



COMISIÓN REVISORA

SALA ESPECIALIZADA DE MOLÉCULAS NUEVAS, NUEVAS INDICACIONES Y MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

ACTA No. 24 DE 2020

SESIÓN ORDINARIA 30 DE NOVIEMBRE, 1, 2 y 3 DE DICIEMBRE DE 2020
SESIÓN EXTRAORDINARIA 11 y 15 DE DICIEMBRE DE 2020

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM
2. REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN ANTERIOR
3. TEMAS A TRATAR
 - 3.1. MOLÉCULAS NUEVAS
 - 3.1.1. Medicamentos de síntesis
 - 3.1.2. Medicamentos biológicos
 - 3.2. MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS COMPETIDORES (Registro Sanitario Nuevo)
 - 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
 - 3.9. NUEVA CONCENTRACIÓN MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS
 - 3.10. OTROS

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

Siendo las 7:30 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:

Jorge Eliecer Olarte Caro
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
Claudia Yaneth Niño Cordero
Andrey Forero Espinosa
Cristián Gómez Delgadillo
Sindy Pahola Pulgarín Madrigal
Edwin Leonardo López Ortega*
Fernando Vargas Vargas**
Diana Milena Calderón Noreña

Secretaria de la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y
Medicamentos Biológicos
Leia Esther Hidalgo Urrea

* Asistió a sesiones ordinarias del 1,2 y 3 de diciembre

** Asistió a sesiones extraordinarias

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



2. REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN ANTERIOR

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB

Acta No. 22 de 2020 SEMNNIMB

3. TEMAS A TRATAR

3.1 MOLÉCULAS NUEVAS

3.1.1 Medicamentos de síntesis

3.1.1.1 LIXIANA 15 mg LIXIANA 30 mg LIXIANA 60 mg

Expediente : 20170483

Radicado : 20191192797 / 20201136627 / 20201143974

Fecha : 19/08/2020

Interesado : Daiichi Sankyo Brasil Farmaceutica LTDA

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 15mg de Edoxabán

Cada tableta recubierta contiene 30mg de Edoxabán

Cada tableta recubierta contiene 60mg de Edoxabán

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

- Prevención del evento vascular cerebral (EVC) y embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular no valvular (FANV) con uno o más de los siguientes factores de riesgo: falla cardíaca, hipertensión arterial, mayores de 75 años, diabetes mellitus, antecedentes de ictus o ataque isquémico transitorio (AIT);
- Tratamiento de tromboembolias venosas (TVE) incluida la trombosis venosa profunda (TVP) y la embolia pulmonar (EP), y para la prevención de las recurrencias de la TVP y la EP, en adultos.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes
- Sangrado activo clínicamente significativo
- Hepatopatía asociada a coagulopatía y a riesgo de sangrado clínicamente relevante.
- Lesión o enfermedad, si se considera que tiene un riesgo significativo de sangrado mayor. Esto puede incluir úlcera gastrointestinal activa o reciente, presencia de neoplasias malignas con alto riesgo de sangrado, traumatismo cerebral o espinal reciente, cirugía cerebral, espinal u oftálmica reciente, hemorragia intracraneal reciente, conocimiento o sospecha de varices esofágicas, malformaciones arteriovenosas, aneurismas vasculares o anomalías vasculares intraespinales o intracerebrales mayores.
- Hipertensión grave no controlada.
- Tratamiento concomitante con cualquier otro anticoagulante, p. ej., HNF, HBPM (enoxaparina, dalteparina, etc.), derivados de la heparina (fondaparinux, etc.), anticoagulantes orales (warfarina, dabigatrán etexilato, rivaroxabán, apixabán, etc.) excepto bajo las circunstancias concretas de cambio de tratamiento anticoagulante oral o cuando se administre HNF a las dosis necesarias para mantener un catéter venoso o arterial central permeable.
- Embarazo y lactancia.

Precauciones y advertencias:

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Edoxabán 15 mg no está indicado como monoterapia ya que puede dar lugar a una disminución de la eficacia. Solo está indicado en el proceso de cambio de Edoxabán 30 mg (pacientes con uno o más factores clínicos de aumento de la exposición; ver la tabla 1) a AVK, junto con una dosis de AVK adecuada.

Riesgo de hemorragia

Edoxabán aumenta el riesgo de sangrado y puede causar sangrados graves potencialmente mortales. Al igual que otros anticoagulantes, se recomienda utilizar Edoxabán con precaución en pacientes con un riesgo incrementado de hemorragia. La administración de Edoxabán se debe interrumpir si se produce una hemorragia grave.

En los ensayos clínicos se observaron con más frecuencia hemorragias a nivel de las mucosas (p. ej., epistaxis, gastrointestinal, genitourinaria) y anemia en los pacientes que recibían edoxabán a largo plazo respecto a los que recibían tratamiento con AVK. Por ello, además de un seguimiento clínico adecuado, las determinaciones de hemoglobina y hematocrito podrían ser útiles para detectar hemorragias ocultas cuando se considere apropiado.

Varios subgrupos de pacientes, como se explica a continuación, presentan un mayor riesgo de hemorragia. En estos pacientes se debe vigilar cuidadosamente la presencia de signos y síntomas de complicaciones hemorrágicas y de anemia después del inicio del tratamiento. Cualquier disminución inexplicada de los niveles de hemoglobina o de la tensión arterial requerirá la búsqueda de una zona de sangrado.

El efecto anticoagulante de edoxabán no se puede controlar de manera fiable con análisis de laboratorio convencionales.

No se dispone de ningún antídoto específico para revertir el efecto de edoxabán.

La hemodiálisis no contribuye de forma significativa a la eliminación de edoxabán.

Pacientes de edad avanzada

La administración conjunta de edoxabán y ácido acetilsalicílico (AAS) en pacientes de edad avanzada se debe realizar con precaución debido al riesgo potencialmente mayor de sangrado.

Insuficiencia renal

En sujetos con insuficiencia renal leve (depuración de creatinina > 50-80 ml/min), moderada (depuración de creatinina 30-50 ml/min) y grave (depuración de creatinina < 30 ml/min pero sin someterse a diálisis) las AUC plasmáticas aumentaron en un 32 %, 74 % y 72 %, respectivamente, en comparación con los sujetos con función renal normal.

No se recomienda el uso de Lixiana en pacientes con enfermedad renal terminal o en diálisis.

Función renal en pacientes con fibrilación auricular no valvular

Se observó una tendencia a una menor eficacia de edoxabán con el aumento del depuración de creatinina en comparación con warfarina bien controlada. Por lo tanto, únicamente se debe utilizar edoxabán en pacientes con fibrilación auricular no valvular y una depuración de creatinina elevado después de una evaluación minuciosa del riesgo de acontecimientos tromboembólicos y de sangrado del paciente.

Evaluación de la función renal: se debe vigilar la depuración de creatinina al comienzo del tratamiento en todos los pacientes y posteriormente cuando esté clínicamente indicado.

Insuficiencia hepática

Acta No. 24 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se recomienda edoxabán en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Edoxabán se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada.

Los pacientes con enzimas hepáticas elevadas (ALT/AST > 2 veces el límite superior de la normalidad) o con la bilirrubina total $\geq 1,5$ veces el límite superior de la normalidad fueron excluidos de los ensayos clínicos. Por lo tanto, edoxabán se debe utilizar con precaución en esta población. Antes de iniciar el tratamiento con edoxabán, se deben realizar pruebas de la función hepática. Se recomienda vigilar periódicamente la función hepática en los pacientes tratados con edoxabán durante más de 1 año.

Interrupción en caso de cirugía y otras intervenciones

Si se debe interrumpir la anticoagulación para reducir el riesgo de sangrado en intervenciones quirúrgicas u otros procedimientos, se debe interrumpir la administración de edoxabán lo antes posible y preferiblemente un mínimo de 24 horas antes de la intervención.

A la hora de decidir si se debe retrasar un procedimiento hasta que hayan transcurrido 24 horas desde la última dosis de edoxabán, debe evaluarse el aumento del riesgo de hemorragia frente a la urgencia de la intervención. Se debe reiniciar lo más pronto posible la administración de edoxabán después de la intervención quirúrgica u otros procedimientos, siempre que se haya establecido una hemostasia adecuada, teniendo en cuenta que el tiempo hasta el inicio del efecto terapéutico anticoagulante de edoxabán es de 1-2 horas. Si no se pueden tomar medicamentos orales durante o después de la intervención quirúrgica, se debe contemplar la administración de un anticoagulante parenteral y luego cambiar a edoxabán oral una vez al día.

Interacción con otros medicamentos que afectan a la hemostasia

El uso concomitante de medicamentos que afectan a la hemostasia puede aumentar el riesgo de sangrado. Estos incluyen el ácido acetilsalicílico (AAS), los inhibidores plaquetarios P2Y12, otros antitrombóticos, el tratamiento fibrinolítico, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) o los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) y el uso crónico de antiinflamatorios no esteroideos (AINE).

Válvulas cardíacas protésicas y estenosis mitral de moderada a grave

No se ha estudiado edoxabán en pacientes con válvulas cardíacas mecánicas, en pacientes durante los 3 primeros meses tras la implantación de una válvula cardíaca bioprotésica, con o sin fibrilación auricular, o en pacientes con estenosis mitral de moderada a grave. Por lo tanto, no se recomienda el uso de edoxabán en estos pacientes.

Pacientes con EP hemodinámicamente inestables o pacientes que requieran trombolisis o embolectomía pulmonar.

No se recomienda edoxabán como una alternativa a la HNF en pacientes con embolia pulmonar que están hemodinámicamente inestables o que puedan ser sometidos a trombolisis o embolectomía pulmonar ya que no se ha establecido la seguridad y eficacia de edoxabán en estas situaciones clínicas.

Pacientes con cáncer activo

No se ha establecido la eficacia y seguridad de edoxabán en el tratamiento y/o prevención del tromboembolismo venoso en pacientes con cáncer activo.

Pacientes con síndrome antifosfolipídico

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se recomienda el uso de anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) como edoxabán en pacientes con antecedentes de trombosis a los que se les haya diagnosticado síndrome antifosfolipídico. Particularmente en pacientes con triple positividad (anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipina y anticuerpos anti-beta 2-glucoproteína I), el tratamiento con ACOD podría asociarse a mayores tasas de episodios trombóticos recurrentes que el tratamiento con antagonistas de la vitamina K.

Parámetros de coagulación de laboratorio

Aunque el tratamiento con edoxabán no requiere una monitorización rutinaria, se puede calcular el efecto en la anticoagulación mediante un ensayo anti-factor Xa cuantitativo calibrado que puede ayudar en la toma de decisiones clínicas en situaciones concretas como, por ejemplo, en caso de sobredosis o cirugía de emergencia.

Edoxabán prolonga las pruebas de coagulación convencionales como el tiempo de protrombina (TP), el INR y el tiempo de trombolastina parcial activada (TTPa), como consecuencia de la inhibición del FXa. Sin embargo, los cambios observados en estas pruebas de coagulación utilizando la dosis terapéutica prevista son pequeños, están sujetos a un alto grado de variabilidad y no son útiles para controlar el efecto anticoagulante de edoxabán.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Se ha evaluado la seguridad de edoxabán en dos estudios de fase III que incluyeron a 21.105 pacientes con fibrilación auricular no valvular y a 8.292 pacientes con tromboembolismo venoso (trombosis venosa profunda y embolia pulmonar) y de la experiencia posterior a la autorización.

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia asociadas con el tratamiento con edoxabán son epistaxis (7,7%), hematuria (6,9%) y anemia (5,3%). El sangrado puede producirse en cualquier lugar y puede ser grave e incluso mortal.

Tabla de reacciones adversas

En la Tabla 3 se facilita un listado de las reacciones adversas de los dos estudios pivotaes de fase III en pacientes con tromboembolismo venoso (trombosis venosa profunda y embolia pulmonar) y con fibrilación auricular combinadas para las dos indicaciones y reacciones adversas a medicamentos identificadas en el entorno posterior a la comercialización. Las reacciones adversas están clasificadas conforme al sistema de clasificación de MedDRA y órganos y frecuencias, y conforme a la siguiente convención de frecuencia:

muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$).



Tabla 3: Listado de las reacciones adversas de los estudios de FANV y TEV

| Sistema de Clasificación de Órganos | Frecuencia |
|------------------------------------------------------------|-----------------|
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | |
| Anemia | Frecuentes |
| Trombocitopenia | Poco frecuentes |
| Trastornos del sistema inmunológico | |
| Hipersensibilidad | Poco frecuentes |
| Reacción anafiláctica | Raras |
| Edema alérgico | Raras |
| Trastornos del sistema nervioso | |
| Mareos | Frecuentes |
| Cefalea | Frecuentes |
| Hemorragia intracraneal | Poco frecuentes |
| Hemorragia subaracnoidea | Raras |
| Trastornos oculares | |
| Hemorragia conjuntival/escleral | Poco frecuentes |
| Hemorragia intraocular | Poco frecuentes |
| Trastornos cardíacos | |
| Hemorragia pericárdica | Raras |
| Trastornos vasculares | |
| Otra hemorragia | Poco frecuentes |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | |
| Epistaxis | Frecuentes |
| Hemoptisis | Poco frecuentes |
| Trastornos gastrointestinales | |
| Dolor abdominal | Frecuentes |
| Hemorragia gastrointestinal inferior | Frecuentes |
| Hemorragia gastrointestinal superior | Frecuentes |
| Hemorragia bucal/faríngea | Frecuentes |
| Náuseas | Frecuentes |
| Hemorragia retroperitoneal | Raras |
| Trastornos hepatobiliares | |
| Aumento de la bilirrubina en sangre | Frecuentes |
| Aumento de la gammaglutamil-transferasa | Frecuentes |

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



| | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre | Poco frecuentes |
| Aumento de las transaminasas | Poco frecuentes |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | |
| Hemorragia cutánea de tejidos blandos | Frecuentes |
| Exantema | Frecuentes |
| Prurito | Frecuentes |
| Urticaria | Poco frecuentes |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | |
| Hemorragia intramuscular (sin síndrome compartimental) | Raras |
| Hemorragia intraarticular | Raras |
| Trastornos renales y urinarios | |
| Hematuria macroscópica/hemorragia uretral | Frecuentes |
| Trastornos del aparato reproductor y de la mama | |
| Hemorragia vaginal ¹ | Frecuentes |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | |
| Hemorragia en la zona de punción | Frecuentes |
| Exploraciones complementarias | |
| Resultados anómalos en las pruebas de la función hepática | Frecuentes |
| Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos | |
| Hemorragia en la zona de cirugía | Poco frecuentes |
| Hemorragia subdural | Raras |
| Hemorragia por procedimiento médico | Raras |

¹ Las tasas de notificación se basan en la población femenina de los ensayos clínicos. El sangrado vaginal se notificó con frecuencia en mujeres menores de 50 años, mientras que fue poco frecuente en mujeres mayores de 50 años.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Anemia hemorrágica

Debido a su mecanismo de acción farmacológico, el uso de edoxabán puede asociarse a un incremento del riesgo de hemorragia oculta o manifiesta en cualquier tejido u órgano, que puede dar lugar a una anemia posthemorrágica. Los signos, síntomas y gravedad (incluido un posible desenlace mortal) variarán según la localización y el grado o la extensión de la hemorragia, la anemia o ambas. En los ensayos clínicos se observaron con más frecuencia hemorragias a nivel de mucosas (p. ej., epistaxis, gastrointestinal, genitourinaria) y anemia en los pacientes que recibían edoxabán a largo plazo con respecto a los que recibían tratamiento con AVK. Por ello, además de un adecuado seguimiento clínico, las determinaciones de hemoglobina y hematocrito podrían ser útiles para detectar hemorragias ocultas cuando se considere apropiado. El riesgo de hemorragia puede estar aumentado en ciertos grupos de pacientes como, por ejemplo, en pacientes con hipertensión arterial grave no controlada y/o en tratamiento concomitante con medicamentos que afecten a la hemostasia. El sangrado menstrual puede ser más intenso y/o prolongarse. Las complicaciones hemorrágicas pueden presentarse como debilidad, palidez, mareos, cefalea o tumefacción inexplicada, disnea o “shock” de causa desconocida.

Se han notificado con edoxabán complicaciones conocidas, secundarias a hemorragia intensa, como el síndrome compartimental e insuficiencia renal debida a hipoperfusión. Por lo tanto, se debe tener en cuenta la posibilidad de hemorragia al evaluar el estado de cualquier paciente anticoagulado.

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 les pide a los profesionales de la salud que informen cualquier sospecha de reacciones adversas a través del sistema nacional de informes enumerado en el Apéndice V.

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Interacciones:

Edoxabán se absorbe predominantemente en el tracto gastrointestinal superior. Por lo tanto, es posible que los medicamentos o las enfermedades que aumenten el vaciado gástrico y la motilidad intestinal reduzcan la disolución y la absorción de edoxabán.

Inhibidores de la P-gp

Edoxabán es un sustrato del transportador de eflujo P-gp. En los estudios farmacocinéticos a administración de edoxabán junto con los inhibidores de la P-gp, (p ej. ciclosporina, dronedarona, eritromicina, ketoconazol, quinidina o verapamilo), produjo un aumento de las concentraciones plasmáticas de edoxabán. El uso de edoxabán junto con ciclosporina, dronedarona, eritromicina o ketoconazol requiere una reducción de la dosis a 30 mg una vez al día. Según los datos clínicos, el uso de edoxabán junto con quinidina, verapamilo o amiodarona no requiere ninguna reducción de la dosis.

No se ha estudiado el uso de edoxabán con otros inhibidores de la P-gp, incluidos los inhibidores de la proteasa del VIH (virus de inmunodeficiencia humana).

Se debe administrar la dosis de 30 mg de edoxabán una vez al día durante el uso concomitante con los siguientes inhibidores de la P-gp:

- Ciclosporina: la administración simultánea de una dosis única de 500 mg de ciclosporina con una dosis única de 60 mg de edoxabán aumentó el AUC y la concentración sérica máxima $C_{máx}$ de edoxabán en un 73 % y un 74 %, respectivamente.
- Dronedarona: la administración de 400 mg de dronedarona dos veces al día durante 7 días junto con una dosis única de 60 mg de edoxabán el día 5 aumentó el AUC y la $C_{máx}$ de edoxabán en un 85 % y un 46 %, respectivamente.
- Eritromicina: la administración de 500 mg de eritromicina cuatro veces al día durante 8 días junto con una dosis única de 60 mg de edoxabán el día 7 aumentó el AUC y la $C_{máx}$ de edoxabán en un 85 % y un 68 %, respectivamente.
- Ketoconazol: la administración de 400 mg de ketoconazol una vez al día durante 7 días junto con una dosis única de 60 mg de edoxabán el día 4 aumentó el AUC y la $C_{máx}$ de edoxabán en un 87 % y un 89 %, respectivamente.

Se recomienda la dosis de 60 mg de edoxabán una vez al día durante el uso concomitante con los siguientes inhibidores de la P-gp:

- Quinidina: la administración de 300 mg de quinidina una vez al día los días 1 y 4 y tres veces al día los días 2 y 3, junto con una dosis única de 60 mg de edoxabán el día 3, aumentó el AUC y la $C_{máx}$ de edoxabán durante 24 horas en un 77 % y un 85 %, respectivamente.
- Verapamilo: la administración de 240 mg de verapamilo una vez al día durante 11 días junto con una dosis única de 60 mg de edoxabán el día 10 aumentó el AUC y la $C_{máx}$ de edoxabán en aproximadamente un 53 %.
- Amiodarona: la administración de 400 mg de amiodarona una vez al día junto con 60 mg de edoxabán una vez al día aumentó el AUC en un 40 % y la $C_{máx}$ en un 66 %. Esto no se consideró clínicamente significativo. En el estudio ENGAGE AF-TIMI 48 en fibrilación auricular no valvular, los resultados de eficacia y seguridad fueron similares en los sujetos con y sin el uso concomitante de amiodarona.

Inductores de la P-gp

La administración conjunta de edoxabán y el inductor de la P-gp rifampicina produjo una disminución del AUC media de edoxabán y una disminución de la vida media, con posibles disminuciones de sus efectos farmacodinámicos. El uso simultáneo de edoxabán y otros inductores de la P-gp (por ejemplo, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital o la hierba de San Juan) puede causar una disminución de la concentración plasmática de edoxabán. Edoxabán se debe utilizar con precaución cuando se administre junto con inductores de la P-gp.

Acta No. 24 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Sustratos de la P-gp

Digoxina: la administración de 60 mg de edoxabán una vez al día los días 1 a 14 con la administración conjunta de múltiples dosis diarias de 0,25 mg de digoxina dos veces al día (días 8 y 9) y de 0,25 mg una vez al día (días 10 a 14) aumentó la $C_{máx}$ de edoxabán en un 17 %, sin ningún efecto significativo en el AUC o en el aclaramiento renal en estado estacionario. Al examinar también los efectos de edoxabán en la farmacocinética de digoxina, la $C_{máx}$ de digoxina aumentó en un 28 % aproximadamente y el AUC en un 7 %. Esto no se consideró clínicamente relevante. No es necesario modificar la dosis cuando se administra edoxabán con digoxina.

Anticoagulantes, antiplaquetarios, AINE e ISRS/IRSN

Anticoagulantes: la administración conjunta de edoxabán con otros anticoagulantes está contraindicada debido al aumento del riesgo de sangrado.

Ácido acetilsalicílico (AAS): la administración conjunta de AAS (100 mg o 325 mg) y edoxabán aumentó el tiempo de sangrado respecto a cada uno de estos medicamentos solos. La administración conjunta de altas dosis de AAS (325 mg) aumentó la $C_{máx}$ y el AUC de edoxabán en estado estacionario en un 35 % y un 32 %, respectivamente. No se recomienda el uso simultáneo crónico de altas dosis de AAS (325 mg) con edoxabán. La administración concomitante de dosis mayores de 100 mg de AAS debe realizarse únicamente con supervisión médica.

En los estudios clínicos se permitió el uso concomitante de AAS (dosis bajas ≤ 100 mg/día), otros antiplaquetarios y tienopiridinas y se produjo un aumento del sangrado mayor de aproximadamente 2 veces en comparación con el uso no concomitante, aunque la incidencia fue similar en los grupos de edoxabán y warfarina. La administración conjunta de una dosis baja de AAS (≤ 100 mg) no afectó a la exposición máxima o total de edoxabán ni después de una dosis única ni en el estado estacionario.

Se puede administrar edoxabán conjuntamente con dosis bajas de AAS (≤ 100 mg/día).

Inhibidores plaquetarios: en el estudio ENGAGE AF-TIMI 48 se permitió el uso concomitante de tienopiridinas (p. ej., clopidogrel) en monoterapia y produjo un aumento del sangrado clínicamente relevante, aunque el riesgo de sangrado fue menor con edoxabán que con Warfarina.

La experiencia relativa al uso de edoxabán con terapia de doble antiagregación o con fibrinolíticos es muy limitada.

AINE: la administración conjunta de naproxeno y edoxabán aumentó el tiempo de sangrado respecto a cada uno de estos medicamentos solos. Naproxeno no tuvo ningún efecto en la $C_{máx}$ o en el AUC de edoxabán. En los estudios clínicos, la administración conjunta de AINE produjo un aumento del sangrado clínicamente relevante. No se recomienda el uso crónico de AINE con edoxabán.

ISRS/IRSN: al igual que sucede con otros anticoagulantes, existe la posibilidad de que los pacientes tengan un mayor riesgo de sangrado en caso de uso concomitante con ISRS o IRSN debido a su efecto descrito sobre las plaquetas.

Efecto de edoxabán en otros medicamentos

Edoxabán aumentó la $C_{máx}$ de digoxina administrada simultáneamente en un 28 %; sin embargo, el AUC no se vio afectada. Edoxabán no tuvo ningún efecto en la $C_{máx}$ y el AUC de quinidina.

Edoxabán redujo la $C_{máx}$ y el AUC de verapamilo administrado simultáneamente en un 14 % y 16 %, respectivamente.

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Posología

Prevención del ictus y de la embolia sistémica

La dosis recomendada de edoxabán es de 60 mg una vez al día. El tratamiento con edoxabán en pacientes con FANV debe continuarse a largo plazo.

Tratamiento de la TVP, tratamiento de la EP y prevención de las recurrencias de la TVP y la EP (TEV)

La dosis recomendada de edoxabán es de 60 mg una vez al día tras el uso inicial de un anticoagulante parenteral durante un mínimo de 5 días. No se deben administrar simultáneamente edoxabán y el anticoagulante parenteral inicial.

La duración del tratamiento de la TVP y la EP (tromboembolismo venoso, TEV), y la prevención de las recurrencias del TEV se debe individualizar después de una evaluación minuciosa del beneficio del tratamiento frente al riesgo de hemorragia (ver sección 4.4). La duración corta del tratamiento (como mínimo de 3 meses) se debe basar en factores de riesgo transitorios (p. ej., cirugía reciente, traumatismo, inmovilización) y la duración de tratamientos más prolongados se debe basar en los factores de riesgo permanentes o en la TVP o la EP idiopáticas.

Para la FANV y el TEV la dosis recomendada es de 30 mg de edoxabán una vez al día en pacientes con uno o más de los siguientes factores clínicos:

- Insuficiencia renal moderada o grave (depuración de la creatinina 15-50 ml/min).
- Peso corporal bajo ≤ 60 kg.
- Uso concomitante de los siguientes inhibidores de la glucoproteína P (P-gp): ciclosporina, dronedarona, eritromicina o ketoconazol.

Tabla 1: Resumen de la posología en la FANV y en el TEV (TVP y EP)

| Guía de Administración | | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|-------------------------------|
| Dosis recomendada | | 60 mg edoxabán una vez al día |
| Recomendación posológica para pacientes con uno o más de los siguientes factores clínicos: | | |
| Insuficiencia Renal | Moderada o grave (depuración de creatinina 15-50 ml/min) | 30 mg edoxabán una vez al día |
| Peso Corporal Bajo | ≤ 60 kg | |
| Inhibidores de la P-gp | Ciclosporina, dronedarona, eritromicina, ketoconazol | |

Dosis olvidadas

Si se olvida una dosis de edoxabán, se debe tomar la dosis inmediatamente y continuar al día siguiente con la toma una vez al día de la forma recomendada. El paciente no debe tomar una dosis doble de la dosis prescrita en el mismo día para compensar la dosis olvidada.

Cambio de tratamiento a y de edoxabán

El tratamiento anticoagulante continuado es importante en pacientes con FANV y TEV. Puede haber situaciones que justifiquen un cambio en el tratamiento anticoagulante (Tabla 2).



Tabla 2: Cambio de anticoagulante en pacientes con FANV y TEV.

| Cambio a edoxabán | | |
|--------------------------------------------------------------------------------------|----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| De | A | Recomendación |
| Antagonistas de la Vitamina K (AVK) | Edoxabán | Interrumpir el tratamiento con AVK e iniciar edoxabán cuando el cociente internacional normalizado (INR) sea $\leq 2,5$. |
| Anticoagulantes orales que no son AVK • dabigatrán • rivaroxabán • apixabán | Edoxabán | Interrumpir el tratamiento con dabigatrán, rivaroxabán o apixabán e iniciar edoxabán a la hora de la siguiente dosis del anticoagulante oral (ver sección 5.1). |
| Anticoagulantes parenterales | Edoxabán | No se deben administrar estos medicamentos simultáneamente. Anticoagulante subcutáneo (p. ej., heparina de bajo peso molecular, fondaparinux): interrumpir el anticoagulante subcutáneo e iniciar edoxabán a la hora de la siguiente dosis programada del anticoagulante subcutáneo. |
| | | Heparina no fraccionada (HNF) intravenosa: interrumpir la perfusión e iniciar edoxabán 4 horas después. |
| Edoxabán | AVK | <p>Existe la posibilidad de una anticoagulación incorrecta durante la transición de edoxabán a un AVK. Se debe asegurar la adecuada anticoagulación continua durante cualquier cambio a un anticoagulante alternativo.</p> <p><i>Opción oral:</i> en pacientes que actualmente toman una dosis de 60 mg, administrar una dosis de edoxabán de 30 mg una vez al día junto con una dosis adecuada de AVK.</p> <p>En pacientes que actualmente toman una dosis de 30 mg (para uno o más de los siguientes factores clínicos: insuficiencia renal de moderada a grave [depuración de creatinina 15-50 ml/min], peso corporal bajo o uso de ciertos inhibidores de la P-gp), administrar una dosis de edoxabán de 15 mg una vez al día junto con una dosis adecuada de AVK.</p> <p>Los pacientes no deben tomar una dosis de carga de AVK a fin de alcanzar rápidamente un INR estable de entre 2 y 3. Se recomienda tener en cuenta la dosis de mantenimiento de AVK y si el paciente tomaba previamente un AVK o utilizar un algoritmo de tratamiento con AVK válido basado en el INR, de acuerdo con la práctica local.</p> <p>Una vez se alcance un $\text{INR} \geq 2,0$, se debe interrumpir la administración de edoxabán. La mayoría de los pacientes (85 %) debe poder alcanzar un $\text{INR} \geq 2,0$ en los 14 días siguientes a la administración concomitante de edoxabán y AVK. Tras 14 días se recomienda interrumpir la administración de edoxabán y continuar ajustando el tratamiento con AVK hasta alcanzar un INR de entre 2 y 3.</p> <p>Se recomienda que durante los primeros 14 días de tratamiento concomitante se determine el INR al menos 3 veces justo antes de tomar la dosis diaria de edoxabán para minimizar la influencia de edoxabán en las determinaciones del INR. El uso de edoxabán junto con AVK puede aumentar el INR tras la dosis de edoxabán hasta en un 46 %.</p> |
| Cambio de edoxabán | | |

Acta No. 24 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



| | | |
|--|--|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | <p><i>Opción parenteral:</i> interrumpir la administración de edoxabán y administrar un anticoagulante parenteral y AVK a la hora de la siguiente dosis programada de edoxabán. Una vez se alcance un INR estable de $\geq 2,0$, se debe interrumpir la administración del anticoagulante parenteral y continuar la administración de AVK.</p> |
|--|--|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

| Cambio de edoxabán | | |
|--------------------|---------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Edoxabán | Anticoagulantes orales que no son AVK | Interrumpir la administración de edoxabán e iniciar el anticoagulante no AVK a la hora de la siguiente dosis programada de edoxabán. |
| Edoxabán | Anticoagulantes parenterales | No se deben administrar estos anticoagulantes simultáneamente. Interrumpir la administración de edoxabán e iniciar el anticoagulante parenteral a la hora de la siguiente dosis programada de edoxabán. |

Poblaciones especiales

Población vieja

No se requiere reducción de dosis.

Insuficiencia renal

Se debe evaluar la función renal a todos los pacientes calculando el depuración de creatinina antes de iniciar el tratamiento con edoxabán para descartar a los pacientes con enfermedad renal terminal (es decir, depuración de creatinina < 15 ml/min), para usar la dosis correcta de edoxabán en los pacientes con depuración de creatinina 15-50 ml/min (30 mg una vez al día) y en los pacientes con depuración de creatinina > 50 ml/min (60 mg una vez al día) y cuando se decida utilizar edoxabán en los pacientes con depuración de creatinina elevado.

También se debe evaluar la función renal cuando se sospeche un cambio en la función renal durante el tratamiento (p. ej., hipovolemia, deshidratación y en caso de uso concomitante con ciertos medicamentos).

El método utilizado para calcular la función renal (depuración de creatinina en ml/min) durante el desarrollo clínico de edoxabán fue el método de Cockcroft-Gault. La fórmula es la siguiente:

- Para la creatinina en $\mu\text{mol/l}$:

$$1,23 \times (140 - \text{edad [años]}) \times \text{peso [kg]} \times (0,85 \text{ si es mujer}) / \text{creatinina sérica } [\mu\text{mol/l}]$$

- Para la creatinina en mg/dl:

$$(140 - \text{edad [años]}) \times \text{peso [kg]} \times (0,85 \text{ si es mujer}) / 72 \times \text{creatinina sérica [mg/dl]}$$

Se recomienda utilizar este método cuando se evalúe la depuración de creatinina de los pacientes antes y durante el tratamiento con edoxabán.

En pacientes con insuficiencia renal leve (depuración de creatinina > 50-80 ml/min), la dosis recomendada de edoxabán es de 60 mg una vez al día.

En pacientes con insuficiencia renal moderada o grave (depuración de creatinina 15-50 ml/min), la dosis recomendada de edoxabán es de 30 mg una vez al día.



No se recomienda el uso de edoxabán en pacientes con enfermedad renal terminal (ERT) (depuración de creatinina < 15 ml/min) o en diálisis.

Insuficiencia hepática

Edoxabán está contraindicado en pacientes con hepatopatía asociada a coagulopatía y con riesgo de hemorragia clínicamente relevante.

No se recomienda el uso de edoxabán en pacientes con insuficiencia hepática grave.

En pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada, la dosis recomendada de edoxabán es de 60 mg una vez al día. Edoxabán debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada.

Los pacientes con las enzimas hepáticas elevadas (alanina aminotransferase (ALT)/ o aspartato transaminase (AST) > 2 veces el límite superior de la normalidad) o con la bilirrubina total \geq 1,5 veces el límite superior de la normalidad fueron excluidos de los ensayos clínicos. Por lo tanto, edoxabán debe utilizarse con precaución en esta población. Antes de iniciar el tratamiento con edoxabán, se deben realizar pruebas de la función hepática.

Peso corporal

En pacientes con un peso corporal \leq 60 kg, la dosis recomendada de edoxabán es de 30 mg una vez al día.

Sexo

No es necesario reducir la dosis.

Uso de Lixiana junto con inhibidores de la glucoproteína P (P-gp)

En pacientes que toman Lixiana junto con los siguientes inhibidores de la P-gp: ciclosporina, dronedarona, eritromicina o ketoconazol, la dosis recomendada de Lixiana es de 30 mg una vez al día.

No es necesario reducir la dosis para el uso concomitante con amiodarona, quinidina o verapamilo.

No se ha estudiado el uso de Lixiana con otros inhibidores de la P-gp, entre ellos los inhibidores de la proteasa del VIH.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de edoxabán en niños y adolescentes menores de 18 años.

No se dispone de datos.

Pacientes que se someten a cardioversión

Se puede iniciar o continuar el tratamiento con Lixiana en pacientes que puedan precisar cardioversión. Para la cardioversión guiada por ecocardiografía transesofágica (ETE) en pacientes no tratados previamente con anticoagulantes, se debe comenzar el tratamiento con Lixiana al menos 2 horas antes de la cardioversión para garantizar una anticoagulación adecuada. La cardioversión se debe realizar como máximo 12 horas después de la dosis de Lixiana el día del procedimiento.

Para todos los pacientes que se someten a cardioversión: antes de la cardioversión, se debe confirmar que el paciente ha tomado Lixiana de la forma prescrita. Las decisiones relacionadas con el comienzo y la duración del tratamiento se deben tomar siguiendo las

Acta No. 24 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



guías establecidas para el tratamiento anticoagulante en pacientes que se someten a cardioversión.

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. 2020006124 emitido mediante Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.1.1.3, con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto allegado mediante radicado No. 20201136627
- Información para prescribir allegada mediante radicado No. 20201136627

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.1.1.3, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, únicamente con la siguiente información:

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 15mg de Edoxabán
Cada tableta recubierta contiene 30mg de Edoxabán
Cada tableta recubierta contiene 60mg de Edoxabán

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

-Prevención del evento vascular cerebral (EVC) y embolismo sistémico en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular (FANV) con uno o más de los siguientes factores de riesgo: falla cardíaca, hipertensión arterial, mayores de 75 años, diabetes mellitus, antecedentes de ictus o ataque isquémico transitorio (AIT).

- Tratamiento de tromboembolias venosas (TVE) incluida la trombosis venosa profunda (TVP) y la embolia pulmonar (EP), y para la prevención de las recurrencias de la TVP y la EP, en adultos.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Sangrado activo clínicamente significativo.
- Hepatopatía asociada a coagulopatía y a riesgo de sangrado clínicamente relevante.
- Lesión o enfermedad, si se considera que tiene un riesgo significativo de sangrado mayor. Esto puede incluir úlcera gastrointestinal activa o reciente, presencia de neoplasias malignas con alto riesgo de sangrado, traumatismo cerebral o espinal reciente, cirugía cerebral, espinal u oftálmica reciente, hemorragia intracraneal reciente, conocimiento o sospecha de varices esofágicas, malformaciones arteriovenosas, aneurismas vasculares o anomalías vasculares intraespinales o intracerebrales mayores.
- Hipertensión grave no controlada.
- Tratamiento concomitante con cualquier otro anticoagulante, p. ej., HNF, HBPM (enoxaparina, dalteparina, etc.), derivados de la heparina (fondaparinux, etc.), anticoagulantes orales (warfarina, dabigatrán etexilato, rivaroxabán, apixabán, etc.) excepto bajo las circunstancias concretas de cambio de tratamiento anticoagulante

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



oral o cuando se administre HNF a las dosis necesarias para mantener un catéter venoso o arterial central permeable.

- Embarazo y lactancia.

Precauciones y advertencias:

Edoxabán 15 mg no está indicado como monoterapia ya que puede dar lugar a una disminución de la eficacia. Solo está indicado en el proceso de cambio de Edoxabán 30 mg (pacientes con uno o más factores clínicos de aumento de la exposición; ver la tabla 1) a AVK, junto con una dosis de AVK adecuada.

Riesgo de hemorragia:

Edoxabán aumenta el riesgo de sangrado y puede causar sangrados graves potencialmente mortales. Al igual que otros anticoagulantes, se recomienda utilizar Edoxabán con precaución en pacientes con un riesgo incrementado de hemorragia. La administración de Edoxabán se debe interrumpir si se produce una hemorragia grave.

En los ensayos clínicos se observaron con más frecuencia hemorragias a nivel de las mucosas (p. ej., epistaxis, gastrointestinal, genitourinaria) y anemia en los pacientes que recibían edoxabán a largo plazo respecto a los que recibían tratamiento con AVK. Por ello, además de un seguimiento clínico adecuado, las determinaciones de hemoglobina y hematocrito podrían ser útiles para detectar hemorragias ocultas cuando se considere apropiado.

