importar el desarrollo de inhibidores, la mediana de la cantidad de días de exposición es de 197 (rango 1 a 1299).

En un estudio clínico (estudio 4334) en PUP (6 años de edad,  $n = 23$ ), había 8 pacientes (34.8%) con inhibidores al FVIII (4 pacientes con títulos altos  $>5$  BU/ml) y 4 pacientes con títulos bajos  $\leq 5$  BU/ml). Cinco de esos pacientes (21.7%) cumplen con el criterio definido en el protocolo para una presencia clínicamente significativa de inhibidores al FVIII con inhibidor positivo en 2 extracciones de sangre consecutivas y la necesidad de administrar productos hemostáticos alternativos y/o niveles de recuperación baja de FVIII, así como falta en la eficacia.

Pueden presentarse trazas de proteína de hámster en XYNTHA. Se ha observado el desarrollo de anticuerpos contra la proteína de hámster en estudios clínicos, pero no se evidenciaron secuelas clínicas asociadas. En ensayos clínicos de PTP que recibían para el tratamiento de rutina y la prevención de episodios de sangrado, 0 de 94 (0%) pacientes en el estudio 310 y 3 de 110 (3%) pacientes en los estudios 306/307 desarrollaron un incremento de laboratorio en título de anticuerpo antiCHO (ovario de hámster chino, la línea celular fuente del factor VIII para XYNTHA), sin ningún efecto clínico aparente. En un estudio de ReFacto AF para profilaxis quirúrgica (estudio 311), 1 de 30 (3%) pacientes desarrolló un aumento de laboratorio para el anticuerpo contra CHO. Veinte (20) de 113 (18%) PTP que recibían XYNTHA, fabricado mediante el proceso previo (estudio 300), el título de anticuerpos antiCHO sin ningún efecto clínico aparente.

#### Interacciones:

No se conocen interacciones de productos del factor de coagulación VIII recombinante con otros medicamentos.

#### Vía de administración: Infusión intravenosa

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



## Dosificación y Grupo etario:

### Posología y Vía de Administración

El tratamiento con XYNTHA® debe iniciarse bajo supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la hemofilia A.

La posología y duración del tratamiento dependerá de la gravedad de la deficiencia del factor VIII, el lugar y nivel de hemorragia y la condición clínica del paciente. La respuesta al factor VIII puede variar en cada paciente, lográndose niveles diferentes de recuperación y demostrando diferentes vidas medias. Las dosis administradas se deben titular de acuerdo con la respuesta clínica del paciente. En presencia de un inhibidor, es posible que se necesiten dosis mayores o tratamientos específicos apropiados. No se ha evaluado en estudios clínicos el ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal o deterioro hepático.

XYNTHA® puede utilizarse en adultos y niños.

El número de unidades de factor VIII administradas se expresa en UI, que corresponden con la norma vigente de la OMS para productos del factor VIII. La actividad plasmática del factor VIII se expresa como un porcentaje (con relación al plasma humano normal) o en Unidades Internacionales (con relación al Estándar Internacional para el factor VIII en el plasma).

Una Unidad Internacional (UI) de la actividad del factor VIII corresponde aproximadamente a la cantidad de factor VIII en un ml de plasma humano normal. El cálculo de la dosis requerida de factor VIII se basa en el hallazgo empírico de que, en promedio, una (1) UI de factor VIII por kg de peso corporal aumenta la actividad plasmática del factor VIII en 2 UI/dL. La dosis requerida se determina utilizando la siguiente fórmula:

Unidades requeridas = peso corporal (kg) x aumento deseado del factor VIII (% del valor normal o UI/dL) x 0,5 (UI/kg por UI/dL)

La potencia especificada en la etiqueta de XYNTHA® se basa en el ensayo de sustrato cromogénico de la Farmacopea Europea que se utiliza para calibrar el estándar de potencia en el proceso de fabricación de Wyeth utilizando un ensayo de coagulación de una fase. Este método de asignación de potencia está diseñado para armonizar XYNTHA® con el control clínico que utiliza un ensayo de coagulación de una fase. Con los productos del factor VIII recombinante, los controles clínicos que utilizan el ensayo cromogénico normalmente obtienen resultados que son mayores a los resultados obtenidos con el ensayo de coagulación de una fase.

Los datos clínicos respaldan la utilización del ensayo de coagulación de una fase para controlar la terapia con XYNTHA®.

Acta No. 04 de 2023 SEMNNMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Con base en su régimen de tratamiento actual, deberá recomendarse a las personas con hemofilia A que, cuando realicen un viaje, lleven el suministro adecuado del producto del factor VIII para los tratamientos necesarios. Deberá recomendarse a los pacientes consultar con su médico antes de viajar.

Debe considerarse el control preciso de la terapia sustitutiva utilizando un ensayo de la actividad plasmática del factor VIII, particularmente durante intervención quirúrgica.

#### Posología para Hemorragia y Cirugía

En caso de presentarse los siguientes eventos hemorrágicos, se debe mantener la actividad del

os o niveles superiores (en % del valor normal o en UI/dL) establecidos a continuación para el periodo de duración indicado.

| Tipo de Hemorragia                                                                                                                                                      | Nivel Requerido del Factor VIII (% o UI/dL) | Frecuencia de las Dosis (h)<br>Duración de la Terapia (d)                                                                                                                                                                            |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Menor<br>hemartrosis temprana,<br>hemorragias de músculos<br>superficiales o tejido blando y<br>hemorragias orales                                                      | 20-40                                       | Repetir cada 12-24 horas de acuerdo con las necesidades hasta que se resuelva. Al menos 1 día, dependiendo de la severidad de la hemorragia.                                                                                         |
| Moderada<br>Hemorragia en los músculos.<br>Traumatismo craneoencefálico leve.<br>Operaciones menores que incluyen extracción de dientes. Hemorragias en la cavidad oral | 30-60                                       | Infusión repetida cada 12-24 horas durante 3-4 días o hasta que la herida cure adecuadamente.<br>Para extracción de dientes podría ser suficiente una única infusión más terapia antifibrinolítica oral dentro de la siguiente hora. |
| Mayor<br>Hemorragia gastrointestinal.<br>Hemorragias intracraneales, intraabdominales o intratorácicas. Fracturas. Operaciones mayores.                                 | 60-100                                      | Infusión repetida cada 8-24 horas hasta que la amenaza se resuelva o en caso de cirugía hasta que sane adecuadamente la herida; se continúa con la terapia durante al menos otros 7 días.                                            |

#### Posología para Profilaxis

XYNTHA® se ha administrado profilácticamente en un estudio clínico principal en pacientes adolescentes y adultos con tratamiento previo a una dosis de  $30 \pm 5$  UI/kg suministradas 3 veces a la semana.

#### Inhibidores

Los pacientes que utilizan terapia sustitutiva del factor VIII se deben controlar para determinar si se desarrollan inhibidores del factor VIII. En pacientes con inhibidores (en especial inhibidores de título alto, por encima de 5 unidades Bethesda (UB)/mL), es posible que la terapia con el factor VIII no sea eficaz, por lo que deberían considerarse

Acta No. 04 de 2023 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



otras opciones terapéuticas. Si los niveles plasmáticos esperados de la actividad del factor VIII no se obtienen o si la hemorragia no se controla con la dosis apropiada, se deben realizar análisis para determinar la presencia de inhibidores del factor VIII. El manejo de estos pacientes debe ser dirigido por médicos con experiencia en el cuidado de pacientes con hemofilia.

#### Población Pediátrica

Se estudió la seguridad de XYNTHA® en niños y adolescentes tratados previamente (n= 18, de entre 12 y 16 años de edad en un estudio pivotal, y n= 49, de entre 7 y 16 años de edad en un estudio de respaldo). En un estudio pivotal, se compararon los datos de eventos adversos de pacientes de ≤16 años con los datos de pacientes mayores de 16 años. Dieciocho (18) pacientes tenían ≤16 años y 76 tenían >16 años. El grado de exposición fue similar en los pacientes en ambos grupos etarios. Los eventos adversos emergentes del tratamiento fueron similares en severidad e incidencia en los dos grupos etarios.

XYNTHA® puede usarse de la misma forma como el producto predecesor ReFacto, dado que es comparable, en términos bioquímicos, con este y ha demostrado características farmacocinéticas similares. Se ha estudiado la seguridad y la eficacia del producto predecesor ReFacto en niños y adolescentes tratados previamente (n= 31, entre 5 - 18 años de edad) y en neonatos, lactantes y niños no tratados previamente (n= 101, edades <1 a 52 meses). La información clínica derivada de los estudios completados con moroctocog alfa (AF-CC) en pacientes tratados previamente - PTP (ReFacto AF): n= 37, 18 pacientes <6 y 19 pacientes entre 6 y < 12 años de edad; XYNTHA® n=51, 46 pacientes <6 y 5 pacientes entre 6 a <16 años de edad) y pacientes no tratados previamente – PUP, por sus siglas en inglés (ReFacto AF: n = 23 pacientes, <6 años de edad) demostró un perfil de seguridad similar al del producto de moroctocog alfa (ReFacto).

#### Población adulto mayor

Los estudios clínicos de XYNTHA® no incluyeron sujetos de 65 años de edad y mayores. En general, la selección de la dosis para un paciente adulto mayor debería ser según cada paciente.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Inserto CDSv14.0+CDSv15.0\_23Oct2017\_v2 allegado mediante radicado No. 20221136734
- IPP CDSv14.0+CDSv15.0\_23Oct2017\_v2 allegado mediante radicado 20221136734

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora solicita al interesado aclarar las diferencias de potencia entre los productos comercializados en Europa y en Colombia por el mismo titular (ReFacto AF® y XYNTHA®) que contienen el mismo principio activo. Información que debe ser incluida tanto en el inserto para pacientes como en la información para prescribir. Así mismo, debe incluir en la posología:

#### Supervisión del tratamiento

Durante el curso del tratamiento, se recomienda una determinación apropiada de los niveles del factor VIII para establecer la dosis que se debe administrar y la frecuencia de las perfusiones repetidas. La respuesta al factor VIII de cada paciente individual puede variar debido a las diferentes semividas y recuperaciones. La dosis basada en el peso corporal puede requerir un ajuste en pacientes con un peso insuficiente o sobrepeso. En el caso particular de intervenciones de cirugía mayor, es indispensable una monitorización precisa de la terapia de sustitución por medio de análisis de la coagulación (actividad del factor VIII plasmático).

Así mismo, en cuanto a la información de calidad, se deben aclarar los aspectos que se relacionarán y detallarán en el acto administrativo.

#### **3.6.6. XYNTHA® 2000 UI**

Expediente : 20046519  
Radicado : 20221136717  
Fecha : 7/07/2022  
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición: Cada vial contiene Moroctocog alfa (Factor VIII de coagulación recombinante) 2000 U

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



XYNTHA® está indicado para el control y prevención de episodios hemorrágicos y para la profilaxis de rutina y quirúrgica en pacientes con hemofilia A (deficiencia congénita del factor VIII o hemofilia clásica).

XYNTHA® no contiene el factor Von Willebrand y por lo tanto no está indicado para la enfermedad de Von Willebrand.

#### Contraindicaciones:

XYNTHA® puede estar contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a alguno de los componentes de la preparación.

XYNTHA® no se ha estudiado en pacientes con antecedentes conocidos de hipersensibilidad a las proteínas de hámster.

#### Precauciones y advertencias:

##### Hipersensibilidad

Como sucede con cualquier otro producto de proteína para aplicación intravenosa, es posible que se produzcan reacciones de hipersensibilidad del tipo alérgicas. Se debe informar a los pacientes sobre los primeros signos de hipersensibilidad (como urticaria, erupción generalizada, opresión en el pecho, sibilancia e hipotensión) y anafilaxia.

Si se producen reacciones alérgicas o anafilácticas, debe suspenderse la administración de XYNTHA® de inmediato y proveer tratamiento médico apropiado, que puede incluir la terapia para shock. Si se presenta alguno de estos signos, se debe recomendar a los pacientes que suspendan el consumo del producto y contacten a su médico y/o busquen atención de urgencia de inmediato, según el tipo/severidad de la reacción.

##### Anticuerpos neutralizantes de la actividad (inhibidores)

Pueden desarrollarse anticuerpos neutralizantes de la actividad (inhibidores) en pacientes que reciben productos que contienen el factor de coagulación VIII. Como sucede con todos los productos del factor de coagulación VIII, se debe monitorear a los pacientes para detectar la aparición de inhibidores que deberían titularse en UB mediante análisis biológico adecuado. Si no se alcanzan los niveles plasmáticos de actividad del factor VIII esperados, o si no se controla el sangrado con una dosis apropiada, se debe realizar un ensayo para determinar la presencia de un inhibidor del factor VIII.

Estos inhibidores por lo general son inmunoglobulinas de IgG dirigidas contra la actividad procoagulante del factor VIII, que se cuantifican en UB mediante un ensayo de Bethesda. El riesgo de desarrollar inhibidores se correlaciona con la exposición al factor VIII antihemofílico, y el riesgo es mayor durante los primeros 20 días de exposición. En raras ocasiones, los anticuerpos pueden aparecer después de los primeros 100 días de

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



exposición. Los inhibidores son frecuentes en pacientes no tratados previamente y se los ha observado en pacientes tratados previamente con productos del factor VIII.

Se han recibido informes de falta de eficacia, ante todo en pacientes que reciben profilaxis, en los ensayos clínicos y en el marco poscomercialización de ReFacto. La falta de eficacia informada con ReFacto ha sido descrita como sangrado en las articulaciones objetivo, sangrado

en las nuevas articulaciones o una sensación subjetiva de una nueva aparición de sangrado. Al prescribir XYNTHA®, es importante titular y monitorear el nivel del factor de cada paciente para garantizar una respuesta terapéutica adecuada.

Se recomienda que, cuando sea posible, se documente el nombre y el número de lote del producto cada vez que se administre XYNTHA® a un paciente.

#### Embarazo

No se han realizado estudios de reproducción animal con XYNTHA®. Debido a los raros casos de hemofilia A en mujeres, no se dispone de datos de experiencia en relación con la administración del factor VIII durante el embarazo. Por lo tanto, XYNTHA® debería administrarse a mujeres embarazadas solo bajo evidente indicación.

#### Lactancia

No se han realizado estudios de reproducción animal con XYNTHA®. Se desconoce si este medicamento se excreta por la leche materna. Debido a los raros casos de hemofilia A en mujeres, no se dispone de datos de experiencia en relación con la administración del factor VIII durante la lactancia. Por lo tanto, XYNTHA® debería administrarse a mujeres dando lactancia sólo bajo evidente indicación.

#### Reacciones adversas:

Las reacciones adversas a XYNTHA® se enumeran en la tabla a continuación. La información en esta sección se encuentra respaldada por los siguientes estudios: 300, 301, 306, 307, 310,311, 4432, 4433 y 4434.

Tabla de Reacciones Adversas de Moroctocog Alfa (AF-CC)

| <b>Clasificación por Órganos y Sistemas</b> | <b>Reacciones Adversas al Medicamento</b>                          |
|---------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|
| Trastornos de la sangre y sistema linfático | Inhibición del factor VIII (PTP); inhibición del factor VIII (PUP) |
| Trastornos del sistema inmunitario          | Reacción anafiláctica                                              |
| Trastornos del metabolismo y la nutrición   | Disminución del apetito                                            |
| Trastornos del sistema                      | Neuropatía periférica; somnolencia; mareos; disgeusia; dolor de    |

Acta No. 04 de 2023 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



| <b>Clasificación por Órganos y Sistemas</b>                                                                                                                                        | <b>Reacciones Adversas al Medicamento</b>                                                                                                                                                                                            |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| nervioso                                                                                                                                                                           | cabeza                                                                                                                                                                                                                               |
| Trastornos cardíacos                                                                                                                                                               | Angina pectoris; taquicardia; palpitaciones                                                                                                                                                                                          |
| Trastornos vasculares                                                                                                                                                              | Hemorragia; hematoma; hipotensión; tromboflebitis; rubefacción                                                                                                                                                                       |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos                                                                                                                                | Disnea; tos                                                                                                                                                                                                                          |
| Trastornos gastrointestinales                                                                                                                                                      | Diarrea; vómitos; dolor abdominal; náuseas                                                                                                                                                                                           |
| Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos                                                                                                                                        | Urticaria; erupción; prurito; hiperhidrosis                                                                                                                                                                                          |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo                                                                                                                              | Artralgia; mialgia                                                                                                                                                                                                                   |
| Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración                                                                                                                 | Pirexia; escalofríos; reacción relacionada con el lugar del catéter; astenia; reacción en el lugar de la inyección; dolor en el lugar de la inyección; inflamación en el lugar de la inyección                                       |
| Pruebas complementarias                                                                                                                                                            | Positivo para prueba de anticuerpos; positivo para anticuerpo antifactor VIII; positivo para anticuerpo humano antirratón <sup>a</sup> ; anomalías en la prueba de función hepática; aumento de la fosfocinasa creatina en la sangre |
| Abreviaturas: AF-CC = Cultivo celular libre de albumina (siglas en inglés), PTP = Paciente tratado previamente; PUP = Paciente no tratado previamente<br><sup>a</sup> Solo ReFacto |                                                                                                                                                                                                                                      |

Se ha observado hipersensibilidad o reacciones alérgicas (que pueden incluir angioedema, ardor y escozor en el lugar de la infusión, escalofríos, rubefacción, urticaria generalizada, dolor de cabeza, urticaria, hipotensión, letargo, náuseas, agitación, taquicardia, opresión en el pecho, hormigueo, vómitos, sibilancia) con poca frecuencia con ReFacto, y en algunos casos pueden progresar hacia la anafilaxia severa (incluido shock).

Se han observado casos de inhibidor recurrente (bajo título) después del cambio de un producto de FVIII a otro en pacientes tratados previamente con más de 100 días de exposición, quienes tienen antecedentes de desarrollo de inhibidores. Por lo tanto, se recomienda monitorear a los pacientes con atención para detectar la aparición de inhibidores después de cualquier cambio de productos.

#### Inhibición del Factor VIII Pacientes tratados previamente

Al interior de un conjunto de datos agrupados de 641 PTP, tratados con ReFacto (1 estudio clínico) o ReFacto AF/Xyntha (7 estudios clínicos), habían 11 (1.7%) casos confirmados con inhibidor de factor VIII (1 con título alto ( $\geq 5$  BU/ml), 10 con título bajo ( $< 5$  BU/ml).

Acta No. 04 de 2023 SEMNNMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En un estudio de seguridad y eficacia clínica en PTP (estudio 310), la incidencia de los inhibidores del factor VIII fue el criterio de valoración de seguridad primario. Se observaron dos inhibidores clínicamente silenciosos, de bajo título y transitorios en 94 pacientes con una mediana de exposición de 76 días de exposición (DE, rango 1 a 92), que corresponde con el 2,2% de los 89 pacientes con al menos 50 DE. En un estudio de respaldo (estudio 306), se observaron 1 inhibidor de novo y 2 inhibidores recurrentes (todos de bajo título) en 110 pacientes: mediana de exposición de 58 DE (rango 5 a 140) y 98 pacientes con al menos 50 DE. Noventa y ocho (98) de los 110 pacientes originales continuaron el tratamiento en un segundo estudio de respaldo (307) y presentaron una exposición posterior extendida, con una mediana de 169 DE adicionales (rango 9 a 425). Se observó un (1) inhibidor adicional de bajo título de novo. La frecuencia de los inhibidores observados en estos estudios se encuentra dentro del rango previsto.

En un análisis estadístico bayesiano, se emplearon los resultados del estudio 310 para actualizar los resultados de PTP a partir de estudios de respaldo previos. Dos de 89 sujetos (que completaron  $\geq 50$  días de exposición) desarrollaron un inhibidor durante el curso del estudio 310. La observación de 2 inhibidores en 89 sujetos que completaron  $\geq 50$  días de exposición fue coherente con una probabilidad del 95% de que la tasa de formación de inhibidores menor a 4,17% mediante un análisis bayesiano.

En un estudio clínico de PTP con hemofilia A (factor VIII  $\leq 2\%$ ) sometidos a cirugía mayor (estudio 311), se observó 1 inhibidor en 30 pacientes que recibían tratamiento con ReFacto AF.

En un estudio clínico (estudio 4433) en pacientes pediátricos ( $n = 37$ ,  $< 12$  años de edad) PTP (FVIII:C  $< 1\%$ ), el porcentaje de pacientes con desarrollo clínicamente significativo de inhibidores fue el primer resultado de seguridad. Ningún paciente cumplió con el criterio definido en el protocolo para inhibición clínicamente significativa de FVIII. Se observó la aparición de inhibidor de FVIII de bajo título en 2 pacientes ( $< 6$  años de edad). Ambos pacientes mostraron una inclinación hacia la recuperación en la misma visita (ED 10-15), la prueba de inhibidores fue positiva, con un regreso posterior a la recuperación esperada. Ambos pacientes no experimentaron ninguna manifestación clínica de la inhibición de FVIII y no recibieron tratamiento específico para el evento.

En un estudio clínico (estudio 313) en PTP pediátricos (6 meses a  $< 16$  años) ( $\geq 20$  DE) con hemofilia A (FVIII: C  $\leq 2\%$ ), se observó 1 inhibidor clínicamente silencioso de bajo título en 49 pacientes en riesgo en el estudio de desarrollo de un inhibidor. En un estudio clínico con ReFacto en PTP (estudio 300), se observó 1 paciente con inhibidor de título alto entre 113 pacientes. Además, se han recibido informes espontáneos poscomercialización de inhibidores de alto título que involucran PTP.

En ensayos clínicos, se han observado aumentos de laboratorio en títulos de anticuerpos antifactor VIII, en ausencia de desarrollo de inhibidores. En un estudio de PTP para tratamiento de rutina y prevención de episodios de sangrado (estudio 310) y en un estudio

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



de PTP para profilaxis quirúrgica (estudio 311), 1 de 94 (1%) pacientes, y 1 de 30 (3%) pacientes, respectivamente, desarrollaron anticuerpos antifactor VIII; estos pacientes no desarrollaron un inhibidor. No está clara la importancia clínica de estos anticuerpos en ausencia de un inhibidor.