Varios subgrupos de pacientes, como se explica a continuación, presentan un mayor riesgo de hemorragia. En estos pacientes se debe vigilar cuidadosamente la presencia de signos y síntomas de complicaciones hemorrágicas y de anemia después del inicio del tratamiento. Cualquier disminución inexplicada de los niveles de hemoglobina o de la tensión arterial requerirá la búsqueda de una zona de sangrado.

El efecto anticoagulante de edoxabán no se puede controlar de manera fiable con análisis de laboratorio convencionales.

No se dispone de ningún antídoto específico para revertir el efecto de edoxabán.

La hemodiálisis no contribuye de forma significativa a la eliminación de edoxabán.

Pacientes de edad avanzada:

La administración conjunta de edoxabán y ácido acetilsalicílico (AAS) en pacientes de edad avanzada se debe realizar con precaución debido al riesgo potencialmente mayor de sangrado.

Insuficiencia renal:

En sujetos con insuficiencia renal leve (depuración de creatinina > 50-80 ml/min), moderada (depuración de creatinina 30-50 ml/min) y grave (depuración de creatinina < 30 ml/min pero sin someterse a diálisis) las AUC plasmáticas aumentaron en un 32 %, 74 % y 72 %, respectivamente, en comparación con los sujetos con función renal normal.

No se recomienda el uso de Lixiana en pacientes con enfermedad renal terminal o en diálisis.

Función renal en pacientes con fibrilación auricular no valvular:



Se observó una tendencia a una menor eficacia de edoxabán con el aumento de la depuración de creatinina en comparación con warfarina bien controlada. Por lo tanto, únicamente se debe utilizar edoxabán en pacientes con fibrilación auricular no valvular y una depuración de creatinina elevado después de una evaluación minuciosa del riesgo de acontecimientos tromboembólicos y de sangrado del paciente.

Evaluación de la función renal:

Se debe vigilar la depuración de creatinina al comienzo del tratamiento en todos los pacientes y posteriormente cuando esté clínicamente indicado.

Insuficiencia hepática:

No se recomienda edoxabán en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Edoxabán se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada.

Los pacientes con enzimas hepáticas elevadas (ALT/AST > 2 veces el límite superior de la normalidad) o con la bilirrubina total \geq 1,5 veces el límite superior de la normalidad fueron excluidos de los ensayos clínicos. Por lo tanto, edoxabán se debe utilizar con precaución en esta población. Antes de iniciar el tratamiento con edoxabán, se deben realizar pruebas de la función hepática. Se recomienda vigilar periódicamente la función hepática en los pacientes tratados con edoxabán durante más de 1 año.

Interrupción en caso de cirugía y otras intervenciones:

Si se debe interrumpir la anticoagulación para reducir el riesgo de sangrado en intervenciones quirúrgicas u otros procedimientos, se debe interrumpir la administración de edoxabán lo antes posible y preferiblemente un mínimo de 24 horas antes de la intervención.

A la hora de decidir si se debe retrasar un procedimiento hasta que hayan transcurrido 24 horas desde la última dosis de edoxabán, debe evaluarse el aumento del riesgo de hemorragia frente a la urgencia de la intervención. Se debe reiniciar lo más pronto posible la administración de edoxabán después de la intervención quirúrgica u otros procedimientos, siempre que se haya establecido una hemostasia adecuada, teniendo en cuenta que el tiempo hasta el inicio del efecto terapéutico anticoagulante de edoxabán es de 1-2 horas. Si no se pueden tomar medicamentos orales durante o después de la intervención quirúrgica, se debe contemplar la administración de un anticoagulante parenteral y luego cambiar a edoxabán oral una vez al día.

Interacción con otros medicamentos que afectan a la hemostasia:

El uso concomitante de medicamentos que afectan a la hemostasia puede aumentar el riesgo de sangrado. Estos incluyen el ácido acetilsalicílico (AAS), los inhibidores plaquetarios P2Y12, otros antitrombóticos, el tratamiento fibrinolítico, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) o los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) y el uso crónico de antiinflamatorios no esteroideos (AINE).

Válvulas cardíacas protésicas y estenosis mitral de moderada a grave:

No se ha estudiado edoxabán en pacientes con válvulas cardíacas mecánicas, en pacientes durante los 3 primeros meses tras la implantación de una válvula cardíaca bioprotésica, con o sin fibrilación auricular, o en pacientes con estenosis mitral de



moderada a grave. Por lo tanto, no se recomienda el uso de edoxabán en estos pacientes.

Pacientes con EP hemodinámicamente inestables o pacientes que requieran trombolisis o embolectomía pulmonar:

No se recomienda edoxabán como una alternativa a la HNF en pacientes con embolia pulmonar que están hemodinámicamente inestables o que puedan ser sometidos a trombolisis o embolectomía pulmonar ya que no se ha establecido la seguridad y eficacia de edoxabán en estas situaciones clínicas.

Pacientes con cáncer activo:

No se ha establecido la eficacia y seguridad de edoxabán en el tratamiento y/o prevención del tromboembolismo venoso en pacientes con cáncer activo.

Pacientes con síndrome antifosfolipídico:

No se recomienda el uso de anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) como edoxabán en pacientes con antecedentes de trombosis a los que se les haya diagnosticado síndrome antifosfolipídico. Particularmente en pacientes con triple positividad (anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipina y anticuerpos anti-beta 2-glicoproteína I), el tratamiento con ACOD podría asociarse a mayores tasas de episodios trombóticos recurrentes que el tratamiento con antagonistas de la vitamina K.

Parámetros de coagulación de laboratorio:

Aunque el tratamiento con edoxabán no requiere una monitorización rutinaria, se puede calcular el efecto en la anticoagulación mediante un ensayo anti-factor Xa cuantitativo calibrado que puede ayudar en la toma de decisiones clínicas en situaciones concretas como, por ejemplo, en caso de sobredosis o cirugía de emergencia.

Edoxabán prolonga las pruebas de coagulación convencionales como el tiempo de protrombina (TP), el INR y el tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa), como consecuencia de la inhibición del FXa. Sin embargo, los cambios observados en estas pruebas de coagulación utilizando la dosis terapéutica prevista son pequeños, están sujetos a un alto grado de variabilidad y no son útiles para controlar el efecto anticoagulante de edoxabán.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad:

Se ha evaluado la seguridad de edoxabán en dos estudios de fase III que incluyeron a 21.105 pacientes con fibrilación auricular no valvular y a 8.292 pacientes con tromboembolismo venoso (trombosis venosa profunda y embolia pulmonar) y de la experiencia posterior a la autorización.

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia asociadas con el tratamiento con edoxabán son epistaxis (7,7%), hematuria (6,9%) y anemia (5,3%).

El sangrado puede producirse en cualquier lugar y puede ser grave e incluso mortal.

Tabla de reacciones adversas:

En la Tabla 3 se facilita un listado de las reacciones adversas de los dos estudios pivotales de fase III en pacientes con tromboembolismo venoso (trombosis venosa profunda y embolia pulmonar) y con fibrilación auricular combinadas para las dos



indicaciones y reacciones adversas a medicamentos identificadas en el entorno posterior a la comercialización. Las reacciones adversas están clasificadas conforme al sistema de clasificación de MedDRA y órganos y frecuencias, y conforme a la siguiente convención de frecuencia:

muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$).

Tabla 3: Listado de las reacciones adversas de los estudios de FANV y TEV

| Sistema de Clasificación de Órganos | Frecuencia |
|------------------------------------------------------------|-----------------|
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | |
| Anemia | Frecuentes |
| Trombocitopenia | Poco frecuentes |
| Trastornos del sistema inmunológico | |
| Hipersensibilidad | Poco frecuentes |
| Reacción anafiláctica | Raras |
| Edema alérgico | Raras |
| Trastornos del sistema nervioso | |
| Mareos | Frecuentes |
| Cefalea | Frecuentes |
| Hemorragia intracraneal | Poco frecuentes |
| Hemorragia subaracnoidea | Raras |
| Trastornos oculares | |
| Hemorragia conjuntival/escleral | Poco frecuentes |
| Hemorragia intraocular | Poco frecuentes |
| Trastornos cardíacos | |
| Hemorragia pericárdica | Raras |
| Trastornos vasculares | |
| Otra hemorragia | Poco frecuentes |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | |
| Epistaxis | Frecuentes |
| Hemoptisis | Poco frecuentes |
| Trastornos gastrointestinales | |
| Dolor abdominal | Frecuentes |
| Hemorragia gastrointestinal inferior | Frecuentes |
| Hemorragia gastrointestinal superior | Frecuentes |
| Hemorragia bucal/faríngea | Frecuentes |
| Náuseas | Frecuentes |
| Hemorragia retroperitoneal | Raras |
| Trastornos hepatobiliares | |
| Aumento de la bilirubina en sangre | Frecuentes |
| Aumento de la gammaglutamil-transferasa | Frecuentes |



| | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre | Poco frecuentes |
| Aumento de las transaminasas | Poco frecuentes |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | |
| Hemorragia cutánea de tejidos blandos | Frecuentes |
| Exantema | Frecuentes |
| Prurito | Frecuentes |
| Urticaria | Poco frecuentes |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | |
| Hemorragia intramuscular (sin síndrome compartimental) | Raras |
| Hemorragia intraarticular | Raras |
| Trastornos renales y urinarios | |
| Hematuria macroscópica/hemorragia uretral | Frecuentes |
| Trastornos del aparato reproductor y de la mama | |
| Hemorragia vaginal ¹ | Frecuentes |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | |
| Hemorragia en la zona de punción | Frecuentes |
| Exploraciones complementarias | |
| Resultados anómalos en las pruebas de la función hepática | Frecuentes |
| Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos | |
| Hemorragia en la zona de cirugía | Poco frecuentes |
| Hemorragia subdural | Raras |
| Hemorragia por procedimiento médico | Raras |

¹ Las tasas de notificación se basan en la población femenina de los ensayos clínicos. El sangrado vaginal se notificó con frecuencia en mujeres menores de 50 años, mientras que fue poco frecuente en mujeres mayores de 50 años.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas:

Anemia hemorrágica:

Debido a su mecanismo de acción farmacológico, el uso de edoxabán puede asociarse a un incremento del riesgo de hemorragia oculta o manifiesta en cualquier tejido u órgano, que puede dar lugar a una anemia posthemorrágica. Los signos, síntomas y gravedad (incluido un posible desenlace mortal) variarán según la localización y el grado o la extensión de la hemorragia, la anemia o ambas. En los ensayos clínicos se observaron con más frecuencia hemorragias a nivel de mucosas (p. ej., epistaxis, gastrointestinal, genitourinaria) y anemia en los pacientes que recibían edoxabán a largo plazo con respecto a los que recibían tratamiento con AVK. Por ello, además de un adecuado seguimiento clínico, las determinaciones de hemoglobina y hematocrito podrían ser útiles para detectar hemorragias ocultas cuando se considere apropiado. El riesgo de hemorragia puede estar aumentado en ciertos grupos de pacientes como, por ejemplo, en pacientes con hipertensión arterial grave no controlada y/o en tratamiento concomitante con medicamentos que afecten a la hemostasia. El sangrado menstrual puede ser más intenso y/o prolongarse. Las complicaciones hemorrágicas pueden presentarse como debilidad, palidez, mareos, cefalea o tumefacción inexplicada, disnea o “shock” de causa desconocida.

Se han notificado con edoxabán complicaciones conocidas, secundarias a hemorragia intensa, como el síndrome compartimental e insuficiencia renal debida a hipoperfusión. Por lo tanto, se debe tener en cuenta la posibilidad de hemorragia al evaluar el estado de cualquier paciente anticoagulado.

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 les pide a los profesionales de la salud que informen cualquier sospecha de reacciones adversas a través del sistema nacional de informes enumerado en el Apéndice V.

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Interacciones:

Edoxabán se absorbe predominantemente en el tracto gastrointestinal superior. Por lo tanto, es posible que los medicamentos o las enfermedades que aumenten el vaciado gástrico y la motilidad intestinal reduzcan la disolución y la absorción de edoxabán.

Inhibidores de la P-gp:

Edoxabán es un sustrato del transportador de eflujo P-gp. En los estudios farmacocinéticos a administración de edoxabán junto con los inhibidores de la P-gp, (p ej. ciclosporina, dronedarona, eritromicina, ketoconazol, quinidina o verapamilo), produjo un aumento de las concentraciones plasmáticas de edoxabán. El uso de edoxabán junto con ciclosporina, dronedarona, eritromicina o ketoconazol requiere una reducción de la dosis a 30 mg una vez al día. Según los datos clínicos, el uso de edoxabán junto con quinidina, verapamilo o amiodarona no requiere ninguna reducción de la dosis.

No se ha estudiado el uso de edoxabán con otros inhibidores de la P-gp, incluidos los inhibidores de la proteasa del VIH (virus de inmunodeficiencia humana).

Se debe administrar la dosis de 30 mg de edoxabán una vez al día durante el uso concomitante con los siguientes inhibidores de la P-gp:

- **Ciclosporina:** la administración simultánea de una dosis única de 500 mg de ciclosporina con una dosis única de 60 mg de edoxabán aumentó el AUC y la concentración sérica máxima $C_{máx}$ de edoxabán en un 73 % y un 74 %, respectivamente.
- **Dronedarona:** la administración de 400 mg de dronedarona dos veces al día durante 7 días junto con una dosis única de 60 mg de edoxabán el día 5 aumentó el AUC y la $C_{máx}$ de edoxabán en un 85 % y un 46 %, respectivamente.
- **Eritromicina:** la administración de 500 mg de eritromicina cuatro veces al día durante 8 días junto con una dosis única de 60 mg de edoxabán el día 7 aumentó el AUC y la $C_{máx}$ de edoxabán en un 85 % y un 68 %, respectivamente.
- **Ketoconazol:** la administración de 400 mg de ketoconazol una vez al día durante 7 días junto con una dosis única de 60 mg de edoxabán el día 4 aumentó el AUC y la $C_{máx}$ de edoxabán en un 87 % y un 89 %, respectivamente.

Se recomienda la dosis de 60 mg de edoxabán una vez al día durante el uso concomitante con los siguientes inhibidores de la P-gp:

- **Quinidina:** la administración de 300 mg de quinidina una vez al día los días 1 y 4 y tres veces al día los días 2 y 3, junto con una dosis única de 60 mg de edoxabán el día 3, aumentó el AUC y la $C_{máx}$ de edoxabán durante 24 horas en un 77 % y un 85 %, respectivamente.
- **Verapamilo:** la administración de 240 mg de verapamilo una vez al día durante 11 días junto con una dosis única de 60 mg de edoxabán el día 10 aumentó el AUC y la $C_{máx}$ de edoxabán en aproximadamente un 53 %.
- **Amiodarona:** la administración de 400 mg de amiodarona una vez al día junto con 60 mg de edoxabán una vez al día aumentó el AUC en un 40 % y la $C_{máx}$ en un 66 %. Esto no se consideró clínicamente significativo. En el estudio ENGAGE AF-TIMI 48 en fibrilación auricular no valvular, los resultados de eficacia y seguridad fueron similares en los sujetos con y sin el uso concomitante de amiodarona.

Inductores de la P-gp:

La administración conjunta de edoxabán y el inductor de la P-gp rifampicina produjo una disminución del AUC media de edoxabán y una disminución de la vida media, con posibles disminuciones de sus efectos farmacodinámicos. El uso simultáneo de edoxabán y otros inductores de la P-gp (por ejemplo, fenitoína, carbamazepina,

Acta No. 24 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



fenobarbital o la hierba de San Juan) puede causar una disminución de la concentración plasmática de edoxabán. Edoxabán se debe utilizar con precaución cuando se administre junto con inductores de la P-gp.

Sustratos de la P-gp:

Digoxina: la administración de 60 mg de edoxabán una vez al día los días 1 a 14 con la administración conjunta de múltiples dosis diarias de 0,25 mg de digoxina dos veces al día (días 8 y 9) y de 0,25 mg una vez al día (días 10 a 14) aumentó la $C_{máx}$ de edoxabán en un 17 %, sin ningún efecto significativo en el AUC o en el aclaramiento renal en estado estacionario. Al examinar también los efectos de edoxabán en la farmacocinética de digoxina, la $C_{máx}$ de digoxina aumentó en un 28 % aproximadamente y el AUC en un 7 %. Esto no se consideró clínicamente relevante. No es necesario modificar la dosis cuando se administra edoxabán con digoxina.

Anticoagulantes, antiplaquetarios, AINE e ISRS/IRSN:

Anticoagulantes: La administración conjunta de edoxabán con otros anticoagulantes está contraindicada debido al aumento del riesgo de sangrado.

Ácido acetilsalicílico (AAS): la administración conjunta de AAS (100 mg o 325 mg) y edoxabán aumentó el tiempo de sangrado respecto a cada uno de estos medicamentos solos. La administración conjunta de altas dosis de AAS (325 mg) aumentó la $C_{máx}$ y el AUC de edoxabán en estado estacionario en un 35 % y un 32 %, respectivamente. No se recomienda el uso simultáneo crónico de altas dosis de AAS (325 mg) con edoxabán. La administración concomitante de dosis mayores de 100 mg de AAS debe realizarse únicamente con supervisión médica.

En los estudios clínicos se permitió el uso concomitante de AAS (dosis bajas ≤ 100 mg/día), otros antiplaquetarios y tienopiridinas y se produjo un aumento del sangrado mayor de aproximadamente 2 veces en comparación con el uso no concomitante, aunque la incidencia fue similar en los grupos de edoxabán y warfarina. La administración conjunta de una dosis baja de AAS (≤ 100 mg) no afectó a la exposición máxima o total de edoxabán ni después de una dosis única ni en el estado estacionario.

Se puede administrar edoxabán conjuntamente con dosis bajas de AAS (≤ 100 mg/día).

Inhibidores plaquetarios: en el estudio ENGAGE AF-TIMI 48 se permitió el uso concomitante de tienopiridinas (p. ej., clopidogrel) en monoterapia y produjo un aumento del sangrado clínicamente relevante, aunque el riesgo de sangrado fue menor con edoxabán que con Warfarina.

La experiencia relativa al uso de edoxabán con terapia de doble antiagregación o con fibrinolíticos es muy limitada.

AINE: la administración conjunta de naproxeno y edoxabán aumentó el tiempo de sangrado respecto a cada uno de estos medicamentos solos. Naproxeno no tuvo ningún efecto en la $C_{máx}$ o en el AUC de edoxabán. En los estudios clínicos, la administración conjunta de AINE produjo un aumento del sangrado clínicamente relevante. No se recomienda el uso crónico de AINE con edoxabán.

ISRS/IRSN: al igual que sucede con otros anticoagulantes, existe la posibilidad de que los pacientes tengan un mayor riesgo de sangrado en caso de uso concomitante con ISRS o IRSN debido a su efecto descrito sobre las plaquetas.



Efecto de edoxabán en otros medicamentos:

Edoxabán aumentó la Cmáx de digoxina administrada simultáneamente en un 28 %; sin embargo, el AUC no se vio afectada. Edoxabán no tuvo ningún efecto en la Cmáx y el AUC de quinidina.

Edoxabán redujo la Cmáx y el AUC de verapamilo administrado simultáneamente en un 14 % y 16 %, respectivamente.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Posología:

Prevención del ictus y de la embolia sistémica:

La dosis recomendada de edoxabán es de 60 mg una vez al día.

El tratamiento con edoxabán en pacientes con FANV debe continuarse a largo plazo.

Tratamiento de la TVP, tratamiento de la EP y prevención de las recurrencias de la TVP y la EP (TEV):

La dosis recomendada de edoxabán es de 60 mg una vez al día tras el uso inicial de un anticoagulante parenteral durante un mínimo de 5 días. No se deben administrar simultáneamente edoxabán y el anticoagulante parenteral inicial.

La duración del tratamiento de la TVP y la EP (tromboembolismo venoso, TEV), y la prevención de las recurrencias del TEV se debe individualizar después de una evaluación minuciosa del beneficio del tratamiento frente al riesgo de hemorragia (ver sección 4.4). La duración corta del tratamiento (como mínimo de 3 meses) se debe basar en factores de riesgo transitorios (p. ej., cirugía reciente, traumatismo, inmovilización) y la duración de tratamientos más prolongados se debe basar en los factores de riesgo permanentes o en la TVP o la EP idiopáticas.

Para la FANV y el TEV la dosis recomendada es de 30 mg de edoxabán una vez al día en pacientes con uno o más de los siguientes factores clínicos:

- Insuficiencia renal moderada o grave (depuración de la creatinina 15-50 ml/min).
- Peso corporal bajo ≤ 60 kg.
- Uso concomitante de los siguientes inhibidores de la glucoproteína P (P-gp): ciclosporina, dronedarona, eritromicina o ketoconazol.

Tabla 1: Resumen de la posología en la FANV y en el TEV (TVP y EP)

| Guía de Administración | | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|-------------------------------|
| Dosis recomendada | | 60 mg edoxabán una vez al día |
| Recomendación posológica para pacientes con uno o más de los siguientes factores clínicos: | | |
| Insuficiencia Renal | Moderada o grave (depuración de creatinina 15-50 ml/min) | 30 mg edoxabán una vez al día |
| Peso Corporal Bajo | ≤ 60 kg | |
| Inhibidores de la P-gp | Ciclosporina, dronedarona, eritromicina, ketoconazol | |

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Dosis olvidadas:

Si se olvida una dosis de edoxabán, se debe tomar la dosis inmediatamente y continuar al día siguiente con la toma una vez al día de la forma recomendada. El paciente no debe tomar una dosis doble de la dosis prescrita en el mismo día para compensar la dosis olvidada.

Cambio de tratamiento a y de edoxabán:

El tratamiento anticoagulante continuado es importante en pacientes con FANV y TEV. Puede haber situaciones que justifiquen un cambio en el tratamiento anticoagulante (Tabla 2).

Tabla 2: Cambio de anticoagulante en pacientes con FANV y TEV.

| Cambio a edoxabán | | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| De | A | Recomendación |
| Antagonistas de la Vitamina K (AVK) | Edoxabán | Interrumpir el tratamiento con AVK e iniciar edoxabán cuando el cociente internacional normalizado (INR) sea $\leq 2,5$. |
| Anticoagulantes orales que no son AVK <ul style="list-style-type: none">• dabigatrán• rivaroxabán• apixabán | Edoxabán | Interrumpir el tratamiento con dabigatrán, rivaroxabán o apixabán e iniciar edoxabán a la hora de la siguiente dosis del anticoagulante oral (ver sección 5.1). |
| Anticoagulantes parenterales | Edoxabán | No se deben administrar estos medicamentos simultáneamente. Anticoagulante subcutáneo (p. ej., heparina de bajo peso molecular, fondaparinux): interrumpir el anticoagulante subcutáneo e iniciar edoxabán a la hora de la siguiente dosis programada del anticoagulante subcutáneo. |
| | | Heparina no fraccionada (HNF) intravenosa: interrumpir la perfusión e iniciar edoxabán 4 horas después. |



| | | |
|---------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Edoxabán | AVK | <p>Existe la posibilidad de una anticoagulación incorrecta durante la transición de edoxabán a un AVK. Se debe asegurar la adecuada anticoagulación continua durante cualquier cambio a un anticoagulante alternativo.</p> <p><i>Opción oral:</i> en pacientes que actualmente toman una dosis de 60 mg, administrar una dosis de edoxabán de 30 mg una vez al día junto con una dosis adecuada de AVK.</p> <p>En pacientes que actualmente toman una dosis de 30 mg (para uno o más de los siguientes factores clínicos: insuficiencia renal de moderada a grave [depuración de creatinina 15-50 ml/min], peso corporal bajo o uso de ciertos inhibidores de la P-gp), administrar una dosis de edoxabán de 15 mg una vez al día junto con una dosis adecuada de AVK.</p> <p>Los pacientes no deben tomar una dosis de carga de AVK a fin de alcanzar rápidamente un INR estable de entre 2 y 3. Se recomienda tener en cuenta la dosis de mantenimiento de AVK y si el paciente tomaba previamente un AVK o utilizar un algoritmo de tratamiento con AVK válido basado en el INR, de acuerdo con la práctica local.</p> <p>Una vez se alcance un INR $\geq 2,0$, se debe interrumpir la administración de edoxabán. La mayoría de los pacientes (85 %) debe poder alcanzar un INR $\geq 2,0$ en los 14 días siguientes a la administración concomitante de edoxabán y AVK. Tras 14 días se recomienda interrumpir la administración de edoxabán y continuar ajustando el tratamiento con AVK hasta alcanzar un INR de entre 2 y 3.</p> <p>Se recomienda que durante los primeros 14 días de tratamiento concomitante se determine el INR al menos 3 veces justo antes de tomar la dosis diaria de edoxabán para minimizar la influencia de edoxabán en las determinaciones del INR. El uso de edoxabán junto con AVK puede aumentar el INR tras la dosis de edoxabán hasta en un 46 %.</p> |
| Cambio de edoxabán | | |
| | | <p><i>Opción parenteral:</i> interrumpir la administración de edoxabán y administrar un anticoagulante parenteral y AVK a la hora de la siguiente dosis programada de edoxabán. Una vez se alcance un INR estable de $\geq 2,0$, se debe interrumpir la administración del anticoagulante parenteral y continuar la administración de AVK.</p> |
| Cambio de edoxabán | | |
| Edoxabán | Anticoagulantes orales que no son AVK | Interrumpir la administración de edoxabán e iniciar el anticoagulante no AVK a la hora de la siguiente dosis programada de edoxabán. |
| Edoxabán | Anticoagulantes parenterales | No se deben administrar estos anticoagulantes simultáneamente. Interrumpir la administración de edoxabán e iniciar el anticoagulante parenteral a la hora de la siguiente dosis programada de edoxabán. |

Poblaciones especiales:

Población vieja:

Acta No. 24 de 2020 SEMNINMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se requiere reducción de dosis.

Insuficiencia renal:

Se debe evaluar la función renal a todos los pacientes calculando el depuración de creatinina antes de iniciar el tratamiento con edoxabán para descartar a los pacientes con enfermedad renal terminal (es decir, depuración de creatinina < 15 ml/min), para usar la dosis correcta de edoxabán en los pacientes con depuración de creatinina 15-50 ml/min (30 mg una vez al día) y en los pacientes con depuración de creatinina > 50 ml/min (60 mg una vez al día) y cuando se decida utilizar edoxabán en los pacientes con depuración de creatinina elevado.

También se debe evaluar la función renal cuando se sospeche un cambio en la función renal durante el tratamiento (p. ej., hipovolemia, deshidratación y en caso de uso concomitante con ciertos medicamentos).

El método utilizado para calcular la función renal (depuración de creatinina en ml/min) durante el desarrollo clínico de edoxabán fue el método de Cockcroft-Gault. La fórmula es la siguiente:

- Para la creatinina en $\mu\text{mol/l}$:

$$\frac{1.23 \times (140 - \text{edad [años]}) \times \text{peso [kg]} \times 0.85 \text{ si es mujer}}{\text{creatinina sérica } [\mu\text{mol/l}]}$$

- Para la creatinina en mg/dl:

$$\frac{(140 - \text{edad [años]}) \times \text{peso [kg]} \times 0.85 \text{ si es mujer}}{72 \times \text{creatinina sérica [mg/dl]}}$$

Se recomienda utilizar este método cuando se evalúe la depuración de creatinina de los pacientes antes y durante el tratamiento con edoxabán.

En pacientes con insuficiencia renal leve (depuración de creatinina > 50-80 ml/min), la dosis recomendada de edoxabán es de 60 mg una vez al día.

En pacientes con insuficiencia renal moderada o grave (depuración de creatinina 15-50 ml/min), la dosis recomendada de edoxabán es de 30 mg una vez al día.

No se recomienda el uso de edoxabán en pacientes con enfermedad renal terminal (ERT) (depuración de creatinina < 15 ml/min) o en diálisis.

Insuficiencia hepática:

Edoxabán está contraindicado en pacientes con hepatopatía asociada a coagulopatía y con riesgo de hemorragia clínicamente relevante.

No se recomienda el uso de edoxabán en pacientes con insuficiencia hepática grave.

En pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada, la dosis recomendada de edoxabán es de 60 mg una vez al día. Edoxabán debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada.

Los pacientes con las enzimas hepáticas elevadas (alanina aminotransferase (ALT)/ o aspartato transaminase (AST) > 2 veces el límite superior de la normalidad) o con la bilirrubina total $\geq 1,5$ veces el límite superior de la normalidad fueron excluidos de los ensayos clínicos. Por lo tanto, edoxabán debe utilizarse con precaución en esta población. Antes de iniciar el tratamiento con edoxabán, se deben realizar pruebas de la función hepática.

Peso corporal:



En pacientes con un peso corporal ≤ 60 kg, la dosis recomendada de edoxabanes de 30 mg una vez al día.

Sexo:

No es necesario reducir la dosis.

Uso de Lixiana junto con inhibidores de la glucoproteína P (P-gp):

En pacientes que toman Lixiana junto con los siguientes inhibidores de la P-gp: ciclosporina, dronedarona, eritromicina o ketoconazol, la dosis recomendada de Lixiana es de 30 mg una vez al día.

No es necesario reducir la dosis para el uso concomitante con amiodarona, quinidina o verapamilo.

No se ha estudiado el uso de Lixiana con otros inhibidores de la P-gp, entre ellos los inhibidores de la proteasa del VIH.

Población pediátrica:

No se ha establecido la seguridad y eficacia de edoxabán en niños y adolescentes menores de 18 años.

No se dispone de datos.

Pacientes que se someten a cardioversión:

Se puede iniciar o continuar el tratamiento con Lixiana en pacientes que puedan precisar cardioversión. Para la cardioversión guiada por ecocardiografía transesofágica (ETE) en pacientes no tratados previamente con anticoagulantes, se debe comenzar el tratamiento con Lixiana al menos 2 horas antes de la cardioversión para garantizar una anticoagulación adecuada. La cardioversión se debe realizar como máximo 12 horas después de la dosis de Lixiana el día del procedimiento.

Para todos los pacientes que se someten a cardioversión: antes de la cardioversión, se debe confirmar que el paciente ha tomado Lixiana de la forma prescrita. Las decisiones relacionadas con el comienzo y la duración del tratamiento se deben tomar siguiendo las guías establecidas para el tratamiento anticoagulante en pacientes que se someten a cardioversión.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 17.3.1.0.N10

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe ajustar el inserto y la información para prescribir allegados mediante escrito No. 20201136627 en cuanto a la indicación y presentarlos en la solicitud del registro sanitario

De acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 2.0 del plan de gestión de riesgos-PGR se considera que los datos y documentación entregada por el titular dan respuesta a lo solicitado en el concepto previo emitido por el grupo de farmacovigilancia del Invima.

Con relación a la solicitud de protección de datos, la Sala ratifica la negación a la luz del literal b del artículo 4 del Decreto 2085 de 2002, que señala:

“b) Cuando la nueva entidad química cuyo Registro Sanitario se solicita es similar a otra que haya sido autorizada y comercializada en Colombia y haya expirado el período de protección del artículo tercero;”



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. De ser aprobada su comercialización, se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

3.1.1.2 NUBEQA® 300mg TABLETAS

Expediente : 20188769
Radicado : 20201168620
Fecha : 18/09/2020
Interesado : Bayer S.A.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 300 mg de Darolutamida

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Nubeqa® está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata no metastásico resistente a la castración (CPRC)

Contraindicaciones:

No hay contraindicaciones conocidas para el uso de Nubeqa®.

Precauciones y advertencias:

No hay advertencias o precauciones conocidas para el uso de Nubeqa®.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

La reacción adversa al medicamento observada con mayor frecuencia ($\geq 10\%$) en los pacientes que reciben Nubeqa® es la fatiga.

Lista tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas al medicamento observadas con Nubeqa® se enlistan en la Tabla 1 a continuación. Están clasificadas conforme a la Clasificación de Órganos y Sistemas. Se utiliza el término más adecuado de MedDRA para describir alguna reacción, así como sus síntomas y padecimientos relacionados.

Las reacciones adversas al medicamento se agrupan conforme a sus frecuencias. Los grupos de frecuencia se definen mediante las siguientes convenciones: muy frecuente: $\geq 1/10$; frecuente: $\geq 1/100$ a $< 1/10$.

Dentro de cada grupo de frecuencia se presentan las reacciones adversas al medicamento en orden de gravedad descendente.

Tabla 1: Reacciones adversas al medicamento reportadas en pacientes tratados con Nubeqa® en el estudio ARAMIS



| Clasificación de Órganos y Sistemas (MedDRA) | Muy frecuente | Frecuente |
|----------------------------------------------------------------------|---------------|-----------------------|
| Trastornos cutáneos y del tejido subcutáneo | | Sarpullido |
| Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo | | Dolor en extremidades |
| Trastornos generales y afectaciones en el lugar de la administración | Fatiga | |

Interacciones:

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efectos de otros medicamentos en darolutamida

Inductores de CYP3A4 y P-gp

Darolutamida es un sustrato de CYP3A4 y Glucoproteína-P (P-gp).

La administración repetida de rifampicina (600 mg), un inductor potente de CYP3A4 y P-gp, con una dosis única de darolutamida (600 mg) junto con alimentos, resultó en una disminución del 72% en la exposición media [ABC(0-72)] y una disminución del 52% en la C_{máx} de darolutamida.

No se recomienda el uso de inductores potentes de CYP3A4 ni de inductores de P-gp (por ejemplo, carbamazepina, fenobarbital, hierba de San Juan) durante el tratamiento con Nubeqa®, a menos de que no exista un tratamiento alternativo. Debe considerarse la selección de un medicamento concomitante alternativo, ya sea sin o con potencial débil para inducir CYP3A4 o P-gp.

Efectos de darolutamida en otros medicamentos

Sustratos de la BCRP

Darolutamida es un inhibidor de la proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP).

La administración de darolutamida (600 mg dos veces al día durante 5 días) antes de la administración concomitante de una dosis única de rosuvastatina (5 mg) junto con alimentos dio como resultado un aumento de aproximadamente 5 veces la exposición media (ABC) y la C_{máx} de rosuvastatina.

Esto indica que la administración simultánea de Nubeqa® puede aumentar las concentraciones plasmáticas de otros sustratos concomitantes de la BCRP (por ejemplo, metotrexato, sulfasalazina, fluvastatina, atorvastatina). Por lo tanto, debe seguirse la recomendación relacionada en la información del producto del sustrato de la BCRP cuando se administra de manera concomitante con Nubeqa®.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Dosis y método de administración

Pauta posológica

La dosis recomendada es de 600 mg (dos tabletas recubiertas de 300 mg) de darolutamida tomados dos veces al día, equivalentes a la dosis diaria total de 1200 mg.

Las tabletas deben ingerirse enteras con alimentos.

Los pacientes que reciben Nubeqa® también deben recibir un análogo de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) de manera concomitante o deben haber tenido una orquiectomía bilateral.

Acta No. 24 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Si se omite una dosis de Nubeqa®, ésta debe tomarse tan pronto como el paciente lo recuerde antes de la siguiente dosis programada. El paciente no debe tomar dos dosis al mismo tiempo para compensar una dosis omitida.

Modificación de la dosis

Si un paciente experimenta una toxicidad \geq Grado 3 o una reacción adversa intolerable, la administración debe suspenderse o reducirse a 300 mg dos veces al día hasta que los síntomas mejoren. Posteriormente, se puede continuar con el tratamiento con una dosis de 600 mg dos veces al día.

No se recomienda la reducción de dosis por debajo de 300 mg dos veces al día. La dosis diaria máxima eficaz es la dosis recomendada de 600 mg dos veces al día.

Pacientes pediátricos

No se ha establecido la seguridad y eficacia de NUBEQA en niños y adolescentes menores de 18 años.

Pacientes geriátricos

En los estudios clínicos, no se observaron diferencias clínicamente relevantes en la seguridad o eficacia entre los pacientes ancianos de 65-74 años, 75-84 años o \geq 85 años y los pacientes más jóvenes (de $<$ 65 años). No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada.

Pacientes con insuficiencia hepática

No se observó ningún aumento clínicamente significativo en la exposición a la darolutamida en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B)

No se requiere ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. Se desconoce el efecto de la insuficiencia hepática grave (Child- Pugh C) en la farmacocinética de darolutamida.

Pacientes con insuficiencia renal

El análisis de los datos de pacientes con CPRCnm (Cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico) y de voluntarios sin cáncer no indica ningún aumento clínicamente relevante de la exposición a darolutamida en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave (tasa de filtración glomerular estimada [TFGe] de 15 a 89 mL/min/1.73 m²).

No se requiere ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave.

Actualmente no existen estudios sobre la farmacocinética de darolutamida en pacientes con nefropatía terminal que reciban diálisis (TFGe $<$ 15 mL/min/1.73 m²).

Diferencias étnicas

No se observaron diferencias clínicamente relevantes entre las diferentes etnias; por lo que no se requiere ajustar la dosis en función del origen étnico.

Condición de venta:

Venta con fórmula médica
Uso Institucional



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

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto Versión 01 allegado mediante radicado No. 20201168620
- Información para prescribir Versión 01 allegado mediante radicado No. 20201168620

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:

Allegar inserto e información para prescribir ajustados al concepto emitido en Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.1.1.6.

Allegar el plan de gestión de riesgos-PGR debido a que no se encuentra el anexo correspondiente.

En cuanto a la solicitud de protección de datos, la Sala ratifica el concepto emitido en el Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.1.1.6.

3.1.1.3 TREPHALAN®

Expediente : 20189597
Radicado : 20201178717
Fecha : 01/10/2020
Interesado : Vesalius Pharma S.A.S.

Composición:

Cada vial contiene 5 g de Treosulfán

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir

Indicaciones: (Del Documento)

Este medicamento está indicado para el tratamiento paliativo del cáncer de ovario epitelial avanzado después de, al menos, un tratamiento estándar de primera línea.

Está indicado como parte de un tratamiento de acondicionamiento previo a trasplante orogénico de progenitores hematopoyéticos (aloTPH) tanto en pacientes adultos con neoplasias malignas y enfermedades benignas como en pacientes pediátricos mayores de un mes con neoplasias malignas.

Contraindicaciones:

Este medicamento está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al principio activo o a cualquiera de los componentes de la formulación, pacientes con depresión severa y prolongada de la médula ósea, enfermedad infecciosa activa no controlada, insuficiencia renal, hepática, pulmonar y cardiaca concomitante grave, anemia de Fanconi y otros trastornos de reparación de rotura del ADN, pacientes en estado de embarazo y en pacientes que se encuentren en tratamiento con administración de vacunas vivas.

Precauciones y advertencias:

Mielosupresión

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La mielosupresión profunda con pancitopenia es el efecto terapéutico deseado del tratamiento de acondicionamiento con Treosulfán, el cual se produce en todos los pacientes. Por tanto, se recomienda controlar de manera frecuente los hemogramas hasta la recuperación del sistema hematopoyético. El riesgo de infección aumenta durante las fases de neutropenia grave (la mediana de duración del periodo neutropénico es de 14 a 17,5 días en adultos y de 21 a 24 días en pacientes pediátricos). Por lo tanto, se debe considerar un tratamiento anti infeccioso profiláctico (bacteriano, vírico, fúngico). Se debe administrar tratamiento complementario con factores de crecimiento (G-CSF, GM-CSF), plaquetas y/o eritrocitos según lo indicado.

Neoplasias malignas secundarias

Las neoplasias malignas secundarias son complicaciones claramente establecidas en los supervivientes a largo plazo tras un aloTPH. Se desconoce en qué medida contribuye Treosulfán a su aparición. Se debe notificar al paciente que existe un posible riesgo de neoplasia maligna secundaria. Según los datos en seres humanos, la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC) ha clasificado el Treosulfán como un carcinógeno humano.

Mucositis

La mucositis oral (incluido un grado alto de gravedad) es un efecto adverso muy frecuente del tratamiento de acondicionamiento con Treosulfán previo al aloTPH. Se recomienda el uso de medidas profilácticas para mucositis (por ejemplo: antibióticos tópicos, protectores de barrera, hielo e higiene bucal adecuada).

Fertilidad

Treosulfán puede afectar a la fertilidad. Por lo que se indicará a los hombres tratados con Treosulfán que no conciban un hijo durante y hasta 6 meses después del tratamiento y que soliciten asesoramiento sobre la crioconservación del esperma antes de iniciar el tratamiento, puesto que cabe la posibilidad de que el tratamiento con Treosulfán cause esterilidad irreversible. En pacientes pre menopáusicas se observa con frecuencia supresión ovárica y amenorrea con síntomas menopáusicos.

Convulsiones

Se han notificado casos aislados de convulsiones en lactantes (≤ 4 meses de edad) con inmunodeficiencias primarias tras el tratamiento de acondicionamiento con Treosulfán en combinación con fludarabina o ciclofosfamida. Por lo tanto, se debe supervisar a los lactantes ≤ 4 meses de edad por si presentaran signos de reacciones adversas neurológicas. Aunque no se puede demostrar que Treosulfán sea la causa, se puede considerar el uso de profilaxis con clonazepam en niños menores de 1 año.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Se observó una asociación significativa entre la edad y la toxicidad respiratoria en pacientes pediátricos que recibieron tratamiento de acondicionamiento con Treosulfán. Los niños menores de un año (principalmente con enfermedades benignas, en especial inmunodeficiencias) experimentaron una mayor toxicidad respiratoria de grado III/IV, debido posiblemente a infecciones pulmonares ya existentes antes del inicio del tratamiento de acondicionamiento.

Riesgo de infección

Puede incrementar el riesgo de infecciones (bacterianas, víricas, fúngicas).
Riesgo de malignidad

Durante la terapia a largo plazo con dosis orales de Treosulfán, ocho pacientes (1,4% de 553 pacientes) desarrollaron una leucemia aguda no linfocítica. El riesgo dependió de la



dosis acumulada de Treosulfán. También se han notificado casos únicos de mieloma, trastorno mieloproliferativo y síndrome mielodisplásico.

Toxicidad cardíaca

No se puede descartar por completo que un caso de cardiomiopatía esté relacionado con la administración del Treosulfán.

Toxicidad pulmonar

Debe interrumpirse permanentemente el tratamiento con Treosulfán en aquellos pacientes que desarrollen alveolitis alérgica o fibrosis pulmonar.

Riesgo de cistitis

Debido al posible desarrollo de una cistitis hemorrágica, se aconseja a los pacientes beber más líquidos hasta 24 horas después de la perfusión intravenosa.

Insuficiencia renal

El Treosulfán es excretado por vía renal. En pacientes con insuficiencia renal se debe monitorizar cuidadosamente los recuentos sanguíneos y si es necesario ajustar la dosis.

Uso con vacunas vivas

La terapia con citostáticos puede aumentar el riesgo de infección generalizada después de la inmunización usando vacunas con microorganismos vivos. Por la tanto, no se recomienda la inmunización con vacunas con microorganismos vivos en los pacientes que reciben Treosulfán.

Extravasación

Se puede producir reacciones inflamatorias y dolorosas en el lugar de la inyección durante la administración de Treosulfán. Dada la posibilidad de extravasación, se recomienda controlar estrechamente el lugar de perfusión para evitar una posible infiltración durante la administración del fármaco.

Reacciones adversas:

Para acondicionamiento previo a trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (aloTPH):

Las reacciones adversas se enumeran a continuación conforme a la clasificación de órganos del sistema y frecuencias: 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). Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada categoría de frecuencia.

Adultos:



| Clasificación de órganos del sistema (SOC) | Todas las reacciones adversas/Frecuencia | Reacciones adversas de grado 3-4 / Frecuencia |
|--------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Infecciones e infestaciones | Muy frecuente Infecciones (bacterianas, víricas y fúngicas) Frecuentes Sepsis Frecuencia no conocida Shock séptico | Frecuentes: Infecciones (bacterianas, víricas y fúngicas) Frecuencia no conocida Shock séptico |
| Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos) | Frecuencia no conocida Neoplasia maligna secundaria asociada al tratamiento | Frecuencia no conocida Neoplasia maligna secundaria asociada al tratamiento |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | Muy frecuentes Mielosupresión, pancitopenia, neutropenia febril | Muy frecuentes Mielosupresión, pancitopenia, neutropenia febril |
| Trastornos del sistema inmunológico | Frecuentes Hipersensibilidad | |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | Frecuentes Apetito disminuido Poco frecuentes Hiperglucemia Frecuencia no conocida Acidosis, alteración de la tolerancia a la glucosa, desequilibrio electrolítico | Frecuentes Apetito disminuido Poco frecuentes Hiperglucemia Frecuencia no conocida Acidosis, alteración de la tolerancia a la glucosa, desequilibrio electrolítico |
| Trastornos psiquiátricos | Frecuentes Insomnio Poco frecuentes Estado confusional Frecuencia no conocida Agitación | Raras Estado confusional |
| Trastornos del sistema nervioso | Frecuentes Cefalea, mareos Poco frecuentes | Raras Cefalea, neuropatía sensitiva periférica |
| | Neuropatía sensitiva periférica Frecuencia no conocida Encefalopatía, hemorragia intracraneal, trastorno extrapiramidal, síncope, parestesia | Frecuencia no conocida Encefalopatía, hemorragia intracraneal, síncope |
| Trastornos oculares | Frecuencia no conocida Ojo seco | |
| Trastornos cardiacos | Frecuentes Arritmias cardiacas (p. ej., fibrilación auricular, arritmia sinusal) Frecuencia no conocida Parada cardiaca, insuficiencia cardiaca, infarto de miocardio, derrame pericárdico | Poco frecuentes Arritmias cardiacas (p. ej., fibrilación auricular, arritmia sinusal) Frecuencia no conocida Parada cardiaca, infarto de miocardio |
| Trastornos vasculares | Frecuentes Hipertensión, rubefacción Poco frecuentes Hematoma, hipotensión Frecuencia no conocida Embolia, hemorragia. | Poco frecuentes Hipertensión Frecuencia no conocida Embolia, hemorragia |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | Frecuentes Disnea, epistaxis Poco frecuentes Neumonitis, derrame pleural, inflamación faríngea o laríngea, tos, dolor laríngeo, hipo Frecuencia no conocida Dolor bucofaríngeo, hipoxia, disfonía | Poco frecuentes Disnea, derrame pleural, inflamación faríngea o laríngea Raras Epistaxis, neumonitis Frecuencia no conocida Hipoxia |

Acta No. 24 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



| | | |
|---------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Trastornos gastrointestinales | Muy frecuente Estomatitis/mucositis, diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal | Frecuentes Estomatitis/mucositis, diarrea, náuseas, dolor abdominal |
| | Frecuentes | Poco frecuentes |
| | Dolor bucal, gastritis, dispepsia, estreñimiento, disfagia Poco frecuentes Hemorragia de boca, distensión abdominal, dolor gastrointestinal o esofágico, boca seca Frecuencia no conocida Hemorragia gastrointestinal, colitis neutropénica, esofagitis, inflamación anal, úlcera de la boca | Vómitos, dolor bucal, disfagia, hemorragia de boca, dolor gastrointestinal o esofágico Frecuencia no conocida Hemorragia gastrointestinal, colitis neutropénica |
| Trastornos hepatobiliares | Poco frecuentes Enfermedad hepática por venooclusión, hepatotoxicidad Frecuencia no conocida Insuficiencia hepática, hepatomegalia, dolor hepático | Raras Enfermedad hepática por venooclusión, hepatotoxicidad Frecuencia no conocida Insuficiencia hepática |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | Frecuentes Erupción maculopapular, púrpura, eritema, síndrome de eritrodisestesia palmoplantar, prurito, alopecia Poco frecuentes Eritema multiforme, dermatitis acneiforme, erupción, hiperhidrosis Frecuencia no conocida Eritema generalizado, dermatitis, úlcera o necrosis cutánea, hiperpigmentación de la piel, piel seca | Poco frecuentes Erupción maculopapular, púrpura, eritema Frecuencia no conocida Necrosis de la piel |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | Frecuentes Dolor en las extremidades, dolor de espalda, dolor óseo, artralgia, mialgia | Raras Dolor en las extremidades, dolor óseo |

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



| | | |
|-------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | Frecuencia no conocida Debilidad muscular | |
| Trastornos renales y urinarios | Frecuentes Lesión renal aguda, hematuria | Frecuencia no conocida Lesión renal aguda, hematuria |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | Muy frecuentes Trastornos asténicos (fatiga, astenia, letargo) Frecuentes Edema, pirexia, escalofríos Poco frecuentes Dolor torácico no cardíaco, dolor Frecuencia no conocida Reacción en la zona de inyección, sensación de frío | Frecuentes Fatiga Raras Dolor torácico no cardíaco, edema, pirexia |
| Exploraciones complementarias | Muy frecuentes Aumento de la bilirrubina Frecuentes Transaminasas elevadas (ALT/AST), GGT elevada, fosfatasa alcalina en sangre elevada, proteína C reactiva elevada, peso disminuido Frecuencia no conocida Creatinina en sangre elevada, lactato deshidrogenasa (LDH) en sangre elevada | Frecuentes Bilirrubina elevada, transaminasas elevadas (ALT/AST), GGT elevada Poco frecuentes Fosfatasa alcalina en sangre elevada, proteína C reactiva elevada Frecuencia no conocida LDH en sangre elevada |
| <i>Población pediátrica:</i> | | |
| Clasificación de órganos del sistema (SOC) | Todas las reacciones adversas/Frecuencia | Reacciones adversas de grado 3-4 / Frecuencia |
| Infecciones e infestaciones | Muy frecuente | Muy frecuente |

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



| | Infecciones (bacterianas, víricas y fúngicas) | Infecciones (bacterianas, víricas y fúngicas) |
|-------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluye quistes y pólipos)* | Frecuencia no conocida Neoplasias malignas secundarias asociadas al tratamiento | Frecuencia no conocida Neoplasias malignas secundarias asociadas al tratamiento |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | Muy frecuentes Mielosupresión, pancitopenia Frecuencia no conocida Neutropenia febril | Muy frecuentes Mielosupresión, pancitopenia Frecuencia no conocida Neutropenia febril |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | Frecuencia no conocida Alcalosis, desequilibrio electrolítico, hipomagnesemia | Frecuencia no conocida Alcalosis |
| Trastornos del sistema nervioso | Frecuencia no conocida Cefalea, parestesia, convulsiones | Frecuencia no conocida Parestesia |
| Trastornos oculares | Frecuencia no conocida Hemorragia conjuntival, ojo seco | |
| Trastornos vasculares | Frecuencia no conocida Síndrome de fuga capilar, hipertensión, hipotensión. | Frecuencia no conocida Síndrome de fuga capilar, hipertensión, hipotensión. |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | Frecuentes Dolor orofaríngeo, epistaxis Frecuencia no conocida Hipoxia | Frecuencia no conocida Hipoxia |
| Trastornos gastrointestinales | Muy frecuente Estomatitis/mucositis, diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal Frecuentes Disfagia, dolor bucal Frecuencia no conocida Colitis neutropénica, inflamación anal, dispepsia, proctitis, dolor gastrointestinal, estreñimiento | Muy frecuente Estomatitis/mucositis, náuseas Frecuentes Disfagia, diarrea, vómitos, dolor abdominal Frecuencia no conocida Colitis neutropénica |

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



| | | |
|-------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| Trastornos hepato biliares | Frecuencia no conocida Enfermedad hepática por venooclusión, hepatomegalia, hepatotoxicidad | Frecuencia no conocida Enfermedad hepática por venooclusión |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | Muy frecuente Prurito Frecuentes Dermatitis exfoliativa, erupción maculopapular, exantema, eritema, dolor cutáneo, hiperpigmentación de la piel, alopecia Frecuencia no conocida Ulcera de la piel, eritema multiforme, urticaria, dermatitis ampollosa, dermatitis acneiforme. Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar, dermatitis del pañal | Frecuentes Dermatitis exfoliativa, erupción maculopapular, eritema |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | Frecuencia no conocida Dolor en extremidades | |
| Trastornos renales y urinarios | Frecuencia no conocida Lesión renal aguda, insuficiencia renal, cistitis no infecciosa | Frecuencia no conocida Lesión renal aguda, insuficiencia renal |
| Trastornos del aparato reproductor y de la mama | Frecuencia no conocida Eritema escrotal | |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | Muy frecuente Pirexia Frecuencia no conocida Escalofríos, fatiga, dolor | |

Interacciones:

No se observó ninguna interacción de Treosulfán con dosis altas de quimioterapia.

Los estudios *in vitro* pormenorizados no excluyeron completamente la aparición de posibles interacciones entre las concentraciones plasmáticas elevadas de Treosulfán y los sustratos del CYP3A4, CYP2C19 o de la P-gp. Por tanto, no se deben administrar medicamentos con un margen terapéutico estrecho (p. ej., digoxina) que sean sustratos del CYP3A4, CYP2C19 o de la P-gp durante el tratamiento con Treosulfán.

Se desconoce el efecto de Treosulfán en la farmacocinética de Fludarabina.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Para acondicionamiento previo a trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (aloTPH):

Adultos con neoplasias malignas:

Treosulfán se administra en combinación con Fludarabina. La dosis y pauta posológica recomendadas son:

- 10 g de Treosulfan/m² de superficie corporal (ASC) por día en perfusión intravenosa de 2 horas, administrado durante tres días consecutivos (día -4, -3 y -2) antes de la perfusión de células progenitoras (día 0). La dosis total de Treosulfán es de 30 g/m².

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- 30 mg de Fludarabina/m² de superficie corporal (ASC) por día en perfusión intravenosa de 30 minutos, administrada durante cinco días consecutivos (día -6, -5, -4, -3 y -2) antes de la perfusión de células progenitoras (día 0). La dosis total de Fludarabina es de 150 mg/m².
- Treosulfán se debe administrar antes de Fludarabina los días -4, -3 y -2 Adultos con enfermedades benignas:

Treosulfán se administra en combinación con Fludarabina con o sin Tiotepa. La dosis y pauta posológica recomendadas son:

- 14 g de Treosulfán/m² de superficie corporal (ASC) por día en perfusión intravenosa de 2 horas, administrado durante tres días consecutivos (día -6, -5 y -4) antes de la perfusión de células progenitoras (día 0). La dosis total de Treosulfán es de 42 g/m².
- 30 mg de Fludarabina/m² de superficie corporal (ASC) por día en perfusión intravenosa de 30 minutos, administrada durante cinco días consecutivos (día -6, -5, -4, -3 y -2) antes de la perfusión de células progenitoras (día 0). La dosis total de Fludarabina es de 150 mg/m².
- Treosulfán se debe administrar antes de Fludarabina los días -6, -5 y -4. • 5 mg/kg de Tiotepa dos veces al día, administrado en dos perfusiones intravenosas durante 2-4 horas, el día -2 antes de la perfusión de células progenitoras (día 0).

Personas de edad avanzada:

No es necesario ajustar la dosis en ningún subgrupo de población de edad avanzada.

Insuficiencia hepática y renal:

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia leve o moderada; sin embargo, Treosulfán está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática o renal grave.

Población pediátrica:

Treosulfán se administra en combinación con Fludarabina con o sin Tiotepa.

La dosis y esquema de administración recomendados son:

- 10 - 14 g de Treosulfan/m² de superficie corporal (ASC) por día en perfusión intravenosa de 2 horas, administrado durante tres días consecutivos (día -6, -5 y -4) antes de la perfusión de células progenitoras (día 0). La dosis total de Treosulfán es de 30 - 42 g/m².

La dosis de Treosulfán se debe ajustar a la superficie corporal del paciente de la siguiente forma:

| Superficie corporal (m ²) | Dosis de Treosulfán (g/m ²) |
|---------------------------------------|-----------------------------------------|
| ≤0,5 | 10,0 |
| >0,5 – 1,0 | 12,0 |
| >1,0 | 14,0 |

- 30 mg de Fludarabina/m² de superficie corporal (ASC) por día en perfusión intravenosa de 30 minutos, administrada durante cinco días consecutivos (día -7, -6, -5, -4 y -3) antes de la perfusión de células progenitoras (día 0). La dosis total de Fludarabina es de 150 mg/m².
- Treosulfán se debe administrar antes de Fludarabina.

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Tiotepa (régimen intensivo de 5 mg/kg dos veces al día), administrada en dos perfusiones intravenosas durante 2 - 4 horas, el día -2 antes de la perfusión de células progenitoras (día 0).

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Treosulfán en niños menores de un mes.

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. 20201178717

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:

Allegar estudios adicionales de buena calidad metodológica, dado que lo presentado corresponde a un estudio de 1998 abierto, no controlado, lo cual no permite hacer una adecuada evaluación para la indicación en cáncer de ovario.

Con respecto a la indicación “Está indicado como parte de un tratamiento de acondicionamiento previo a trasplante orogénico de progenitores hematopoyéticos (aloTPH) tanto en pacientes adultos con neoplasias malignas y enfermedades benignas como en pacientes pediátricos mayores de un mes con neoplasias malignas”:

- **Presentar el sustento científico clínico para el uso del medicamento a partir de 1 mes de edad que permita evaluar el balance beneficio-riesgo para el grupo pediátrico.**
- **Justificar la indicación solicitada dado que en la misma no se está pidiendo en uso combinado con fludarabina, teniendo en cuenta que el estudio fase III de mejor calidad y casuística se realizó con esta combinación.**
- **Aclarar el beneficio de treosulfán en combinación con fludarabina, comparado con el régimen de altas y bajas dosis de busulfán- fludarabina.**
- **Aclarar a cuáles neoplasias malignas y enfermedades benignas se refiere para el uso del medicamento, teniendo en cuenta que el estudio solamente incluyó pacientes con leucemia mieloide aguda y síndrome mielodisplásico.**

Teniendo en cuenta que el medicamento no corresponde con el que se realizaron los estudios clínicos, la Sala considera que debe presentar estudios de bioequivalencia frente al innovador.

3.1.1.4 VESSONE 20

Expediente : 20189968
Radicado : 20201182620
Fecha : 06/10/2020
Interesado : Scandinavia Pharma LTDA.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 20 mg de Vilazodona Clorhidrato

Acta No. 24 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: (Del Documento)

Vessone está indicado en el tratamiento de la Depresión mayor en adultos.

Contraindicaciones:

No use este medicamento:

Si es alérgico (hipersensible) a la Vilazodona o a alguno de los componentes de este medicamento.

Este medicamento no debe ser utilizado por pacientes que reciben o se encuentran dentro de los 14 días posteriores a la interrupción de inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO), incluidos IMAO como linezolid o azul de metileno intravenoso, debido a que existe un mayor riesgo de síndrome serotoninérgico.

Precauciones y advertencias:

-Si usted tiene pensamientos suicidas o de autolesión. La Vilazodona, así como otros antidepresivos aumentan el riesgo de ideación suicida en niños, adolescentes y adultos jóvenes con Depresión Mayor y otros trastornos psiquiátricos.

-Si ha sufrido manía en el pasado; si tiene un episodio maníaco, contacte con su doctor de inmediato, puede que tenga que suspender el uso de Vilazodona.

-Los ISRN y los ISRS, incluyendo Vilazodona, pueden precipitar el síndrome serotoninérgico, una condición potencialmente mortal. El riesgo aumenta con el uso concomitante de otros fármacos serotoninérgicos (incluidos triptanos, antidepresivos tricíclicos, fentanilo, litio, Tramadol, Triptófano, buspirona, anfetaminas y hierba de San Juan) y con fármacos que deterioran el metabolismo de la serotonina, es decir, los IMAO. Este síndrome también puede ocurrir cuando estos fármacos se usan solos.

Los síntomas de Síndrome serotoninérgico incluyen cambios en el estado mental (por ejemplo, agitación, alucinaciones, delirio y coma), inestabilidad autonómica (por ejemplo, taquicardia, presión sanguínea lábil, mareo, diaforesis, enrojecimiento, hipertermia), Síntomas neuromuscular (por ejemplo, temblor, rigidez, mioclonía, hiperreflexia, falta de coordinación), convulsiones y síntomas gastrointestinales (por ejemplo, náuseas, Vómitos, diarrea).

El uso concomitante de Vilazodona con IMAO está contraindicado. Además no se aconseja el inicio de Vilazodona en un paciente tratado con IMAO tales como linezolid o azul de metileno intravenoso.

-Si está indicado el uso de otros fármacos serotoninérgicos junto con Vilazodona se debe informar a los pacientes del riesgo aumentado de Síndrome serotoninérgico y controlar los síntomas.

-Los fármacos que interfieren con la inhibición de la receptación de serotonina, incluyendo Vilazodona, aumentan el riesgo de eventos hemorrágicos. El uso concomitante de Aspirina, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), otros fármacos antiplaquetarios, Warfarina y otros anticoagulantes pueden aumentar el riesgo.

-En pacientes con trastorno bipolar, el tratamiento de un episodio depresivo con vilazodona u otro antidepresivo puede precipitar un episodio maníaco mixto. Antes de iniciar el tratamiento con vilazodona se debe evaluar a los pacientes en busca de antecedentes personales o familiares de trastorno bipolar, manía o hipomanía.

-La ganancia de peso está descrita con el uso de Vilazodona debida a un aumento del apetito.

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



-Si padece diabetes, puede que su médico tenga que ajustarle la dosis de insulina o de otro tratamiento anti-diabético.

-Las reacciones adversas después de la interrupción de los antidepresivos serotoninérgicos, particularmente después de la interrupción abrupta, incluyen: náuseas, sudoración, estado de ánimo disfórico, irritabilidad, agitación, mareos, alteraciones sensoriales (por ejemplo, parestesias, tales como sensaciones de choque eléctrico), temblores, ansiedad, confusión, dolor de cabeza, letargo, labilidad emocional, insomnio, hipomanía, tinnitus y convulsiones.

-Se recomienda reducción gradual de la dosis más que una interrupción abrupta siempre que sea posible.

-Vilazodona no ha sido evaluado sistemáticamente en pacientes con un trastorno convulsivo, por esta razón debe ser prescrito con precaución en pacientes con antecedentes de convulsiones.

-La dilatación pupilar que se produce después del uso de muchos fármacos antidepresivos puede desencadenar glaucoma de ángulo cerrado, por esto se debe evitar el uso en pacientes con esta patología que no están tratados.

-Puede ocurrir descenso de sodio en sangre (hiponatremia) como resultado del tratamiento con ISRN e ISRS, incluyendo Vilazodona. Los signos y síntomas de hiponatremia incluyen dolor de cabeza, dificultad para concentrarse, deterioro de la memoria, confusión, debilidad e inestabilidad, lo que puede conducir a caídas. Signos y síntomas asociados con casos más graves y / o agudos incluyen alucinaciones, síncope, convulsiones, coma, paro respiratorio y muerte. En pacientes con hiponatremia sintomática, suspender Vilazodona e instituir la intervención médica adecuada. Pacientes de edad avanzada, que toman diuréticos pueden estar en mayor riesgo de desarrollar hiponatremia con ISRS e ISRN.

-No es necesario ajustar la dosis de Vilazodona en función del sexo, la función renal (insuficiencia renal leve a grave, FG: 15-90 ml / minuto), o insuficiencia hepática (insuficiencia hepática leve a grave, puntuación de Child-Pugh: 5-15).

-Si usted padece enfermedades del corazón, ya que no existe experiencia adecuada en pacientes con infarto del miocardio.

Este medicamento contiene lactosa. Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

Reacciones adversas:

Al igual que todos los medicamentos, Vilazodona puede producir efectos no deseados.

Vessone es por lo general bien tolerado.

-Los siguientes efectos adversos se mencionaron en precauciones y advertencias:

Pensamientos y comportamientos suicidas en niños, adolescentes y adultos jóvenes, síndrome de serotoninérgico, mayor riesgo de sangrado, activación de manía o hipomanía, síndrome de abstinencia y convulsiones.

-Los síntomas de la esfera gastrointestinal son los más frecuentemente reportados: diarreas, náuseas, vómitos, sequedad de boca, dolor abdominal, dispepsia.

-A nivel Neurológico se reportan: dolores de cabeza, mareos y parestesias.

-Dentro de los síntomas Psiquiátricos se describen insomnio y pesadillas.

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



-Fatiga, palpitaciones, artralgias e incremento de peso son otros de los efectos adversos que pueden aparecer.

-A nivel sexual esta descrito: disfunción eréctil con disminución de la libido.

-De forma infrecuente puede aparecer ojo seco, extrasistoles ventriculares, ataques de pánico, hiperhidrosis, sudoración nocturna y migraña.

-En raros casos se han reportado cataratas

-Las reacciones adversas reportadas luego de la comercialización de vilazodona fueron:

Trastornos generales: irritabilidad; Trastornos del sistema nervioso: parálisis del sueño;

Trastornos psiquiátricos: alucinaciones, intento de suicidio, ideación suicida; Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: erupción cutánea, erupción generalizada, urticaria, erupción por fármacos; Sistema gastrointestinal: pancreatitis aguda.

Interacciones:

Uso de otros medicamentos

Informe a su médico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta médica.

-La vilazodona está contraindicada en pacientes que reciben IMAOs, incluyendo IMAOs como el linezolid o azul de metileno intravenoso (ver contraindicaciones).

-Inhibidores de CYP3A4: La dosis de Vilazodona no debe exceder de 20 mg por día cuando se coadministran con inhibidores fuertes del CYP3A4.

-Inductores de CYP3A4: Considere aumentar la dosis de Vilazodona hasta 80 mg una vez al día durante 1 a 2 semanas cuando se usa concomitantemente con inductores del CYP3A4 durante más de 14 días.

-La administración concomitante con otros ISRSS, y medicamentos que intervengan en la neurotransmisión serotoninérgica, tales como Litio o Tramadol, pueden originar un síndrome serotoninérgico. Cuando se administra asociada a otros anti-depresivos puede aumentar los niveles plasmáticos de los mismos, al igual que con Digoxina y anticoagulantes orales.

Administrada junto con otros fármacos que alteren la coagulación, como AAS, warfarina, heparina, puede aumentar el riesgo de sangrado.

Toma de Vessone con los alimentos

-Vessone debe ser tomado con alimentos.

-No es aconsejable la toma de alcohol mientras esté tomando este medicamento.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

La dosis habitual de Vessone es de 20 a 40 mg administrados una vez al día con alimentos.

Comenzar con una dosis inicial de 10 mg una vez al día durante 7 días, aumentando de a 20 mg una vez al día. La dosis se puede aumentar hasta 40 mg una vez al día después de un mínimo de 7 días entre los aumentos de dosis.



-Antes de iniciar Vessone es importante descartar trastorno bipolar.

Cambio hacia o desde un antidepresivo inhibidor de la monoaminoxidasa: Deben transcurrir al menos 14 días entre la interrupción de un antidepresivo inhibidor de la monoaminoxidasa (IMAO) y el inicio de vilazodona. Además, deben transcurrir al menos 14 días después de suspender vilazodona y antes de comenzar un antidepresivo IMAO.

Ajustes de dosis con inhibidores o inductores de CYP3A4: Pacientes que reciben inhibidores concomitantes de CYP3A4: Durante el uso concomitante de un inhibidor potente de CYP3A4 (por ejemplo, itraconazol, claritromicina, voriconazol), la dosis de vilazodona no debe exceder los 20 mg una vez al día. La dosis inicial de vilazodona se puede reanudar cuando se suspende el inhibidor de CYP3A4.

Pacientes que reciben inductores concomitantes de CYP3A4: según la respuesta clínica, considere aumentar la dosis de vilazodona en 2 veces, hasta un máximo de 80 mg una vez al día, durante 1 a 2 semanas en pacientes que toman inductores potentes de CYP3A4 (por ejemplo, carbamazepina, fenitoína, rifampicina) por más de 14 días. Si se suspenden los inductores de CYP3A4, reduzca gradualmente la dosis de vilazodona a su nivel original durante 1 a 2 semanas.

-Cuando suspenda Vessone, reduzca gradualmente la dosis.

Pueden producirse reacciones adversas al suspender vilazodona. Se recomienda una reducción gradual de la dosis en lugar de una interrupción brusca siempre que sea posible.

Vilazodona debe reducirse gradualmente de la dosis de 40 mg una vez al día a 20 mg una vez al día durante 4 días, seguido de 10 mg una vez al día durante 3 días. Los pacientes que toman vilazodona 20 mg una vez al día deben reducirse a 10 mg una vez al día durante 7 días.

No es necesario ajustar la dosis en los ancianos, pero se recomienda iniciar con dosis bajas debido la mayor afectación de la función renal hepática en este tipo de población.

No es necesario ajustar la dosis de vilazodona en función del sexo, la función renal (insuficiencia renal leve a grave, con filtración glomerular: 15-90 ml / minuto) o la función hepática (insuficiencia hepática leve a grave, puntuación de Child-Pugh: 5 -15)

-No se han realizado estudios clínicos sobre su uso en pacientes pediátricos; por consiguiente, la seguridad en pacientes pediátricos no se ha establecido.

-Embarazo y lactancia: Consulte a su médico antes de utilizar cualquier medicamento. Se considera a la Vilazodona Categoría C durante el embarazo por atravesar la barrera placentaria, esto significa que su médico debe de evaluar el potencial beneficio frente a los potenciales riesgos para el feto, antes de indicarle tratamiento. Vilazodona se excreta en la leche y puede causar efectos adversos en los niños. Se desaconseja continuar con la lactancia. Usted deberá continuar con la lactancia sólo si es absolutamente necesario y está indicado por su médico tratante. Si se continúa con la lactancia, su médico podrá prescribirle una dosis menor de Vilazodona.

-No es necesario ajustar la dosis de Vilazodona en función del sexo, la función renal (insuficiencia renal leve a grave, FG: 15-90 ml / minuto), o insuficiencia hepática (insuficiencia hepática leve a grave, puntuación de Child-Pugh: 5-15).

-No es necesario ajustar la dosis en los ancianos, pero se recomienda iniciar con dosis bajas debido la mayor afectación de la función renal hepática en este tipo de población.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 20201182620

CONCEPTO: Revisada la documentación, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe:

- **Aportar mayor información del estudio clínico “Efficacy and safety of vilazodone in major depressive disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled” en el sentido de hacer un análisis directo comparativo de citalopram vs. los dos brazos de vilazodona, puesto que los allegados solamente muestran las diferencias contra el placebo.**
- **Explicar cómo se compara el riesgo del síndrome serotoninérgico con respecto a otros antidepresivos y otros medicamentos que tengan relación con dicho síndrome.**
- **Allegar los resultados de los estudios farmacocinéticos con su producto y en caso que no los haya desarrollado, debe enviar los estudios de bioequivalencia frente al innovador.**
- **Explicar las razones por las cuales el interesado manifiesta que no aplican los estudios preclínicos toxicológicos.**
- **Explicar por qué en el PSUR, pese a que el producto se encuentra registrado en otros países como Uruguay desde 2017, en este documento no se reportan el número de pacientes expuestos al medicamento y su relación con aspectos de eficacia y seguridad. En caso de que no haya sido comercializado, explicar las razones de ello.**

Así mismo, una vez evaluada la versión 1 del PGR del producto Vessone, se solicita realizar:

- **Farmacovigilancia adicional a modo de un estudio fase IV.**
- **Proponer medidas de minimización de riesgos (MMR) adicional tipo Guía para pacientes.**

3.1.1.5 VESSONE 40

Expediente : 20190118
Radicado : 20201184327
Fecha : 08/10/2020
Interesado : Scandinavia Pharma LTDA.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 40 mg de Vilazodona Clorhidrato

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: (Del Documento)

Vessone está indicado en el tratamiento de la Depresión mayor en adultos.

Contraindicaciones:

No use este medicamento:

Si es alérgico (hipersensible) a la Vilazodona o a alguno de los componentes de este medicamento.

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Este medicamento no debe ser utilizado por pacientes que reciben o se encuentran dentro de los 14 días posteriores a la interrupción de inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO), incluidos IMAO como linezolid o azul de metileno intravenoso, debido a que existe un mayor riesgo de síndrome serotoninérgico.

Precauciones y advertencias:

-Si usted tiene pensamientos suicidas o de autolesión. La Vilazodona, así como otros antidepresivos aumentan el riesgo de ideación suicida en niños, adolescentes y adultos jóvenes con Depresión Mayor y otros trastornos psiquiátricos.

-Si ha sufrido manía en el pasado; si tiene un episodio maniaco, contacte con su doctor de inmediato, puede que tenga que suspender el uso de Vilazodona.

-Los ISRN y los ISRS, incluyendo Vilazodona, pueden precipitar el síndrome serotoninérgico, una condición potencialmente mortal. El riesgo aumenta con el uso concomitante de otros fármacos serotoninérgicos (incluidos triptanos, antidepresivos tricíclicos, fentanilo, litio, Tramadol, Triptófano, buspirona, anfetaminas y hierba de San Juan) y con fármacos que deterioran el metabolismo de la serotonina, es decir, los IMAO. Este síndrome también puede ocurrir cuando estos fármacos se usan solos.

Los síntomas de Síndrome serotoninérgico incluyen cambios en el estado mental (por ejemplo, agitación, alucinaciones, delirio y coma), inestabilidad autonómica (por ejemplo, taquicardia, presión sanguínea lábil, mareo, diaforesis, enrojecimiento, hipertermia), Síntomas neuromuscular (por ejemplo, temblor, rigidez, mioclonía, hiperreflexia, falta de coordinación), convulsiones y síntomas gastrointestinales (por ejemplo, náuseas, Vómitos, diarrea).

El uso concomitante de Vilazodona con IMAO está contraindicado. Además no se aconseja el inicio de Vilazodona en un paciente tratado con IMAO tales como linezolid o azul de metileno intravenoso.

-Si está indicado el uso de otros fármacos serotoninérgicos junto con Vilazodona se debe informar a los pacientes del riesgo aumentado de Síndrome serotoninérgico y controlar los síntomas.

-Los fármacos que interfieren con la inhibición de la receptación de serotonina, incluyendo Vilazodona, aumentan el riesgo de eventos hemorrágicos. El uso concomitante de Aspirina, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), otros fármacos antiplaquetarios, Warfarina y otros anticoagulantes pueden aumentar el riesgo.

-En pacientes con trastorno bipolar, el tratamiento de un episodio depresivo con vilazodona u otro antidepresivo puede precipitar un episodio maniaco mixto. Antes de iniciar el tratamiento con vilazodona se debe evaluar a los pacientes en busca de antecedentes personales o familiares de trastorno bipolar, manía o hipomanía.

-La ganancia de peso está descrita con el uso de Vilazodona debida a un aumento del apetito.

-Si padece diabetes, puede que su médico tenga que ajustarle la dosis de insulina o de otro tratamiento anti-diabético.

-Las reacciones adversas después de la interrupción de los antidepresivos serotoninérgicos, particularmente después de la interrupción abrupta, incluyen: náuseas, sudoración, estado de ánimo disfórico, irritabilidad, agitación, mareos, alteraciones sensoriales (por ejemplo, parestesias, tales como sensaciones de choque eléctrico), temblores, ansiedad, confusión, dolor de cabeza, letargo, labilidad emocional, insomnio, hipomanía, tinnitus y convulsiones.

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



-Se recomienda reducción gradual de la dosis más que una interrupción abrupta siempre que sea posible.

-Vilazodona no ha sido evaluado sistemáticamente en pacientes con un trastorno convulsivo, por esta razón debe ser prescrito con precaución en pacientes con antecedentes de convulsiones.

-La dilatación pupilar que se produce después del uso de muchos fármacos antidepresivos puede desencadenar glaucoma de ángulo cerrado, por esto se debe evitar el uso en pacientes con esta patología que no están tratados.

-Puede ocurrir descenso de sodio en sangre (hiponatremia) como resultado del tratamiento con ISRN e ISRS, incluyendo Vilazodona. Los signos y síntomas de hiponatremia incluyen dolor de cabeza, dificultad para concentrarse, deterioro de la memoria, confusión, debilidad e inestabilidad, lo que puede conducir a caídas. Signos y síntomas asociados con casos más graves y / o agudos incluyen alucinaciones, síncope, convulsiones, coma, paro respiratorio y muerte. En pacientes con hiponatremia sintomática, suspender Vilazodona e instituir la intervención médica adecuada. Pacientes de edad avanzada, que toman diuréticos pueden estar en mayor riesgo de desarrollar hiponatremia con ISRS e ISRN.