#### Pacientes no tratados previamente

En un ensayo clínico anterior con ReFacto (estudio 301), 32 de 101 (32%) PUP tratados con ReFacto desarrollaron inhibidores: 16 de 101 (16%) con un título  $>5$  UB/mL y 16 de 101 (16%) con un título  $\leq 5$  UB/mL. La mediana de la cantidad de días de exposición hasta el desarrollo de inhibidores en estos pacientes fue de 12 (rango 3 a 49). De los 16 pacientes con títulos altos, 15 recibían tratamiento de inmunotolerancia (ITI). De los 16 pacientes con títulos bajos, se inició el tratamiento para ITI en 10. La ITI tuvo una eficacia del 73% en pacientes con títulos altos y del 90% en pacientes con títulos bajos. En los 101 PUP tratados, sin importar el desarrollo de inhibidores, la mediana de la cantidad de días de exposición es de 197 (rango 1 a 1299).

En un estudio clínico (estudio 4334) en PUP (6 años de edad,  $n = 23$ ), había 8 pacientes (34.8%) con inhibidores al FVIII (4 pacientes con títulos altos  $>5$  BU/ml) y 4 pacientes con títulos bajos  $\leq 5$  BU/ml). Cinco de esos pacientes (21.7%) cumplen con el criterio definido en el protocolo para una presencia clínicamente significativa de inhibidores al FVIII con inhibidor positivo en 2 extracciones de sangre consecutivas y la necesidad de administrar productos hemostáticos alternativos y/o niveles de recuperación baja de FVIII, así como falta en la eficacia.

Pueden presentarse trazas de proteína de hámster en XYNTHA. Se ha observado el desarrollo de anticuerpos contra la proteína de hámster en estudios clínicos, pero no se evidenciaron secuelas clínicas asociadas. En ensayos clínicos de PTP que recibían para el tratamiento de rutina y la prevención de episodios de sangrado, 0 de 94 (0%) pacientes en el estudio 310 y 3 de 110 (3%) pacientes en los estudios 306/307 desarrollaron un incremento de laboratorio en título de anticuerpo antiCHO (ovario de hámster chino, la línea celular fuente del factor VIII para XYNTHA), sin ningún efecto clínico aparente. En un estudio de ReFacto AF para profilaxis quirúrgica (estudio 311), 1 de 30 (3%) pacientes desarrolló un aumento de laboratorio para el anticuerpo contra CHO. Veinte (20) de 113 (18%) PTP que recibían XYNTHA, fabricado mediante el proceso previo (estudio 300), el título de anticuerpos antiCHO sin ningún efecto clínico aparente.

#### Interacciones:

No se conocen interacciones de productos del factor de coagulación VIII recombinante con otros medicamentos.

#### Vía de administración: Infusión intravenosa

Acta No. 04 de 2023 SEMNNMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



## Dosificación y Grupo etario:

### Posología y Vía de Administración

El tratamiento con XYNTHA® debe iniciarse bajo supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la hemofilia A.

La posología y duración del tratamiento dependerá de la gravedad de la deficiencia del factor VIII, el lugar y nivel de hemorragia y la condición clínica del paciente. La respuesta al factor VIII puede variar en cada paciente, lográndose niveles diferentes de recuperación y demostrando diferentes vidas medias. Las dosis administradas se deben titular de acuerdo con la respuesta clínica del paciente. En presencia de un inhibidor, es posible que se necesiten dosis mayores o tratamientos específicos apropiados. No se ha evaluado en estudios clínicos el ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal o deterioro hepático.

XYNTHA® puede utilizarse en adultos y niños.

El número de unidades de factor VIII administradas se expresa en UI, que corresponden con la norma vigente de la OMS para productos del factor VIII. La actividad plasmática del factor VIII se expresa como un porcentaje (con relación al plasma humano normal) o en Unidades Internacionales (con relación al Estándar Internacional para el factor VIII en el plasma).

Una Unidad Internacional (UI) de la actividad del factor VIII corresponde aproximadamente a la cantidad de factor VIII en un ml de plasma humano normal. El cálculo de la dosis requerida de factor VIII se basa en el hallazgo empírico de que, en promedio, una (1) UI de factor VIII por kg de peso corporal aumenta la actividad plasmática del factor VIII en 2 UI/dL. La dosis requerida se determina utilizando la siguiente fórmula:

Unidades requeridas = peso corporal (kg) x aumento deseado del factor VIII (% del valor normal o UI/dL) x 0,5 (UI/kg por UI/dL)

La potencia especificada en la etiqueta de XYNTHA® se basa en el ensayo de sustrato cromogénico de la Farmacopea Europea que se utiliza para calibrar el estándar de potencia en el proceso de fabricación de Wyeth utilizando un ensayo de coagulación de una fase. Este método de asignación de potencia está diseñado para armonizar XYNTHA® con el control clínico que utiliza un ensayo de coagulación de una fase. Con los productos del factor VIII recombinante, los controles clínicos que utilizan el ensayo cromogénico normalmente obtienen resultados que son mayores a los resultados obtenidos con el ensayo de coagulación de una fase.

Los datos clínicos respaldan la utilización del ensayo de coagulación de una fase para controlar la terapia con XYNTHA®.

Acta No. 04 de 2023 SEMNNMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Con base en su régimen de tratamiento actual, deberá recomendarse a las personas con hemofilia A que, cuando realicen un viaje, lleven el suministro adecuado del producto del factor VIII para los tratamientos necesarios. Deberá recomendarse a los pacientes consultar con su médico antes de viajar.

Debe considerarse el control preciso de la terapia sustitutiva utilizando un ensayo de la actividad plasmática del factor VIII, particularmente durante intervención quirúrgica.

#### Posología para Hemorragia y Cirugía

En caso de presentarse los siguientes eventos hemorrágicos, se debe mantener la actividad del

os o niveles superiores (en % del valor normal o en UI/dL) establecidos a continuación para el periodo de duración indicado.

| Tipo de Hemorragia                                                                                                                                                      | Nivel Requerido del Factor VIII (% o UI/dL) | Frecuencia de las Dosis (h)<br>Duración de la Terapia (d)                                                                                                                                                                            |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Menor<br>hemartrosis temprana,<br>hemorragias de músculos<br>superficiales o tejido blando y<br>hemorragias orales                                                      | 20-40                                       | Repetir cada 12-24 horas de acuerdo con las necesidades hasta que se resuelva. Al menos 1 día, dependiendo de la severidad de la hemorragia.                                                                                         |
| Moderada<br>Hemorragia en los músculos.<br>Traumatismo craneoencefálico leve.<br>Operaciones menores que incluyen extracción de dientes. Hemorragias en la cavidad oral | 30-60                                       | Infusión repetida cada 12-24 horas durante 3-4 días o hasta que la herida cure adecuadamente.<br>Para extracción de dientes podría ser suficiente una única infusión más terapia antifibrinolítica oral dentro de la siguiente hora. |
| Mayor<br>Hemorragia gastrointestinal.<br>Hemorragias intracraneales, intraabdominales o intratorácicas. Fracturas. Operaciones mayores.                                 | 60-100                                      | Infusión repetida cada 8-24 horas hasta que la amenaza se resuelva o en caso de cirugía hasta que sane adecuadamente la herida; se continúa con la terapia durante al menos otros 7 días.                                            |

#### Posología para Profilaxis

XYNTHA® se ha administrado profilácticamente en un estudio clínico principal en pacientes adolescentes y adultos con tratamiento previo a una dosis de  $30 \pm 5$  UI/kg suministradas 3 veces a la semana.

#### Inhibidores

Los pacientes que utilizan terapia sustitutiva del factor VIII se deben controlar para determinar si se desarrollan inhibidores del factor VIII. En pacientes con inhibidores (en especial inhibidores de título alto, por encima de 5 unidades Bethesda (UB)/mL), es posible que la terapia con el factor VIII no sea eficaz, por lo que deberían considerarse

Acta No. 04 de 2023 SEMNMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



otras opciones terapéuticas. Si los niveles plasmáticos esperados de la actividad del factor VIII no se obtienen o si la hemorragia no se controla con la dosis apropiada, se deben realizar análisis para determinar la presencia de inhibidores del factor VIII. El manejo de estos pacientes debe ser dirigido por médicos con experiencia en el cuidado de pacientes con hemofilia.

#### Población Pediátrica

Se estudió la seguridad de XYNTHA® en niños y adolescentes tratados previamente (n= 18, de entre 12 y 16 años de edad en un estudio pivotal, y n= 49, de entre 7 y 16 años de edad en un estudio de respaldo). En un estudio pivotal, se compararon los datos de eventos adversos de pacientes de ≤16 años con los datos de pacientes mayores de 16 años. Dieciocho (18) pacientes tenían ≤16 años y 76 tenían >16 años. El grado de exposición fue similar en los pacientes en ambos grupos etarios. Los eventos adversos emergentes del tratamiento fueron similares en severidad e incidencia en los dos grupos etarios.

XYNTHA® puede usarse de la misma forma como el producto predecesor ReFacto, dado que es comparable, en términos bioquímicos, con este y ha demostrado características farmacocinéticas similares. Se ha estudiado la seguridad y la eficacia del producto predecesor ReFacto en niños y adolescentes tratados previamente (n= 31, entre 5 - 18 años de edad) y en neonatos, lactantes y niños no tratados previamente (n= 101, edades <1 a 52 meses). La información clínica derivada de los estudios completados con moroctocog alfa (AF-CC) en pacientes tratados previamente - PTP (ReFacto AF): n= 37, 18 pacientes <6 y 19 pacientes entre 6 y < 12 años de edad; XYNTHA® n=51, 46 pacientes <6 y 5 pacientes entre 6 a <16 años de edad) y pacientes no tratados previamente – PUP, por sus siglas en inglés (ReFacto AF: n = 23 pacientes, <6 años de edad) demostró un perfil de seguridad similar al del producto de moroctocog alfa (ReFacto).

#### Población adulto mayor

Los estudios clínicos de XYNTHA® no incluyeron sujetos de 65 años de edad y mayores. En general, la selección de la dosis para un paciente adulto mayor debería ser según cada paciente.

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

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Inserto CDSv14.0+CDSv15.0\_23Oct2017\_v2 allegado mediante radicado No. 20221136734
- IPP CDSv14.0+CDSv15.0\_23Oct2017\_v2 allegado mediante radicado 20221136717

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora solicita al interesado aclarar las diferencias de potencia entre los productos comercializados en Europa y en Colombia por el mismo titular (ReFacto AF® y XYNTHA®) que contienen el mismo principio activo. Información que debe ser incluida tanto en el inserto para pacientes como en la información para prescribir. Así mismo, debe incluir en la posología:

#### Supervisión del tratamiento

Durante el curso del tratamiento, se recomienda una determinación apropiada de los niveles del factor VIII para establecer la dosis que se debe administrar y la frecuencia de las perfusiones repetidas. La respuesta al factor VIII de cada paciente individual puede variar debido a las diferentes semividas y recuperaciones. La dosis basada en el peso corporal puede requerir un ajuste en pacientes con un peso insuficiente o sobrepeso. En el caso particular de intervenciones de cirugía mayor, es indispensable una monitorización precisa de la terapia de sustitución por medio de análisis de la coagulación (actividad del factor VIII plasmático).

Adicionalmente, en cuanto a la información de calidad, se deben aclarar los aspectos que se relacionarán y detallarán en el acto administrativo.

#### **3.6.7. ENBREL® 25 MG SOLUCION PARA INYECCION**

Expediente : 19978839  
Radicado : 20221136490  
Fecha : 7/07/2022  
Interesado : PFIZER S.A.S.

Composición: Cada Jeringa prellenada contiene 25,0 mg de Etanercept mg

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Artritis reumatoide.

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



ENBREL® 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. ENBREL® puede iniciarse en combinación con metotrexato o ser utilizado solo.