-No es necesario ajustar la dosis de Vilazodona en función del sexo, la función renal (insuficiencia renal leve a grave, FG: 15-90 ml / minuto), o insuficiencia hepática (insuficiencia hepática leve a grave, puntuación de Child-Pugh: 5-15).

-Si usted padece enfermedades del corazón, ya que no existe experiencia adecuada en pacientes con infarto del miocardio.

Este medicamento contiene lactosa. Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

Reacciones adversas:

Al igual que todos los medicamentos, Vilazodona puede producir efectos no deseados.

Vessone es por lo general bien tolerado.

-Los siguientes efectos adversos se mencionaron en precauciones y advertencias:

Pensamientos y comportamientos suicidas en niños, adolescentes y adultos jóvenes, síndrome de serotoninérgico, mayor riesgo de sangrado, activación de manía o hipomanía, síndrome de abstinencia y convulsiones.

-Los síntomas de la esfera gastrointestinal son los más frecuentemente reportados: diarreas, náuseas, vómitos, sequedad de boca, dolor abdominal, dispepsia.

-A nivel Neurológico se reportan: dolores de cabeza, mareos y parestesias.

-Dentro de los síntomas Psiquiátricos se describen insomnio y pesadillas.

-Fatiga, palpitaciones, artralgias e incremento de peso son otros de los efectos adversos que pueden aparecer.

-A nivel sexual esta descrito: disfunción eréctil con disminución de la libido.

-De forma infrecuente puede aparecer ojo seco, extrasistoles ventriculares, ataques de pánico, hiperhidrosis, sudoración nocturna y migraña.

-En raros casos se han reportado cataratas

-Las reacciones adversas reportadas luego de la comercialización de vilazodona fueron:

Acta No. 24 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos generales: irritabilidad; Trastornos del sistema nervioso: parálisis del sueño;

Trastornos psiquiátricos: alucinaciones, intento de suicidio, ideación suicida; Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: erupción cutánea, erupción generalizada, urticaria, erupción por fármacos; Sistema gastrointestinal: pancreatitis aguda.

Interacciones:

Uso de otros medicamentos

Informe a su médico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta médica.

-La vilazodona está contraindicada en pacientes que reciben IMAOs, incluyendo IMAOs como el linezolid o azul de metileno intravenoso (ver contraindicaciones).

-Inhibidores de CYP3A4: La dosis de Vilazodona no debe exceder de 20 mg por día cuando se coadministran con inhibidores fuertes del CYP3A4.

-Inductores de CYP3A4: Considere aumentar la dosis de Vilazodona hasta 80 mg una vez al día durante 1 a 2 semanas cuando se usa concomitantemente con inductores del CYP3A4 durante más de 14 días.

-La administración concomitante con otros ISRSS, y medicamentos que intervengan en la neurotransmisión serotoninérgica, tales como Litio o Tramadol, pueden originar un síndrome serotoninérgico. Cuando se administra asociada a otros anti-depresivos puede aumentar los niveles plasmáticos de los mismos, al igual que con Digoxina y anticoagulantes orales.

Administrada junto con otros fármacos que alteren la coagulación, como AAS, warfarina, heparina, puede aumentar el riesgo de sangrado.

Toma de Vessone con los alimentos

-Vessone debe ser tomado con alimentos.

-No es aconsejable la toma de alcohol mientras esté tomando este medicamento.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

La dosis habitual de Vessone es de 20 a 40 mg administrados una vez al día con alimentos.

Comenzar con una dosis inicial de 10 mg una vez al día durante 7 días, aumentando de a 20 mg una vez al día. La dosis se puede aumentar hasta 40 mg una vez al día después de un mínimo de 7 días entre los aumentos de dosis.

-Antes de iniciar Vessone es importante descartar trastorno bipolar.

Cambio hacia o desde un antidepresivo inhibidor de la monoaminoxidasa: Deben transcurrir al menos 14 días entre la interrupción de un antidepresivo inhibidor de la monoaminoxidasa (IMAO) y el inicio de vilazodona. Además, deben transcurrir al menos 14 días después de suspender vilazodona y antes de comenzar un antidepresivo IMAO.

Ajustes de dosis con inhibidores o inductores de CYP3A4: Pacientes que reciben inhibidores concomitantes de CYP3A4: Durante el uso concomitante de un inhibidor potente de CYP3A4 (por ejemplo, itraconazol, claritromicina, voriconazol), la dosis de vilazodona no debe exceder los 20 mg una vez al día. La dosis inicial de vilazodona se puede reanudar cuando se suspende el inhibidor de CYP3A4.



Pacientes que reciben inductores concomitantes de CYP3A4: según la respuesta clínica, considere aumentar la dosis de vilazodona en 2 veces, hasta un máximo de 80 mg una vez al día, durante 1 a 2 semanas en pacientes que toman inductores potentes de CYP3A4 (por ejemplo, carbamazepina, fenitoína, rifampicina) por más de 14 días. Si se suspenden los inductores de CYP3A4, reduzca gradualmente la dosis de vilazodona a su nivel original durante 1 a 2 semanas.

-Cuando suspenda Vessone, reduzca gradualmente la dosis.

Pueden producirse reacciones adversas al suspender vilazodona. Se recomienda una reducción gradual de la dosis en lugar de una interrupción brusca siempre que sea posible.

Vilazodona debe reducirse gradualmente de la dosis de 40 mg una vez al día a 20 mg una vez al día durante 4 días, seguido de 10 mg una vez al día durante 3 días. Los pacientes que toman vilazodona 20 mg una vez al día deben reducirse a 10 mg una vez al día durante 7 días.

No es necesario ajustar la dosis en los ancianos, pero se recomienda iniciar con dosis bajas debido a la mayor afectación de la función renal hepática en este tipo de población.

No es necesario ajustar la dosis de vilazodona en función del sexo, la función renal (insuficiencia renal leve a grave, con filtración glomerular: 15-90 ml / minuto) o la función hepática (insuficiencia hepática leve a grave, puntuación de Child-Pugh: 5 -15)

-No se han realizado estudios clínicos sobre su uso en pacientes pediátricos; por consiguiente, la seguridad en pacientes pediátricos no se ha establecido.

-Embarazo y lactancia: Consulte a su médico antes de utilizar cualquier medicamento. Se considera a la Vilazodona Categoría C durante el embarazo por atravesar la barrera placentaria, esto significa que su médico debe de evaluar el potencial beneficio frente a los potenciales riesgos para el feto, antes de indicarle tratamiento. Vilazodona se excreta en la leche y puede causar efectos adversos en los niños. Se desaconseja continuar con la lactancia. Usted deberá continuar con la lactancia sólo si es absolutamente necesario y está indicado por su médico tratante. Si se continúa con la lactancia, su médico podrá prescribirle una dosis menor de Vilazodona.

-No es necesario ajustar la dosis de Vilazodona en función del sexo, la función renal (insuficiencia renal leve a grave, FG: 15-90 ml / minuto), o insuficiencia hepática (insuficiencia hepática leve a grave, puntuación de Child-Pugh: 5-15).

-No es necesario ajustar la dosis en los ancianos, pero se recomienda iniciar con dosis bajas debido a la mayor afectación de la función renal hepática en este tipo de población.

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. 20201184327

CONCEPTO: Revisada la documentación, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe:

- **Aportar mayor información del estudio clínico “Efficacy and safety of vilazodone in major depressive disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled” en el sentido de hacer un análisis directo comparativo de**

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



citalopram vs. los dos brazos de vilazodona, puesto que los allegados solamente muestran las diferencias contra el placebo.

- Explicar cómo se compara el riesgo del síndrome serotoninérgico con respecto a otros antidepresivos y otros medicamentos que tengan relación con dicho síndrome.
- Allegar los resultados de los estudios farmacocinéticos con su producto y en caso que no los haya desarrollado, debe enviar los estudios de bioequivalencia frente al innovador.
- Explicar las razones por las cuales el interesado manifiesta que no aplican los estudios preclínicos toxicológicos.
- Explicar por qué en el PSUR, pese a que el producto se encuentra registrado en otros países como Uruguay desde 2017, en este documento no se reportan el número de pacientes expuestos al medicamento y su relación con aspectos de eficacia y seguridad. En caso de que no haya sido comercializado, explicar las razones de ello.

Así mismo, una vez evaluada la versión 1 del PGR del producto Vessone, se solicita realizar:

- Farmacovigilancia adicional a modo de un estudio fase IV.
- Proponer medidas de minimización de riesgos (MMR) adicional tipo Guía para pacientes.

3.1.1.6 VERZENIO 50mg

Expediente : 20187782
Radicado : 20201154974 / 20201183682
Fecha : 07/10/2020
Interesado : Eli Lilly Interamérica Inc.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 50 mg de Abemaciclib.

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

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.

Contraindicaciones:

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

Precauciones y advertencias:

Diarrea

Ocurrió diarrea en 81% de los pacientes que recibieron Verzenio más un inhibidor de aromatasa en MONARCH 3, en 86% de los pacientes que recibieron Verzenio más fulvestrant en MONARCH 2, y en 90% de los pacientes que recibieron Verzenio solo en MONARCH 1.

Ocurrió diarrea Grado 3 en 9% de los pacientes que recibieron Verzenio más un inhibidor de aromatasa en MONARCH 3, en 13% de los pacientes que recibieron Verzenio más fulvestrant en MONARCH 2, y en 20% de los pacientes que recibieron Verzenio solo en MONARCH 1. Se han asociado episodios de diarrea con deshidratación e infección.

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La incidencia de diarrea fue mayor durante el primer mes de administración de Verzenio. En MONARCH 3, la mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición del primer evento de diarrea fue de 8 días, y la mediana de la duración de la diarrea para los Grados 2 y 3 fue de 11 y 8 días, respectivamente. En MONARCH 2, la mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición del primer evento de diarrea fue de 6 días, y la mediana de la duración de la diarrea para los Grados 2 y 3 fue de 9 y 6 días, respectivamente. En MONARCH 3, 19% de los pacientes con diarrea tuvieron que omitir una toma y 13% requirieron de reducción de la dosis. En MONARCH 2, 22% de los pacientes con diarrea tuvieron que omitir una toma y 22% requirieron una reducción de la dosis. El tiempo transcurrido entre el inicio y la resolución de la diarrea fue similar en MONARCH 3, MONARCH 2, y MONARCH 1.

Se debe indicar a los pacientes que al primer signo de evacuaciones sueltas deberán iniciar terapia antidiarreica, como loperamida, incrementar los líquidos orales y notificar a su profesional médico a fin de recibir instrucciones adicionales y un seguimiento apropiado. En el caso de diarrea Grado 3 o 4, o diarrea que requiera de hospitalización, se debe suspender Verzenio hasta que la toxicidad se resuelva a Grado ≤ 1 , y entonces reanudar la administración de Verzenio a la siguiente dosis más baja.

Neutropenia

Ocurrió neutropenia en 41% de los pacientes que recibieron Verzenio más un inhibidor de aromatasas en MONARCH 3, en 46% de los pacientes que recibieron Verzenio más fulvestrant en MONARCH 2, y en 37% de los pacientes que recibieron Verzenio solo en MONARCH 1. Ocurrió un descenso Grado ≥ 3 en el recuento de neutrófilos (con base en los hallazgos de laboratorio) en 22% de los pacientes que recibieron Verzenio más un inhibidor de aromatasas en MONARCH 3, en 32% de los pacientes que recibieron Verzenio más fulvestrant en MONARCH 2, y en 27% de los pacientes que recibieron Verzenio en MONARCH 1. En MONARCH 3, la mediana del tiempo transcurrido hasta el primer episodio de neutropenia Grado ≥ 3 fue de 33 días, y en MONARCH 2 y MONARCH 1 fue de 29 días. La mediana de duración de la neutropenia grado ≥ 3 en MONARCH 3 fue de 11 días, y de 15 días en MONARCH 2 y MONARCH 1 (ver sección *Reacciones Adversas*).

Vigile los recuentos sanguíneos completos antes del comienzo de la terapia con Verzenio, cada dos semanas durante los primeros dos meses, mensualmente durante los siguientes dos meses, y cuando estén clínicamente indicadas. Se recomienda interrumpir la administración, reducir la dosis o demorar el inicio de los ciclos de tratamiento en los pacientes que desarrollan neutropenia Grado 3 o 4.

Se ha reportado neutropenia febril en $< 1\%$ de los pacientes expuestos a Verzenio en los estudios MONARCH. Se observaron dos muertes debido a sepsis neutropénica en MONARCH 2. Se debe informar a los pacientes que reporten de inmediato cualquier episodio de fiebre a su médico.

Enfermedad Pulmonar Intersticial (ILD, por sus siglas en inglés) /Neumonitis

Se puede presentar ILD/neumonitis grave, potencialmente mortal o fatal en los pacientes tratados con VERZENIO y otros inhibidores de la CDK4/6. En los ensayos clínicos (MONARCH 1, MONARCH 2 y MONARCH 3), el 3,3% de los pacientes tratados con VERZENIO tenían ILD/neumonitis de cualquier Grado, 0,6% tenían de Grado 3 o 4, y el 0,4% tuvieron resultados fatales. Se han observado casos adicionales de ILD/neumonitis durante el periodo de post-comercialización, en los que se notificaron fatalidades.

Supervise a los pacientes para los síntomas pulmonares indicativos de ILD/neumonitis. Los síntomas pueden incluir hipoxia, tos, disnea o infiltrados intersticiales en los exámenes radiológicos. Se deben excluir las causas infecciosas, neoplásicas y de otro tipo para estos síntomas por medio de investigaciones apropiadas.

Se recomienda suspender o reducir la dosis en los pacientes que desarrollen ILD/neumonitis persistente o recurrente de Grado 2. Discontinuar de forma permanente el tratamiento con VERZENIO en todos los pacientes con Grado 3 o 4 de ILD o neumonitis.

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Hepatotoxicidad

En MONARCH 3 se reportaron incrementos de Grado ≥ 3 en ALT (6% versus 2%) y AST (3% versus 1%) en los brazos de Verzenio y de placebo, respectivamente. En MONARCH 2 se reportaron incrementos de Grado ≥ 3 en ALT (4% versus 2%) y AST (2% versus 3%) en los brazos de Verzenio y de placebo, respectivamente.

En MONARCH 3, en el caso de los pacientes que recibieron Verzenio más un inhibidor de aromatasa con incremento de Grado ≥ 3 en ALT, la mediana del tiempo transcurrido para su inicio fue de 61 días, y la mediana del tiempo transcurrido hasta su resolución a un Grado < 3 fue de 14 días. En MONARCH 2, en el caso de los pacientes que recibieron Verzenio más fulvestrant con incremento de Grado ≥ 3 en ALT, la mediana del tiempo transcurrido para su inicio fue de 57 días, y la mediana del tiempo transcurrido hasta su resolución a un Grado < 3 fue de 14 días. En MONARCH 3, en el caso de los pacientes que recibieron Verzenio más un inhibidor de aromatasa con incremento de Grado ≥ 3 en AST, la mediana del tiempo transcurrido para su inicio fue de 71 días, y la mediana del tiempo transcurrido hasta su resolución fue de 15 días. En MONARCH 2, en el caso de los pacientes que recibieron Verzenio más fulvestrant con incremento de Grado ≥ 3 en AST, la mediana del tiempo transcurrido para su inicio fue de 185 días, y la mediana del tiempo transcurrido hasta su resolución fue de en 13 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

En MONARCH 3 se reportaron eventos tromboembólicos venosos en el 5% de los pacientes tratados con Verzenio más un inhibidor de aromatasa, en comparación con el 0,6% de los pacientes tratados con un inhibidor de aromatasa más placebo. En MONARCH 2 se reportaron eventos tromboembólicos venosos en el 5% de los pacientes tratados con Verzenio más fulvestrant, en comparación con el 0,9% de los pacientes tratados con fulvestrant más placebo. Los eventos tromboembólicos venosos incluyeron trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, trombosis venosa pélvica, trombosis del seno venoso cerebral, trombosis de la vena subclavia y axilar y trombosis de la vena cava inferior. En todo el programa de desarrollo clínico se han reportado muertes a causa de tromboembolia venosa.

Vigile a los pacientes para detectar signos y síntomas de trombosis venosa y embolia pulmonar y tratar según resulte médicamente apropiado.

Toxicidad Embrio-Fetal

Con base en los hallazgos de los estudios en animales y el mecanismo de acción, Verzenio puede ocasionar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. En los estudios de reproducción en animales, la administración de abemaciclib a ratas en gestación durante el periodo de organogénesis ocasionó teratogenicidad y disminución del peso fetal a exposiciones maternas que fueron similares a la exposición clínica en humanos con base en el área bajo la curva (AUC) a la dosis máxima recomendada en humanos.

Informar a las mujeres embarazadas del potencial riesgo para un feto. Informar a las mujeres con potencial reproductivo que utilicen anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con Verzenio y durante al menos tres semanas después de la última toma.

Uso en Poblaciones Específicas

Embarazo

Acta No. 24 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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. Informar a las mujeres embarazadas del potencial riesgo para un feto.

Se desconoce el riesgo de fondo de alteraciones congénitas y aborto espontáneo para la población indicada. Sin embargo, el riesgo de fondo en la población general de los EUA de alteraciones congénitas se ubica entre el 2 y 4% y el de aborto espontáneo es de 15 a 20% en los embarazos clínicamente identificados.

Datos en Animales

En un estudio de desarrollo embrio-fetal, ratas en gestación recibieron tomas orales de abemaciclib hasta de 15 mg/kg/día durante el periodo de organogénesis. Las dosis ≥ 4 mg/kg/día ocasionaron 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. 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

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Con base en los hallazgos en animales, Verzenio puede afectar la fertilidad en los hombres con potencial reproductivo.

Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad y efectividad de Verzenio en pacientes pediátricos.

Uso geriátrico

De los 900 pacientes que recibieron Verzenio en MONARCH 1, MONARCH 2 y MONARCH 3, 38% eran mayores de 65 años de edad y 10% eran mayores de 75 años de edad. Los eventos adversos más frecuentes ($\geq 5\%$) Grado 3 o 4 en los pacientes ≥ 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. En general no se observaron diferencias en la seguridad o efectividad de Verzenio entre estos pacientes y los pacientes de menor edad.

Insuficiencia renal

No se requiere ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (CLcr ≥ 30 -89 mL/min, estimada mediante Cockcroft-Gault [C-G]). Se desconoce la farmacocinética de abemaciclib en pacientes con insuficiencia renal grave (CLcr < 30 mL/min, C-G), enfermedad renal en etapa terminal, o en pacientes en diálisis.

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (Child-Pugh A o B).

Reducir la frecuencia de administración cuando se administre Verzenio a pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C).

Lactosa

Verzenio contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Crisis Visceral

No existen datos sobre la eficacia y seguridad de abemaciclib en pacientes con crisis visceral.

Reacciones adversas:

Las siguientes reacciones adversas se comentan con mayor detalle en otras secciones de la información sobre el producto:

- Diarrea.
- Neutropenia.
- 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.

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

Acta No. 24 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 $\geq 5\%$ de las pacientes fueron diarrea y neutropenia. Ocurrieron reducciones de la dosis de Verzenio a causa de diarrea de cualquier grado en el 13% de las pacientes que recibieron Verzenio más un inhibidor de aromatasa en comparación con el 2% de las pacientes que recibieron placebo más un inhibidor de aromatasa. Ocurrieron reducciones de la dosis de Verzenio a causa de neutropenia de cualquier grado en el 11% de las pacientes que recibieron Verzenio más un inhibidor de aromatasa en comparación con el 0,6% de los pacientes que recibieron placebo más un inhibidor de aromatasa.

Se reportó la discontinuación permanente del tratamiento a causa de un evento adverso en el 13% de las pacientes que recibieron Verzenio más un inhibidor de aromatasa y en el 3% de las pacientes que recibieron placebo más un inhibidor de aromatasa. Las reacciones adversas que ocasionaron la discontinuación permanente en las pacientes que recibieron Verzenio más un inhibidor de aromatasa fueron diarrea (2%), incremento de ALT (2%), infección (1%), eventos tromboembólicos venosos (1%), neutropenia (0,9%), insuficiencia renal (0,9%), incremento de AST (0,6%), disnea (0,6%), fibrosis pulmonar (0,6%) y anemia, exantema, pérdida de peso y trombocitopenia (cada uno 0,3%).

Se reportaron muertes durante el tratamiento o durante el seguimiento de 30 días, independientemente de la causalidad, en 11 casos (3%) en los pacientes tratados con Verzenio más un inhibidor de aromatasa versus 3 casos (2%) en los pacientes tratados con placebo más un inhibidor de aromatasa. Las causas de muerte en los pacientes que recibieron Verzenio más un inhibidor de aromatasa incluyeron: 3 (0,9%) muertes de pacientes a causa de la enfermedad subyacente, 3 (0,9%) debido a infección pulmonar, 3 (0,9%) por evento de VTE, 1 (0,3%) a causa de neumonitis y 1 (0,3%) debido a infarto cerebral.

Las reacciones adversas más frecuentemente reportadas ($\geq 20\%$) en el brazo de Verzenio y $\geq 2\%$ más que en el brazo de placebo fueron diarrea, neutropenia, fatiga, infecciones, náusea, dolor abdominal, anemia, vómito, alopecia, pérdida del apetito y leucopenia (Tabla 9). Las reacciones adversas Grado 3 o 4 reportadas con más frecuencia ($\geq 5\%$) 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.



Tabla 8: Reacciones Adversas $\geq 10\%$ de los Pacientes que Recibieron Verzenio más Anastrozol o Letrozol y $\geq 2\%$ Más Altos que con Placebo más Anastrozol o Letrozol en MONARCH 3

| | Verzenio más Anastrozol o Letrozol N=327 | | | Placebo más Anastrozol o Letrozol N=161 | | |
|-------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|-----------|-----------|--------------------------------------------|-----------|-----------|
| | Todos los Grados % | Grado 3 % | Grado 4 % | Todos los Grados % | Grado 3 % | Grado 4 % |
| Trastornos Gastrointestinales | | | | | | |
| Diarrea | 81 | 9 | 0 | 30 | 1 | 0 |
| Náusea | 39 | <1 | 0 | 20 | 1 | 0 |
| Dolor abdominal | 29 | 1 | 0 | 12 | 1 | 0 |
| Vómito | 28 | 1 | 0 | 12 | 2 | 0 |
| Constipación | 16 | <1 | 0 | 12 | 0 | 0 |
| Infecciones e Infestaciones | | | | | | |
| Infecciones ^a | 39 | 4 | <1 | 29 | 2 | <1 |
| Trastornos de la Sangre y el Sistema Linfático | | | | | | |
| Neutropenia | 41 | 20 | 2 | 2 | <1 | <1 |
| Anemia | 28 | 6 | 0 | 5 | 1 | 0 |
| Leucopenia | 21 | 7 | <1 | 2 | 0 | <1 |
| Trombocitopenia | 10 | 2 | <1 | 2 | <1 | 0 |
| Trastornos Generales y Condiciones en el Sitio de Administración | | | | | | |
| Fatiga | 40 | 2 | 0 | 32 | 0 | 0 |
| Enfermedad tipo influenza | 10 | 0 | 0 | 8 | 0 | 0 |
| Trastornos de la Piel y el Tejido Subcutáneo | | | | | | |
| Alopecia | 27 | 0 | 0 | 11 | 0 | 0 |
| Exantema | 14 | <1 | 0 | 5 | 0 | 0 |
| Prurito | 13 | 0 | 0 | 9 | 0 | 0 |
| Trastornos del Metabolismo y la Nutrición | | | | | | |
| Disminución del apetito | 24 | 1 | 0 | 9 | <1 | 0 |
| Análisis | | | | | | |
| Incremento de creatinina en sangre | 19 | 2 | 0 | 4 | 0 | 0 |
| Incremento de aminotrasferasa de alanina | 16 | 6 | <1 | 7 | 2 | 0 |
| Incremento en aminotrasferasa de aspartato | 15 | 3 | 0 | 7 | 1 | 0 |
| Disminución en el peso | 10 | <1 | 0 | 3 | <1 | 0 |
| Trastornos Respiratorios, Torácicos y del Mediastino | | | | | | |
| Tos | 13 | 0 | 0 | 9 | 0 | 0 |
| Disnea | 12 | <1 | <1 | 6 | <1 | 0 |
| Trastornos del Sistema Nervioso | | | | | | |
| Mareo | 11 | <1 | 0 | 9 | 0 | 0 |

^a Incluye todos los términos preferidos reportados que forman parte de la clase de sistema de órganos de Infecciones e Infestaciones. Las infecciones (>1%) más frecuentes incluyeron infección de vías respiratorias altas, infección pulmonar y faringitis.

Otras reacciones adversas adicionales en MONARCH 3 incluyen eventos tromboembólicos venosos (trombosis venosa profunda, embolia pulmonar y trombosis venosa pélvica), los cuales se reportaron en el 5% de los pacientes tratados con Verzenio más anastrozol o letrozol en comparación con el 0,6% de los pacientes tratados con anastrozol o letrozol más placebo.



Tabla 09: Alteraciones de Laboratorio $\geq 10\%$ en los Pacientes que Recibieron Verzenio más Anastrozol o Letrozol y $\geq 2\%$ Más Altas que con Placebo más Anastrozol o Letrozol en MONARCH 3

| Alteración de Laboratorio | Verzenio más Anastrozol o Letrozol N=327 | | | Placebo más Anastrozol o Letrozol N=161 | | |
|---------------------------------------------|---------------------------------------------|-----------|-----------|--------------------------------------------|-----------|-----------|
| | Todos los Grados % | Grado 3 % | Grado 4 % | Todos los Grados % | Grado 3 % | Grado 4 % |
| Incremento de creatinina | 98 | 2 | 0 | 84 | 0 | 0 |
| Descenso en el recuento de leucocitos | 82 | 13 | 0 | 27 | <1 | 0 |
| Anemia | 82 | 2 | 0 | 28 | 0 | 0 |
| Descenso en el recuento de neutrófilos | 80 | 19 | 3 | 21 | 3 | 0 |
| Descenso en el recuento de linfocitos | 53 | 7 | <1 | 26 | 2 | 0 |
| Descenso en el recuento de plaquetas | 36 | 1 | <1 | 12 | <1 | 0 |
| Incremento de aminotransferasa de alanina | 48 | 6 | <1 | 25 | 2 | 0 |
| Incremento de aminotransferasa de aspartato | 37 | 4 | 0 | 23 | <1 | 0 |

Incremento de la Creatinina

Se ha demostrado que abemaciclib incrementa la creatinina sérica debido a la inhibición de los transportadores de secreción tubular renal, sin afectar la función glomerular]. 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 la dosis en $\geq 5\%$ de los pacientes fueron diarrea y neutropenia.

Acta No. 24 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 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 ($\geq 20\%$) en el brazo de Verzenio fueron diarrea, fatiga, neutropenia, náusea, infecciones, dolor abdominal, anemia, leucopenia, pérdida del apetito, vómito y cefalea (Tabla 11). Las reacciones adversas Grado 3 o 4 reportadas más frecuentemente ($\geq 5\%$) fueron neutropenia, diarrea, leucopenia, anemia e infecciones.

Tabla 10: Reacciones adversas $\geq 10\%$ en los Pacientes que Recibieron Verzenio más Fulvestrant y $\geq 2\%$ Más Altos que con Placebo más Fulvestrant en MONARCH 2

| | Verzenio más Fulvestrant N=441 | | | Placebo más Fulvestrant N=223 | | |
|-------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|-----------|-----------|----------------------------------|-----------|-----------|
| | Todos los Grados % | Grado 3 % | Grado 4 % | Todos los Grados % | Grado 3 % | Grado 4 % |
| Trastornos Gastrointestinales | | | | | | |
| Diarrea | 86 | 13 | 0 | 25 | <1 | 0 |
| Náusea | 45 | 3 | 0 | 23 | 1 | 0 |
| Dolor abdominal ^a | 35 | 2 | 0 | 16 | 1 | 0 |
| Vómito | 26 | <1 | 0 | 10 | 2 | 0 |
| Estomatitis | 15 | <1 | 0 | 10 | 0 | 0 |
| Infecciones e Infestaciones | | | | | | |
| Infecciones ^b | 43 | 5 | <1 | 25 | 3 | <1 |
| Trastornos de la Sangre y el Sistema Linfático | | | | | | |
| Neutropenia ^c | 46 | 24 | 3 | 4 | 1 | <1 |
| Anemia ^d | 29 | 7 | <1 | 4 | 1 | 0 |
| Leucopenia ^e | 28 | 9 | <1 | 2 | 0 | 0 |
| Trombocitopenia ^f | 16 | 2 | 1 | 3 | 0 | <1 |
| Trastornos Generales y Condiciones en el Sitio de Administración | | | | | | |
| Fatiga ^g | 46 | 3 | 0 | 32 | <1 | 0 |
| Edema periférico | 12 | 0 | 0 | 7 | 0 | 0 |
| Pirexia | 11 | <1 | <1 | 6 | <1 | 0 |
| Trastornos del Metabolismo y la Nutrición | | | | | | |
| Pérdida del apetito | 27 | 1 | 0 | 12 | <1 | 0 |
| Trastornos Respiratorios, Torácicos y del Mediastino | | | | | | |
| Tos | 13 | 0 | 0 | 11 | 0 | 0 |



| Trastornos de la Piel y el Tejido Subcutáneo | | | | | | |
|-----------------------------------------------------|----|----|----|----|----|---|
| Alopecia | 16 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 |
| Prurito | 13 | 0 | 0 | 6 | 0 | 0 |
| Exantema | 11 | 1 | 0 | 4 | 0 | 0 |
| Trastornos del Sistema Nervioso | | | | | | |
| Cefalea | 20 | 1 | 0 | 15 | <1 | 0 |
| Disgeusia | 18 | 0 | 0 | 3 | 0 | 0 |
| Mareo | 12 | 1 | 0 | 6 | 0 | 0 |
| Análisis | | | | | | |
| Incremento aminotransferasa de alanina | 13 | 4 | <1 | 5 | 2 | 0 |
| Incremento aminotransferasa de aspartato | 12 | 2 | 0 | 7 | 3 | 0 |
| Incremento creatinina | 12 | <1 | 0 | <1 | 0 | 0 |
| Pérdida de peso | 10 | <1 | 0 | 2 | <1 | 0 |

^a Incluye dolor abdominal, dolor abdominal superior, dolor abdominal inferior, malestar abdominal, sensibilidad abdominal.

^b Incluye infección de vías respiratorias altas, infección de vías urinarias, infección pulmonar, faringitis, conjuntivitis, sinusitis, infección vaginal, sepsis.

^c Incluye neutropenia, descenso en el recuento de neutrófilos.

^d Incluye anemia, descenso de hematocrito, descenso de hemoglobina, descenso del recuento de eritrocitos.

^e Incluye leucopenia, descenso del recuento de leucocitos.

^f Incluye descenso del recuento de plaquetas, trombocitopenia.

^g Incluye astenia, fatiga.

Otras reacciones adversas adicionales en MONARCH 2 incluyeron eventos tromboembólicos venosos (trombosis venosa profunda (TVP), embolia pulmonar, trombosis del seno venoso cerebral, trombosis de la vena subclavia, trombosis de la vena axilar y TVP de la vena cava inferior), los cuales se reportaron en el 5% de los pacientes tratados con Verzenio más fulvestrant en comparación con el 0,9% de los pacientes tratados con fulvestrant más placebo.

Tabla 11: Alteraciones de Laboratorio $\geq 10\%$ en los Pacientes que Recibieron Verzenio más Fulvestrant y $\geq 2\%$ Más Altas que con Placebo más Fulvestrant en MONARCH 2

| | Verzenio más Fulvestrant N=441 | | | Placebo más Fulvestrant N=223 | | |
|----------------------------------------|-------------------------------------------|------------------|------------------|------------------------------------------|------------------|------------------|
| | Todos los grados % | Grado 3 % | Grado 4 % | Todos los grados % | Grado 3 % | Grado 4 % |
| Incremento de creatinina | 98 | 1 | 0 | 74 | 0 | 0 |
| Descenso en leucocitos | 90 | 23 | <1 | 33 | <1 | 0 |
| Descenso en el recuento de neutrófilos | 87 | 29 | 4 | 30 | 4 | <1 |
| Anemia | 84 | 3 | 0 | 33 | <1 | 0 |
| Descenso en el recuento de linfocitos | 63 | 12 | <1 | 32 | 2 | 0 |
| Descenso en el recuento de plaquetas | 53 | <1 | 1 | 15 | 0 | 0 |



| | | | | | | |
|------------------------------------------------|----|---|----|----|---|----|
| Incremento de la aminotransferasa de alanina | 41 | 4 | <1 | 32 | 1 | 0 |
| Incremento de la aminotransferasa de aspartato | 37 | 4 | 0 | 25 | 4 | <1 |

Incremento de la creatinina

Se ha demostrado que abemaciclib incrementa la creatinina sérica debido a la inhibición de los transportadores de secreción tubular renal, sin afectar la función glomerular. En los estudios clínicos, los incrementos en la creatinina sérica (media de incremento, 0,2-0,3 mg/dL) ocurrieron dentro del primer ciclo de administración de Verzenio de 28 días, se mantuvieron elevados aunque estables a lo largo del periodo de tratamiento, y fueron reversibles con la discontinuación del tratamiento. Podrían considerarse marcadores alternativos tales como BUN, cistatina C o GFR calculada, los cuales no se basan en la creatinina, con el fin de determinar si se deteriora la función renal.

MONARCH 1: Verzenio administrado como monoterapia en cáncer de mama metastásico. Pacientes con cáncer de mama HR+, HER2- que recibieron terapia endocrina previa y 1-2 regímenes de quimioterapia en el ámbito metastásico.

Los datos sobre seguridad presentados a continuación se basan en el estudio MONARCH 1 de un solo brazo, abierto y multicéntrico en 132 mujeres con cáncer de mama metastásico HR+, HER2- y susceptible de medirse. Las pacientes recibieron 200 mg de Verzenio por vía oral dos veces al día hasta el desarrollo de enfermedad progresiva o toxicidad no manejable. La mediana de duración del tratamiento fue de 4,5 meses.

Diez pacientes (8%) discontinuaron el tratamiento en estudio por reacciones adversas a causa de (1 paciente cada uno) de dolor abdominal, trombosis arterial, incremento de la aminotransferasa de aspartato (AST), incremento de la creatinina sérica, enfermedad renal crónica, diarrea, QT prolongado en el ECG, fatiga, fractura de cadera y linfopenia. 49% de los pacientes redujeron la dosis debido a una reacción adversa. Las reacciones adversas que con mayor frecuencia dieron lugar a reducciones de la dosis fueron diarrea (20%), neutropenia (11%) y fatiga (9%).

Las muertes debidas a reacciones adversas durante el tratamiento o durante el seguimiento de 30 días en 2% de los pacientes. La causa de muerte en dichos pacientes se debió a infección (2 pacientes) o neumonitis (1 paciente).

Las reacciones adversas más frecuentemente reportadas ($\geq 20\%$) fueron diarrea, fatiga, náusea, pérdida del apetito, dolor abdominal, neutropenia, vómito, infecciones, anemia, cefalea y trombocitopenia (Tabla 13). Se observó neutropenia grave (Grado 3 y 4) en pacientes que recibieron Verzenio.

Tabla 12: Reacciones Adversas ($\geq 10\%$ de los Pacientes) en MONARCH 1

| | Verzenio N=132 | | |
|--------------------------------------|-----------------------|--------------|--------------|
| | Todos los Grados % | Grado 3 % | Grado 4 % |
| Trastornos Gastrointestinales | | | |
| Diarrea | 90 | 20 | 0 |
| Nausea | 64 | 5 | 0 |
| Dolor abdominal | 39 | 2 | 0 |
| Vómito | 35 | 2 | 0 |
| Constipación | 17 | <1 | 0 |
| Boca seca | 14 | 0 | 0 |
| Estomatitis | 14 | 0 | 0 |
| Infecciones e Infestaciones | | | |
| Infecciones | 31 | 5 | 2 |

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



| Trastornos Generales y Condiciones en el Sitio de Administración | | | |
|-------------------------------------------------------------------------|----|----|----|
| Fatiga ^a | 65 | 13 | 0 |
| Pirexia | 11 | 0 | 0 |
| Trastornos de la Sangre y el Sistema Linfático | | | |
| Neutropenia ^b | 37 | 19 | 5 |
| Anemia ^c | 25 | 5 | 0 |
| Trombocitopenia ^d | 20 | 4 | 0 |
| Leucopenia ^e | 17 | 5 | <1 |
| Trastornos del Metabolismo y la Nutrición | | | |
| Disminución del apetito | 45 | 3 | 0 |
| Deshidratación | 10 | 2 | 0 |
| Trastornos Respiratorios, Torácicos y del Mediastino | | | |
| Tos | 19 | 0 | 0 |
| Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo | | | |
| Artralgia | 15 | 0 | 0 |
| Trastornos del Sistema Nervioso | | | |
| Cefalea | 20 | 0 | 0 |
| Disgeusia | 12 | 0 | 0 |
| Mareo | 11 | 0 | 0 |
| Trastornos de la Piel y el Tejido Subcutáneo | | | |
| Alopecia | 12 | 0 | 0 |
| Análisis | | | |
| Incremento de creatinina | 13 | <1 | 0 |
| Pérdida de peso | 14 | 0 | 0 |

^a Incluye astenia, fatiga.

^b Incluye neutropenia, descenso en el recuento de neutrófilos.

^c Incluye anemia, descenso del hematocrito, descenso de hemoglobina, descenso del recuento de eritrocitos.

^d Incluye descenso en el recuento de plaquetas, trombocitopenia.

^e Incluye leucopenia, descenso en el recuento de leucocitos.

Tabla 13: Alteraciones de Laboratorio en Pacientes que Recibieron Verzenio en MONARCH 1.

| | Verzenio N=132 | | |
|--------------------------------------|-------------------------------|----------------------|----------------------|
| | Todos los Grados % | Grado 3 % | Grado 4 % |
| Incremento de creatinina | 98 | <1 | 0 |
| Descenso de leucocitos | 91 | 28 | 0 |
| Descenso del recuento de neutrófilos | 88 | 22 | 5 |
| Anemia | 68 | 0 | 0 |
| Descenso del recuento de linfocitos | 42 | 13 | <1 |
| Descenso del recuento de plaquetas | 41 | 2 | 0 |
| Incremento de ALT | 31 | 3 | 0 |
| Incremento de AST | 30 | 4 | 0 |



Incremento de la creatinina

Se ha demostrado que abemaciclib incrementa la creatinina sérica debido a la inhibición de los transportadores de secreción tubular renal, sin afectar la función glomerular. 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 postcomercialización 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.