ENBREL® 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 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 poliartitis (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.**

ENBREL® está indicado para reducir los signos y síntomas e inhibir la progresión del daño estructural de la artritis activa en pacientes con artritis psoriásica. ENBREL® puede ser usado en combinación con metotrexato en pacientes que no responden adecuadamente al metotrexato solo.

**Espondiloartritis axial.**

**Espondilitis anquilosante (EA).**

ENBREL® está indicado para reducir los signos y síntomas en pacientes con espondilitis anquilosante.

**Espondiloartritis axial no radiográfica.**

ENBREL® está indicado para el tratamiento de adultos con espondiloartritis axial no radiográfica severa con indicios objetivos de inflamación indicados por 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.**

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



ENBREL® 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.

ENBREL® está indicado para el tratamiento de la psoriasis severa en placas en niños y adolescentes de 6 años en adelante que no se han controlado adecuadamente 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 ENBREL® no debe ser iniciado en pacientes con infecciones activas serias, incluyendo infecciones crónicas o localizadas.

**Precauciones y advertencias:**

**Advertencias especiales.**

**Infecciones**

Durante la utilización de ENBREL® 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 ENBREL® deben ser monitorizados cuidadosamente. La administración de ENBREL® debe discontinuarse si el paciente desarrolla una infección seria. Debe tenerse especial cautela cuando se considere el uso de ENBREL® 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 ENBREL® 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 ENBREL® 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 ciclofosfamida y

Acta No. 04 de 2023 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



altas dosis de esteroides) no fue más efectiva que el tratamiento estándar solo. El grupo de pacientes que recibieron ENBREL® experimentaron más neoplasias no cutáneas de varios tipos, que el grupo de pacientes que recibieron el 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 ENBREL® o placebo por hepatitis alcohólica moderada a severa [puntaje medio de acuerdo con el Modelo de Enfermedad Hepática Terminal (MELD) = 25], ENBREL® no fue eficaz y después de 6 meses la tasa de mortalidad en los pacientes tratados con ENBREL® fue significativamente más alta. Las infecciones fueron también mayores en el grupo de ENBREL®. No se recomienda la utilización de ENBREL® para el tratamiento de la hepatitis alcohólica. Los médicos deben tener precaución cuando utilizan ENBREL® en pacientes que presentan también hepatitis alcohólica severa a moderada.

La cubierta de la aguja de la jeringa precargada y del autoinyector contiene látex (caucho natural seco). Los pacientes o las personas a cargo de su cuidado deben contactar a su médico antes de usar ENBREL® si la cubierta de la aguja va a ser manipulada por alguien con hipersensibilidad (alergia) conocida o posible al látex, o si se va a administrar ENBREL® a dichas personas.

Los pacientes mayores de 65 años de edad y los que toman inmunosupresores concomitantes pueden tener 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 diferente a melanomas con el uso de inhibidores del factor de necrosis tumoral.

#### Información adicional para los pacientes

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

#### Información adicional para los profesionales de la salud

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Los pacientes tratados con bloqueadores de TNF $\alpha$  están en mayor riesgo de desarrollar infecciones serias que pueden afectar múltiples órganos, ocasionando hospitalización o incluso la muerte.
- El riesgo de infección por Legionella y Listeria se debe añadir a las advertencias para toda la clase de los bloqueadores del TNF.
- Los riesgos y beneficios de los bloqueadores TNF $\alpha$  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 infecciones.
- Pacientes mayores de 65 años de edad y pacientes que toman inmunosupresores concomitantes pueden estar en mayor riesgo de infección.
- Antes de iniciar los bloqueadores de TNF $\alpha$  y periódicamente durante el tratamiento, los pacientes deben ser evaluados para tuberculosis activa y prueba de infección latente.
- Los pacientes deben ser monitorizados para detectar signos y síntomas de las infecciones graves mientras está tomando bloqueadores TNF $\alpha$ .
- La terapia empírica antifúngica 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 la receta para un bloqueador de TNF.

#### Precauciones

##### Reacciones alérgicas

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

##### Inmunosupresión

Las terapias anti-TNF, como ENBREL®, pueden afectar las defensas del huésped contra infecciones y 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 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 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

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



reumatoide con ENBREL® no han confirmado ni excluido aumento del riesgo de neoplasias malignas.

Neoplasias malignas (en particular los linfomas Hodgkin y no Hodgkin) algunas mortales, se han reportado en niños y adolescentes que recibieron tratamiento con antagonistas del TNF incluido ENBREL®. 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.

#### Cánceres de piel

Se han reportado cánceres de piel melanocítico y no melanocítico (CPNM) en pacientes tratados con antagonistas del TNF, incluyendo ENBREL®. Se han reportado muy infrecuentemente casos post comercialización 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 ENBREL®, comparados con el grupo de placebo, la mayoría de los casos de CPNM se observaron en pacientes que recibían ENBREL®, en particular 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 ENBREL®. Se debe ejercer especial precaución en pacientes tratados con ENBREL® 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 ENBREL® deberán consultar al médico en forma inmediata. Se deberá investigar a estos pacientes en forma urgente incluyendo cuadro hemático completo entre las medidas diagnósticas. Si se confirmara la presencia de discrasia sanguínea se deberá discontinuar la administración de ENBREL®.

#### Formación de autoanticuerpos

El tratamiento con ENBREL® 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 ENBREL® tuvieron respuesta inmune de células B luego de recibir la vacuna neumocócica polisacárida, pero los títulos en conjunto fueron moderadamente

Acta No. 04 de 2023 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



menores y menos pacientes aumentaron al doble los títulos en comparación con los que no recibían ENBREL®. Se desconoce la significancia clínica de este hallazgo. No se deben administrar vacunas con gérmenes vivos concomitantemente con ENBREL®. Si es posible, el paciente pediátrico debe actualizar sus inmunizaciones de acuerdo a las guías locales vigentes antes de comenzar la terapia con ENBREL®.

#### 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 aumento en la actividad de la enfermedad. Se han presentado raros reportes de desórdenes desmielinizantes del sistema nervioso central (SNC) en pacientes tratados con ENBREL®. Adicionalmente, se han presentado reportes raros de polineuropatías periféricas desmielinizantes (incluido síndrome de Guillain -Barré). Se recomienda evaluación cuidadosa del riesgo/beneficio, incluyendo evaluación neurológica, cuando se realiza terapia con ENBREL® a pacientes con enfermedades desmielinizantes del SNC de reciente aparición o preexistente; o a aquellos que se considera se encuentran en riesgo aumentado para desarrollar enfermedades desmielinizantes.

#### Insuficiencia cardíaca congestiva

Durante el período post-comercialización, se han recibido reportes sobre empeoramiento de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), con y sin factores precipitantes identificables en pacientes que están recibiendo ENBREL®. 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 ENBREL® 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 empeoramiento de la ICC en pacientes asignados al tratamiento con ENBREL®. 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 ENBREL® en pacientes que también presenten ICC.

#### Infecciones

Los pacientes deben ser evaluados en cuanto a infecciones antes, durante y después del tratamiento con ENBREL®, teniendo en cuenta que la vida media de eliminación del ENBREL® es de 80 horas (desviación estándar de 28 horas; rango de 7 a 300 horas).

En pacientes que se encontraban recibiendo ENBREL® 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 demoras en el tratamiento apropiado y, en algunas ocasiones, incluso a la

Acta No. 04 de 2023 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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 reactivación de la hepatitis B en pacientes infectados con el virus de hepatitis B (VHB) con anterioridad y que recibieron agentes anti -TNF incluyendo ENBREL® de manera concomitante. La mayoría de estos reportes han ocurrido en pacientes quienes se encontraban recibiendo concomitantemente otros medicamentos inmunosupresores, los cuales pueden también contribuir a la reactivación de 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 ENBREL® 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 ENBREL®, aunque la relación de causalidad con ENBREL® no ha sido establecida.

#### Tuberculosis

En pacientes que recibieron agentes bloqueadores del TNF incluyendo ENBREL®, se ha observado tuberculosis (incluyendo presentación diseminada o extrapulmonar). La tuberculosis se puede deber a la reactivación de la infección latente o a una nueva infección. Antes del inicio de la terapia con Enbrel®, 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 Enbrel®. Algunos pacientes negativos para TB latente antes de recibir Enbrel® han desarrollado TB activa. Los médicos deben monitorear a los pacientes que reciben Enbrel® para establecer la presencia de signos y síntomas de TB activa, incluyendo 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.

#### Hipoglucemia en pacientes tratados por diabetes

Se han presentado reportes de hipoglucemia después del inicio de ENBREL® 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)

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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

#### Embarazo

Los efectos de etanercept en los resultados del embarazo se han investigado en dos estudios de cohorte observacionales. Un registro de embarazos comparó las tasas de los principales defectos de nacimiento en bebés nacidos vivos de madres con enfermedades reumáticas o con psoriasis expuestas a ENBREL® en el primer trimestre (n=319) versus no expuestas a ENBREL® durante el embarazo (n=144). El cociente de probabilidades todo incluido ajustado para los principales defectos de nacimiento fue de 2,77 (IC 95% 1,04 -7,35) y cuando los trastornos cromosómicos y genéticos conocidos se eliminaron fue de 2,49 (IC 95% 0,92– 6,68). Los resultados no mostraron aumento de la frecuencia de malformación es menores y ninguna tendencia a malformaciones mayores o menores. Además, no hubo aumento en las tasas de déficit de crecimiento intrauterino o postnatal o retraso del desarrollo postnatal.

En un segundo estudio observacional de registro en varios países, que comparó el riesgo de resultados adversos del embarazo en mujeres expuestas a etanercept (n = 522) en las expuestas a fármacos no biológicos (n = 3508), no se observó aumento en el riesgo de defectos importantes de nacimiento (proporción de posibilidades ajustadas 0,96, IC 95%: 0,58-1,60). Este estudio tampoco mostró mayor riesgo de defectos menores de nacimiento, parto prematuro, muerte fetal o infecciones en el primer año de vida de los bebés nacidos de mujeres expuestas a etanercept durante el embarazo. ENBREL® debe utilizarse en embarazadas solo si el beneficio potencial supera el riesgo potencial

No hay datos preclínicos disponibles sobre toxicidad perinatal y posnatal de ENBREL® y sus efectos en la fertilidad y el funcionamiento reproductivo general. Los estudios de toxicidad sobre el desarrollo se han realizado en ratas y conejos. Las exposiciones sistémicas a ENBREL® basadas en el ABC en ratas y conejos son 21 a 25 veces mayores que la exposición a la que se someten los humanos a dosis terapéuticas usuales de 50 mg semanales y son aproximadamente 10 a 13 veces mayores que la exposición a la que se someten los humanos a la dosis máxima recomendada de 50 mg dos veces a la semana (para psoriasis). En las ratas o conejos o ratas neonatas no se observó evidencia de peligro para el feto debido a ENBREL®. Los estudios de reproducción en animales no siempre predicen la respuesta en humanos.

ENBREL® atraviesa la placenta y se ha detectado en el suero de lactantes nacidos de pacientes tratadas con ENBREL® durante el embarazo. Se desconoce el impacto de esto, sin embargo, los lactantes pueden tener mayor riesgo de infección. Generalmente no se recomienda la administración de vacunas vivas a lactantes hasta por 16 semanas después de la última dosis de ENBREL® de la madre.