Interacciones:

Efectos de otros medicamentos sobre Verzenio

Inhibidores del CYP3A

Los inhibidores potentes y moderados del CYP3A4 incrementaron la exposición de abemaciclib más sus metabolitos activos en un grado clínicamente significativo lo que podría llevar a un incremento de la toxicidad.

Ketoconazol

Evite el uso concomitante de ketoconazol. Se prevé que ketoconazol incremente hasta 16 veces el AUC de abemaciclib.

Otros Inhibidores Potentes del CYP3A

En pacientes con dosis iniciales recomendadas de 200 mg o 150 mg dos veces al día, reducir la dosis de Verzenio a 100 mg dos veces al día con el uso concomitante de inhibidores potentes del CYP3A distintos del ketoconazol. En los pacientes que reduzcan la dosis a 100 mg dos veces al día a causa de eventos adversos, reducir todavía más la dosis de Verzenio a 50 mg dos veces al día con el uso concomitante de inhibidores potentes del CYP3A. En caso de que un paciente que tome Verzenio discontinúe un inhibidor potente del CYP3A, incrementar la dosis de Verzenio (después de 3-5 vidas medias del inhibidor) a la dosis que se estaba administrando antes de comenzar con el inhibidor. Los pacientes deberán de evitar los productos de pomelo (toronja).

Inhibidores Moderados del CYP3A

Con el uso concomitante de inhibidores moderados del CYP3A, monitoree las reacciones adversas y considere reducir la dosis de Verzenio en decrementos de 50 mg como se demuestra en la Tabla 4, si es necesario.

Inductores Potentes y Moderados del CYP3A

La administración concomitante de inductores potentes o moderados del CYP3A disminuyó las concentraciones plasmáticas de abemaciclib más sus metabolitos activos y puede conducir a una actividad reducida. Evite el uso concomitante de inductores potentes o moderados del CYP3A y considerar agentes alternativos.

Vía de administración: Oral



Dosificación y Grupo etario:

Dosis y Esquemas Recomendados

Cuando se utilice en combinación con fulvestrant o con un inhibidor de aromatasa, la dosis recomendada de Verzenio es 150 mg por vía oral dos veces al día.

- Cuando se administre con Verzenio, la dosis recomendada de fulvestrant es de 500 mg administrada los Días 1, 15 y 29; y una vez al mes de ahí en adelante. Consulte la Información para el Médico (para prescribir) de fulvestrant. Las mujeres pre/perimenopáusicas tratadas con la combinación de Verzenio más fulvestrant deberán ser tratadas con un agonista de la hormona liberadora de gonadotropina de acuerdo con las normas vigentes en la práctica clínica.

Continuar el tratamiento hasta observar progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Verzenio puede tomarse con o sin alimentos.

Indicar a los pacientes que tomen la dosis de Verzenio aproximadamente a la misma hora todos los días.

En caso de que el paciente vomite u omita una toma de Verzenio, indicarle al paciente que tome la siguiente dosis a la hora programada. Indicar a los pacientes que traguen los comprimidos recubiertos de Verzenio enteros y que no mastiquen, trituren o partan los comprimidos recubiertos antes de tragarlos. Indicar a los pacientes que no ingieran los comprimidos recubiertos de Verzenio que estén rotos, agrietados o que de alguna manera no se encuentren intactos.

Modificación de la Dosis

Modificaciones de la dosis por Eventos Adversos

Las Tablas 2 a 7 proporcionan las recomendaciones de modificaciones de dosis de Verzenio por reacciones adversas. Suspender la administración de Verzenio en los pacientes incapaces de tolerar 50 mg dos veces al día.

Tabla 2: Modificación de la Dosis de Verzenio por Reacciones Adversas

| Nivel de Dosis | Dosis de Verzenio en Combinación con Fulvestrant |
|-------------------------------|--------------------------------------------------|
| Dosis inicial recomendada | 150 mg dos veces al día |
| Primera reducción de la dosis | 100 mg dos veces al día |
| Segunda reducción de la dosis | 50 mg dos veces al día |
| Tercera reducción de la dosis | No aplica |

Tabla 3: Modificación y Manejo de la Dosis de Verzenio - Toxicidades Hematológicas^a

| Vigilar los recuentos sanguíneos 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. | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Grado CTCAE | Modificaciones de la Dosis de Verzenio |
| Grado 1 o 2 | No se requiere modificación de la dosis. |
| Grado 3 | Suspender la administración hasta que la toxicidad se resuelva a Grado ≤ 2 . No se requiere reducción de dosis. |
| Grado 3 recurrente, o grado 4 | Suspender la administración hasta que la toxicidad se resuelva a Grado ≤ 2 . Reanudar a la <i>siguiente dosis más baja</i> . |

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Abreviaturas: CTCAE=Criterios frecuentes de terminología para eventos adversos.

^a En caso de requerir factores de crecimiento de células sanguíneas, suspender la administración de Verzenio durante al menos 48 horas después de la última administración del factor de crecimiento de células sanguíneas y hasta que la toxicidad se resuelva a Grado ≤ 2 . Reanudar a la *siguiente dosis más baja*, a menos que ya se haya hecho por la toxicidad que dio lugar al uso del factor de crecimiento. Use el factor de crecimiento de acuerdo con las guías terapéuticas vigentes.

Tabla 4: Modificación y Manejo de la Dosis de Verzenio - Diarrea

| Al primer signo de evacuaciones sueltas, comenzar el tratamiento con agentes antidiarreicos y aumentar la ingesta de líquidos orales. | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Grado CTCAE | Modificaciones de la Dosis de Verzenio |
| Grado 1 | No se requiere modificación de la dosis. |
| Grado 2 | Si la toxicidad no se resuelve al cabo de 24 horas a Grado ≤ 1 , suspender la administración hasta la resolución. No se requiere reducción de dosis. |
| Grado 2 que persiste o recurre después de reanudar a la misma dosis a pesar de aplicar las máximas medidas de apoyo | Suspender la administración hasta que la toxicidad se resuelva a \leq Grado 1. Reanudar a la <i>siguiente dosis más baja</i> . |
| Grado 3 o 4 o requiere hospitalización | Suspender la administración hasta que la toxicidad se resuelva a Grado ≤ 1 . Reanudar a la <i>siguiente dosis más baja</i> . |

Tabla 5: Modificación y Manejo de la Dosis de Verzenio - Hepatotoxicidad

| Vigilar ALT, AST y bilirrubina sérica antes de iniciar la terapia con Verzenio, cada dos semanas durante los primeros dos meses, mensualmente durante los dos meses siguientes, y cuando esté clínicamente indicado. | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Grado CTCAE para ALT y AST | Modificaciones de la Dosis de Verzenio |
| Grado 1 ($>$ LSN-3,0 x LSN) Grado 2 ($>$ 3,0-5,0 x LSN), SIN incremento en bilirrubina total arriba de 2 x LSN | No se requiere modificación de la dosis. |
| Grado 2 Persistente o Recurrente, o Grado 3 ($>$ 5,0-20,0 x LSN), SIN incremento en bilirrubina total arriba de 2 x LSN | Suspender la administración hasta que la toxicidad se resuelva a basal o Grado 1. Reanudar a la <i>siguiente dosis más baja</i> . |
| Elevación en AST y/o ALT $>$ 3 x LSN CON bilirrubina total $>$ 2 x LSN, en ausencia de colestasis | Discontinuar Verzenio. |
| Grado 4 ($>$ 20,0 x LSN) | Discontinuar Verzenio. |

Abreviaturas: ALT = aminotransferasa de alanina, AST = aminotransferasa de aspartato, LSN = límite superior normal.

Tabla 6. Modificación y Manejo de la Dosis de VERZENIO para Enfermedad Pulmonar Intersticial/Neumonitis

| Grado CTCAE | Modificación de la Dosis de VERZENIO |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Grado 1 o 2 | No se requiere modificación de la dosis. |
| Toxicidad Grado 2 persistente o recurrente la cual no se resuelve o disminuye a Grado 1 o basal con las máximas medidas de apoyo dentro de 7 días | Suspender la administración hasta que la toxicidad se resuelva a basal o a Grado ≤ 1 . Reanudar a la <i>siguiente dosis más baja</i> . |
| Grado 3 o 4 | Descontinuar VERZENIO. |

Tabla 7: Modificación y Manejo de la dosis de Verzenio de Otras Toxicidades^a

| Grado CTCAE | Modificación de la Dosis de Verzenio |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Grado 1 o 2 | No se requiere modificación de la dosis. |
| Toxicidad Grado 2 persistente a recurrente la cual no se resuelve o disminuye a Grado 1 o basal con las máximas medidas de apoyo dentro de 7 días | Suspender la administración hasta que la toxicidad se resuelva a basal o a Grado ≤ 1 . Reanudar a la <i>siguiente dosis más baja</i> . |

Acta No. 24 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



| | |
|-------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Grado 3 o 4 | Suspender la administración hasta que la toxicidad se resuelva a basal o Grado ≤ 1 . Reanudar a la <i>siguiente dosis más baja</i> . |
|-------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

^a Excluyendo diarrea, toxicidad hematológica y hepatotoxicidad.

Consultar la Información para Prescribir para las modificaciones de la dosis y otra información relevante sobre seguridad cuando se administre concomitantemente el inhibidor de aromatasa o fulvestrant.

Modificación de la Dosis para Uso con Inhibidores Potentes y Moderados del CYP3A

Evite el uso concomitante con el ketoconazol, un potente inhibidor del CYP3A.

Con el uso concomitante de inhibidores potentes del CYP3A distintos del ketoconazol, en pacientes con dosis iniciales recomendadas de 200 mg dos veces al día o 150 mg dos veces al día, reducir la dosis de Verzenio a 100 mg dos veces al día. En pacientes que hayan tenido una reducción de la dosis a 100 mg dos veces al día a causa de eventos adversos, reducir todavía más la dosis de Verzenio a 50 mg dos veces al día. Si un paciente que está recibiendo Verzenio suspende un inhibidor potente del CYP3A, incrementar la dosis de Verzenio (después de 3-5 vidas medias del inhibidor) a la dosis que se utilizaba antes de haber iniciado la administración del inhibidor potente (ver secciones *Interacciones*).

Con el uso concomitante de inhibidores moderados de CYP3A, monitoree las reacciones adversas y considere reducir la dosis de Verzenio en decrementos de 50 mg como se demuestra en la Tabla 4, si es necesario.

Modificación de la Dosis en Pacientes con Insuficiencia Hepática Grave

En el caso de pacientes con insuficiencia hepática grave (Child Pugh-C), reducir la frecuencia de administración de Verzenio a una vez al día.

Consulte los requisitos para la modificación de la dosis por insuficiencia hepática grave en la Información para el Médico del inhibidor de aromatasa o de fulvestrant cuando se coadministre.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto Versión CDS04DIC2019 PTC v8.0 (02Apr2020) allegado mediante radicado No. 20201154974
- Información para prescribir Versión CDS04DIC2019 PTC v8.0 (02Apr2020) allegado mediante radicado No. 20201154974

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la evaluación farmacológica para el producto de la referencia, únicamente con la siguiente información:

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 50 mg de Abemaciclib.

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Acta No. 24 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Indicaciones:

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.

Contraindicaciones:

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

Precauciones y advertencias:

Diarrea:

Ocurrió diarrea en 81% de los pacientes que recibieron Verzenio más un inhibidor de aromatasa en MONARCH 3, en 86% de los pacientes que recibieron Verzenio más fulvestrant en MONARCH 2, y en 90% de los pacientes que recibieron Verzenio solo en MONARCH 1.

Ocurrió diarrea Grado 3 en 9% de los pacientes que recibieron Verzenio más un inhibidor de aromatasa en MONARCH 3, en 13% de los pacientes que recibieron Verzenio más fulvestrant en MONARCH 2, y en 20% de los pacientes que recibieron Verzenio solo en MONARCH 1. Se han asociado episodios de diarrea con deshidratación e infección.

La incidencia de diarrea fue mayor durante el primer mes de administración de Verzenio. En MONARCH 3, la mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición del primer evento de diarrea fue de 8 días, y la mediana de la duración de la diarrea para los Grados 2 y 3 fue de 11 y 8 días, respectivamente. En MONARCH 2, la mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición del primer evento de diarrea fue de 6 días, y la mediana de la duración de la diarrea para los Grados 2 y 3 fue de 9 y 6 días, respectivamente. En MONARCH 3, 19% de los pacientes con diarrea tuvieron que omitir una toma y 13% requirieron de reducción de la dosis. En MONARCH 2, 22% de los pacientes con diarrea tuvieron que omitir una toma y 22% requirieron una reducción de la dosis. El tiempo transcurrido entre el inicio y la resolución de la diarrea fue similar en MONARCH 3, MONARCH 2, y MONARCH 1.

Se debe indicar a los pacientes que al primer signo de evacuaciones sueltas deberán iniciar terapia antidiarreica, como loperamida, incrementar los líquidos orales y notificar a su profesional médico a fin de recibir instrucciones adicionales y un seguimiento apropiado. En el caso de diarrea Grado 3 o 4, o diarrea que requiera de hospitalización, se debe suspender Verzenio hasta que la toxicidad se resuelva a Grado ≤ 1 , y entonces reanudar la administración de Verzenio a la siguiente dosis más baja.

Neutropenia:

Ocurrió neutropenia en 41% de los pacientes que recibieron Verzenio más un inhibidor de aromatasa en MONARCH 3, en 46% de los pacientes que recibieron Verzenio más fulvestrant en MONARCH 2, y en 37% de los pacientes que recibieron Verzenio solo en MONARCH 1. Ocurrió un descenso Grado ≥ 3 en el recuento de neutrófilos (con base en los hallazgos de laboratorio) en 22% de los pacientes que recibieron Verzenio más un inhibidor de aromatasa en MONARCH 3, en 32% de los pacientes que recibieron Verzenio más fulvestrant en MONARCH 2, y en 27% de los pacientes que recibieron Verzenio en MONARCH 1. En MONARCH 3, la mediana del tiempo transcurrido hasta el primer episodio de neutropenia Grado ≥ 3 fue de 33 días, y en MONARCH 2 y MONARCH 1 fue de 29 días. La mediana de duración de la neutropenia grado ≥ 3 en MONARCH 3 fue de 11 días, y de 15 días en MONARCH 2 y MONARCH 1 (ver sección *Reacciones Adversas*).

Acta No. 24 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Vigile los recuentos sanguíneos completos antes del comienzo de la terapia con Verzenio, cada dos semanas durante los primeros dos meses, mensualmente durante los siguientes dos meses, y cuando estén clínicamente indicadas. Se recomienda interrumpir la administración, reducir la dosis o demorar el inicio de los ciclos de tratamiento en los pacientes que desarrollan neutropenia Grado 3 o 4.

Se ha reportado neutropenia febril en <1% de los pacientes expuestos a Verzenio en los estudios MONARCH. Se observaron dos muertes debido a sepsis neutropénica en MONARCH 2. Se debe informar a los pacientes que reporten de inmediato cualquier episodio de fiebre a su médico.

Enfermedad Pulmonar Intersticial (ILD, por sus siglas en inglés) /Neumonitis:

Se puede presentar ILD/neumonitis grave, potencialmente mortal o fatal en los pacientes tratados con VERZENIO y otros inhibidores de la CDK4/6. En los ensayos clínicos (MONARCH 1, MONARCH 2 y MONARCH 3), el 3,3% de los pacientes tratados con VERZENIO tenían ILD/neumonitis de cualquier Grado, 0,6% tenían de Grado 3 o 4, y el 0,4% tuvieron resultados fatales. Se han observado casos adicionales de ILD/neumonitis durante el periodo de post-comercialización, en los que se notificaron fatalidades.

Supervise a los pacientes para los síntomas pulmonares indicativos de ILD/neumonitis. Los síntomas pueden incluir hipoxia, tos, disnea o infiltrados intersticiales en los exámenes radiológicos. Se deben excluir las causas infecciosas, neoplásicas y de otro tipo para estos síntomas por medio de investigaciones apropiadas.

Se recomienda suspender o reducir la dosis en los pacientes que desarrollen ILD/neumonitis persistente o recurrente de Grado 2. Discontinuar de forma permanente el tratamiento con VERZENIO en todos los pacientes con Grado 3 o 4 de ILD o neumonitis.

Hepatotoxicidad:

En MONARCH 3 se reportaron incrementos de Grado ≥ 3 en ALT (6% versus 2%) y AST (3% versus 1%) en los brazos de Verzenio y de placebo, respectivamente. En MONARCH 2 se reportaron incrementos de Grado ≥ 3 en ALT (4% versus 2%) y AST (2% versus 3%) en los brazos de Verzenio y de placebo, respectivamente.

En MONARCH 3, en el caso de los pacientes que recibieron Verzenio más un inhibidor de aromatasa con incremento de Grado ≥ 3 en ALT, la mediana del tiempo transcurrido para su inicio fue de 61 días, y la mediana del tiempo transcurrido hasta su resolución a un Grado < 3 fue de 14 días. En MONARCH 2, en el caso de los pacientes que recibieron Verzenio más fulvestrant con incremento de Grado ≥ 3 en ALT, la mediana del tiempo transcurrido para su inicio fue de 57 días, y la mediana del tiempo transcurrido hasta su resolución a un Grado < 3 fue de 14 días. En MONARCH 3, en el caso de los pacientes que recibieron Verzenio más un inhibidor de aromatasa con incremento de Grado ≥ 3 en AST, la mediana del tiempo transcurrido para su inicio fue de 71 días, y la mediana del tiempo transcurrido hasta su resolución fue de 15 días. En MONARCH 2, en el caso de los pacientes que recibieron Verzenio más fulvestrant con incremento de Grado ≥ 3 en AST, la mediana del tiempo transcurrido para su inicio fue de 185 días, y la mediana del tiempo transcurrido hasta su resolución fue de en 13 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:

En MONARCH 3 se reportaron eventos tromboembólicos venosos en el 5% de los pacientes tratados con Verzenio más un inhibidor de aromatasa, en comparación con el 0,6% de los pacientes tratados con un inhibidor de aromatasa más placebo. En MONARCH 2 se reportaron eventos tromboembólicos venosos en el 5% de los pacientes tratados con Verzenio más fulvestrant, en comparación con el 0,9% de los pacientes tratados con fulvestrant más placebo. Los eventos tromboembólicos venosos incluyeron trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, trombosis venosa pélvica, trombosis del seno venoso cerebral, trombosis de la vena subclavia y axilar y trombosis de la vena cava inferior. En todo el programa de desarrollo clínico se han reportado muertes a causa de tromboembolia venosa.

Vigile a los pacientes para detectar signos y síntomas de trombosis venosa y embolia pulmonar y tratar según resulte médicamente apropiado.

Toxicidad Embrio-Fetal:

Con base en los hallazgos de los estudios en animales y el mecanismo de acción, Verzenio puede ocasionar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. En los estudios de reproducción en animales, la administración de abemaciclib a ratas en gestación durante el periodo de organogénesis ocasionó teratogenicidad y disminución del peso fetal a exposiciones maternas que fueron similares a la exposición clínica en humanos con base en el área bajo la curva (AUC) a la dosis máxima recomendada en humanos.

Informar a las mujeres embarazadas del potencial riesgo para un feto. Informar a las mujeres con potencial reproductivo que utilicen anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con Verzenio y durante al menos tres semanas después de la última toma.

Infecciones/ infestaciones:

Se notificó una mayor proporción de infecciones en los pacientes que estaban recibiendo abemaciclib con hormonoterapia que en los pacientes tratados con placebo con hormonoterapia. Se notificó infección pulmonar en pacientes que estaban recibiendo abemaciclib sin neutropenia concomitante. Se produjeron casos mortales en <1% de los pacientes.

Se debe monitorizar estrechamente la presencia de signos y síntomas de infección en los pacientes, así como administrarles un tratamiento médico apropiado.

Uso en Poblaciones Específicas:

Embarazo:

Resumen de Riesgos:

Con base en los hallazgos en animales y en su mecanismo de acción, Verzenio puede ocasionar daño fetal si se administra a una mujer embarazada.

No existen datos disponibles en humanos sobre el riesgo asociado con el fármaco. Informar a las mujeres embarazadas sobre el potencial riesgo para el feto. En los estudios de reproducción en animales, la administración de abemaciclib durante la organogénesis fue teratogénica y ocasionó disminución del peso fetal a exposiciones maternas similares a la exposición clínica en humanos con base en el AUC a la dosis máxima recomendada en humanos. Informar a las mujeres embarazadas del potencial riesgo para un feto.

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se desconoce el riesgo de fondo de alteraciones congénitas y aborto espontáneo para la población indicada. Sin embargo, el riesgo de fondo en la población general de los EUA de alteraciones congénitas se ubica entre el 2 y 4% y el de aborto espontáneo es de 15 a 20% en los embarazos clínicamente identificados.

Datos en Animales:

En un estudio de desarrollo embrio-fetal, ratas en gestación recibieron tomas orales de abemaciclib hasta de 15 mg/kg/día durante el periodo de organogénesis. Las dosis ≥ 4 mg/kg/día ocasionaron 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. Se recomienda hacer pruebas de embarazo en las mujeres con potencial reproductivo antes de dar comienzo al tratamiento con Verzenio.

Anticoncepción:

Mujeres:

Verzenio puede ocasionar daño fetal si se administra a mujeres embarazadas. Aconsejar a las mujeres con potencial reproductivo que utilicen anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con Verzenio y durante al menos tres semanas después de la última dosis.

Infertilidad:

Hombres:

Con base en los hallazgos en animales, Verzenio puede afectar la fertilidad en los hombres con potencial reproductivo.

Uso pediátrico:

No se ha establecido la seguridad y efectividad de Verzenio en pacientes pediátricos.

Uso geriátrico:

De los 900 pacientes que recibieron Verzenio en MONARCH 1, MONARCH 2 y MONARCH 3, 38% eran mayores de 65 años de edad y 10% eran mayores de 75 años



de edad. Los eventos adversos más frecuentes ($\geq 5\%$) Grado 3 o 4 en los pacientes ≥ 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. En general no se observaron diferencias en la seguridad o efectividad de Verzenio entre estos pacientes y los pacientes de menor edad.

Insuficiencia renal:

No se requiere ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (CLcr ≥ 30 -89 mL/min, estimada mediante Cockcroft-Gault [C-G]). Se desconoce la farmacocinética de abemaciclib en pacientes con insuficiencia renal grave (CLcr < 30 mL/min, C-G), enfermedad renal en etapa terminal, o en pacientes en diálisis.

Insuficiencia hepática:

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (Child-Pugh A o B).

Reducir la frecuencia de administración cuando se administre Verzenio a pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C).

Lactosa:

Verzenio contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Crisis Visceral:

No existen datos sobre la eficacia y seguridad de abemaciclib en pacientes con crisis visceral.

Reacciones adversas:

Las siguientes reacciones adversas se comentan con mayor detalle en otras secciones de la información sobre el producto:

- Diarrea.
- Neutropenia.
- 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.

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

Acta No. 24 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 $\geq 5\%$ de las pacientes fueron diarrea y neutropenia. Ocurrieron reducciones de la dosis de Verzenio a causa de diarrea de cualquier grado en el 13% de las pacientes que recibieron Verzenio más un inhibidor de aromatasa en comparación con el 2% de las pacientes que recibieron placebo más un inhibidor de aromatasa. Ocurrieron reducciones de la dosis de Verzenio a causa de neutropenia de cualquier grado en el 11% de las pacientes que recibieron Verzenio más un inhibidor de aromatasa en comparación con el 0,6% de los pacientes que recibieron placebo más un inhibidor de aromatasa.

Se reportó la discontinuación permanente del tratamiento a causa de un evento adverso en el 13% de las pacientes que recibieron Verzenio más un inhibidor de aromatasa y en el 3% de las pacientes que recibieron placebo más un inhibidor de aromatasa. Las reacciones adversas que ocasionaron la discontinuación permanente en las pacientes que recibieron Verzenio más un inhibidor de aromatasa fueron diarrea (2%), incremento de ALT (2%), infección (1%), eventos tromboembólicos venosos (1%), neutropenia (0,9%), insuficiencia renal (0,9%), incremento de AST (0,6%), disnea (0,6%), fibrosis pulmonar (0,6%) y anemia, exantema, pérdida de peso y trombocitopenia (cada uno 0,3%).

Se reportaron muertes durante el tratamiento o durante el seguimiento de 30 días, independientemente de la causalidad, en 11 casos (3%) en los pacientes tratados con Verzenio más un inhibidor de aromatasa versus 3 casos (2%) en los pacientes tratados con placebo más un inhibidor de aromatasa. Las causas de muerte en los pacientes que recibieron Verzenio más un inhibidor de aromatasa incluyeron: 3 (0,9%) muertes de pacientes a causa de la enfermedad subyacente, 3 (0,9%) debido a infección pulmonar, 3 (0,9%) por evento de VTE, 1 (0,3%) a causa de neumonitis y 1 (0,3%) debido a infarto cerebral.

Las reacciones adversas más frecuentemente reportadas ($\geq 20\%$) en el brazo de Verzenio y $\geq 2\%$ más que en el brazo de placebo fueron diarrea, neutropenia, fatiga, infecciones, náusea, dolor abdominal, anemia, vómito, alopecia, pérdida del apetito y leucopenia (Tabla 9). Las reacciones adversas Grado 3 o 4 reportadas con más frecuencia ($\geq 5\%$) 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.

Tabla 8: Reacciones Adversas $\geq 10\%$ de los Pacientes que Recibieron Verzenio más Anastrozol o Letrozol y $\geq 2\%$ Más Altos que con Placebo más Anastrozol o Letrozol en MONARCH 3

| | Verzenio más Anastrozol o Letrozol N=327 | | | Placebo más Anastrozol o Letrozol N=161 | | |
|--|---------------------------------------------|-----------|-----------|--------------------------------------------|-----------|-----------|
| | Todos los Grados % | Grado 3 % | Grado 4 % | Todos los Grados % | Grado 3 % | Grado 4 % |
| | | | | | | |

Acta No. 24 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



| Trastornos Gastrointestinales | | | | | | |
|------------------------------------------------------------------|----|----|----|----|----|----|
| Diarrea | 81 | 9 | 0 | 30 | 1 | 0 |
| Náusea | 39 | <1 | 0 | 20 | 1 | 0 |
| Dolor abdominal | 29 | 1 | 0 | 12 | 1 | 0 |
| Vómito | 28 | 1 | 0 | 12 | 2 | 0 |
| Constipación | 16 | <1 | 0 | 12 | 0 | 0 |
| Infecciones e Infestaciones | | | | | | |
| Infecciones ^a | 39 | 4 | <1 | 29 | 2 | <1 |
| Trastornos de la Sangre y el Sistema Linfático | | | | | | |
| Neutropenia | 41 | 20 | 2 | 2 | <1 | <1 |
| Anemia | 28 | 6 | 0 | 5 | 1 | 0 |
| Leucopenia | 21 | 7 | <1 | 2 | 0 | <1 |
| Trombocitopenia | 10 | 2 | <1 | 2 | <1 | 0 |
| Trastornos Generales y Condiciones en el Sitio de Administración | | | | | | |
| Fatiga | 40 | 2 | 0 | 32 | 0 | 0 |
| Enfermedad tipo influenza | 10 | 0 | 0 | 8 | 0 | 0 |
| Trastornos de la Piel y el Tejido Subcutáneo | | | | | | |
| Alopecia | 27 | 0 | 0 | 11 | 0 | 0 |
| Exantema | 14 | <1 | 0 | 5 | 0 | 0 |
| Prurito | 13 | 0 | 0 | 9 | 0 | 0 |
| Trastornos del Metabolismo y la Nutrición | | | | | | |
| Disminución del apetito | 24 | 1 | 0 | 9 | <1 | 0 |
| Análisis | | | | | | |
| Incremento de creatinina en sangre | 19 | 2 | 0 | 4 | 0 | 0 |
| Incremento de aminotrasferasa de alanina | 16 | 6 | <1 | 7 | 2 | 0 |
| Incremento en aminotrasferasa de aspartato | 15 | 3 | 0 | 7 | 1 | 0 |
| Disminución en el peso | 10 | <1 | 0 | 3 | <1 | 0 |
| Trastornos Respiratorios, Torácicos y del Mediastino | | | | | | |
| Tos | 13 | 0 | 0 | 9 | 0 | 0 |
| Disnea | 12 | <1 | <1 | 6 | <1 | 0 |
| Trastornos del Sistema Nervioso | | | | | | |
| Mareo | 11 | <1 | 0 | 9 | 0 | 0 |

^a Incluye todos los términos preferidos reportados que forman parte de la clase de sistema de órganos de Infecciones e Infestaciones. Las infecciones (>1%) más frecuentes incluyeron infección de vías respiratorias altas, infección pulmonar y faringitis.

Otras reacciones adversas adicionales en MONARCH 3 incluyen eventos tromboembólicos venosos (trombosis venosa profunda, embolia pulmonar y trombosis venosa pélvica), los cuales se reportaron en el 5% de los pacientes tratados con Verzenio más anastrozol o letrozol en comparación con el 0,6% de los pacientes tratados con anastrozol o letrozol más placebo.



Tabla 09: Alteraciones de Laboratorio $\geq 10\%$ en los Pacientes que Recibieron Verzenio más Anastrozol o Letrozol y $\geq 2\%$ Más Altas que con Placebo más Anastrozol o Letrozol en MONARCH 3

| Alteración de Laboratorio | Verzenio más Anastrozol o Letrozol N=327 | | | Placebo más Anastrozol o Letrozol N=161 | | |
|---------------------------------------------|---------------------------------------------|-----------|-----------|--------------------------------------------|-----------|-----------|
| | Todos los Grados % | Grado 3 % | Grado 4 % | Todos los Grados % | Grado 3 % | Grado 4 % |
| Incremento de creatinina | 98 | 2 | 0 | 84 | 0 | 0 |
| Descenso en el recuento de leucocitos | 82 | 13 | 0 | 27 | <1 | 0 |
| Anemia | 82 | 2 | 0 | 28 | 0 | 0 |
| Descenso en el recuento de neutrófilos | 80 | 19 | 3 | 21 | 3 | 0 |
| Descenso en el recuento de linfocitos | 53 | 7 | <1 | 26 | 2 | 0 |
| Descenso en el recuento de plaquetas | 36 | 1 | <1 | 12 | <1 | 0 |
| Incremento de aminotransferasa de alanina | 48 | 6 | <1 | 25 | 2 | 0 |
| Incremento de aminotransferasa de aspartato | 37 | 4 | 0 | 23 | <1 | 0 |

Incremento de la Creatinina:

Se ha demostrado que abemaciclib incrementa la creatinina sérica debido a la inhibición de los transportadores de secreción tubular renal, sin afectar la función glomerular]. 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.

Acta No. 24 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 la dosis en $\geq 5\%$ 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 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 ($\geq 20\%$) en el brazo de Verzenio fueron diarrea, fatiga, neutropenia, náusea, infecciones, dolor abdominal, anemia, leucopenia, pérdida del apetito, vómito y cefalea (Tabla 11). Las reacciones adversas Grado 3 o 4 reportadas más frecuentemente ($\geq 5\%$) fueron neutropenia, diarrea, leucopenia, anemia e infecciones.

Tabla 10: Reacciones adversas $\geq 10\%$ en los Pacientes que Recibieron Verzenio más Fulvestrant y $\geq 2\%$ Más Altos que con Placebo más Fulvestrant en MONARCH 2

| | Verzenio más Fulvestrant N=441 | | | Placebo más Fulvestrant N=223 | | |
|-------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|-----------|-----------|----------------------------------|-----------|-----------|
| | Todos los Grados % | Grado 3 % | Grado 4 % | Todos los Grados % | Grado 3 % | Grado 4 % |
| Trastornos Gastrointestinales | | | | | | |
| Diarrea | 86 | 13 | 0 | 25 | <1 | 0 |
| Náusea | 45 | 3 | 0 | 23 | 1 | 0 |
| Dolor abdominal ^a | 35 | 2 | 0 | 16 | 1 | 0 |
| Vómito | 26 | <1 | 0 | 10 | 2 | 0 |
| Estomatitis | 15 | <1 | 0 | 10 | 0 | 0 |
| Infecciones e Infestaciones | | | | | | |
| Infecciones ^b | 43 | 5 | <1 | 25 | 3 | <1 |
| Trastornos de la Sangre y el Sistema Linfático | | | | | | |
| Neutropenia ^c | 46 | 24 | 3 | 4 | 1 | <1 |
| Anemia ^d | 29 | 7 | <1 | 4 | 1 | 0 |
| Leucopenia ^e | 28 | 9 | <1 | 2 | 0 | 0 |
| Trombocitopenia ^f | 16 | 2 | 1 | 3 | 0 | <1 |
| Trastornos Generales y Condiciones en el Sitio de Administración | | | | | | |
| Fatiga ^g | 46 | 3 | 0 | 32 | <1 | 0 |
| Edema periférico | 12 | 0 | 0 | 7 | 0 | 0 |
| Pirexia | 11 | <1 | <1 | 6 | <1 | 0 |
| Trastornos del Metabolismo y la Nutrición | | | | | | |



| | | | | | | |
|-------------------------------------------------------------|----|----|----|----|----|---|
| Pérdida del apetito | 27 | 1 | 0 | 12 | <1 | 0 |
| Trastornos Respiratorios, Torácicos y del Mediastino | | | | | | |
| Tos | 13 | 0 | 0 | 11 | 0 | 0 |
| Trastornos de la Piel y el Tejido Subcutáneo | | | | | | |
| Alopecia | 16 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 |
| Prurito | 13 | 0 | 0 | 6 | 0 | 0 |
| Exantema | 11 | 1 | 0 | 4 | 0 | 0 |
| Trastornos del Sistema Nervioso | | | | | | |
| Cefalea | 20 | 1 | 0 | 15 | <1 | 0 |
| Disgeusia | 18 | 0 | 0 | 3 | 0 | 0 |
| Mareo | 12 | 1 | 0 | 6 | 0 | 0 |
| Análisis | | | | | | |
| Incremento aminotransferasa de alanina | 13 | 4 | <1 | 5 | 2 | 0 |
| Incremento aminotransferasa de aspartato | 12 | 2 | 0 | 7 | 3 | 0 |
| Incremento creatinina | 12 | <1 | 0 | <1 | 0 | 0 |
| Pérdida de peso | 10 | <1 | 0 | 2 | <1 | 0 |

^a Incluye dolor abdominal, dolor abdominal superior, dolor abdominal inferior, malestar abdominal, sensibilidad abdominal.

^b Incluye infección de vías respiratorias altas, infección de vías urinarias, infección pulmonar, faringitis, conjuntivitis, sinusitis, infección vaginal, sepsis.

^c Incluye neutropenia, descenso en el recuento de neutrófilos.

^d Incluye anemia, descenso de hematocrito, descenso de hemoglobina, descenso del recuento de eritrocitos.

^e Incluye leucopenia, descenso del recuento de leucocitos.

^f Incluye descenso del recuento de plaquetas, trombocitopenia.

^g Incluye astenia, fatiga.

Otras reacciones adversas adicionales en MONARCH 2 incluyeron eventos tromboembólicos venosos (trombosis venosa profunda (TVP), embolia pulmonar, trombosis del seno venoso cerebral, trombosis de la vena subclavia, trombosis de la vena axilar y TVP de la vena cava inferior), los cuales se reportaron en el 5% de los pacientes tratados con Verzenio más fulvestrant en comparación con el 0,9% de los pacientes tratados con fulvestrant más placebo.

Tabla 11: Alteraciones de Laboratorio $\geq 10\%$ en los Pacientes que Recibieron Verzenio más Fulvestrant y $\geq 2\%$ Más Altas que con Placebo más Fulvestrant en MONARCH 2

| | Verzenio más Fulvestrant N=441 | | | Placebo más Fulvestrant N=223 | | |
|----------------------------------------|-----------------------------------|-----------|-----------|----------------------------------|-----------|-----------|
| | Todos los grados % | Grado 3 % | Grado 4 % | Todos los grados % | Grado 3 % | Grado 4 % |
| Incremento de creatinina | 98 | 1 | 0 | 74 | 0 | 0 |
| Descenso en leucocitos | 90 | 23 | <1 | 33 | <1 | 0 |
| Descenso en el recuento de neutrófilos | 87 | 29 | 4 | 30 | 4 | <1 |
| Anemia | 84 | 3 | 0 | 33 | <1 | 0 |
| Descenso en el recuento de linfocitos | 63 | 12 | <1 | 32 | 2 | 0 |



| | | | | | | |
|------------------------------------------------|----|----|----|----|---|----|
| Descenso en el recuento de plaquetas | 53 | <1 | 1 | 15 | 0 | 0 |
| Incremento de la aminotransferasa de alanina | 41 | 4 | <1 | 32 | 1 | 0 |
| Incremento de la aminotransferasa de aspartato | 37 | 4 | 0 | 25 | 4 | <1 |

Incremento de la creatinina:

Se ha demostrado que abemaciclib incrementa la creatinina sérica debido a la inhibición de los transportadores de secreción tubular renal, sin afectar la función glomerular. En los estudios clínicos, los incrementos en la creatinina sérica (media de incremento, 0,2-0,3 mg/dL) ocurrieron dentro del primer ciclo de administración de Verzenio de 28 días, se mantuvieron elevados, aunque estables a lo largo del periodo de tratamiento, y fueron reversibles con la discontinuación del tratamiento. Podrían considerarse marcadores alternativos tales como BUN, cistatina C o GFR calculada, los cuales no se basan en la creatinina, con el fin de determinar si se deteriora la función renal.