#### Lactancia

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La seguridad de ENBREL® durante la lactancia no ha sido claramente establecida. Etanercept se excreta en la leche humana luego de la administración subcutánea. En ratas lactantes, luego de la administración subcutánea, ENBREL® fue excretado en la leche y se detectó en el suero de las crías. Debido a que muchos medicamentos e inmunoglobulinas pueden ser excretados en la leche materna, se debe tomar una decisión si se debe discontinuar la lactancia o el uso de ENBREL® mientras se está lactando.

#### Uso en pacientes pediátricos

ENBREL® no ha sido estudiado en niños <2 años de edad.

#### Uso en pacientes geriátricos

No se recomiendan ajustes específicos de la dosificación basados en la edad de los pacientes.

#### 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 ENBREL® como en los de placebo.

##### Reacciones en el sitio de inyección

Los pacientes en estudios clínicos controlados tratados con ENBREL® 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 ENBREL®.

##### 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.

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En estudios clínicos controlados en pacientes con artritis reumatoide tratados con ENBREL®, las tasas de infecciones reportadas como serias (mortales, potencialmente mortales, que requieren hospitalización o antibióticos intravenosos) y no serias, fueron similares para ENBREL® 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 ENBREL® 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 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 en todas las indicaciones, la frecuencia 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 poco común). En los periodos doble ciego de los ensayos clínicos controlados que permitieron el tratamiento concomitante con etanercept y metotrexato, la frecuencia 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 ( $\geq 1:40$ ), anticuerpos nuevos positivos contra la doble cadena

Acta No. 04 de 2023 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



del ADN y anticuerpos nuevos anticardiolipina, fue mayor en pacientes tratados con ENBREL® que en los pacientes tratados con placebo . Es desconocido el impacto del tratamiento a largo plazo con ENBREL® 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.

#### Otras Reacciones adversas

La siguiente tabla de reacciones adversas sospechosas está basada en las tasas de reportes de estudios clínicos y/o reportes espontáneos post-comercialización:

Tabla de Reacciones adversas

| Clasificación Sistema - Organismo | Muy Común<br>≥1/10                                                | Común<br>≥1/100 a<br><1/10 | Poco común<br>≥1/1000 to<br><1/100                                                | Raro<br>≥1/10,000 to<br><1/1000                                          | Muy Raro<br><1/10,000 | Frecuencia desconocida                        |
|-----------------------------------|-------------------------------------------------------------------|----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-----------------------------------------------|
| Infecciones e infestaciones       | Infección (Incluyendo infección del tracto respiratorio superior, |                            | Infecciones serias (Incluyendo neumonía, celulitis, artritis bacteriana, sepsis e | Tuberculosis, infecciones oportunistas (incluyendo infecciones invasivas |                       | Reactivación de la Hepatitis B*,<br>Listeria* |

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



|                                                                                             |                                                   |                                                                                                                    |                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                      |                                                                               |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                             | bronquitis, cistitis,<br>infección en la<br>piel) |                                                                                                                    | infección<br>parasitaria)                                 | fungicas, bacterianas,<br>micobacterianas<br>atípicas, virales y<br>Legionella)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                      |                                                                               |
| Neoplasias benignas,<br>malignas y no<br>especificadas<br>(incluyendo quistes y<br>pólipos) |                                                   |                                                                                                                    | Cáncer de piel no<br>melanocíticos                        | Melanoma maligno<br>Linfoma*,<br>Leucemia*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                      | Carcinoma de<br>células de<br>Merkel                                          |
| Trastornos de la<br>sangre y sistema<br>linfático                                           |                                                   |                                                                                                                    | Trombocitopenia,<br>anemia,<br>leucopenia,<br>neutropenia | Panцитopenia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Anemia<br>aplástica* | Histiocitosis<br>hematofágica<br>(síndrome de<br>activación de<br>macrófagos) |
| Trastornos del Sistema<br>inmune                                                            |                                                   | Reacciones<br>alérgicas (Ver<br>desórdenes<br>de la piel y<br>tejido<br>subcutáneo)<br>Formación de<br>anticuerpos | Vasculitis<br>(incluyendo<br>vasculitis ANCA<br>Positiva) | Reacciones<br>anafilácticas/alérgicas<br>serias (incluyendo<br>broncoespasmo),<br>Sarcoidosis                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                      |                                                                               |
| Trastornos del Sistema<br>nervioso                                                          |                                                   |                                                                                                                    |                                                           | CNS Eventos de<br>desmielinización del<br>SNC, incluyendo<br>esclerosis múltiple y<br>condiciones de<br>desmielinización<br>localizadas como<br>neuritis óptica y<br>mielitis transversa,<br>eventos de<br>desmielinización<br>periférica, incluyendo<br>Síndrome de Guillain-<br>Baré, polineuropatía<br>desmielinizante<br>inflamatoria crónica y<br>neuropatía motora<br>multifocal*,<br>Convulsiones |                      |                                                                               |

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



|                                                       |                                                                                                          |                            |                                                                                                                                      |                                                                                                                    |                            |  |
|-------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|--|
| Trastornos visuales                                   |                                                                                                          |                            | Uveítis, escleritis                                                                                                                  |                                                                                                                    |                            |  |
| Trastornos cardíacos                                  |                                                                                                          |                            | Empeoramiento de la insuficiencia cardíaca congestiva                                                                                | Nueva aparición de insuficiencia cardíaca congestiva                                                               |                            |  |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales   |                                                                                                          |                            |                                                                                                                                      | Enfermedad pulmonar intersticial (incluyendo fibrosis pulmonar y neumonitis)                                       |                            |  |
| Trastornos hepato biliares                            |                                                                                                          |                            | Enzimas hepáticas elevadas (Ver enzimas hepáticas elevadas)                                                                          | Hepatitis autoinmune                                                                                               |                            |  |
| Trastornos de la piel y tejido subcutáneo             |                                                                                                          | Prurito, erupción cutánea* | Angioedema, psoriasis (nueva aparición o exacerbación, incluyendo todos los subtipos), Urticaria, psoriasisiforme, erupción cutánea* | Síndrome de Stevens-Johnson*, vasculitis cutánea (incluyendo vasculitis por hipersensibilidad), eritema multiforme | Neorótis epidémica tóxica* |  |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo |                                                                                                          |                            |                                                                                                                                      | Lupus eritematoso cutáneo*, lupus eritematoso cutáneo subagudo*, síndrome lúpico.                                  |                            |  |
| Trastornos generales y del sitio de administración    | Reacciones en el sitio de inyección (incluyendo sangrado, moretones, eritema, picazón, dolor, hinchazón) | Pirexia                    |                                                                                                                                      |                                                                                                                    |                            |  |

\* RA identificadas en etapa post-mercado.

### Población Pediátrica

En general los eventos adversos en pacientes pediátricos fueron similares en frecuencia y tipo a aquellos vistos en los pacientes adultos.

- Reacción adversa en pacientes pediátricos con artritis idiopática juvenil

La infección fue el evento adverso más común reportado en pacientes

pediátricos que reciben ENBREL® y ocurrió con una incidencia similar a la del placebo. Los tipos de infecciones reportadas en pacientes con artritis idiopática juvenil fueron generalmente leves y consistentes con aquellos comúnmente vistos en las poblaciones de pacientes pediátricos ambulatorios.

En los estudios clínicos realizados en pacientes con artritis idiopática juvenil tratados con ENBREL se reportaron dos casos de infección por varicela con signos y síntomas indicativos de meningitis aséptica.

Se reportaron 4 eventos de síndrome de activación de macrófagos en los estudios clínicos de artritis idiopática juvenil.

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Reacciones adversas en pacientes pediátricos con psoriasis pediátrica en placas. En un estudio de 48 semanas con 211 niños de 4 a 17 años de edad con psoriasis pediátrica en placas, los eventos adversos reportados fueron similares a los observados en estudios previos en adultos con psoriasis en placas.

**Interacciones:**

**Tratamiento concurrente con anakinra:** Los pacientes tratados con ENBREL® y anakinra presentaron una tasa mayor de infecciones serias al compararlos con pacientes que fueron tratados únicamente con ENBREL® (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 ENBREL® y anakinra versus los pacientes tratados con ENBREL® únicamente.

**Tratamiento concurrente con abatacept:** En estudios clínicos, la administración concomitante de abatacept y ENBREL® 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 ENBREL® a pacientes recibiendo dosis establecidas de sulfasalazina. Los pacientes del grupo de tratamiento combinado tuvieron una disminución estadísticamente significativa en el recuento de glóbulos blancos en comparación con el grupo tratado con ENBREL® 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 ENBREL® fue administrado con glucocorticoides, salicilatos (excepto sulfasalazina), medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), analgésicos o metotrexato.

El metotrexato no tiene efecto en la farmacocinética de ENBREL®. 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 ENBREL® administrados una vez a la semana, en dosis única como inyección subcutánea o como dos inyecciones de 25 mg

Acta No. 04 de 2023 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



(administradas aproximadamente al mismo tiempo) o 25 mg de ENBREL® 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 esteroides (AINES) o analgésicos puede continuar durante el tratamiento con ENBREL®.

Veinticinco mg administrados una vez por semana da una respuesta más lenta y pueden ser menos efectivos.

#### Psoriasis en Placas

La dosis de ENBREL® 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 ENBREL® 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. Los pacientes que pesan 62,5 kg o más se pueden dosificar utilizando una jeringa precargada de dosis fija, un autoinyector o un cartucho dispensador de dosis única.

#### Artritis idiopática juvenil (2 años de edad y mayores)

Niños ( $\geq 2$  a  $< 18$  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 esteroides (AINES) o analgésicos se puede continuar durante el tratamiento con ENBREL®.

ENBREL® no ha sido estudiado aún en niños  $< 2$  años de edad.

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

Niños ( $> 6$  a  $< 18$  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 discontinuar en los pacientes que no presentan respuesta al tratamiento después de 12 semanas.

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Si está indicado el retratamiento con ENBREL®, 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 ( $\geq 65$  años de edad)  
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.

#### Método de administración

Administrar ENBREL® como inyección subcutánea en el muslo, abdomen o en la parte superior del brazo. Dejar un espacio de al menos 3 cm entre el nuevo sitio de inyección y el sitio anterior. NO inyecte en áreas donde la piel esté sensible, con hematoma, enrojecida o dura.

Los pacientes o sus cuidadores que están administrando ENBREL® deben ser instruidos sobre las técnicas de inyección. La primera inyección debe ser aplicada bajo supervisión de un profesional de la salud calificado, cuando ENBREL® es administrado por el mismo paciente o su cuidador.

#### Solución para inyección de Jeringa Precargada.

Antes de la inyección, se debe permitir que la jeringa precargada de único uso de ENBREL® alcance la temperatura ambiente (aproximadamente 15 a 30 minutos). La tapa de la jeringa no debe ser removida mientras la jeringa precargada alcanza la temperatura ambiente. La solución debe ser clara a opalescente, incolora a amarilla o marrón pálido, y el líquido puede contener trazas de partículas amorfas, translúcidas a blancas.

#### Solución para inyección en autoinyector.

Antes de la inyección, se debe permitir que el autoinyector de único uso de ENBREL® alcance la temperatura ambiente (aproximadamente 15 a 30 minutos). La tapa de la jeringa no debe ser removida mientras el autoinyector alcanza la temperatura ambiente. Observando a través de la ventana de inspección, la solución debe ser clara a opalescente, incolora a amarilla o marrón pálido y el líquido puede contener trazas de partículas amorfas, translúcidas a blancas.