MONARCH 1: Verzenio administrado como monoterapia en cáncer de mama metastásico

Pacientes con cáncer de mama HR+, HER2- que recibieron terapia endocrina previa y 1-2 regímenes de quimioterapia en el ámbito metastásico

Los datos sobre seguridad presentados a continuación se basan en el estudio MONARCH 1 de un solo brazo, abierto y multicéntrico en 132 mujeres con cáncer de mama metastásico HR+, HER2- y susceptible de medirse. Las pacientes recibieron 200 mg de Verzenio por vía oral dos veces al día hasta el desarrollo de enfermedad progresiva o toxicidad no manejable. La mediana de duración del tratamiento fue de 4,5 meses.

Diez pacientes (8%) discontinuaron el tratamiento en estudio por reacciones adversas a causa de (1 paciente cada uno) de dolor abdominal, trombosis arterial, incremento de la aminotransferasa de aspartato (AST), incremento de la creatinina sérica, enfermedad renal crónica, diarrea, QT prolongado en el ECG, fatiga, fractura de cadera y linfopenia. 49% de los pacientes redujeron la dosis debido a una reacción adversa. Las reacciones adversas que con mayor frecuencia dieron lugar a reducciones de la dosis fueron diarrea (20%), neutropenia (11%) y fatiga (9%).

Las muertes debidas a reacciones adversas durante el tratamiento o durante el seguimiento de 30 días en 2% de los pacientes. La causa de muerte en dichos pacientes se debió a infección (2 pacientes) o neumonitis (1 paciente).

Las reacciones adversas más frecuentemente reportadas ($\geq 20\%$) fueron diarrea, fatiga, náusea, pérdida del apetito, dolor abdominal, neutropenia, vómito, infecciones, anemia, cefalea y trombocitopenia (Tabla 13). Se observó neutropenia grave (Grado 3 y 4) en pacientes que recibieron Verzenio.

Tabla 12: Reacciones Adversas ($\geq 10\%$ de los Pacientes) en MONARCH 1

| | Verzenio N=132 | | |
|--------------------------------------|-----------------------|--------------|--------------|
| | Todos los Grados % | Grado 3 % | Grado 4 % |
| Trastornos Gastrointestinales | | | |
| Diarrea | 90 | 20 | 0 |
| Nausea | 64 | 5 | 0 |
| Dolor abdominal | 39 | 2 | 0 |

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



| | | | |
|-------------------------------------------------------------------------|----|----|----|
| Vómito | 35 | 2 | 0 |
| Constipación | 17 | <1 | 0 |
| Boca seca | 14 | 0 | 0 |
| Estomatitis | 14 | 0 | 0 |
| Infecciones e Infestaciones | | | |
| Infecciones | 31 | 5 | 2 |
| Trastornos Generales y Condiciones en el Sitio de Administración | | | |
| Fatiga ^a | 65 | 13 | 0 |
| Pirexia | 11 | 0 | 0 |
| Trastornos de la Sangre y el Sistema Linfático | | | |
| Neutropenia ^b | 37 | 19 | 5 |
| Anemia ^c | 25 | 5 | 0 |
| Trombocitopenia ^d | 20 | 4 | 0 |
| Leucopenia ^e | 17 | 5 | <1 |
| Trastornos del Metabolismo y la Nutrición | | | |
| Disminución del apetito | 45 | 3 | 0 |
| Deshidratación | 10 | 2 | 0 |
| Trastornos Respiratorios, Torácicos y del Mediastino | | | |
| Tos | 19 | 0 | 0 |
| Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo | | | |
| Artralgia | 15 | 0 | 0 |
| Trastornos del Sistema Nervioso | | | |
| Cefalea | 20 | 0 | 0 |
| Disgeusia | 12 | 0 | 0 |
| Mareo | 11 | 0 | 0 |
| Trastornos de la Piel y el Tejido Subcutáneo | | | |
| Alopecia | 12 | 0 | 0 |
| Análisis | | | |
| Incremento de creatinina | 13 | <1 | 0 |
| Pérdida de peso | 14 | 0 | 0 |

^a Incluye astenia, fatiga.

^b Incluye neutropenia, descenso en el recuento de neutrófilos.

^c Incluye anemia, descenso del hematocrito, descenso de hemoglobina, descenso del recuento de eritrocitos.

^d Incluye descenso en el recuento de plaquetas, trombocitopenia.

^e Incluye leucopenia, descenso en el recuento de leucocitos.

Tabla 13: Alteraciones de Laboratorio en Pacientes que Recibieron Verzenio en MONARCH 1.

| | Verzenio N=132 | | |
|--------------------------------------|-----------------------|--------------|--------------|
| | Todos los Grados % | Grado 3 % | Grado 4 % |
| Incremento de creatinina | 98 | <1 | 0 |
| Descenso de leucocitos | 91 | 28 | 0 |
| Descenso del recuento de neutrófilos | 88 | 22 | 5 |
| Anemia | 68 | 0 | 0 |
| Descenso del recuento de linfocitos | 42 | 13 | <1 |
| Descenso del recuento de plaquetas | 41 | 2 | 0 |

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



| | | | |
|-------------------|----|---|---|
| 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. 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 postcomercialización 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.**

Interacciones:

Efectos de otros medicamentos sobre Verzenio:

Inhibidores del CYP3A:

Los inhibidores potentes y moderados del CYP3A4 incrementaron la exposición de abemaciclib más sus metabolitos activos en un grado clínicamente significativo lo que podría llevar a un incremento de la toxicidad.

Ketoconazol:

Evite el uso concomitante de ketoconazol. Se prevé que ketoconazol incremente hasta 16 veces el AUC de abemaciclib.

Otros Inhibidores Potentes del CYP3A:

En pacientes con dosis iniciales recomendadas de 200 mg o 150 mg dos veces al día, reducir la dosis de Verzenio a 100 mg dos veces al día con el uso concomitante de inhibidores potentes del CYP3A distintos del ketoconazol. En los pacientes que reduzcan la dosis a 100 mg dos veces al día a causa de eventos adversos, reducir todavía más la dosis de Verzenio a 50 mg dos veces al día con el uso concomitante de inhibidores potentes del CYP3A. En caso de que un paciente que tome Verzenio discontinúe un inhibidor potente del CYP3A, incrementar la dosis de Verzenio (después de 3-5 vidas medias del inhibidor) a la dosis que se estaba administrando antes de comenzar con el inhibidor. Los pacientes deberán de evitar los productos de pomelo (toronja).

Inhibidores Moderados del CYP3A:

Con el uso concomitante de inhibidores moderados del CYP3A, monitoree las reacciones adversas y considere reducir la dosis de Verzenio en decrementos de 50 mg como se demuestra en la Tabla 4, si es necesario.



Inductores Potentes y Moderados del CYP3A:

La administración concomitante de inductores potentes o moderados del CYP3A disminuyó las concentraciones plasmáticas de abemaciclib más sus metabolitos activos y puede conducir a una actividad reducida. Evite el uso concomitante de inductores potentes o moderados del CYP3A y considerar agentes alternativos.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Dosis y Esquemas Recomendados:

Cuando se utilice en combinación con fulvestrant, la dosis recomendada de Verzenio es 150 mg por vía oral dos veces al día.

- Cuando se administre con Verzenio, la dosis recomendada de fulvestrant es de 500 mg administrada los Días 1, 15 y 29; y una vez al mes de ahí en adelante. Consulte la Información para el médico (para prescribir) de fulvestrant. Las mujeres pre/perimenopáusicas tratadas con la combinación de Verzenio más fulvestrant deberán ser tratadas con un agonista de la hormona liberadora de gonadotropina de acuerdo con las normas vigentes en la práctica clínica.

Continuar el tratamiento hasta observar progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Verzenio puede tomarse con o sin alimentos.

Indicar a los pacientes que tomen la dosis de Verzenio aproximadamente a la misma hora todos los días.

En caso de que el paciente vomite u omita una toma de Verzenio, indicarle al paciente que tome la siguiente dosis a la hora programada. Indicar a los pacientes que traguen los comprimidos recubiertos de Verzenio enteros y que no mastiquen, trituren o partan los comprimidos recubiertos antes de tragarlos. Indicar a los pacientes que no ingieran los comprimidos recubiertos de Verzenio que estén rotos, agrietados o que de alguna manera no se encuentren intactos.

Modificación de la Dosis:

Modificaciones de la dosis por Eventos Adversos:

Las Tablas 2 a 7 proporcionan las recomendaciones de modificaciones de dosis de Verzenio por reacciones adversas. Suspender la administración de Verzenio en los pacientes incapaces de tolerar 50 mg dos veces al día.

Tabla 2: Modificación de la Dosis de Verzenio por Reacciones Adversas

| Nivel de Dosis | Dosis de Verzenio en Combinación con Fulvestrant |
|-------------------------------|--------------------------------------------------|
| Dosis inicial recomendada | 150 mg dos veces al día |
| Primera reducción de la dosis | 100 mg dos veces al día |
| Segunda reducción de la dosis | 50 mg dos veces al día |
| Tercera reducción de la dosis | No aplica |

Tabla 3: Modificación y Manejo de la Dosis de Verzenio - Toxicidades Hematológicas^a

| Vigilar los recuentos sanguíneos 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. | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|
| Grado CTCAE | Modificaciones de la Dosis de Verzenio |
| Grado 1 o 2 | No se requiere modificación de la dosis. |

Acta No. 24 de 2020 SEMNMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



| | |
|-------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Grado 3 | Suspender la administración hasta que la toxicidad se resuelva a Grado \leq 2. No se requiere reducción de dosis. |
| Grado 3 recurrente, o grado 4 | Suspender la administración hasta que la toxicidad se resuelva a Grado \leq 2. Reanudar a la <i>siguiente dosis más baja</i> . |

Abreviaturas: CTCAE=Criterios frecuentes de terminología para eventos adversos.

^a En caso de requerir factores de crecimiento de células sanguíneas, suspender la administración de Verzenio durante al menos 48 horas después de la última administración del factor de crecimiento de células sanguíneas y hasta que la toxicidad se resuelva a Grado \leq 2. Reanudar a la *siguiente dosis más baja*, a menos que ya se haya hecho por la toxicidad que dio lugar al uso del factor de crecimiento. Use el factor de crecimiento de acuerdo con las guías terapéuticas vigentes.

Tabla 4: Modificación y Manejo de la Dosis de Verzenio - Diarrea

| Al primer signo de evacuaciones sueltas, comenzar el tratamiento con agentes antidiarreicos y aumentar la ingesta de líquidos orales. | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Grado CTCAE | Modificaciones de la Dosis de Verzenio |
| Grado 1 | No se requiere modificación de la dosis. |
| Grado 2 | Si la toxicidad no se resuelve al cabo de 24 horas a Grado \leq 1, suspender la administración hasta la resolución. No se requiere reducción de dosis. |
| Grado 2 que persiste o recurre después de reanudar a la misma dosis a pesar de aplicar las máximas medidas de apoyo | Suspender la administración hasta que la toxicidad se resuelva a \leq Grado 1. Reanudar a la <i>siguiente dosis más baja</i> . |
| Grado 3 o 4 o requiere hospitalización | Suspender la administración hasta que la toxicidad se resuelva a Grado \leq 1. Reanudar a la <i>siguiente dosis más baja</i> . |

Tabla 5: Modificación y Manejo de la Dosis de Verzenio - Hepatotoxicidad

| Vigilar ALT, AST y bilirrubina sérica antes de iniciar la terapia con Verzenio, cada dos semanas durante los primeros dos meses, mensualmente durante los dos meses siguientes, y cuando esté clínicamente indicado. | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Grado CTCAE para ALT y AST | Modificaciones de la Dosis de Verzenio |
| Grado 1 ($>$ LSN-3,0 x LSN) Grado 2 ($>$ 3,0-5,0 x LSN), SIN incremento en bilirrubina total arriba de 2 x LSN | No se requiere modificación de la dosis. |
| Grado 2 Persistente o Recurrente, o Grado 3 ($>$ 5,0-20,0 x LSN), SIN incremento en bilirrubina total arriba de 2 x LSN | Suspender la administración hasta que la toxicidad se resuelva a basal o Grado 1. Reanudar a la <i>siguiente dosis más baja</i> . |
| Elevación en AST y/o ALT $>$ 3 x LSN CON bilirrubina total $>$ 2 x LSN, en ausencia de colestasis | Discontinuar Verzenio. |
| Grado 4 ($>$ 20,0 x LSN) | Discontinuar Verzenio. |

Abreviaturas: ALT = aminotransferasa de alanina, AST = aminotransferasa de aspartato, LSN = límite superior normal.

Tabla 6. Modificación y Manejo de la Dosis de VERZENIO para Enfermedad Pulmonar Intersticial/Neumonitis

| Grado CTCAE | Modificación de la Dosis de VERZENIO |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Grado 1 o 2 | No se requiere modificación de la dosis. |
| Toxicidad Grado 2 persistente o recurrente la cual no se resuelve o disminuye a Grado 1 o basal con las máximas medidas de apoyo dentro de 7 días | Suspender la administración hasta que la toxicidad se resuelva a basal o a Grado \leq 1. Reanudar a la <i>siguiente dosis más baja</i> . |
| Grado 3 o 4 | Descontinuar VERZENIO. |

Acta No. 24 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Tabla 7: Modificación y Manejo de la dosis de Verzenio de Otras Toxicidades^a

| Grado CTCAE | Modificación de la Dosis de Verzenio |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Grado 1 o 2 | No se requiere modificación de la dosis. |
| Toxicidad Grado 2 persistente a recurrente la cual no se resuelve o disminuye a Grado 1 o basal con las máximas medidas de apoyo dentro de 7 días | Suspender la administración hasta que la toxicidad se resuelva a basal o a Grado ≤ 1 . Reanudar a la <i>siguiente dosis más baja</i> . |
| Grado 3 o 4 | Suspender la administración hasta que la toxicidad se resuelva a basal o Grado ≤ 1 . Reanudar a la <i>siguiente dosis más baja</i> . |

^a Excluyendo diarrea, toxicidad hematológica y hepatotoxicidad.

Consultar la Información para Prescribir para las modificaciones de la dosis y otra información relevante sobre seguridad cuando se administre concomitantemente fulvestrant.

Modificación de la Dosis para Uso con Inhibidores Potentes y Moderados del CYP3A:

Evite el uso concomitante con el ketoconazol, un potente inhibidor del CYP3A.

Con el uso concomitante de inhibidores potentes del CYP3A distintos del ketoconazol, en pacientes con dosis iniciales recomendadas de 200 mg dos veces al día o 150 mg dos veces al día, reducir la dosis de Verzenio a 100 mg dos veces al día. En pacientes que hayan tenido una reducción de la dosis a 100 mg dos veces al día a causa de eventos adversos, reducir todavía más la dosis de Verzenio a 50 mg dos veces al día. Si un paciente que está recibiendo Verzenio suspende un inhibidor potente del CYP3A, incrementar la dosis de Verzenio (después de 3-5 vidas medias del inhibidor) a la dosis que se utilizaba antes de haber iniciado la administración del inhibidor potente (ver sección *Interacciones*).

Con el uso concomitante de inhibidores moderados de CYP3A, monitoree las reacciones adversas y considere reducir la dosis de Verzenio en decrementos de 50 mg como se demuestra en la Tabla 2, si es necesario.

Modificación de la Dosis en Pacientes con Insuficiencia Hepática Grave:

En el caso de pacientes con insuficiencia hepática grave (Child Pugh-C), reducir la frecuencia de administración de Verzenio a una vez al día.

Consulte los requisitos para la modificación de la dosis por insuficiencia hepática grave en la Información para el médico de fulvestrant cuando se coadministre.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 6.0.0.0.N10

La Sala considera que el interesado debe ajustar el inserto versión CDS04DIC2019 PTC v8.0 (02Apr2020) y la información para prescribir versión CDS04DIC2019 PTC v8.0 (02Apr2020) en cuanto al texto de precauciones y advertencias aprobado en el presente concepto.

En cuanto al plan de gestión de riesgos (PGR), la Sala recomienda aprobar el PGR versión 5.0 con apéndice de Colombia versión 1.0 del producto VERZENIO. Se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

Adicionalmente, La Sala recomienda la protección de la información no divulgada para el producto de la referencia a la luz del Decreto 2085 de 2002, teniendo en cuenta

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



que el principio activo Abemaciclib es una nueva entidad química y el interesado demostró ante la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos haber incurrido en un esfuerzo considerable en el desarrollo 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

3.1.1.7 VERZENIO 150mg

Expediente : 20187776
Radicado : 20201154919 / 20201183689
Fecha : 07/10/2020
Interesado : Eli Lilly Interamérica Inc.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 150 mg de Abemaciclib.

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

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.

Contraindicaciones:

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

Precauciones y advertencias:

Diarrea

Ocurrió diarrea en 81% de los pacientes que recibieron Verzenio más un inhibidor de aromatasa en MONARCH 3, en 86% de los pacientes que recibieron Verzenio más fulvestrant en MONARCH 2, y en 90% de los pacientes que recibieron Verzenio solo en MONARCH 1.

Ocurrió diarrea Grado 3 en 9% de los pacientes que recibieron Verzenio más un inhibidor de aromatasa en MONARCH 3, en 13% de los pacientes que recibieron Verzenio más fulvestrant en MONARCH 2, y en 20% de los pacientes que recibieron Verzenio solo en MONARCH 1. Se han asociado episodios de diarrea con deshidratación e infección.

La incidencia de diarrea fue mayor durante el primer mes de administración de Verzenio. En MONARCH 3, la mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición del primer evento de diarrea fue de 8 días, y la mediana de la duración de la diarrea para los Grados 2 y 3 fue de 11 y 8 días, respectivamente. En MONARCH 2, la mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición del primer evento de diarrea fue de 6 días, y la mediana de la duración de la diarrea para los Grados 2 y 3 fue de 9 y 6 días, respectivamente. En MONARCH 3, 19% de los pacientes con diarrea tuvieron que omitir una toma y 13% requirieron de reducción de la dosis. En MONARCH 2, 22% de los pacientes con diarrea tuvieron que omitir una toma y 22% requirieron una reducción de la dosis. El tiempo transcurrido entre el inicio y la resolución de la diarrea fue similar en MONARCH 3, MONARCH 2, y MONARCH 1.

Se debe indicar a los pacientes que al primer signo de evacuaciones sueltas deberán iniciar terapia antidiarreica, como loperamida, incrementar los líquidos orales y notificar a su profesional médico a fin de recibir instrucciones adicionales y un seguimiento apropiado. En

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



el caso de diarrea Grado 3 o 4, o diarrea que requiera de hospitalización, se debe suspender Verzenio hasta que la toxicidad se resuelva a Grado ≤ 1 , y entonces reanudar la administración de Verzenio a la siguiente dosis más baja.

Neutropenia

Ocurrió neutropenia en 41% de los pacientes que recibieron Verzenio más un inhibidor de aromataasa en MONARCH 3, en 46% de los pacientes que recibieron Verzenio más fulvestrant en MONARCH 2, y en 37% de los pacientes que recibieron Verzenio solo en MONARCH 1. Ocurrió un descenso Grado ≥ 3 en el recuento de neutrófilos (con base en los hallazgos de laboratorio) en 22% de los pacientes que recibieron Verzenio más un inhibidor de aromataasa en MONARCH 3, en 32% de los pacientes que recibieron Verzenio más fulvestrant en MONARCH 2, y en 27% de los pacientes que recibieron Verzenio en MONARCH 1. En MONARCH 3, la mediana del tiempo transcurrido hasta el primer episodio de neutropenia Grado ≥ 3 fue de 33 días, y en MONARCH 2 y MONARCH 1 fue de 29 días. La mediana de duración de la neutropenia grado ≥ 3 en MONARCH 3 fue de 11 días, y de 15 días en MONARCH 2 y MONARCH 1 (ver sección *Reacciones Adversas*).

Vigile los recuentos sanguíneos completos antes del comienzo de la terapia con Verzenio, cada dos semanas durante los primeros dos meses, mensualmente durante los siguientes dos meses, y cuando estén clínicamente indicadas. Se recomienda interrumpir la administración, reducir la dosis o demorar el inicio de los ciclos de tratamiento en los pacientes que desarrollan neutropenia Grado 3 o 4.

Se ha reportado neutropenia febril en $< 1\%$ de los pacientes expuestos a Verzenio en los estudios MONARCH. Se observaron dos muertes debido a sepsis neutropénica en MONARCH 2. Se debe informar a los pacientes que reporten de inmediato cualquier episodio de fiebre a su médico.

Enfermedad Pulmonar Intersticial (ILD, por sus siglas en inglés)/Neumonitis

Se puede presentar ILD/neumonitis grave, potencialmente mortal o fatal en los pacientes tratados con VERZENIO y otros inhibidores de la CDK4/6. En los ensayos clínicos (MONARCH 1, MONARCH 2 y MONARCH 3), el 3,3% de los pacientes tratados con VERZENIO tenían ILD/neumonitis de cualquier Grado, 0,6% tenían de Grado 3 o 4, y el 0,4% tuvieron resultados fatales. Se han observado casos adicionales de ILD/neumonitis durante el periodo de post-comercialización, en los que se notificaron fatalidades.

Supervise a los pacientes para los síntomas pulmonares indicativos de ILD/neumonitis. Los síntomas pueden incluir hipoxia, tos, disnea o infiltrados intersticiales en los exámenes radiológicos. Se deben excluir las causas infecciosas, neoplásicas y de otro tipo para estos síntomas por medio de investigaciones apropiadas.

Se recomienda suspender o reducir la dosis en los pacientes que desarrollen ILD/neumonitis persistente o recurrente de Grado 2. Discontinuar de forma permanente el tratamiento con VERZENIO en todos los pacientes con Grado 3 o 4 de ILD o neumonitis.

Hepatotoxicidad

En MONARCH 3 se reportaron incrementos de Grado ≥ 3 en ALT (6% versus 2%) y AST (3% versus 1%) en los brazos de Verzenio y de placebo, respectivamente. En MONARCH 2 se reportaron incrementos de Grado ≥ 3 en ALT (4% versus 2%) y AST (2% versus 3%) en los brazos de Verzenio y de placebo, respectivamente.

En MONARCH 3, en el caso de los pacientes que recibieron Verzenio más un inhibidor de aromataasa con incremento de Grado ≥ 3 en ALT, la mediana del tiempo transcurrido para su inicio fue de 61 días, y la mediana del tiempo transcurrido hasta su resolución a un Grado < 3 fue de 14 días. En MONARCH 2, en el caso de los pacientes que recibieron Verzenio más fulvestrant con incremento de Grado ≥ 3 en ALT, la mediana del tiempo transcurrido para su inicio fue de 57 días, y la mediana del tiempo transcurrido hasta su resolución a un

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Grado <3 fue de 14 días. En MONARCH 3, en el caso de los pacientes que recibieron Verzenio más un inhibidor de aromatasa con incremento de Grado ≥ 3 en AST, la mediana del tiempo transcurrido para su inicio fue de 71 días, y la mediana del tiempo transcurrido hasta su resolución fue de 15 días. En MONARCH 2, en el caso de los pacientes que recibieron Verzenio más fulvestrant con incremento de Grado ≥ 3 en AST, la mediana del tiempo transcurrido para su inicio fue de 185 días, y la mediana del tiempo transcurrido hasta su resolución fue de en 13 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

En MONARCH 3 se reportaron eventos tromboembólicos venosos en el 5% de los pacientes tratados con Verzenio más un inhibidor de aromatasa, en comparación con el 0,6% de los pacientes tratados con un inhibidor de aromatasa más placebo. En MONARCH 2 se reportaron eventos tromboembólicos venosos en el 5% de los pacientes tratados con Verzenio más fulvestrant, en comparación con el 0,9% de los pacientes tratados con fulvestrant más placebo. Los eventos tromboembólicos venosos incluyeron trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, trombosis venosa pélvica, trombosis del seno venoso cerebral, trombosis de la vena subclavia y axilar y trombosis de la vena cava inferior. En todo el programa de desarrollo clínico se han reportado muertes a causa de tromboembolia venosa.

Vigile a los pacientes para detectar signos y síntomas de trombosis venosa y embolia pulmonar y tratar según resulte médicamente apropiado.

Toxicidad Embrio-Fetal

Con base en los hallazgos de los estudios en animales y el mecanismo de acción, Verzenio puede ocasionar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. En los estudios de reproducción en animales, la administración de abemaciclib a ratas en gestación durante el periodo de organogénesis ocasionó teratogenicidad y disminución del peso fetal a exposiciones maternas que fueron similares a la exposición clínica en humanos con base en el área bajo la curva (AUC) a la dosis máxima recomendada en humanos.

Informar a las mujeres embarazadas del potencial riesgo para un feto. Informar a las mujeres con potencial reproductivo que utilicen anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con Verzenio y durante al menos tres semanas después de la última toma.

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. Informar a las mujeres embarazadas del potencial riesgo para un feto.

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se desconoce el riesgo de fondo de alteraciones congénitas y aborto espontáneo para la población indicada. Sin embargo, el riesgo de fondo en la población general de los EUA de alteraciones congénitas se ubica entre el 2 y 4% y el de aborto espontáneo es de 15 a 20% en los embarazos clínicamente identificados.

Datos en Animales

En un estudio de desarrollo embrio-fetal, ratas en gestación recibieron tomas orales de abemaciclib hasta de 15 mg/kg/día durante el periodo de organogénesis. Las dosis ≥ 4 mg/kg/día ocasionaron 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. Se recomienda hacer pruebas de embarazo en las mujeres con potencial reproductivo antes de dar comienzo al tratamiento con Verzenio.

Anticoncepción

Mujeres

Verzenio puede ocasionar daño fetal si se administra a mujeres embarazadas. Aconsejar a las mujeres con potencial reproductivo que utilicen anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con Verzenio y durante al menos tres semanas después de la última dosis.

Infertilidad

Hombres

Con base en los hallazgos en animales, Verzenio puede afectar la fertilidad en los hombres con potencial reproductivo.

Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad y efectividad de Verzenio en pacientes pediátricos.

Uso geriátrico

De los 900 pacientes que recibieron Verzenio en MONARCH 1, MONARCH 2 y MONARCH 3, 38% eran mayores de 65 años de edad y 10% eran mayores de 75 años de edad. Los eventos adversos más frecuentes ($\geq 5\%$) Grado 3 o 4 en los pacientes ≥ 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. En general no se observaron diferencias en la seguridad o efectividad de Verzenio entre estos pacientes y los pacientes de menor edad.

Insuficiencia renal

No se requiere ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (CLcr \geq 30-89 mL/min, estimada mediante Cockcroft-Gault [C-G]). Se desconoce la farmacocinética de abemaciclib en pacientes con insuficiencia renal grave (CLcr <30 mL/min, C-G), enfermedad renal en etapa terminal, o en pacientes en diálisis.

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (Child-Pugh A o B).

Reducir la frecuencia de administración cuando se administre Verzenio a pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C).

Lactosa

Verzenio contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Crisis Visceral

No existen datos sobre la eficacia y seguridad de abemaciclib en pacientes con crisis visceral.

Reacciones adversas:

Las siguientes reacciones adversas se comentan con mayor detalle en otras secciones de la información sobre el producto:

- Diarrea.
- Neutropenia.
- 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.

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

Acta No. 24 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



ocasionaron reducciones de la dosis en $\geq 5\%$ de las pacientes fueron diarrea y neutropenia. Ocurrieron reducciones de la dosis de Verzenio a causa de diarrea de cualquier grado en el 13% de las pacientes que recibieron Verzenio más un inhibidor de aromatasa en comparación con el 2% de las pacientes que recibieron placebo más un inhibidor de aromatasa. Ocurrieron reducciones de la dosis de Verzenio a causa de neutropenia de cualquier grado en el 11% de las pacientes que recibieron Verzenio más un inhibidor de aromatasa en comparación con el 0,6% de los pacientes que recibieron placebo más un inhibidor de aromatasa.

Se reportó la discontinuación permanente del tratamiento a causa de un evento adverso en el 13% de las pacientes que recibieron Verzenio más un inhibidor de aromatasa y en el 3% de las pacientes que recibieron placebo más un inhibidor de aromatasa. Las reacciones adversas que ocasionaron la discontinuación permanente en las pacientes que recibieron Verzenio más un inhibidor de aromatasa fueron diarrea (2%), incremento de ALT (2%), infección (1%), eventos tromboembólicos venosos (1%), neutropenia (0,9%), insuficiencia renal (0,9%), incremento de AST (0,6%), disnea (0,6%), fibrosis pulmonar (0,6%) y anemia, exantema, pérdida de peso y trombocitopenia (cada uno 0,3%).

Se reportaron muertes durante el tratamiento o durante el seguimiento de 30 días, independientemente de la causalidad, en 11 casos (3%) en los pacientes tratados con Verzenio más un inhibidor de aromatasa versus 3 casos (2%) en los pacientes tratados con placebo más un inhibidor de aromatasa. Las causas de muerte en los pacientes que recibieron Verzenio más un inhibidor de aromatasa incluyeron: 3 (0,9%) muertes de pacientes a causa de la enfermedad subyacente, 3 (0,9%) debido a infección pulmonar, 3 (0,9%) por evento de VTE, 1 (0,3%) a causa de neumonitis y 1 (0,3%) debido a infarto cerebral.

Las reacciones adversas más frecuentemente reportadas ($\geq 20\%$) en el brazo de Verzenio y $\geq 2\%$ más que en el brazo de placebo fueron diarrea, neutropenia, fatiga, infecciones, náusea, dolor abdominal, anemia, vómito, alopecia, pérdida del apetito y leucopenia (Tabla 9). Las reacciones adversas Grado 3 o 4 reportadas con más frecuencia ($\geq 5\%$) 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.

Tabla 8: Reacciones Adversas $\geq 10\%$ de los Pacientes que Recibieron Verzenio más Anastrozol o Letrozol y $\geq 2\%$ Más Altos que con Placebo más Anastrozol o Letrozol en MONARCH 3

| | Verzenio más Anastrozol o Letrozol N=327 | | | Placebo más Anastrozol o Letrozol N=161 | | |
|--------------------------------------|---------------------------------------------|-----------|-----------|--------------------------------------------|-----------|-----------|
| | Todos los Grados % | Grado 3 % | Grado 4 % | Todos los Grados % | Grado 3 % | Grado 4 % |
| Trastornos Gastrointestinales | | | | | | |
| Diarrea | 81 | 9 | 0 | 30 | 1 | 0 |
| Náusea | 39 | <1 | 0 | 20 | 1 | 0 |
| Dolor abdominal | 29 | 1 | 0 | 12 | 1 | 0 |
| Vómito | 28 | 1 | 0 | 12 | 2 | 0 |
| Constipación | 16 | <1 | 0 | 12 | 0 | 0 |
| Infecciones e Infestaciones | | | | | | |
| Infecciones ^a | 39 | 4 | <1 | 29 | 2 | <1 |

Acta No. 24 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



| Trastornos de la Sangre y el Sistema Linfático | | | | | | |
|-------------------------------------------------------------------------|----|----|----|----|----|----|
| Neutropenia | 41 | 20 | 2 | 2 | <1 | <1 |
| Anemia | 28 | 6 | 0 | 5 | 1 | 0 |
| Leucopenia | 21 | 7 | <1 | 2 | 0 | <1 |
| Trombocitopenia | 10 | 2 | <1 | 2 | <1 | 0 |
| Trastornos Generales y Condiciones en el Sitio de Administración | | | | | | |
| Fatiga | 40 | 2 | 0 | 32 | 0 | 0 |
| Enfermedad tipo influenza | 10 | 0 | 0 | 8 | 0 | 0 |
| Trastornos de la Piel y el Tejido Subcutáneo | | | | | | |
| Alopecia | 27 | 0 | 0 | 11 | 0 | 0 |
| Exantema | 14 | <1 | 0 | 5 | 0 | 0 |
| Prurito | 13 | 0 | 0 | 9 | 0 | 0 |
| Trastornos del Metabolismo y la Nutrición | | | | | | |
| Disminución del apetito | 24 | 1 | 0 | 9 | <1 | 0 |
| Análisis | | | | | | |
| Incremento de creatinina en sangre | 19 | 2 | 0 | 4 | 0 | 0 |
| Incremento de aminotrasferasa de alanina | 16 | 6 | <1 | 7 | 2 | 0 |
| Incremento en aminotrasferasa de aspartato | 15 | 3 | 0 | 7 | 1 | 0 |
| Disminución en el peso | 10 | <1 | 0 | 3 | <1 | 0 |
| Trastornos Respiratorios, Torácicos y del Mediastino | | | | | | |
| Tos | 13 | 0 | 0 | 9 | 0 | 0 |
| Disnea | 12 | <1 | <1 | 6 | <1 | 0 |
| Trastornos del Sistema Nervioso | | | | | | |
| Mareo | 11 | <1 | 0 | 9 | 0 | 0 |

^a Incluye todos los términos preferidos reportados que forman parte de la clase de sistema de órganos de Infecciones e Infestaciones. Las infecciones (>1%) más frecuentes incluyeron infección de vías respiratorias altas, infección pulmonar y faringitis.

Otras reacciones adversas adicionales en MONARCH 3 incluyen eventos tromboembólicos venosos (trombosis venosa profunda, embolia pulmonar y trombosis venosa pélvica), los cuales se reportaron en el 5% de los pacientes tratados con Verzenio más anastrozol o letrozol en comparación con el 0,6% de los pacientes tratados con anastrozol o letrozol más placebo.

Tabla 09: Alteraciones de Laboratorio $\geq 10\%$ en los Pacientes que Recibieron Verzenio más Anastrozol o Letrozol y $\geq 2\%$ Más Altas que con Placebo más Anastrozol o Letrozol en MONARCH 3

| Alteración de Laboratorio | Verzenio más Anastrozol o Letrozol N=327 | | | Placebo más Anastrozol o Letrozol N=161 | | |
|---------------------------------------|---------------------------------------------|-----------|-----------|--------------------------------------------|-----------|-----------|
| | Todos los Grados % | Grado 3 % | Grado 4 % | Todos los Grados % | Grado 3 % | Grado 4 % |
| Incremento de creatinina | 98 | 2 | 0 | 84 | 0 | 0 |
| Descenso en el recuento de leucocitos | 82 | 13 | 0 | 27 | <1 | 0 |
| Anemia | 82 | 2 | 0 | 28 | 0 | 0 |



| | | | | | | |
|---------------------------------------------|----|----|----|----|----|---|
| Descenso en el recuento de neutrófilos | 80 | 19 | 3 | 21 | 3 | 0 |
| Descenso en el recuento de linfocitos | 53 | 7 | <1 | 26 | 2 | 0 |
| Descenso en el recuento de plaquetas | 36 | 1 | <1 | 12 | <1 | 0 |
| Incremento de aminotransferasa de alanina | 48 | 6 | <1 | 25 | 2 | 0 |
| Incremento de aminotransferasa de aspartato | 37 | 4 | 0 | 23 | <1 | 0 |

Incremento de la Creatinina

Se ha demostrado que abemaciclib incrementa la creatinina sérica debido a la inhibición de los transportadores de secreción tubular renal, sin afectar la función glomerular]. 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 la dosis en $\geq 5\%$ 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.

Acta No. 24 de 2020 SEMNINMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las causas de muerte en los pacientes que recibieron Verzenio más fulvestrant incluyeron: 7 (2%) muertes de los pacientes a causa de la enfermedad subyacente, 4 (0,9%) debido a sepsis, 2 (0,5%) por neumonitis, 2 (0,5%) a causa de hepatotoxicidad y 1 (0,2%) por infarto cerebral.

Las reacciones adversas más frecuentemente reportadas ($\geq 20\%$) en el brazo de Verzenio fueron diarrea, fatiga, neutropenia, náusea, infecciones, dolor abdominal, anemia, leucopenia, pérdida del apetito, vómito y cefalea (Tabla 11). Las reacciones adversas Grado 3 o 4 reportadas más frecuentemente ($\geq 5\%$) fueron neutropenia, diarrea, leucopenia, anemia e infecciones.

Tabla 10: Reacciones adversas $\geq 10\%$ en los Pacientes que Recibieron Verzenio más Fulvestrant y $\geq 2\%$ Más Altos que con Placebo más Fulvestrant en MONARCH 2

| | Verzenio más Fulvestrant N=441 | | | Placebo más Fulvestrant N=223 | | |
|-------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|-----------|-----------|----------------------------------|-----------|-----------|
| | Todos los Grados % | Grado 3 % | Grado 4 % | Todos los Grados % | Grado 3 % | Grado 4 % |
| Trastornos Gastrointestinales | | | | | | |
| Diarrea | 86 | 13 | 0 | 25 | <1 | 0 |
| Náusea | 45 | 3 | 0 | 23 | 1 | 0 |
| Dolor abdominal ^a | 35 | 2 | 0 | 16 | 1 | 0 |
| Vómito | 26 | <1 | 0 | 10 | 2 | 0 |
| Estomatitis | 15 | <1 | 0 | 10 | 0 | 0 |
| Infecciones e Infestaciones | | | | | | |
| Infecciones ^b | 43 | 5 | <1 | 25 | 3 | <1 |
| Trastornos de la Sangre y el Sistema Linfático | | | | | | |
| Neutropenia ^c | 46 | 24 | 3 | 4 | 1 | <1 |
| Anemia ^d | 29 | 7 | <1 | 4 | 1 | 0 |
| Leucopenia ^e | 28 | 9 | <1 | 2 | 0 | 0 |
| Trombocitopenia ^f | 16 | 2 | 1 | 3 | 0 | <1 |
| Trastornos Generales y Condiciones en el Sitio de Administración | | | | | | |
| Fatiga ^g | 46 | 3 | 0 | 32 | <1 | 0 |
| Edema periférico | 12 | 0 | 0 | 7 | 0 | 0 |
| Pirexia | 11 | <1 | <1 | 6 | <1 | 0 |
| Trastornos del Metabolismo y la Nutrición | | | | | | |
| Pérdida del apetito | 27 | 1 | 0 | 12 | <1 | 0 |
| Trastornos Respiratorios, Torácicos y del Mediastino | | | | | | |
| Tos | 13 | 0 | 0 | 11 | 0 | 0 |
| Trastornos de la Piel y el Tejido Subcutáneo | | | | | | |
| Alopecia | 16 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 |
| Prurito | 13 | 0 | 0 | 6 | 0 | 0 |
| Exantema | 11 | 1 | 0 | 4 | 0 | 0 |
| Trastornos del Sistema Nervioso | | | | | | |
| Cefalea | 20 | 1 | 0 | 15 | <1 | 0 |
| Disgeusia | 18 | 0 | 0 | 3 | 0 | 0 |
| Mareo | 12 | 1 | 0 | 6 | 0 | 0 |
| Análisis | | | | | | |
| Incremento aminotransferasa de alanina | 13 | 4 | <1 | 5 | 2 | 0 |
| Incremento aminotransferasa de aspartato | 12 | 2 | 0 | 7 | 3 | 0 |
| Incremento creatinina | 12 | <1 | 0 | <1 | 0 | 0 |
| Pérdida de peso | 10 | <1 | 0 | 2 | <1 | 0 |

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- ^a Incluye dolor abdominal, dolor abdominal superior, dolor abdominal inferior, malestar abdominal, sensibilidad abdominal.
- ^b Incluye infección de vías respiratorias altas, infección de vías urinarias, infección pulmonar, faringitis, conjuntivitis, sinusitis, infección vaginal, sepsis.
- ^c Incluye neutropenia, descenso en el recuento de neutrófilos.
- ^d Incluye anemia, descenso de hematocrito, descenso de hemoglobina, descenso del recuento de eritrocitos.
- ^e Incluye leucopenia, descenso del recuento de leucocitos.
- ^f Incluye descenso del recuento de plaquetas, trombocitopenia.
- ^g Incluye astenia, fatiga.

Otras reacciones adversas adicionales en MONARCH 2 incluyeron eventos tromboembólicos venosos (trombosis venosa profunda (TVP), embolia pulmonar, trombosis del seno venoso cerebral, trombosis de la vena subclavia, trombosis de la vena axilar y TVP de la vena cava inferior), los cuales se reportaron en el 5% de los pacientes tratados con Verzenio más fulvestrant en comparación con el 0,9% de los pacientes tratados con fulvestrant más placebo.

Tabla 11: Alteraciones de Laboratorio $\geq 10\%$ en los Pacientes que Recibieron Verzenio más Fulvestrant y $\geq 2\%$ Más Altas que con Placebo más Fulvestrant en MONARCH 2

| | Verzenio más Fulvestrant N=441 | | | Placebo más Fulvestrant N=223 | | |
|------------------------------------------------|-----------------------------------|-----------|-----------|----------------------------------|-----------|-----------|
| | Todos los grados % | Grado 3 % | Grado 4 % | Todos los grados % | Grado 3 % | Grado 4 % |
| Incremento de creatinina | 98 | 1 | 0 | 74 | 0 | 0 |
| Descenso en leucocitos | 90 | 23 | <1 | 33 | <1 | 0 |
| Descenso en el recuento de neutrófilos | 87 | 29 | 4 | 30 | 4 | <1 |
| Anemia | 84 | 3 | 0 | 33 | <1 | 0 |
| Descenso en el recuento de linfocitos | 63 | 12 | <1 | 32 | 2 | 0 |
| Descenso en el recuento de plaquetas | 53 | <1 | 1 | 15 | 0 | 0 |
| Incremento de la aminotransferasa de alanina | 41 | 4 | <1 | 32 | 1 | 0 |
| Incremento de la aminotransferasa de aspartato | 37 | 4 | 0 | 25 | 4 | <1 |

Incremento de la creatinina

Se ha demostrado que abemaciclib incrementa la creatinina sérica debido a la inhibición de los transportadores de secreción tubular renal, sin afectar la función glomerular. En los estudios clínicos, los incrementos en la creatinina sérica (media de incremento, 0,2-0,3 mg/dL) ocurrieron dentro del primer ciclo de administración de Verzenio de 28 días, se mantuvieron elevados aunque estables a lo largo del periodo de tratamiento, y fueron reversibles con la discontinuación del tratamiento. Podrían considerarse marcadores alternativos tales como BUN, cistatina C o GFR calculada, los cuales no se basan en la creatinina, con el fin de determinar si se deteriora la función renal.

**MONARCH 1: Verzenio administrado como monoterapia en cáncer de mama metastásico**

Pacientes con cáncer de mama HR+, HER2- que recibieron terapia endocrina previa y 1-2 regímenes de quimioterapia en el ámbito metastásico

Los datos sobre seguridad presentados a continuación se basan en el estudio MONARCH 1 de un solo brazo, abierto y multicéntrico en 132 mujeres con cáncer de mama metastásico HR+, HER2- y susceptible de medirse. Las pacientes recibieron 200 mg de Verzenio por vía oral dos veces al día hasta el desarrollo de enfermedad progresiva o toxicidad no manejable. La mediana de duración del tratamiento fue de 4,5 meses.

Diez pacientes (8%) discontinuaron el tratamiento en estudio por reacciones adversas a causa de (1 paciente cada uno) de dolor abdominal, trombosis arterial, incremento de la aminotransferasa de aspartato (AST), incremento de la creatinina sérica, enfermedad renal crónica, diarrea, QT prolongado en el ECG, fatiga, fractura de cadera y linfopenia. 49% de los pacientes redujeron la dosis debido a una reacción adversa. Las reacciones adversas que con mayor frecuencia dieron lugar a reducciones de la dosis fueron diarrea (20%), neutropenia (11%) y fatiga (9%).

Las muertes debidas a reacciones adversas durante el tratamiento o durante el seguimiento de 30 días en 2% de los pacientes. La causa de muerte en dichos pacientes se debió a infección (2 pacientes) o neumonitis (1 paciente).

Las reacciones adversas más frecuentemente reportadas ($\geq 20\%$) fueron diarrea, fatiga, náusea, pérdida del apetito, dolor abdominal, neutropenia, vómito, infecciones, anemia, cefalea y trombocitopenia (Tabla 13). Se observó neutropenia grave (Grado 3 y 4) en pacientes que recibieron Verzenio.

Tabla 12: Reacciones Adversas ($\geq 10\%$ de los Pacientes) en MONARCH 1

| | Verzenio N=132 | | |
|-------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|----------------------|----------------------|
| | Todos los Grados % | Grado 3 % | Grado 4 % |
| Trastornos Gastrointestinales | | | |
| Diarrea | 90 | 20 | 0 |
| Nausea | 64 | 5 | 0 |
| Dolor abdominal | 39 | 2 | 0 |
| Vómito | 35 | 2 | 0 |
| Constipación | 17 | <1 | 0 |
| Boca seca | 14 | 0 | 0 |
| Estomatitis | 14 | 0 | 0 |
| Infecciones e Infestaciones | | | |
| Infecciones | 31 | 5 | 2 |
| Trastornos Generales y Condiciones en el Sitio de Administración | | | |
| Fatiga ^a | 65 | 13 | 0 |
| Pirexia | 11 | 0 | 0 |
| Trastornos de la Sangre y el Sistema Linfático | | | |
| Neutropenia ^b | 37 | 19 | 5 |
| Anemia ^c | 25 | 5 | 0 |
| Trombocitopenia ^d | 20 | 4 | 0 |
| Leucopenia ^e | 17 | 5 | <1 |
| Trastornos del Metabolismo y la Nutrición | | | |
| Disminución del apetito | 45 | 3 | 0 |
| Deshidratación | 10 | 2 | 0 |
| Trastornos Respiratorios, Torácicos y del Mediastino | | | |
| Tos | 19 | 0 | 0 |
| Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo | | | |
| Artralgia | 15 | 0 | 0 |

Acta No. 24 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



| Trastornos del Sistema Nervioso | | | |
|-----------------------------------------------------|----|----|---|
| Cefalea | 20 | 0 | 0 |
| Disgeusia | 12 | 0 | 0 |
| Mareo | 11 | 0 | 0 |
| Trastornos de la Piel y el Tejido Subcutáneo | | | |
| Alopecia | 12 | 0 | 0 |
| Análisis | | | |
| Incremento de creatinina | 13 | <1 | 0 |
| Pérdida de peso | 14 | 0 | 0 |

^a Incluye astenia, fatiga.

^b Incluye neutropenia, descenso en el recuento de neutrófilos.

^c Incluye anemia, descenso del hematocrito, descenso de hemoglobina, descenso del recuento de eritrocitos.

^d Incluye descenso en el recuento de plaquetas, trombocitopenia.

^e Incluye leucopenia, descenso en el recuento de leucocitos.

Tabla 13: Alteraciones de Laboratorio en Pacientes que Recibieron Verzenio en MONARCH 1.

| | Verzenio N=132 | | |
|--------------------------------------|-------------------------------|----------------------|----------------------|
| | Todos los Grados % | Grado 3 % | Grado 4 % |
| Incremento de creatinina | 98 | <1 | 0 |
| Descenso de leucocitos | 91 | 28 | 0 |
| Descenso del recuento de neutrófilos | 88 | 22 | 5 |
| Anemia | 68 | 0 | 0 |
| Descenso del recuento de linfocitos | 42 | 13 | <1 |
| Descenso del recuento de plaquetas | 41 | 2 | 0 |
| Incremento de ALT | 31 | 3 | 0 |
| Incremento de AST | 30 | 4 | 0 |

Incremento de la creatinina

Se ha demostrado que abemaciclib incrementa la creatinina sérica debido a la inhibición de los transportadores de secreción tubular renal, sin afectar la función glomerular. 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 postcomercialización 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.

Interacciones:

Acta No. 24 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Efectos de otros medicamentos sobre Verzenio

Inhibidores del CYP3A

Los inhibidores potentes y moderados del CYP3A4 incrementaron la exposición de abemaciclib más sus metabolitos activos en un grado clínicamente significativo lo que podría llevar a un incremento de la toxicidad.

Ketoconazol

Evite el uso concomitante de ketoconazol. Se prevé que ketoconazol incremente hasta 16 veces el AUC de abemaciclib.

Otros Inhibidores Potentes del CYP3A

En pacientes con dosis iniciales recomendadas de 200 mg o 150 mg dos veces al día, reducir la dosis de Verzenio a 100 mg dos veces al día con el uso concomitante de inhibidores potentes del CYP3A distintos del ketoconazol. En los pacientes que reduzcan la dosis a 100 mg dos veces al día a causa de eventos adversos, reducir todavía más la dosis de Verzenio a 50 mg dos veces al día con el uso concomitante de inhibidores potentes del CYP3A. En caso de que un paciente que tome Verzenio discontinúe un inhibidor potente del CYP3A, incrementar la dosis de Verzenio (después de 3-5 vidas medias del inhibidor) a la dosis que se estaba administrando antes de comenzar con el inhibidor. Los pacientes deberán de evitar los productos de pomelo (toronja).

Inhibidores Moderados del CYP3A

Con el uso concomitante de inhibidores moderados del CYP3A, monitoree las reacciones adversas y considere reducir la dosis de Verzenio en decrementos de 50 mg como se demuestra en la Tabla 4, si es necesario.

Inductores Potentes y Moderados del CYP3A

La administración concomitante de inductores potentes o moderados del CYP3A disminuyó las concentraciones plasmáticas de abemaciclib más sus metabolitos activos y puede conducir a una actividad reducida. Evite el uso concomitante de inductores potentes o moderados del CYP3A y considerar agentes alternativos.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Dosis y Esquemas Recomendados

Cuando se utilice en combinación con fulvestrant o con un inhibidor de aromatasa, la dosis recomendada de Verzenio es 150 mg por vía oral dos veces al día.

- Cuando se administre con Verzenio, la dosis recomendada de fulvestrant es de 500 mg administrada los Días 1, 15 y 29; y una vez al mes de ahí en adelante. Consulte la Información para el Médico (para prescribir) de fulvestrant. Las mujeres pre/perimenopáusicas tratadas con la combinación de Verzenio más fulvestrant deberán ser tratadas con un agonista de la hormona liberadora de gonadotropina de acuerdo con las normas vigentes en la práctica clínica.

Continuar el tratamiento hasta observar progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Verzenio puede tomarse con o sin alimentos.

Indicar a los pacientes que tomen la dosis de Verzenio aproximadamente a la misma hora todos los días.

Acta No. 24 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En caso de que el paciente vomite u omita una toma de Verzenio, indicarle al paciente que tome la siguiente dosis a la hora programada. Indicar a los pacientes que traguen los comprimidos recubiertos de Verzenio enteros y que no mastiquen, trituren o partan los comprimidos recubiertos antes de tragarlos. Indicar a los pacientes que no ingieran los comprimidos recubiertos de Verzenio que estén rotos, agrietados o que de alguna manera no se encuentren intactos.

Modificación de la Dosis

Modificaciones de la dosis por Eventos Adversos

Las Tablas 2 a 7 proporcionan las recomendaciones de modificaciones de dosis de Verzenio por reacciones adversas. Suspender la administración de Verzenio en los pacientes incapaces de tolerar 50 mg dos veces al día.

Tabla 2: Modificación de la Dosis de Verzenio por Reacciones Adversas

| Nivel de Dosis | Dosis de Verzenio en Combinación con Fulvestrant |
|-------------------------------|--------------------------------------------------|
| Dosis inicial recomendada | 150 mg dos veces al día |
| Primera reducción de la dosis | 100 mg dos veces al día |
| Segunda reducción de la dosis | 50 mg dos veces al día |
| Tercera reducción de la dosis | No aplica |

Tabla 3: Modificación y Manejo de la Dosis de Verzenio - Toxicidades Hematológicas^a

| Vigilar los recuentos sanguíneos 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. | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Grado CTCAE | Modificaciones de la Dosis de Verzenio |
| Grado 1 o 2 | No se requiere modificación de la dosis. |
| Grado 3 | Suspender la administración hasta que la toxicidad se resuelva a Grado ≤ 2 . No se requiere reducción de dosis. |
| Grado 3 recurrente, o grado 4 | Suspender la administración hasta que la toxicidad se resuelva a Grado ≤ 2 . Reanudar a la <i>siguiente dosis más baja</i> . |

Abreviaturas: CTCAE=Criterios frecuentes de terminología para eventos adversos.

^a En caso de requerir factores de crecimiento de células sanguíneas, suspender la administración de Verzenio durante al menos 48 horas después de la última administración del factor de crecimiento de células sanguíneas y hasta que la toxicidad se resuelva a Grado ≤ 2 . Reanudar a la *siguiente dosis más baja*, a menos que ya se haya hecho por la toxicidad que dio lugar al uso del factor de crecimiento. Use el factor de crecimiento de acuerdo con las guías terapéuticas vigentes.

Tabla 4: Modificación y Manejo de la Dosis de Verzenio - Diarrea

| Al primer signo de evacuaciones sueltas, comenzar el tratamiento con agentes antidiarreicos y aumentar la ingesta de líquidos orales. | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Grado CTCAE | Modificaciones de la Dosis de Verzenio |
| Grado 1 | No se requiere modificación de la dosis. |
| Grado 2 | Si la toxicidad no se resuelve al cabo de 24 horas a Grado ≤ 1 , suspender la administración hasta la resolución. No se requiere reducción de dosis. |
| Grado 2 que persiste o recurre después de reanudar a la misma dosis a pesar de aplicar las máximas medidas de apoyo | Suspender la administración hasta que la toxicidad se resuelva a \leq Grado 1. Reanudar a la <i>siguiente dosis más baja</i> . |

Acta No. 24 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



| | |
|----------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Grado 3 o 4 o requiere hospitalización | Suspender la administración hasta que la toxicidad se resuelva a Grado ≤ 1 . Reanudar a la <i>siguiente dosis más baja</i> . |
|----------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Tabla 5: Modificación y Manejo de la Dosis de Verzenio - Hepatotoxicidad

| Vigilar ALT, AST y bilirrubina sérica antes de iniciar la terapia con Verzenio, cada dos semanas durante los primeros dos meses, mensualmente durante los dos meses siguientes, y cuando esté clínicamente indicado. | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Grado CTCAE para ALT y AST | Modificaciones de la Dosis de Verzenio |
| Grado 1 ($>LSN-3,0 \times LSN$) Grado 2 ($>3,0-5,0 \times LSN$), SIN incremento en bilirrubina total arriba de $2 \times LSN$ | No se requiere modificación de la dosis. |
| Grado 2 Persistente o Recurrente, o Grado 3 ($>5,0-20,0 \times LSN$), SIN incremento en bilirrubina total arriba de $2 \times LSN$ | Suspender la administración hasta que la toxicidad se resuelva a basal o Grado 1. Reanudar a la <i>siguiente dosis más baja</i> . |
| Elevación en AST y/o ALT $>3 \times LSN$ CON bilirrubina total $>2 \times LSN$, en ausencia de colestasis | Discontinuar Verzenio. |
| Grado 4 ($>20,0 \times LSN$) | Discontinuar Verzenio. |

Abreviaturas: ALT = aminotransferasa de alanina, AST = aminotransferasa de aspartato, LSN = límite superior normal.

Tabla 6. Modificación y Manejo de la Dosis de VERZENIO para Enfermedad Pulmonar Intersticial/Neumonitis

| Grado CTCAE | Modificación de la Dosis de VERZENIO |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Grado 1 o 2 | No se requiere modificación de la dosis. |
| Toxicidad Grado 2 persistente o recurrente la cual no se resuelve o disminuye a Grado 1 o basal con las máximas medidas de apoyo dentro de 7 días | Suspender la administración hasta que la toxicidad se resuelva a basal o a Grado ≤ 1 . Reanudar a la <i>siguiente dosis más baja</i> . |
| Grado 3 o 4 | Descontinuar VERZENIO. |

Tabla 7: Modificación y Manejo de la dosis de Verzenio de Otras Toxicidades^a

| Grado CTCAE | Modificación de la Dosis de Verzenio |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Grado 1 o 2 | No se requiere modificación de la dosis.. |
| Toxicidad Grado 2 persistente a recurrente la cual no se resuelve o disminuye a Grado 1 o basal con las máximas medidas de apoyo dentro de 7 días | Suspender la administración hasta que la toxicidad se resuelva a basal o a Grado ≤ 1 . Reanudar a la <i>siguiente dosis más baja</i> . |
| Grado 3 o 4 | Suspender la administración hasta que la toxicidad se resuelva a basal o Grado ≤ 1 . Reanudar a la <i>siguiente dosis más baja</i> . |

^a Excluyendo diarrea, toxicidad hematológica y hepatotoxicidad.

Consultar la Información para Prescribir para las modificaciones de la dosis y otra información relevante sobre seguridad cuando se administre concomitantemente el inhibidor de aromatasa o fulvestrant.

Modificación de la Dosis para Uso con Inhibidores Potentes y Moderados del CYP3A
Evite el uso concomitante con el ketoconazol, un potente inhibidor del CYP3A.

Con el uso concomitante de inhibidores potentes del CYP3A distintos del ketoconazol, en pacientes con dosis iniciales recomendadas de 200 mg dos veces al día o 150 mg dos veces al día, reducir la dosis de Verzenio a 100 mg dos veces al día. En pacientes que hayan tenido una reducción de la dosis a 100 mg dos veces al día a causa de eventos adversos, reducir todavía más la dosis de Verzenio a 50 mg dos veces al día. Si un paciente que está recibiendo Verzenio suspende un inhibidor potente del CYP3A, incrementar la dosis de Verzenio (después de 3-5 vidas medias del inhibidor) a la dosis que se utilizaba antes de haber iniciado la administración del inhibidor potente (ver secciones *Interacciones*).

Acta No. 24 de 2020 SEMNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Con el uso concomitante de inhibidores moderados de CYP3A, monitoree las reacciones adversas y considere reducir la dosis de Verzenio en decrementos de 50 mg como se demuestra en la Tabla 4, si es necesario.

Modificación de la Dosis en Pacientes con Insuficiencia Hepática Grave

En el caso de pacientes con insuficiencia hepática grave (Child Pugh-C), reducir la frecuencia de administración de Verzenio a una vez al día.

Consulte los requisitos para la modificación de la dosis por insuficiencia hepática grave en la Información para el Médico del inhibidor de aromatasa o de fulvestrant cuando se coadministre.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto Versión CDS04DIC2019 PTC v8.0 (02Apr2020) allegado mediante radicado No. 20201154919
- Información para prescribir Versión CDS04DIC2019 PTC v8.0 (02Apr2020) allegado mediante radicado No. 20201154919

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la evaluación farmacológica para el producto de la referencia, únicamente con la siguiente información:

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 150 mg de Abemaciclib.

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

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.

Contraindicaciones:

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

Precauciones y advertencias:

Diarrea:

Ocurrió diarrea en 81% de los pacientes que recibieron Verzenio más un inhibidor de aromatasa en MONARCH 3, en 86% de los pacientes que recibieron Verzenio más fulvestrant en MONARCH 2, y en 90% de los pacientes que recibieron Verzenio solo en MONARCH 1.

Ocurrió diarrea Grado 3 en 9% de los pacientes que recibieron Verzenio más un inhibidor de aromatasa en MONARCH 3, en 13% de los pacientes que recibieron

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Verzenio más fulvestrant en MONARCH 2, y en 20% de los pacientes que recibieron Verzenio solo en MONARCH 1. Se han asociado episodios de diarrea con deshidratación e infección.

La incidencia de diarrea fue mayor durante el primer mes de administración de Verzenio. En MONARCH 3, la mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición del primer evento de diarrea fue de 8 días, y la mediana de la duración de la diarrea para los Grados 2 y 3 fue de 11 y 8 días, respectivamente. En MONARCH 2, la mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición del primer evento de diarrea fue de 6 días, y la mediana de la duración de la diarrea para los Grados 2 y 3 fue de 9 y 6 días, respectivamente. En MONARCH 3, 19% de los pacientes con diarrea tuvieron que omitir una toma y 13% requirieron de reducción de la dosis. En MONARCH 2, 22% de los pacientes con diarrea tuvieron que omitir una toma y 22% requirieron una reducción de la dosis. El tiempo transcurrido entre el inicio y la resolución de la diarrea fue similar en MONARCH 3, MONARCH 2, y MONARCH 1.

Se debe indicar a los pacientes que al primer signo de evacuaciones sueltas deberán iniciar terapia antidiarreica, como loperamida, incrementar los líquidos orales y notificar a su profesional médico a fin de recibir instrucciones adicionales y un seguimiento apropiado. En el caso de diarrea Grado 3 o 4, o diarrea que requiera de hospitalización, se debe suspender Verzenio hasta que la toxicidad se resuelva a Grado ≤ 1 , y entonces reanudar la administración de Verzenio a la siguiente dosis más baja.

Neutropenia:

Ocurrió neutropenia en 41% de los pacientes que recibieron Verzenio más un inhibidor de aromatasa en MONARCH 3, en 46% de los pacientes que recibieron Verzenio más fulvestrant en MONARCH 2, y en 37% de los pacientes que recibieron Verzenio solo en MONARCH 1. Ocurrió un descenso Grado ≥ 3 en el recuento de neutrófilos (con base en los hallazgos de laboratorio) en 22% de los pacientes que recibieron Verzenio más un inhibidor de aromatasa en MONARCH 3, en 32% de los pacientes que recibieron Verzenio más fulvestrant en MONARCH 2, y en 27% de los pacientes que recibieron Verzenio en MONARCH 1. En MONARCH 3, la mediana del tiempo transcurrido hasta el primer episodio de neutropenia Grado ≥ 3 fue de 33 días, y en MONARCH 2 y MONARCH 1 fue de 29 días. La mediana de duración de la neutropenia grado ≥ 3 en MONARCH 3 fue de 11 días, y de 15 días en MONARCH 2 y MONARCH 1 (ver sección *Reacciones Adversas*).

Vigile los recuentos sanguíneos completos antes del comienzo de la terapia con Verzenio, cada dos semanas durante los primeros dos meses, mensualmente durante los siguientes dos meses, y cuando estén clínicamente indicadas. Se recomienda interrumpir la administración, reducir la dosis o demorar el inicio de los ciclos de tratamiento en los pacientes que desarrollan neutropenia Grado 3 o 4.

Se ha reportado neutropenia febril en $<1\%$ de los pacientes expuestos a Verzenio en los estudios MONARCH. Se observaron dos muertes debido a sepsis neutropénica en MONARCH 2. Se debe informar a los pacientes que reporten de inmediato cualquier episodio de fiebre a su médico.

Enfermedad Pulmonar Intersticial (ILD, por sus siglas en inglés) /Neumonitis:

Se puede presentar ILD/neumonitis grave, potencialmente mortal o fatal en los pacientes tratados con VERZENIO y otros inhibidores de la CDK4/6. En los ensayos clínicos (MONARCH 1, MONARCH 2 y MONARCH 3), el 3,3% de los pacientes tratados con VERZENIO tenían ILD/neumonitis de cualquier Grado, 0,6% tenían de Grado 3 o 4, y el 0,4% tuvieron resultados fatales. Se han observado casos adicionales de ILD/neumonitis durante el periodo de post-comercialización, en los que se notificaron fatalidades.

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Supervise a los pacientes para los síntomas pulmonares indicativos de ILD/neumonitis. Los síntomas pueden incluir hipoxia, tos, disnea o infiltrados intersticiales en los exámenes radiológicos. Se deben excluir las causas infecciosas, neoplásicas y de otro tipo para estos síntomas por medio de investigaciones apropiadas.

Se recomienda suspender o reducir la dosis en los pacientes que desarrollen ILD/neumonitis persistente o recurrente de Grado 2. Discontinuar de forma permanente el tratamiento con VERZENIO en todos los pacientes con Grado 3 o 4 de ILD o neumonitis.

Hepatotoxicidad:

En MONARCH 3 se reportaron incrementos de Grado ≥ 3 en ALT (6% versus 2%) y AST (3% versus 1%) en los brazos de Verzenio y de placebo, respectivamente. En MONARCH 2 se reportaron incrementos de Grado ≥ 3 en ALT (4% versus 2%) y AST (2% versus 3%) en los brazos de Verzenio y de placebo, respectivamente.

En MONARCH 3, en el caso de los pacientes que recibieron Verzenio más un inhibidor de aromatasa con incremento de Grado ≥ 3 en ALT, la mediana del tiempo transcurrido para su inicio fue de 61 días, y la mediana del tiempo transcurrido hasta su resolución a un Grado < 3 fue de 14 días. En MONARCH 2, en el caso de los pacientes que recibieron Verzenio más fulvestrant con incremento de Grado ≥ 3 en ALT, la mediana del tiempo transcurrido para su inicio fue de 57 días, y la mediana del tiempo transcurrido hasta su resolución a un Grado < 3 fue de 14 días. En MONARCH 3, en el caso de los pacientes que recibieron Verzenio más un inhibidor de aromatasa con incremento de Grado ≥ 3 en AST, la mediana del tiempo transcurrido para su inicio fue de 71 días, y la mediana del tiempo transcurrido hasta su resolución fue de 15 días. En MONARCH 2, en el caso de los pacientes que recibieron Verzenio más fulvestrant con incremento de Grado ≥ 3 en AST, la mediana del tiempo transcurrido para su inicio fue de 185 días, y la mediana del tiempo transcurrido hasta su resolución fue de en 13 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:

En MONARCH 3 se reportaron eventos tromboembólicos venosos en el 5% de los pacientes tratados con Verzenio más un inhibidor de aromatasa, en comparación con el 0,6% de los pacientes tratados con un inhibidor de aromatasa más placebo. En MONARCH 2 se reportaron eventos tromboembólicos venosos en el 5% de los pacientes tratados con Verzenio más fulvestrant, en comparación con el 0,9% de los pacientes tratados con fulvestrant más placebo. Los eventos tromboembólicos venosos incluyeron trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, trombosis venosa pélvica, trombosis del seno venoso cerebral, trombosis de la vena subclavia y axilar y trombosis de la vena cava inferior. En todo el programa de desarrollo clínico se han reportado muertes a causa de tromboembolia venosa.

Vigile a los pacientes para detectar signos y síntomas de trombosis venosa y embolia pulmonar y tratar según resulte médicamente apropiado.

Toxicidad Embrio-Fetal:

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Con base en los hallazgos de los estudios en animales y el mecanismo de acción, Verzenio puede ocasionar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. En los estudios de reproducción en animales, la administración de abemaciclib a ratas en gestación durante el periodo de organogénesis ocasionó teratogenicidad y disminución del peso fetal a exposiciones maternas que fueron similares a la exposición clínica en humanos con base en el área bajo la curva (AUC) a la dosis máxima recomendada en humanos.

Informar a las mujeres embarazadas del potencial riesgo para un feto. Informar a las mujeres con potencial reproductivo que utilicen anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con Verzenio y durante al menos tres semanas después de la última toma.

Infecciones/ infestaciones:

Se notificó una mayor proporción de infecciones en los pacientes que estaban recibiendo abemaciclib con hormonoterapia que en los pacientes tratados con placebo con hormonoterapia. Se notificó infección pulmonar en pacientes que estaban recibiendo abemaciclib sin neutropenia concomitante. Se produjeron casos mortales en <1% de los pacientes.

Se debe monitorizar estrechamente la presencia de signos y síntomas de infección en los pacientes, así como administrarles un tratamiento médico apropiado.

Uso en Poblaciones Específicas:

Embarazo:

Resumen de Riesgos:

Con base en los hallazgos en animales y en su mecanismo de acción, Verzenio puede ocasionar daño fetal si se administra a una mujer embarazada.

No existen datos disponibles en humanos sobre el riesgo asociado con el fármaco. Informar a las mujeres embarazadas sobre el potencial riesgo para el feto. En los estudios de reproducción en animales, la administración de abemaciclib durante la organogénesis fue teratogénica y ocasionó disminución del peso fetal a exposiciones maternas similares a la exposición clínica en humanos con base en el AUC a la dosis máxima recomendada en humanos. Informar a las mujeres embarazadas del potencial riesgo para un feto.

Se desconoce el riesgo de fondo de alteraciones congénitas y aborto espontáneo para la población indicada. Sin embargo, el riesgo de fondo en la población general de los EUA de alteraciones congénitas se ubica entre el 2 y 4% y el de aborto espontáneo es de 15 a 20% en los embarazos clínicamente identificados.

Datos en Animales:

En un estudio de desarrollo embrio-fetal, ratas en gestación recibieron tomas orales de abemaciclib hasta de 15 mg/kg/día durante el periodo de organogénesis. Las dosis ≥ 4 mg/kg/día ocasionaron 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:

Acta No. 24 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No existen datos sobre la presencia de abemaciclib en la leche humana, sobre sus efectos sobre el niño amamantado ni sobre la producción de leche. Debido al potencial de eventos adversos graves por Verzenio en lactantes amamantados, se debe aconsejar a las mujeres en periodo de lactancia que no amamenten durante el tratamiento con Verzenio y durante al menos tres semanas después de la última toma.

Mujeres y Hombres con Potencial Reproductivo:

Pruebas de Embarazo:

Con base en los estudios en animales, Verzenio puede ocasionar daño fetal si se administra a mujeres embarazadas. Se recomienda hacer pruebas de embarazo en las mujeres con potencial reproductivo antes de dar comienzo al tratamiento con Verzenio.

Anticoncepción:

Mujeres:

Verzenio puede ocasionar daño fetal si se administra a mujeres embarazadas. Aconsejar a las mujeres con potencial reproductivo que utilicen anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con Verzenio y durante al menos tres semanas después de la última dosis.

Infertilidad:

Hombres:

Con base en los hallazgos en animales, Verzenio puede afectar la fertilidad en los hombres con potencial reproductivo.

Uso pediátrico:

No se ha establecido la seguridad y efectividad de Verzenio en pacientes pediátricos.

Uso geriátrico:

De los 900 pacientes que recibieron Verzenio en MONARCH 1, MONARCH 2 y MONARCH 3, 38% eran mayores de 65 años de edad y 10% eran mayores de 75 años de edad. Los eventos adversos más frecuentes ($\geq 5\%$) Grado 3 o 4 en los pacientes ≥ 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. En general no se observaron diferencias en la seguridad o efectividad de Verzenio entre estos pacientes y los pacientes de menor edad.

Insuficiencia renal:

No se requiere ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (CLcr ≥ 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).

Acta No. 24 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Lactosa:

Verzenio contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Crisis Visceral:

No existen datos sobre la eficacia y seguridad de abemaciclib en pacientes con crisis visceral.

Reacciones adversas:

Las siguientes reacciones adversas se comentan con mayor detalle en otras secciones de la información sobre el producto:

- Diarrea.
- Neutropenia.
- 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.

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 $\geq 5\%$ de las pacientes fueron diarrea y neutropenia. Ocurrieron reducciones de la dosis de Verzenio a causa de diarrea de cualquier grado en el 13% de las pacientes que recibieron Verzenio más un inhibidor de aromatasa en comparación con el 2% de las pacientes que recibieron placebo más un inhibidor de aromatasa. Ocurrieron reducciones de la dosis de Verzenio a causa de neutropenia de cualquier grado en el 11% de las pacientes que recibieron Verzenio más un inhibidor de aromatasa en comparación con el 0,6% de los pacientes que recibieron placebo más un inhibidor de aromatasa.

Se reportó la discontinuación permanente del tratamiento a causa de un evento adverso en el 13% de las pacientes que recibieron Verzenio más un inhibidor de aromatasa y en el 3% de las pacientes que recibieron placebo más un inhibidor de aromatasa. Las reacciones adversas que ocasionaron la discontinuación permanente en las pacientes que recibieron Verzenio más un inhibidor de aromatasa fueron diarrea (2%), incremento de ALT (2%), infección (1%), eventos tromboembólicos venosos (1%), neutropenia (0,9%), insuficiencia renal (0,9%), incremento de AST

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



(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 ($\geq 20\%$) en el brazo de Verzenio y $\geq 2\%$ más que en el brazo de placebo fueron diarrea, neutropenia, fatiga, infecciones, náusea, dolor abdominal, anemia, vómito, alopecia, pérdida del apetito y leucopenia (Tabla 9). Las reacciones adversas Grado 3 o 4 reportadas con más frecuencia ($\geq 5\%$) 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.

Tabla 8: Reacciones Adversas $\geq 10\%$ de los Pacientes que Recibieron Verzenio más Anastrozol o Letrozol y $\geq 2\%$ Más Altos que con Placebo más Anastrozol o Letrozol en MONARCH 3

| | Verzenio más Anastrozol o Letrozol N=327 | | | Placebo más Anastrozol o Letrozol N=161 | | |
|-------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|-----------|-----------|--------------------------------------------|-----------|-----------|
| | Todos los Grados % | Grado 3 % | Grado 4 % | Todos los Grados % | Grado 3 % | Grado 4 % |
| Trastornos Gastrointestinales | | | | | | |
| Diarrea | 81 | 9 | 0 | 30 | 1 | 0 |
| Náusea | 39 | <1 | 0 | 20 | 1 | 0 |
| Dolor abdominal | 29 | 1 | 0 | 12 | 1 | 0 |
| Vómito | 28 | 1 | 0 | 12 | 2 | 0 |
| Constipación | 16 | <1 | 0 | 12 | 0 | 0 |
| Infecciones e Infestaciones | | | | | | |
| Infecciones ^a | 39 | 4 | <1 | 29 | 2 | <1 |
| Trastornos de la Sangre y el Sistema Linfático | | | | | | |
| Neutropenia | 41 | 20 | 2 | 2 | <1 | <1 |
| Anemia | 28 | 6 | 0 | 5 | 1 | 0 |
| Leucopenia | 21 | 7 | <1 | 2 | 0 | <1 |
| Trombocitopenia | 10 | 2 | <1 | 2 | <1 | 0 |
| Trastornos Generales y Condiciones en el Sitio de Administración | | | | | | |
| Fatiga | 40 | 2 | 0 | 32 | 0 | 0 |
| Enfermedad tipo influenza | 10 | 0 | 0 | 8 | 0 | 0 |
| Trastornos de la Piel y el Tejido Subcutáneo | | | | | | |
| Alopecia | 27 | 0 | 0 | 11 | 0 | 0 |
| Exantema | 14 | <1 | 0 | 5 | 0 | 0 |
| Prurito | 13 | 0 | 0 | 9 | 0 | 0 |

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



| Trastornos del Metabolismo y la Nutrición | | | | | | |
|------------------------------------------------------|----|----|----|---|----|---|
| Disminución del apetito | 24 | 1 | 0 | 9 | <1 | 0 |
| Análisis | | | | | | |
| Incremento de creatinina en sangre | 19 | 2 | 0 | 4 | 0 | 0 |
| Incremento de aminotrasferasa de alanina | 16 | 6 | <1 | 7 | 2 | 0 |
| Incremento en aminotrasferasa de aspartato | 15 | 3 | 0 | 7 | 1 | 0 |
| Disminución en el peso | 10 | <1 | 0 | 3 | <1 | 0 |
| Trastornos Respiratorios, Torácicos y del Mediastino | | | | | | |
| Tos | 13 | 0 | 0 | 9 | 0 | 0 |
| Disnea | 12 | <1 | <1 | 6 | <1 | 0 |
| Trastornos del Sistema Nervioso | | | | | | |
| Mareo | 11 | <1 | 0 | 9 | 0 | 0 |

^a Incluye todos los términos preferidos reportados que forman parte de la clase de sistema de órganos de Infecciones e Infestaciones. Las infecciones (>1%) más frecuentes incluyeron infección de vías respiratorias altas, infección pulmonar y faringitis.

Otras reacciones adversas adicionales en MONARCH 3 incluyen eventos tromboembólicos venosos (trombosis venosa profunda, embolia pulmonar y trombosis venosa pélvica), los cuales se reportaron en el 5% de los pacientes tratados con Verzenio más anastrozol o letrozol en comparación con el 0,6% de los pacientes tratados con anastrozol o letrozol más placebo.