#### Solución inyectable en cartucho dispensador de dosis única.

El cartucho dispensador de dosis única debe administrarse utilizando el dispositivo multiusos para un solo paciente denominado SMARTCLIC®. Antes de la inyección, se debe dejar que el cartucho dispensador de dosis única de ENBREL® alcance la temperatura ambiente (aproximadamente de 15 a 30 minutos). No se debe quitar la cubierta de la aguja mientras se permite que el cartucho dispensador de dosis única

Acta No. 04 de 2023 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



alcance la temperatura ambiente. Al mirar a través de la ventana de inspección, la solución debe ser de transparente a ligeramente opalescente, de incolora a amarillo pálido o marrón pálido, y puede contener pequeñas partículas de proteína blancas o casi transparentes.

El contenido total (0,5 mL para la concentración de la dosis de 25 mg o 1 mL para la concentración de la dosis de 50 mg) del cartucho dispensador de dosis única debe administrarse utilizando SMARTCLIC® solo para una inyección subcutánea. Después de un entrenamiento adecuado en la técnica de administración, los usuarios pueden administrar una dosis utilizando el dispositivo SMARTCLIC® con el cartucho dispensador de dosis única si su médico o profesional de la salud determina que es apropiado y con seguimiento médico según sea necesario.

#### Dosis olvidadas

Si se olvida una dosis, se debe advertir a los pacientes que se administren la dosis tan pronto como lo recuerden, a menos que la siguiente dosis programada sea al día siguiente, en cuyo caso se debe omitir la dosis olvidada. Los pacientes deben seguir inyectándose el medicamento en sus días habituales. Si un paciente no recuerda el día en que debe recibir la siguiente inyección, indíquele que no debe tomar una dosis doble.

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

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el uso de agentes biológicos incluido etanercept debería recomendarse en casos de fallos a medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD) o intolerancia a los mismos, por consiguiente, las indicaciones para el producto de la referencia quedan así:

#### Indicaciones:

**Artritis reumatoide.**

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

Acta No. 04 de 2023 SEMNNMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



**medicamentos antirreumáticos 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 poliartitis (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.**

**ENBREL® está indicado para reducir los signos y síntomas e inhibir la progresión del daño estructural de la artritis activa en pacientes con artritis psoriásica. ENBREL® puede ser usado en combinación con metotrexato en pacientes que no responden adecuadamente al metotrexato solo.**

**Espondiloartritis axial.**

**Espondilitis anquilosante (EA).**

**ENBREL® está indicado para reducir los signos y síntomas en pacientes con espondilitis anquilosante.**

**Espondiloartritis axial no radiográfica.**

**ENBREL® está indicado para el tratamiento de adultos con espondiloartritis axial no radiográfica severa con indicios objetivos de inflamación indicados por 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**

**Tratamiento de adultos con psoriasis en placas de moderada a grave que no han respondido o que tienen contraindicada, o no toleran otra terapia sistémica incluyendo ciclosporina, metotrexato o psoraleno y luz ultravioleta A (PUVA).**

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



### Psoriasis pediátrica en placas

**Tratamiento de psoriasis en placas crónica grave en niños a partir de 6 años y adolescentes que no están controlados adecuadamente o son intolerantes a otras terapias sistémicas o fototerapias.**

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

#### **3.6.8. ENBREL® 50 MG SOLUCION PARA INYECCION**

Expediente : 19978841  
Radicado : 20221139441  
Fecha : 11/07/2022  
Interesado : PFIZER S.A.S.

Composición: Cada Jeringa prellenada contiene 50 mg de Etanercept

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Artritis reumatoide.

ENBREL® 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. ENBREL® puede iniciarse en combinación con metotrexato o ser utilizado solo.

ENBREL® 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 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.

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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.

ENBREL® está indicado para reducir los signos y síntomas e inhibir la progresión del daño estructural de la artritis activa en pacientes con artritis psoriásica. ENBREL® puede ser usado en combinación con metotrexato en pacientes que no responden adecuadamente al metotrexato solo.

Espondiloartritis axial.

Espondilitis anquilosante (EA).

ENBREL® está indicado para reducir los signos y síntomas en pacientes con espondilitis anquilosante.

Espondiloartritis axial no radiográfica.

ENBREL® está indicado para el tratamiento de adultos con espondiloartritis axial no radiográfica severa con indicios objetivos de inflamación indicados por 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.

ENBREL® 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.

ENBREL® está indicado para el tratamiento de la psoriasis severa en placas en niños y adolescentes de 6 años en adelante que no se han controlado adecuadamente 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 ENBREL® no debe ser iniciado en pacientes con infecciones activas serias, incluyendo infecciones crónicas o localizadas.

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Precauciones y advertencias:

Advertencias especiales.

#### Infecciones

Durante la utilización de ENBREL® 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 ENBREL® deben ser monitorizados cuidadosamente. La administración de ENBREL® debe discontinuarse si el paciente desarrolla una infección seria. Debe tenerse especial cautela cuando se considere el uso de ENBREL® 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 ENBREL® 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 ENBREL® 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 ciclofosfamida y altas dosis de esteroides) no fue más efectiva que el tratamiento estándar solo. El grupo de pacientes que recibieron ENBREL® experimentaron más neoplasias no cutáneas de varios tipos, que el grupo de pacientes que recibieron el 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 ENBREL® o placebo por hepatitis alcohólica moderada a severa [puntaje medio de acuerdo con el Modelo de Enfermedad Hepática Terminal (MELD) = 25], ENBREL® no fue eficaz y después de 6 meses la tasa de mortalidad en los pacientes tratados con ENBREL® fue significativamente más alta. Las infecciones fueron también mayores en el grupo de ENBREL®. No se recomienda la utilización de ENBREL® para el tratamiento de la hepatitis alcohólica. Los médicos deben tener precaución cuando utilizan ENBREL® en pacientes que presentan también hepatitis alcohólica severa a moderada.

Acta No. 04 de 2023 SEMNNMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La cubierta de la aguja de la jeringa precargada y del autoinyector contiene látex (caucho natural seco). Los pacientes o las personas a cargo de su cuidado deben contactar a su médico antes de usar ENBREL® si la cubierta de la aguja va a ser manipulada por alguien con hipersensibilidad (alergia) conocida o posible al látex, o si se va a administrar ENBREL® a dichas personas.

Los pacientes mayores de 65 años de edad y los que toman inmunosupresores concomitantes pueden tener 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 diferente a melanomas con el uso de inhibidores del factor de necrosis tumoral.

#### Información adicional para los pacientes

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

#### Información adicional para los profesionales de la salud

- Los pacientes tratados con bloqueadores de TNF $\alpha$  están en mayor riesgo de desarrollar infecciones serias que pueden afectar múltiples órganos, ocasionando hospitalización o incluso la muerte.
- El riesgo de infección por Legionella y Listeria se debe añadir a las advertencias para toda la clase de los bloqueadores del TNF.
- Los riesgos y beneficios de los bloqueadores TNF $\alpha$  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 infecciones.
- Pacientes mayores de 65 años de edad y pacientes que toman inmunosupresores concomitantes pueden estar en mayor riesgo de infección.
- Antes de iniciar los bloqueadores de TNF $\alpha$  y periódicamente durante el tratamiento, los pacientes deben ser evaluados para tuberculosis activa y prueba de infección latente.

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Los pacientes deben ser monitorizados para detectar signos y síntomas de las infecciones graves mientras está tomando bloqueadores TNF $\alpha$ .
- La terapia empírica antifúngica 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 la receta para un bloqueador de TNF.

#### Precauciones

##### Reacciones alérgicas

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

##### Inmunosupresión

Las terapias anti-TNF, como ENBREL®, pueden afectar las defensas del huésped contra infecciones y 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 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 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 ENBREL® no han confirmado ni excluido aumento del riesgo de neoplasias malignas.

Neoplasias malignas (en particular los linfomas Hodgkin y no Hodgkin) algunas mortales, se han reportado en niños y adolescentes que recibieron tratamiento con antagonistas del TNF incluido ENBREL®. 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.

##### Cánceres de piel

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se han reportado cánceres de piel melanocítico y no melanocítico (CPNM) en pacientes tratados con antagonistas del TNF, incluyendo ENBREL®. Se han reportado muy infrecuentemente casos post comercialización 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 ENBREL®, comparados con el grupo de placebo, la mayoría de los casos de CPNM se observaron en pacientes que recibían ENBREL®, en particular 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 ENBREL®. Se debe ejercer especial precaución en pacientes tratados con ENBREL® 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 ENBREL® deberán consultar al médico en forma inmediata. Se deberá investigar a estos pacientes en forma urgente incluyendo cuadro hemático completo entre las medidas diagnósticas. Si se confirmara la presencia de discrasia sanguínea se deberá discontinuar la administración de ENBREL®.

#### Formación de autoanticuerpos

El tratamiento con ENBREL® 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 ENBREL® 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 ENBREL®. Se desconoce la significancia clínica de este hallazgo. No se deben administrar vacunas con gérmenes vivos concomitantemente con ENBREL®. Si es posible, el paciente pediátrico debe actualizar sus inmunizaciones de acuerdo a las guías locales vigentes antes de comenzar la terapia con ENBREL®.

#### 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

Acta No. 04 de 2023 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



antagonistas del TNF en pacientes con esta condición han mostrado aumento en la actividad de la enfermedad. Se han presentado raros reportes de desórdenes desmielinizantes del sistema nervioso central (SNC) en pacientes tratados con ENBREL®. Adicionalmente, se han presentado reportes raros de polineuropatías periféricas desmielinizantes (incluido síndrome de Guillain -Barré). Se recomienda evaluación cuidadosa del riesgo/beneficio, incluyendo evaluación neurológica, cuando se realiza terapia con ENBREL® a pacientes con enfermedades desmielinizantes del SNC de reciente aparición o preexistente; o a aquellos que se considera se encuentran en riesgo aumentado para desarrollar enfermedades desmielinizantes.

#### Insuficiencia cardíaca congestiva

Durante el período post-comercialización, se han recibido reportes sobre empeoramiento de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), con y sin factores precipitantes identificables en pacientes que están recibiendo ENBREL®. 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 ENBREL® 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 empeoramiento de la ICC en pacientes asignados al tratamiento con ENBREL®. 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 ENBREL® en pacientes que también presenten ICC.

#### Infecciones

Los pacientes deben ser evaluados en cuanto a infecciones antes, durante y después del tratamiento con ENBREL®, teniendo en cuenta que la vida media de eliminación del ENBREL® es de 80 horas (desviación estándar de 28 horas; rango de 7 a 300 horas).

En pacientes que se encontraban recibiendo ENBREL® 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 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).

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



#### Reactivación de la hepatitis B

Se ha reportado reactivación de la hepatitis B en pacientes infectados con el virus de hepatitis B (VHB) con anterioridad y que recibieron agentes anti-TNF incluyendo ENBREL® de manera concomitante. La mayoría de estos reportes han ocurrido en pacientes quienes se encontraban recibiendo concomitantemente otros medicamentos inmunosupresores, los cuales pueden también contribuir a la reactivación de 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 ENBREL® 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 ENBREL®, aunque la relación de causalidad con ENBREL® no ha sido establecida.

#### Tuberculosis

En pacientes que recibieron agentes bloqueadores del TNF incluyendo ENBREL®, se ha observado tuberculosis (incluyendo presentación diseminada o extrapulmonar). La tuberculosis se puede deber a la reactivación de la infección latente o a una nueva infección. Antes del inicio de la terapia con Enbrel®, 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 Enbrel®. Algunos pacientes negativos para TB latente antes de recibir Enbrel® han desarrollado TB activa. Los médicos deben monitorear a los pacientes que reciben Enbrel® para establecer la presencia de signos y síntomas de TB activa, incluyendo 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 ENBREL® 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 ENBREL®, el cual no es efectivo para el tratamiento de la EII. Una relación causal con ENBREL® no es clara debido a que las manifestaciones clínicas de inflamación intestinal se han observado también en pacientes con AIJ no tratados.

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



### Embarazo

Los efectos de etanercept en los resultados del embarazo se han investigado en dos estudios de cohorte observacionales. Un registro de embarazos comparó las tasas de los principales defectos de nacimiento en bebés nacidos vivos de madres con enfermedades reumáticas o con psoriasis expuestas a ENBREL® en el primer trimestre (n=319) versus no expuestas a ENBREL® durante el embarazo (n=144). El cociente de probabilidades todo incluido ajustado para los principales defectos de nacimiento fue de 2,77 (IC 95% 1,04 -7,35) y cuando los trastornos cromosómicos y genéticos conocidos se eliminaron fue de 2,49 (IC 95% 0,92– 6,68). Los resultados no mostraron aumento de la frecuencia de malformación es menores y ninguna tendencia a malformaciones mayores o menores. Además, no hubo aumento en las tasas de déficit de crecimiento intrauterino o postnatal o retraso del desarrollo postnatal.

En un segundo estudio observacional de registro en varios países, que comparó el riesgo de resultados adversos del embarazo en mujeres expuestas a etanercept (n = 522) en las expuestas a fármacos no biológicos (n = 3508), no se observó aumento en el riesgo de defectos importantes de nacimiento (proporción de posibilidades ajustadas 0,96, IC 95%: 0,58-1,60). Este estudio tampoco mostró mayor riesgo de defectos menores de nacimiento, parto prematuro, muerte fetal o infecciones en el primer año de vida de los bebés nacidos de mujeres expuestas a etanercept durante el embarazo. ENBREL® debe utilizarse en embarazadas solo si el beneficio potencial supera el riesgo potencial

No hay datos preclínicos disponibles sobre toxicidad perinatal y posnatal de ENBREL® y sus efectos en la fertilidad y el funcionamiento reproductivo general. Los estudios de toxicidad sobre el desarrollo se han realizado en ratas y conejos. Las exposiciones sistémicas a ENBREL® basadas en el ABC en ratas y conejos son 21 a 25 veces mayores que la exposición a la que se someten los humanos a dosis terapéuticas usuales de 50 mg semanales y son aproximadamente 10 a 13 veces mayores que la exposición a la que se someten los humanos a la dosis máxima recomendada de 50 mg dos veces a la semana (para psoriasis). En las ratas o conejos o ratas neonatas no se observó evidencia de peligro para el feto debido a ENBREL®. Los estudios de reproducción en animales no siempre predicen la respuesta en humanos.

ENBREL® atraviesa la placenta y se ha detectado en el suero de lactantes nacidos de pacientes tratadas con ENBREL® durante el embarazo. Se desconoce el impacto de esto, sin embargo, los lactantes pueden tener mayor riesgo de infección. Generalmente no se recomienda la administración de vacunas vivas a lactantes hasta por 16 semanas después de la última dosis de ENBREL® de la madre.

### Lactancia

La seguridad de ENBREL® durante la lactancia no ha sido claramente establecida. Etanercept se excreta en la leche humana luego de la administración subcutánea. En

Acta No. 04 de 2023 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



ratas lactantes, luego de la administración subcutánea, ENBREL® fue excretado en la leche y se detectó en el suero de las crías. Debido a que muchos medicamentos e inmunoglobulinas pueden ser excretados en la leche materna, se debe tomar una decisión si se debe discontinuar la lactancia o el uso de ENBREL® mientras se está lactando.

#### Uso en pacientes pediátricos

ENBREL® no ha sido estudiado en niños <2 años de edad.

#### Uso en pacientes geriátricos

No se recomiendan ajustes específicos de la dosificación basados en la edad de los pacientes.

#### 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 ENBREL® como en los de placebo.

##### Reacciones en el sitio de inyección

Los pacientes en estudios clínicos controlados tratados con ENBREL® 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 ENBREL®.

##### 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.

Acta No. 04 de 2023 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En estudios clínicos controlados en pacientes con artritis reumatoide tratados con ENBREL®, las tasas de infecciones reportadas como serias (mortales, potencialmente mortales, que requieren hospitalización o antibióticos intravenosos) y no serias, fueron similares para ENBREL® 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 ENBREL® 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 de la enfermedad pulmonar intersticial fue de 0,47% (frecuencia p o c o 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 en todas las indicaciones, la frecuencia 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 poco común). En los periodos doble ciego de los ensayos clínicos controlados que permitieron el tratamiento concomitante con etanercept y metotrexato, la frecuencia de evento s 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

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En estudios controlados, el porcentaje de pacientes que desarrollaron nuevos anticuerpos antinucleares positivos ANA ( $\geq 1:40$ ), anticuerpos nuevos positivos contra la doble cadena del ADN y anticuerpos nuevos anticardiolipina, fue mayor en pacientes tratados con ENBREL® que en los pacientes tratados con placebo. Es desconocido el impacto del tratamiento a largo plazo con ENBREL® 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.

#### Otras Reacciones adversas

La siguiente tabla de reacciones adversas sospechosas está basada en las tasas de reportes de estudios clínicos y/o reportes espontáneos post-comercialización:

Tabla de Reacciones adversas

| Clasificación Sistema - Órgano | Muy Común $\geq 1/10$                                             | Común $\geq 1/100$ a $< 1/10$ | Poco común $\geq 1/1000$ to $< 1/100$                                             | Raro $\geq 1/10,000$ to $< 1/1000$                                       | Muy Raro $< 1/10,000$ | Frecuencia desconocida                     |
|--------------------------------|-------------------------------------------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|-----------------------|--------------------------------------------|
| Infecciones e infestaciones    | Infección (Incluyendo infección del tracto respiratorio superior, |                               | Infecciones serias (Incluyendo neumonía, celulitis, artritis bacteriana, sepsis e | Tuberculosis, infecciones oportunistas (Incluyendo infecciones invasivas |                       | Reactivación de la Hepatitis B*, Listeria* |

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



|                                                                                             |                                                   |                                                                                                                    |                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                      |                                                                               |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                             | bronquitis, cistitis,<br>infección en la<br>piel) |                                                                                                                    | infección<br>parasitaria)                                 | fungicas, bacterianas,<br>micobacterianas<br>atípicas, virales y<br>Legionella)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                      |                                                                               |
| Neoplasias benignas,<br>malignas y no<br>especificadas<br>(incluyendo quistes y<br>pólipos) |                                                   |                                                                                                                    | Cáncer de piel no<br>melanocíticos                        | Melanoma maligno<br>Linfoma*,<br>Leucemia*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                      | Carcinoma de<br>células de<br>Merkel                                          |
| Trastornos de la<br>sangre y sistema<br>linfático                                           |                                                   |                                                                                                                    | Trombocitopenia,<br>anemia,<br>leucopenia,<br>neutropenia | Panцитopenia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Anemia<br>aplástica* | Histiocitosis<br>hematofágica<br>(síndrome de<br>activación de<br>macrófagos) |
| Trastornos del Sistema<br>inmune                                                            |                                                   | Reacciones<br>alérgicas (Ver<br>desórdenes<br>de la piel y<br>tejido<br>subcutáneo)<br>Formación de<br>anticuerpos | Vasculitis<br>(incluyendo<br>vasculitis ANCA<br>Positiva) | Reacciones<br>anafilácticas/alérgicas<br>serias (incluyendo<br>broncoespasmo),<br>Sarcoidosis                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                      |                                                                               |
| Trastornos del Sistema<br>nervioso                                                          |                                                   |                                                                                                                    |                                                           | CNS Eventos de<br>desmielinización del<br>SNC, incluyendo<br>esclerosis múltiple y<br>condiciones de<br>desmielinización<br>localizadas como<br>neuritis óptica y<br>mielitis transversa,<br>eventos de<br>desmielinización<br>periférica, incluyendo<br>Síndrome de Guillain-<br>Baré, polineuropatía<br>desmielinizante<br>inflamatoria crónica y<br>neuropatía motora<br>multifocal*,<br>Convulsiones |                      |                                                                               |

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



|                                                       |                                                                                                          |                            |                                                                                                                                      |                                                                                                                    |                               |  |
|-------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|--|
| Trastornos visuales                                   |                                                                                                          |                            | Uveítis, escleritis                                                                                                                  |                                                                                                                    |                               |  |
| Trastornos cardíacos                                  |                                                                                                          |                            | Empeoramiento de la insuficiencia cardíaca congestiva                                                                                | Nueva aparición de insuficiencia cardíaca congestiva                                                               |                               |  |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales   |                                                                                                          |                            |                                                                                                                                      | Enfermedad pulmonar intersticial (incluyendo fibrosis pulmonar y neumonitis)                                       |                               |  |
| Trastornos hepato biliares                            |                                                                                                          |                            | Enzimas hepáticas elevadas (Ver enzimas hepáticas elevadas)                                                                          | Hepatitis autoinmune                                                                                               |                               |  |
| Trastornos de la piel y tejido subcutáneo             |                                                                                                          | Prurito, erupción cutánea* | Angioedema, psoriasis (nueva aparición o exacerbación, incluyendo todos los subtipos), Urticaria, psoriasisiforme, erupción cutánea* | Síndrome de Stevens-Johnson*, vasculitis cutánea (incluyendo vasculitis por hipersensibilidad), eritema multiforme | Neurólisis epidérmica tóxica* |  |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo |                                                                                                          |                            |                                                                                                                                      | Lupus eritematoso cutáneo*, lupus eritematoso cutáneo subagudo*, síndrome lúpico.                                  |                               |  |
| Trastornos generales y del sitio de administración    | Reacciones en el sitio de inyección (incluyendo sangrado, moretones, eritema, picazón, dolor, hinchazón) | Pirexia                    |                                                                                                                                      |                                                                                                                    |                               |  |

\* RA identificadas en etapa post-mercado.

### Población Pediátrica

En general los eventos adversos en pacientes pediátricos fueron similares en frecuencia y tipo a aquellos vistos en los pacientes adultos.

- Reacción adversa en pacientes pediátricos con artritis idiopática juvenil

La infección fue el evento adverso más común reportado en pacientes

pediátricos que reciben ENBREL® y ocurrió con una incidencia similar a la del placebo. Los tipos de infecciones reportadas en pacientes con artritis idiopática juvenil fueron generalmente leves y consistentes con aquellos comúnmente vistos en las poblaciones de pacientes pediátricos ambulatorios.

En los estudios clínicos realizados en pacientes con artritis idiopática juvenil tratados con ENBREL se reportaron dos casos de infección por varicela con signos y síntomas indicativos de meningitis aséptica.

Se reportaron 4 eventos de síndrome de activación de macrófagos en los estudios clínicos de artritis idiopática juvenil.

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Reacciones adversas en pacientes pediátricos con psoriasis pediátrica en placas. En un estudio de 48 semanas con 211 niños de 4 a 17 años de edad con psoriasis pediátrica en placas, los eventos adversos reportados fueron similares a los observados en estudios previos en adultos con psoriasis en placas.

**Interacciones:**

**Tratamiento concurrente con anakinra:** Los pacientes tratados con ENBREL® y anakinra presentaron una tasa mayor de infecciones serias al compararlos con pacientes que fueron tratados únicamente con ENBREL® (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 ENBREL® y anakinra versus los pacientes tratados con ENBREL® únicamente.

**Tratamiento concurrente con abatacept:** En estudios clínicos, la administración concomitante de abatacept y ENBREL® 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 ENBREL® a pacientes recibiendo dosis establecidas de sulfasalazina. Los pacientes del grupo de tratamiento combinado tuvieron una disminución estadísticamente significativa en el recuento de glóbulos blancos en comparación con el grupo tratado con ENBREL® 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 ENBREL® fue administrado con glucocorticoides, salicilatos (excepto sulfasalazina), medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), analgésicos o metotrexato.

El metotrexato no tiene efecto en la farmacocinética de ENBREL®. 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 ENBREL® administrados una vez a la semana, en dosis única como inyección subcutánea o como dos inyecciones de 25 mg

Acta No. 04 de 2023 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



(administradas aproximadamente al mismo tiempo) o 25 mg de ENBREL® 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 esteroides (AINES) o analgésicos puede continuar durante el tratamiento con ENBREL®.

Veinticinco mg administrados una vez por semana da una respuesta más lenta y pueden ser menos efectivos.

#### Psoriasis en Placas

La dosis de ENBREL® 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 ENBREL® 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. Los pacientes que pesan 62,5 kg o más se pueden dosificar utilizando una jeringa precargada de dosis fija, un autoinyector o un cartucho dispensador de dosis única.

#### Artritis idiopática juvenil (2 años de edad y mayores)

Niños ( $\geq 2$  a  $< 18$  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 esteroides (AINES) o analgésicos se puede continuar durante el tratamiento con ENBREL®.

ENBREL® no ha sido estudiado aún en niños  $< 2$  años de edad.

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

Niños ( $> 6$  a  $< 18$  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 discontinuar en los pacientes que no presentan respuesta al tratamiento después de 12 semanas.

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Si está indicado el retratamiento con ENBREL®, 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 ( $\geq 65$  años de edad)  
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.

#### Método de administración

Administrar ENBREL® como inyección subcutánea en el muslo, abdomen o en la parte superior del brazo. Dejar un espacio de al menos 3 cm entre el nuevo sitio de inyección y el sitio anterior. NO inyecte en áreas donde la piel esté sensible, con hematoma, enrojecida o dura.

Los pacientes o sus cuidadores que están administrando ENBREL® deben ser instruidos sobre las técnicas de inyección. La primera inyección debe ser aplicada bajo supervisión de un profesional de la salud calificado, cuando ENBREL® es administrado por el mismo paciente o su cuidador.

#### Solución para inyección de Jeringa Precargada.

Antes de la inyección, se debe permitir que la jeringa precargada de único uso de ENBREL® alcance la temperatura ambiente (aproximadamente 15 a 30 minutos). La tapa de la jeringa no debe ser removida mientras la jeringa precargada alcanza la temperatura ambiente. La solución debe ser clara a opalescente, incolora a amarilla o marrón pálido, y el líquido puede contener trazas de partículas amorfas, translúcidas a blancas.

#### Solución para inyección en autoinyector.

Antes de la inyección, se debe permitir que el autoinyector de único uso de ENBREL® alcance la temperatura ambiente (aproximadamente 15 a 30 minutos). La tapa de la jeringa no debe ser removida mientras el autoinyector alcanza la temperatura ambiente. Observando a través de la ventana de inspección, la solución debe ser clara a opalescente, incolora a amarilla o marrón pálido y el líquido puede contener trazas de partículas amorfas, translúcidas a blancas.

#### Solución inyectable en cartucho dispensador de dosis única.

El cartucho dispensador de dosis única debe administrarse utilizando el dispositivo multiusos para un solo paciente denominado SMARTCLIC®. Antes de la inyección, se debe dejar que el cartucho dispensador de dosis única de ENBREL® alcance la temperatura ambiente (aproximadamente de 15 a 30 minutos). No se debe quitar la cubierta de la aguja mientras se permite que el cartucho dispensador de dosis única

Acta No. 04 de 2023 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



alcance la temperatura ambiente. Al mirar a través de la ventana de inspección, la solución debe ser de transparente a ligeramente opalescente, de incolora a amarillo pálido o marrón pálido, y puede contener pequeñas partículas de proteína blancas o casi transparentes.

El contenido total (0,5 mL para la concentración de la dosis de 25 mg o 1 mL para la concentración de la dosis de 50 mg) del cartucho dispensador de dosis única debe administrarse utilizando SMARTCLIC® solo para una inyección subcutánea. Después de un entrenamiento adecuado en la técnica de administración, los usuarios pueden administrar una dosis utilizando el dispositivo SMARTCLIC® con el cartucho dispensador de dosis única si su médico o profesional de la salud determina que es apropiado y con seguimiento médico según sea necesario.

#### Dosis olvidadas

Si se olvida una dosis, se debe advertir a los pacientes que se administren la dosis tan pronto como lo recuerden, a menos que la siguiente dosis programada sea al día siguiente, en cuyo caso se debe omitir la dosis olvidada. Los pacientes deben seguir inyectándose el medicamento en sus días habituales. Si un paciente no recuerda el día en que debe recibir la siguiente inyección, indíquele que no debe tomar una dosis doble.

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

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el uso de agentes biológicos incluido Etanercept debería recomendarse en casos de fallos a medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD) o intolerancia a los mismos, por consiguiente, las indicaciones para el producto de la referencia quedan así:

#### Indicaciones:

**Artritis reumatoide.**

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



**ENBREL® 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 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.**

**ENBREL® está indicado para reducir los signos y síntomas e inhibir la progresión del daño estructural de la artritis activa en pacientes con artritis psoriásica. ENBREL® puede ser usado en combinación con metotrexato en pacientes que no responden adecuadamente al metotrexato solo.**

**Espondiloartritis axial.**

**Espondilitis anquilosante (EA).**

**ENBREL® está indicado para reducir los signos y síntomas en pacientes con espondilitis anquilosante.**

**Espondiloartritis axial no radiográfica.**

**ENBREL® está indicado para el tratamiento de adultos con espondiloartritis axial no radiográfica severa con indicios objetivos de inflamación indicados por 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**

**Tratamiento de adultos con psoriasis en placas de moderada a grave que no han respondido o que tienen contraindicada, o no toleran otra terapia sistémica incluyendo ciclosporina,**

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



metotrexato  
psoraleno y luz ultravioleta A (PUVA).

0

### Psoriasis pediátrica en placas

Tratamiento de psoriasis en placas crónica grave en niños a partir de 6 años y adolescentes que no están controlados adecuadamente o son intolerantes a otras terapias sistémicas o fototerapias.

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

## 3.7. CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS

### 3.7.1. CRITERIOS PARA LA APROBACION DE INDICACIONES

Radicado : 20221132628  
Fecha : 01/07/2022  
Interesado : Rubby Aristizábal / Grupo de Apoyo de las Salas Especializadas de la Comisión Revisora

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos (SEMNNIMB) de la Comisión Revisora se le resuelvan las siguientes inquietudes:

1. ¿Existe un lineamiento al interior del INVIMA por medio del cual, se disponga la estructura u orden en la redacción de la indicación de un medicamento nuevo, que permita identificar qué tipo de indicaciones se recomienda aprobar y cuáles no?
2. ¿Cuáles son los requerimientos básicos que debe tener una indicación de un medicamento nuevo para que su Despacho la recomiende aprobar?
3. ¿Cuál es el fundamento que utiliza su Despacho para recomendar que se apruebe la indicación de un medicamento nuevo?
4. ¿Dentro de los criterios para recomendar la aprobación de una indicación de un medicamento nuevo, su Despacho utiliza como referencia las indicaciones autorizadas para el producto por la autoridad competente de los países de referencia consagrados en el Parágrafo 2° del Artículo 27 del Decreto 677 de 1995?

Acta No. 04 de 2023 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, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

**3.7.2. FASTURTEC® 1,5 MG / ML y PENTACARINAT ® 300 MG**

Radicado : 20221189852 / 20223600509 / 20221602874  
Fecha : 24/08/2022, 11/10/2022, 18/11/2022  
Interesado : Grupo de Articulación y Apoyo Técnico

Solicitud: El Grupo de Articulación y Apoyo Técnico de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos (SEMNNIMB) de la Comisión Revisora de acuerdo a lo descrito en el radicado número 20221189852 mediante el cual SANOFI allega *“Información actualizada sobre la potencial presencia de metilprednisolona en productos fabricados por el sitio de manufactura de Sanofi Anagni”*:

Evaluar la seguridad de los productos FASTURTEC® 1,5 MG / ML 2015M-0015685 y PENTACARINAT ® 300 MG 2019M-012751-R3, respecto a la presencia de Metilprednisolona. Así mismo, evaluar si los límites de ingesta propuestos pueden ser aceptados y en caso de que no ser así, indicar el sustento. De igual forma indicar, cuáles son los posibles efectos en los pacientes y emitir concepto sobre el perfil toxicológico de la presencia de esta sustancia en los productos antes citado, lo anterior

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

Siendo las 16:00 del día 24 de marzo de 2023, se da por terminada la sesión. Se firma por los que en ella intervinieron:

Se firma por los que en ella intervinieron:

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



---

**JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ**  
Miembro SEMNNIMB

---

**MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO**  
Miembro SEMNNIMB

---

**MARIO FRANCISCO GUERRERO**  
Miembro SEMNNIMB

---

**FABIO ANCIZAR ARISTIZÁBAL**  
Miembro SEMNNIMB

---

**JOSÉ GILBERTO OROZCO DÍAZ**  
Miembro SEMNNIMB

---

**KERVIS ASID RODRÍGUEZ V.**  
Miembro SEMNNIMB

---

**KENNY CRISTIAN DÍAZ BAYONA**  
Miembro SEMNNIMB

---

**JENNY PATRICIA CLAVIJO ROJAS**  
Miembro SEMNNIMB

---

**JOSÉ JULIÁN LÓPEZ GUTIÉRREZ**  
Miembro SEMNNIMB

---

**MANUEL JAVIER TORRES SÁNCHEZ**  
Miembro SEMNNIMB

---

**ANDREY FORERO ESPINOSA**  
Miembro SEMNNIMB

---

**ERWIN GUZMÁN AURELA**  
Miembro SEMNNIMB

---

**WILLIAM SAZA LONDOÑO**  
Miembro SEMNNIMB

---

**CLAUDIA YANETH NIÑO CORDERO**  
Miembro SEMNNIMB

---

**GICEL KARINA LÓPEZ GONZÁLEZ**  
Secretaria SEMNNIMB

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



**JUDITH DEL CARMEN MESTRE ARELLANO**  
Directora Técnica de Medicamentos y  
Productos Biológicos (E)  
Presidente SEMNNIMB  
Sesiones ordinarias 6, 7, 8, 9 y 10 de marzo de  
2023

**LUIS GUILLERMO RESTREPO VÉLEZ**  
Director Técnico de Medicamentos y Productos  
Biológicos  
Presidente SEMNNIMB  
Sesiones extraordinarias 17 y 24 de marzo de  
2023

Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29