Tabla 09: Alteraciones de Laboratorio $\geq 10\%$ en los Pacientes que Recibieron Verzenio más Anastrozol o Letrozol y $\geq 2\%$ Más Altas que con Placebo más Anastrozol o Letrozol en MONARCH 3

| Alteración de Laboratorio | Verzenio más Anastrozol o Letrozol N=327 | | | Placebo más Anastrozol o Letrozol N=161 | | |
|------------------------------------------|---------------------------------------------|-----------|-----------|--------------------------------------------|-----------|-----------|
| | Todos los Grados % | Grado 3 % | Grado 4 % | Todos los Grados % | Grado 3 % | Grado 4 % |
| 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 aminotrasferasa de alanina | 48 | 6 | <1 | 25 | 2 | 0 |



| | | | | | | |
|---------------------------------------------|----|---|---|----|----|---|
| Incremento de aminotransferasa de aspartato | 37 | 4 | 0 | 23 | <1 | 0 |
|---------------------------------------------|----|---|---|----|----|---|

Incremento de la Creatinina:

Se ha demostrado que abemaciclib incrementa la creatinina sérica debido a la inhibición de los transportadores de secreción tubular renal, sin afectar la función glomerular]. 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 la dosis en $\geq 5\%$ 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 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 ($\geq 20\%$) en el brazo de Verzenio fueron diarrea, fatiga, neutropenia, náusea, infecciones, dolor abdominal,

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



anemia, leucopenia, pérdida del apetito, vómito y cefalea (Tabla 11). Las reacciones adversas Grado 3 o 4 reportadas más frecuentemente ($\geq 5\%$) fueron neutropenia, diarrea, leucopenia, anemia e infecciones.

Tabla 10: Reacciones adversas $\geq 10\%$ en los Pacientes que Recibieron Verzenio más Fulvestrant y $\geq 2\%$ Más Altos que con Placebo más Fulvestrant en MONARCH 2

| | Verzenio más Fulvestrant N=441 | | | Placebo más Fulvestrant N=223 | | |
|-------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|-----------|-----------|----------------------------------|-----------|-----------|
| | Todos los Grados % | Grado 3 % | Grado 4 % | Todos los Grados % | Grado 3 % | Grado 4 % |
| Trastornos Gastrointestinales | | | | | | |
| Diarrea | 86 | 13 | 0 | 25 | <1 | 0 |
| Náusea | 45 | 3 | 0 | 23 | 1 | 0 |
| Dolor abdominal ^a | 35 | 2 | 0 | 16 | 1 | 0 |
| Vómito | 26 | <1 | 0 | 10 | 2 | 0 |
| Estomatitis | 15 | <1 | 0 | 10 | 0 | 0 |
| Infecciones e Infestaciones | | | | | | |
| Infecciones ^b | 43 | 5 | <1 | 25 | 3 | <1 |
| Trastornos de la Sangre y el Sistema Linfático | | | | | | |
| Neutropenia ^c | 46 | 24 | 3 | 4 | 1 | <1 |
| Anemia ^d | 29 | 7 | <1 | 4 | 1 | 0 |
| Leucopenia ^e | 28 | 9 | <1 | 2 | 0 | 0 |
| Trombocitopenia ^f | 16 | 2 | 1 | 3 | 0 | <1 |
| Trastornos Generales y Condiciones en el Sitio de Administración | | | | | | |
| Fatiga ^g | 46 | 3 | 0 | 32 | <1 | 0 |
| Edema periférico | 12 | 0 | 0 | 7 | 0 | 0 |
| Pirexia | 11 | <1 | <1 | 6 | <1 | 0 |
| Trastornos del Metabolismo y la Nutrición | | | | | | |
| Pérdida del apetito | 27 | 1 | 0 | 12 | <1 | 0 |
| Trastornos Respiratorios, Torácicos y del Mediastino | | | | | | |
| Tos | 13 | 0 | 0 | 11 | 0 | 0 |
| Trastornos de la Piel y el Tejido Subcutáneo | | | | | | |
| Alopecia | 16 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 |
| Prurito | 13 | 0 | 0 | 6 | 0 | 0 |
| Exantema | 11 | 1 | 0 | 4 | 0 | 0 |
| Trastornos del Sistema Nervioso | | | | | | |
| Cefalea | 20 | 1 | 0 | 15 | <1 | 0 |
| Disgeusia | 18 | 0 | 0 | 3 | 0 | 0 |
| Mareo | 12 | 1 | 0 | 6 | 0 | 0 |
| Análisis | | | | | | |
| Incremento aminotransferasa de alanina | 13 | 4 | <1 | 5 | 2 | 0 |
| Incremento aminotransferasa de aspartato | 12 | 2 | 0 | 7 | 3 | 0 |
| Incremento creatinina | 12 | <1 | 0 | <1 | 0 | 0 |
| Pérdida de peso | 10 | <1 | 0 | 2 | <1 | 0 |

^a Incluye dolor abdominal, dolor abdominal superior, dolor abdominal inferior, malestar abdominal, sensibilidad abdominal.

^b Incluye infección de vías respiratorias altas, infección de vías urinarias, infección pulmonar, faringitis, conjuntivitis, sinusitis, infección vaginal, sepsis.

^c Incluye neutropenia, descenso en el recuento de neutrófilos.

^d Incluye anemia, descenso de hematocrito, descenso de hemoglobina, descenso del recuento de eritrocitos.



^e Incluye leucopenia, descenso del recuento de leucocitos.

^f Incluye descenso del recuento de plaquetas, trombocitopenia.

^g Incluye astenia, fatiga.

Otras reacciones adversas adicionales en MONARCH 2 incluyeron eventos tromboembólicos venosos (trombosis venosa profunda (TVP), embolia pulmonar, trombosis del seno venoso cerebral, trombosis de la vena subclavia, trombosis de la vena axilar y TVP de la vena cava inferior), los cuales se reportaron en el 5% de los pacientes tratados con Verzenio más fulvestrant en comparación con el 0,9% de los pacientes tratados con fulvestrant más placebo.

Tabla 11: Alteraciones de Laboratorio $\geq 10\%$ en los Pacientes que Recibieron Verzenio más Fulvestrant y $\geq 2\%$ Más Altas que con Placebo más Fulvestrant en MONARCH 2

| | Verzenio más Fulvestrant N=441 | | | Placebo más Fulvestrant N=223 | | |
|------------------------------------------------|-----------------------------------|-----------|-----------|----------------------------------|-----------|-----------|
| | Todos los grados % | Grado 3 % | Grado 4 % | Todos los grados % | Grado 3 % | Grado 4 % |
| Incremento de creatinina | 98 | 1 | 0 | 74 | 0 | 0 |
| Descenso en leucocitos | 90 | 23 | <1 | 33 | <1 | 0 |
| Descenso en el recuento de neutrófilos | 87 | 29 | 4 | 30 | 4 | <1 |
| Anemia | 84 | 3 | 0 | 33 | <1 | 0 |
| Descenso en el recuento de linfocitos | 63 | 12 | <1 | 32 | 2 | 0 |
| Descenso en el recuento de plaquetas | 53 | <1 | 1 | 15 | 0 | 0 |
| Incremento de la aminotransferasa de alanina | 41 | 4 | <1 | 32 | 1 | 0 |
| Incremento de la aminotransferasa de aspartato | 37 | 4 | 0 | 25 | 4 | <1 |

Incremento de la creatinina:

Se ha demostrado que abemaciclib incrementa la creatinina sérica debido a la inhibición de los transportadores de secreción tubular renal, sin afectar la función glomerular. En los estudios clínicos, los incrementos en la creatinina sérica (media de incremento, 0,2-0,3 mg/dL) ocurrieron dentro del primer ciclo de administración de Verzenio de 28 días, se mantuvieron elevados, aunque estables a lo largo del periodo de tratamiento, y fueron reversibles con la discontinuación del tratamiento. Podrían considerarse marcadores alternativos tales como BUN, cistatina C o GFR calculada, los cuales no se basan en la creatinina, con el fin de determinar si se deteriora la función renal.

MONARCH 1: Verzenio administrado como monoterapia en cáncer de mama metastásico

Pacientes con cáncer de mama HR+, HER2- que recibieron terapia endocrina previa y 1-2 regímenes de quimioterapia en el ámbito metastásico

Los datos sobre seguridad presentados a continuación se basan en el estudio MONARCH 1 de un solo brazo, abierto y multicéntrico en 132 mujeres con cáncer de



mama metastásico HR+, HER2- y susceptible de medirse. Las pacientes recibieron 200 mg de Verzenio por vía oral dos veces al día hasta el desarrollo de enfermedad progresiva o toxicidad no manejable. La mediana de duración del tratamiento fue de 4,5 meses.

Diez pacientes (8%) discontinuaron el tratamiento en estudio por reacciones adversas a causa de (1 paciente cada uno) de dolor abdominal, trombosis arterial, incremento de la aminotransferasa de aspartato (AST), incremento de la creatinina sérica, enfermedad renal crónica, diarrea, QT prolongado en el ECG, fatiga, fractura de cadera y linfopenia. 49% de los pacientes redujeron la dosis debido a una reacción adversa. Las reacciones adversas que con mayor frecuencia dieron lugar a reducciones de la dosis fueron diarrea (20%), neutropenia (11%) y fatiga (9%).

Las muertes debidas a reacciones adversas durante el tratamiento o durante el seguimiento de 30 días en 2% de los pacientes. La causa de muerte en dichos pacientes se debió a infección (2 pacientes) o neumonitis (1 paciente).

Las reacciones adversas más frecuentemente reportadas ($\geq 20\%$) fueron diarrea, fatiga, náusea, pérdida del apetito, dolor abdominal, neutropenia, vómito, infecciones, anemia, cefalea y trombocitopenia (Tabla 13). Se observó neutropenia grave (Grado 3 y 4) en pacientes que recibieron Verzenio.

Tabla 12: Reacciones Adversas ($\geq 10\%$ de los Pacientes) en MONARCH 1

| | Verzenio N=132 | | |
|-------------------------------------------------------------------------|-----------------------|--------------|--------------|
| | Todos los Grados % | Grado 3 % | Grado 4 % |
| Trastornos Gastrointestinales | | | |
| Diarrea | 90 | 20 | 0 |
| Nausea | 64 | 5 | 0 |
| Dolor abdominal | 39 | 2 | 0 |
| Vómito | 35 | 2 | 0 |
| Constipación | 17 | <1 | 0 |
| Boca seca | 14 | 0 | 0 |
| Estomatitis | 14 | 0 | 0 |
| Infecciones e Infestaciones | | | |
| Infecciones | 31 | 5 | 2 |
| Trastornos Generales y Condiciones en el Sitio de Administración | | | |
| Fatiga ^a | 65 | 13 | 0 |
| Pirexia | 11 | 0 | 0 |
| Trastornos de la Sangre y el Sistema Linfático | | | |
| Neutropenia ^b | 37 | 19 | 5 |
| Anemia ^c | 25 | 5 | 0 |
| Trombocitopenia ^d | 20 | 4 | 0 |
| Leucopenia ^e | 17 | 5 | <1 |
| Trastornos del Metabolismo y la Nutrición | | | |
| Disminución del apetito | 45 | 3 | 0 |
| Deshidratación | 10 | 2 | 0 |
| Trastornos Respiratorios, Torácicos y del Mediastino | | | |
| Tos | 19 | 0 | 0 |
| Trastornos Musculoesqueleticos y del Tejido Conectivo | | | |
| Artralgia | 15 | 0 | 0 |
| Trastornos del Sistema Nervioso | | | |
| Cefalea | 20 | 0 | 0 |
| Disgeusia | 12 | 0 | 0 |
| Mareo | 11 | 0 | 0 |
| Trastornos de la Piel y el Tejido Subcutáneo | | | |
| Alopecia | 12 | 0 | 0 |

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



| Análisis | | | |
|--------------------------|----|----|---|
| Incremento de creatinina | 13 | <1 | 0 |
| Pérdida de peso | 14 | 0 | 0 |

^a Incluye astenia, fatiga.

^b Incluye neutropenia, descenso en el recuento de neutrófilos.

^c Incluye anemia, descenso del hematocrito, descenso de hemoglobina, descenso del recuento de eritrocitos.

^d Incluye descenso en el recuento de plaquetas, trombocitopenia.

^e Incluye leucopenia, descenso en el recuento de leucocitos.

Tabla 13: Alteraciones de Laboratorio en Pacientes que Recibieron Verzenio en MONARCH 1.

| | Verzenio N=132 | | |
|--------------------------------------|-----------------------|--------------|--------------|
| | Todos los Grados % | Grado 3 % | Grado 4 % |
| Incremento de creatinina | 98 | <1 | 0 |
| Descenso de leucocitos | 91 | 28 | 0 |
| Descenso del recuento de neutrófilos | 88 | 22 | 5 |
| Anemia | 68 | 0 | 0 |
| Descenso del recuento de linfocitos | 42 | 13 | <1 |
| Descenso del recuento de plaquetas | 41 | 2 | 0 |
| Incremento de ALT | 31 | 3 | 0 |
| Incremento de AST | 30 | 4 | 0 |

Incremento de la creatinina:

Se ha demostrado que abemaciclib incrementa la creatinina sérica debido a la inhibición de los transportadores de secreción tubular renal, sin afectar la función glomerular. 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 postcomercialización 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.

Interacciones:

Efectos de otros medicamentos sobre Verzenio:

Inhibidores del CYP3A:

Acta No. 24 de 2020 SEMNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los inhibidores potentes y moderados del CYP3A4 incrementaron la exposición de abemaciclib más sus metabolitos activos en un grado clínicamente significativo lo que podría llevar a un incremento de la toxicidad.

Ketoconazol:

Evite el uso concomitante de ketoconazol. Se prevé que ketoconazol incremente hasta 16 veces el AUC de abemaciclib.

Otros Inhibidores Potentes del CYP3A:

En pacientes con dosis iniciales recomendadas de 200 mg o 150 mg dos veces al día, reducir la dosis de Verzenio a 100 mg dos veces al día con el uso concomitante de inhibidores potentes del CYP3A distintos del ketoconazol. En los pacientes que reduzcan la dosis a 100 mg dos veces al día a causa de eventos adversos, reducir todavía más la dosis de Verzenio a 50 mg dos veces al día con el uso concomitante de inhibidores potentes del CYP3A. En caso de que un paciente que tome Verzenio discontinúe un inhibidor potente del CYP3A, incrementar la dosis de Verzenio (después de 3-5 vidas medias del inhibidor) a la dosis que se estaba administrando antes de comenzar con el inhibidor. Los pacientes deberán de evitar los productos de pomelo (toronja).

Inhibidores Moderados del CYP3A:

Con el uso concomitante de inhibidores moderados del CYP3A, monitoree las reacciones adversas y considere reducir la dosis de Verzenio en decrementos de 50 mg como se demuestra en la Tabla 4, si es necesario.

Inductores Potentes y Moderados del CYP3A:

La administración concomitante de inductores potentes o moderados del CYP3A disminuyó las concentraciones plasmáticas de abemaciclib más sus metabolitos activos y puede conducir a una actividad reducida. Evite el uso concomitante de inductores potentes o moderados del CYP3A y considerar agentes alternativos.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Dosis y Esquemas Recomendados:

Cuando se utilice en combinación con fulvestrant, la dosis recomendada de Verzenio es 150 mg por vía oral dos veces al día.

- Cuando se administre con Verzenio, la dosis recomendada de fulvestrant es de 500 mg administrada los Días 1, 15 y 29; y una vez al mes de ahí en adelante. Consulte la Información para el médico (para prescribir) de fulvestrant. Las mujeres pre/perimenopáusicas tratadas con la combinación de Verzenio más fulvestrant deberán ser tratadas con un agonista de la hormona liberadora de gonadotropina de acuerdo con las normas vigentes en la práctica clínica.

Continuar el tratamiento hasta observar progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Verzenio puede tomarse con o sin alimentos.

Indicar a los pacientes que tomen la dosis de Verzenio aproximadamente a la misma hora todos los días.

En caso de que el paciente vomite u omita una toma de Verzenio, indicarle al paciente que tome la siguiente dosis a la hora programada. Indicar a los pacientes que traguen los comprimidos recubiertos de Verzenio enteros y que no mastiquen, trituren o



partan los comprimidos recubiertos antes de tragarlos. Indicar a los pacientes que no ingieran los comprimidos recubiertos de Verzenio que estén rotos, agrietados o que de alguna manera no se encuentren intactos.

Modificación de la Dosis:

Modificaciones de la dosis por Eventos Adversos:

Las Tablas 2 a 7 proporcionan las recomendaciones de modificaciones de dosis de Verzenio por reacciones adversas. Suspender la administración de Verzenio en los pacientes incapaces de tolerar 50 mg dos veces al día.

Tabla 2: Modificación de la Dosis de Verzenio por Reacciones Adversas

| Nivel de Dosis | Dosis de Verzenio en Combinación con Fulvestrant |
|-------------------------------|--------------------------------------------------|
| Dosis inicial recomendada | 150 mg dos veces al día |
| Primera reducción de la dosis | 100 mg dos veces al día |
| Segunda reducción de la dosis | 50 mg dos veces al día |
| Tercera reducción de la dosis | No aplica |

Tabla 3: Modificación y Manejo de la Dosis de Verzenio - Toxicidades Hematológicas^a

| Vigilar los recuentos sanguíneos 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. | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Grado CTCAE | Modificaciones de la Dosis de Verzenio |
| Grado 1 o 2 | No se requiere modificación de la dosis. |
| Grado 3 | Suspender la administración hasta que la toxicidad se resuelva a Grado \leq 2. No se requiere reducción de dosis. |
| Grado 3 recurrente, o grado 4 | Suspender la administración hasta que la toxicidad se resuelva a Grado \leq 2. Reanudar a la <i>siguiente dosis más baja</i> . |

Abreviaturas: CTCAE=Criterios frecuentes de terminología para eventos adversos.

^a En caso de requerir factores de crecimiento de células sanguíneas, suspender la administración de Verzenio durante al menos 48 horas después de la última administración del factor de crecimiento de células sanguíneas y hasta que la toxicidad se resuelva a Grado \leq 2. Reanudar a la *siguiente dosis más baja*, a menos que ya se haya hecho por la toxicidad que dio lugar al uso del factor de crecimiento. Use el factor de crecimiento de acuerdo con las guías terapéuticas vigentes.

Tabla 4: Modificación y Manejo de la Dosis de Verzenio - Diarrea

| Al primer signo de evacuaciones sueltas, comenzar el tratamiento con agentes antidiarreicos y aumentar la ingesta de líquidos orales. | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Grado CTCAE | Modificaciones de la Dosis de Verzenio |
| Grado 1 | No se requiere modificación de la dosis. |
| Grado 2 | Si la toxicidad no se resuelve al cabo de 24 horas a Grado \leq 1, suspender la administración hasta la resolución. No se requiere reducción de dosis. |
| Grado 2 que persiste o recurre después de reanudar a la misma dosis a pesar de aplicar las máximas medidas de apoyo | Suspender la administración hasta que la toxicidad se resuelva a \leq Grado 1. Reanudar a la <i>siguiente dosis más baja</i> . |
| Grado 3 o 4 o requiere hospitalización | Suspender la administración hasta que la toxicidad se resuelva a Grado \leq 1. Reanudar a la <i>siguiente dosis más baja</i> . |

**Tabla 5: Modificación y Manejo de la Dosis de Verzenio - Hepatotoxicidad**

| Vigilar ALT, AST y bilirrubina sérica antes de iniciar la terapia con Verzenio, cada dos semanas durante los primeros dos meses, mensualmente durante los dos meses siguientes, y cuando esté clínicamente indicado. | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Grado CTCAE para ALT y AST | Modificaciones de la Dosis de Verzenio |
| Grado 1 (>LSN-3,0 x LSN) Grado 2 (>3,0-5,0 x LSN), SIN incremento en bilirrubina total arriba de 2 x LSN | No se requiere modificación de la dosis. |
| Grado 2 Persistente o Recurrente, o Grado 3 (>5,0-20,0 x LSN), SIN incremento en bilirrubina total arriba de 2 x LSN | Suspender la administración hasta que la toxicidad se resuelva a basal o Grado 1. Reanudar a la <i>siguiente dosis más baja</i> . |
| Elevación en AST y/o ALT > 3 x LSN CON bilirrubina total > 2 x LSN, en ausencia de colestasis | Discontinuar Verzenio. |
| Grado 4 (>20,0 x LSN) | Discontinuar Verzenio. |

Abreviaturas: ALT = aminotransferasa de alanina, AST = aminotransferasa de aspartato, LSN = límite superior normal.

Tabla 6. Modificación y Manejo de la Dosis de VERZENIO para Enfermedad Pulmonar Intersticial/Neumonitis

| Grado CTCAE | Modificación de la Dosis de VERZENIO |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Grado 1 o 2 | No se requiere modificación de la dosis. |
| Toxicidad Grado 2 persistente o recurrente la cual no se resuelve o disminuye a Grado 1 o basal con las máximas medidas de apoyo dentro de 7 días | Suspender la administración hasta que la toxicidad se resuelva a basal o a Grado ≤ 1 . Reanudar a la <i>siguiente dosis más baja</i> . |
| Grado 3 o 4 | Descontinuar VERZENIO. |

Tabla 7: Modificación y Manejo de la dosis de Verzenio de Otras Toxicidades^a

| Grado CTCAE | Modificación de la Dosis de Verzenio |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Grado 1 o 2 | No se requiere modificación de la dosis. |
| Toxicidad Grado 2 persistente a recurrente la cual no se resuelve o disminuye a Grado 1 o basal con las máximas medidas de apoyo dentro de 7 días | Suspender la administración hasta que la toxicidad se resuelva a basal o a Grado ≤ 1 . Reanudar a la <i>siguiente dosis más baja</i> . |
| Grado 3 o 4 | Suspender la administración hasta que la toxicidad se resuelva a basal o Grado ≤ 1 . Reanudar a la <i>siguiente dosis más baja</i> . |

^a Excluyendo diarrea, toxicidad hematológica y hepatotoxicidad.

Consultar la Información para Prescribir para las modificaciones de la dosis y otra información relevante sobre seguridad cuando se administre concomitantemente fulvestrant.

Modificación de la Dosis para Uso con Inhibidores Potentes y Moderados del CYP3A:

Evite el uso concomitante con el ketoconazol, un potente inhibidor del CYP3A.

Con el uso concomitante de inhibidores potentes del CYP3A distintos del ketoconazol, en pacientes con dosis iniciales recomendadas de 200 mg dos veces al día o 150 mg dos veces al día, reducir la dosis de Verzenio a 100 mg dos veces al día. En pacientes que hayan tenido una reducción de la dosis a 100 mg dos veces al día a causa de eventos adversos, reducir todavía más la dosis de Verzenio a 50 mg dos veces al día. Si un paciente que está recibiendo Verzenio suspende un inhibidor potente del CYP3A, incrementar la dosis de Verzenio (después de 3-5 vidas medias

Acta No. 24 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



del inhibidor) a la dosis que se utilizaba antes de haber iniciado la administración del inhibidor potente (ver sección *Interacciones*).

Con el uso concomitante de inhibidores moderados de CYP3A, monitoree las reacciones adversas y considere reducir la dosis de Verzenio en decrementos de 50 mg como se demuestra en la Tabla 2, si es necesario.

Modificación de la Dosis en Pacientes con Insuficiencia Hepática Grave:

En el caso de pacientes con insuficiencia hepática grave (Child Pugh-C), reducir la frecuencia de administración de Verzenio a una vez al día.

Consulte los requisitos para la modificación de la dosis por insuficiencia hepática grave en la Información para el médico de fulvestrant cuando se coadministre.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 6.0.0.0.N10

La Sala considera que el interesado debe ajustar el inserto versión CDS04DIC2019 PTC v8.0 (02Apr2020) y la información para prescribir versión CDS04DIC2019 PTC v8.0 (02Apr2020) en cuanto al texto de precauciones y advertencias aprobado en el presente concepto.

En cuanto al plan de gestión de riesgos (PGR), la Sala recomienda aprobar el PGR versión 5.0 con apéndice de Colombia versión 1.0 del producto VERZENIO. Se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

Adicionalmente, La Sala recomienda la protección de la información no divulgada para el producto de la referencia a la luz del Decreto 2085 de 2002, teniendo en cuenta que el principio activo Abemaciclib es una nueva entidad química y el interesado demostró ante la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos haber incurrido en un esfuerzo considerable en el desarrollo 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

3.1.1.8 VERZENIO 100mg

Expediente : 20188001
Radicado : 20201158400 / 20201183677
Fecha : 07/10/2020
Interesado : Eli Lilly Interamérica Inc.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 100 mg de Abemaciclib.

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

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.

Contraindicaciones:

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Precauciones y advertencias:

Diarrea

Ocurrió diarrea en 81% de los pacientes que recibieron Verzenio más un inhibidor de aromatasa en MONARCH 3, en 86% de los pacientes que recibieron Verzenio más fulvestrant en MONARCH 2, y en 90% de los pacientes que recibieron Verzenio solo en MONARCH 1.

Ocurrió diarrea Grado 3 en 9% de los pacientes que recibieron Verzenio más un inhibidor de aromatasa en MONARCH 3, en 13% de los pacientes que recibieron Verzenio más fulvestrant en MONARCH 2, y en 20% de los pacientes que recibieron Verzenio solo en MONARCH 1. Se han asociado episodios de diarrea con deshidratación e infección.

La incidencia de diarrea fue mayor durante el primer mes de administración de Verzenio. En MONARCH 3, la mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición del primer evento de diarrea fue de 8 días, y la mediana de la duración de la diarrea para los Grados 2 y 3 fue de 11 y 8 días, respectivamente. En MONARCH 2, la mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición del primer evento de diarrea fue de 6 días, y la mediana de la duración de la diarrea para los Grados 2 y 3 fue de 9 y 6 días, respectivamente. En MONARCH 3, 19% de los pacientes con diarrea tuvieron que omitir una toma y 13% requirieron de reducción de la dosis. En MONARCH 2, 22% de los pacientes con diarrea tuvieron que omitir una toma y 22% requirieron una reducción de la dosis. El tiempo transcurrido entre el inicio y la resolución de la diarrea fue similar en MONARCH 3, MONARCH 2, y MONARCH 1.

Se debe indicar a los pacientes que al primer signo de evacuaciones sueltas deberán iniciar terapia antidiarreica, como loperamida, incrementar los líquidos orales y notificar a su profesional médico a fin de recibir instrucciones adicionales y un seguimiento apropiado. En el caso de diarrea Grado 3 o 4, o diarrea que requiera de hospitalización, se debe suspender Verzenio hasta que la toxicidad se resuelva a Grado ≤ 1 , y entonces reanudar la administración de Verzenio a la siguiente dosis más baja.

Neutropenia

Ocurrió neutropenia en 41% de los pacientes que recibieron Verzenio más un inhibidor de aromatasa en MONARCH 3, en 46% de los pacientes que recibieron Verzenio más fulvestrant en MONARCH 2, y en 37% de los pacientes que recibieron Verzenio solo en MONARCH 1. Ocurrió un descenso Grado ≥ 3 en el recuento de neutrófilos (con base en los hallazgos de laboratorio) en 22% de los pacientes que recibieron Verzenio más un inhibidor de aromatasa en MONARCH 3, en 32% de los pacientes que recibieron Verzenio más fulvestrant en MONARCH 2, y en 27% de los pacientes que recibieron Verzenio en MONARCH 1. En MONARCH 3, la mediana del tiempo transcurrido hasta el primer episodio de neutropenia Grado ≥ 3 fue de 33 días, y en MONARCH 2 y MONARCH 1 fue de 29 días. La mediana de duración de la neutropenia grado ≥ 3 en MONARCH 3 fue de 11 días, y de 15 días en MONARCH 2 y MONARCH 1 (ver sección *Reacciones Adversas*).

Vigile los recuentos sanguíneos completos antes del comienzo de la terapia con Verzenio, cada dos semanas durante los primeros dos meses, mensualmente durante los siguientes dos meses, y cuando estén clínicamente indicadas. Se recomienda interrumpir la administración, reducir la dosis o demorar el inicio de los ciclos de tratamiento en los pacientes que desarrollan neutropenia Grado 3 o 4.

Se ha reportado neutropenia febril en $<1\%$ de los pacientes expuestos a Verzenio en los estudios MONARCH. Se observaron dos muertes debido a sepsis neutropénica en MONARCH 2. Se debe informar a los pacientes que reporten de inmediato cualquier episodio de fiebre a su médico.

Enfermedad Pulmonar Intersticial (ILD, por sus siglas en inglés) / Neumonitis

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se puede presentar ILD/neumonitis grave, potencialmente mortal o fatal en los pacientes tratados con VERZENIO y otros inhibidores de la CDK4/6. En los ensayos clínicos (MONARCH 1, MONARCH 2 y MONARCH 3), el 3,3% de los pacientes tratados con VERZENIO tenían ILD/neumonitis de cualquier Grado, 0,6% tenían de Grado 3 o 4, y el 0,4% tuvieron resultados fatales. Se han observado casos adicionales de ILD/neumonitis durante el periodo de post-comercialización, en los que se notificaron fatalidades.

Supervise a los pacientes para los síntomas pulmonares indicativos de ILD/neumonitis. Los síntomas pueden incluir hipoxia, tos, disnea o infiltrados intersticiales en los exámenes radiológicos. Se deben excluir las causas infecciosas, neoplásicas y de otro tipo para estos síntomas por medio de investigaciones apropiadas.

Se recomienda suspender o reducir la dosis en los pacientes que desarrollen ILD/neumonitis persistente o recurrente de Grado 2. Discontinuar de forma permanente el tratamiento con VERZENIO en todos los pacientes con Grado 3 o 4 de ILD o neumonitis.

Hepatotoxicidad

En MONARCH 3 se reportaron incrementos de Grado ≥ 3 en ALT (6% versus 2%) y AST (3% versus 1%) en los brazos de Verzenio y de placebo, respectivamente. En MONARCH 2 se reportaron incrementos de Grado ≥ 3 en ALT (4% versus 2%) y AST (2% versus 3%) en los brazos de Verzenio y de placebo, respectivamente.

En MONARCH 3, en el caso de los pacientes que recibieron Verzenio más un inhibidor de aromatasa con incremento de Grado ≥ 3 en ALT, la mediana del tiempo transcurrido para su inicio fue de 61 días, y la mediana del tiempo transcurrido hasta su resolución a un Grado < 3 fue de 14 días. En MONARCH 2, en el caso de los pacientes que recibieron Verzenio más fulvestrant con incremento de Grado ≥ 3 en ALT, la mediana del tiempo transcurrido para su inicio fue de 57 días, y la mediana del tiempo transcurrido hasta su resolución a un Grado < 3 fue de 14 días. En MONARCH 3, en el caso de los pacientes que recibieron Verzenio más un inhibidor de aromatasa con incremento de Grado ≥ 3 en AST, la mediana del tiempo transcurrido para su inicio fue de 71 días, y la mediana del tiempo transcurrido hasta su resolución fue de 15 días. En MONARCH 2, en el caso de los pacientes que recibieron Verzenio más fulvestrant con incremento de Grado ≥ 3 en AST, la mediana del tiempo transcurrido para su inicio fue de 185 días, y la mediana del tiempo transcurrido hasta su resolución fue de en 13 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

En MONARCH 3 se reportaron eventos tromboembólicos venosos en el 5% de los pacientes tratados con Verzenio más un inhibidor de aromatasa, en comparación con el 0,6% de los pacientes tratados con un inhibidor de aromatasa más placebo. En MONARCH 2 se reportaron eventos tromboembólicos venosos en el 5% de los pacientes tratados con Verzenio más fulvestrant, en comparación con el 0,9% de los pacientes tratados con fulvestrant más placebo. Los eventos tromboembólicos venosos incluyeron trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, trombosis venosa pélvica, trombosis del seno venoso cerebral, trombosis de la vena subclavia y axilar y trombosis de la vena cava inferior. En todo el programa de desarrollo clínico se han reportado muertes a causa de tromboembolia venosa.

Vigile a los pacientes para detectar signos y síntomas de trombosis venosa y embolia pulmonar y tratar según resulte médicamente apropiado.

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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. Informar a las mujeres embarazadas del potencial riesgo para un feto.

Se desconoce el riesgo de fondo de alteraciones congénitas y aborto espontáneo para la población indicada. Sin embargo, el riesgo de fondo en la población general de los EUA de alteraciones congénitas se ubica entre el 2 y 4% y el de aborto espontáneo es de 15 a 20% en los embarazos clínicamente identificados.

Datos en Animales

En un estudio de desarrollo embrio-fetal, ratas en gestación recibieron tomas orales de abemaciclib hasta de 15 mg/kg/día durante el periodo de organogénesis. Las dosis ≥ 4 mg/kg/día ocasionaron 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

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Con base en los estudios en animales, Verzenio puede ocasionar daño fetal si se administra a mujeres embarazadas. Se recomienda hacer pruebas de embarazo en las mujeres con potencial reproductivo antes de dar comienzo al tratamiento con Verzenio.

Anticoncepción

Mujeres

Verzenio puede ocasionar daño fetal si se administra a mujeres embarazadas. Aconsejar a las mujeres con potencial reproductivo que utilicen anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con Verzenio y durante al menos tres semanas después de la última dosis.

Infertilidad

Hombres

Con base en los hallazgos en animales, Verzenio puede afectar la fertilidad en los hombres con potencial reproductivo.

Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad y efectividad de Verzenio en pacientes pediátricos.

Uso geriátrico

De los 900 pacientes que recibieron Verzenio en MONARCH 1, MONARCH 2 y MONARCH 3, 38% eran mayores de 65 años de edad y 10% eran mayores de 75 años de edad. Los eventos adversos más frecuentes ($\geq 5\%$) Grado 3 o 4 en los pacientes ≥ 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. En general no se observaron diferencias en la seguridad o efectividad de Verzenio entre estos pacientes y los pacientes de menor edad.

Insuficiencia renal

No se requiere ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (CLcr ≥ 30 -89 mL/min, estimada mediante Cockcroft-Gault [C-G]). Se desconoce la farmacocinética de abemaciclib en pacientes con insuficiencia renal grave (CLcr < 30 mL/min, C-G), enfermedad renal en etapa terminal, o en pacientes en diálisis.

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (Child-Pugh A o B).

Reducir la frecuencia de administración cuando se administre Verzenio a pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C).

Lactosa

Verzenio contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Crisis Visceral

No existen datos sobre la eficacia y seguridad de abemaciclib en pacientes con crisis visceral.

Reacciones adversas:

Acta No. 24 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las siguientes reacciones adversas se comentan con mayor detalle en otras secciones de la información sobre el producto:

- Diarrea.
- Neutropenia.
- 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.

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 $\geq 5\%$ de las pacientes fueron diarrea y neutropenia. Ocurrieron reducciones de la dosis de Verzenio a causa de diarrea de cualquier grado en el 13% de las pacientes que recibieron Verzenio más un inhibidor de aromatasa en comparación con el 2% de las pacientes que recibieron placebo más un inhibidor de aromatasa. Ocurrieron reducciones de la dosis de Verzenio a causa de neutropenia de cualquier grado en el 11% de las pacientes que recibieron Verzenio más un inhibidor de aromatasa en comparación con el 0,6% de los pacientes que recibieron placebo más un inhibidor de aromatasa.

Se reportó la discontinuación permanente del tratamiento a causa de un evento adverso en el 13% de las pacientes que recibieron Verzenio más un inhibidor de aromatasa y en el 3% de las pacientes que recibieron placebo más un inhibidor de aromatasa. Las reacciones adversas que ocasionaron la discontinuación permanente en las pacientes que recibieron Verzenio más un inhibidor de aromatasa fueron diarrea (2%), incremento de ALT (2%), infección (1%), eventos tromboembólicos venosos (1%), neutropenia (0,9%), insuficiencia renal (0,9%), incremento de AST (0,6%), disnea (0,6%), fibrosis pulmonar (0,6%) y anemia, exantema, pérdida de peso y trombocitopenia (cada uno 0,3%).

Se reportaron muertes durante el tratamiento o durante el seguimiento de 30 días, independientemente de la causalidad, en 11 casos (3%) en los pacientes tratados con Verzenio más un inhibidor de aromatasa versus 3 casos (2%) en los pacientes tratados con placebo más un inhibidor de aromatasa. Las causas de muerte en los pacientes que recibieron Verzenio más un inhibidor de aromatasa incluyeron: 3 (0,9%) muertes de pacientes a causa de la enfermedad subyacente, 3 (0,9%) debido a infección pulmonar, 3 (0,9%) por evento de VTE, 1 (0,3%) a causa de neumonitis y 1 (0,3%) debido a infarto cerebral.

Las reacciones adversas más frecuentemente reportadas ($\geq 20\%$) en el brazo de Verzenio y $\geq 2\%$ más que en el brazo de placebo fueron diarrea, neutropenia, fatiga, infecciones, náusea, dolor abdominal, anemia, vómito, alopecia, pérdida del apetito y leucopenia (Tabla

Acta No. 24 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



9). Las reacciones adversas Grado 3 o 4 reportadas con más frecuencia ($\geq 5\%$) 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.

Tabla 8: Reacciones Adversas $\geq 10\%$ de los Pacientes que Recibieron Verzenio más Anastrozol o Letrozol y $\geq 2\%$ Más Altos que con Placebo más Anastrozol o Letrozol en MONARCH 3

| | Verzenio más Anastrozol o Letrozol N=327 | | | Placebo más Anastrozol o Letrozol N=161 | | |
|-------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|-----------|-----------|--------------------------------------------|-----------|-----------|
| | Todos los Grados % | Grado 3 % | Grado 4 % | Todos los Grados % | Grado 3 % | Grado 4 % |
| Trastornos Gastrointestinales | | | | | | |
| Diarrea | 81 | 9 | 0 | 30 | 1 | 0 |
| Náusea | 39 | <1 | 0 | 20 | 1 | 0 |
| Dolor abdominal | 29 | 1 | 0 | 12 | 1 | 0 |
| Vómito | 28 | 1 | 0 | 12 | 2 | 0 |
| Constipación | 16 | <1 | 0 | 12 | 0 | 0 |
| Infecciones e Infestaciones | | | | | | |
| Infecciones ^a | 39 | 4 | <1 | 29 | 2 | <1 |
| Trastornos de la Sangre y el Sistema Linfático | | | | | | |
| Neutropenia | 41 | 20 | 2 | 2 | <1 | <1 |
| Anemia | 28 | 6 | 0 | 5 | 1 | 0 |
| Leucopenia | 21 | 7 | <1 | 2 | 0 | <1 |
| Trombocitopenia | 10 | 2 | <1 | 2 | <1 | 0 |
| Trastornos Generales y Condiciones en el Sitio de Administración | | | | | | |
| Fatiga | 40 | 2 | 0 | 32 | 0 | 0 |
| Enfermedad tipo influenza | 10 | 0 | 0 | 8 | 0 | 0 |
| Trastornos de la Piel y el Tejido Subcutáneo | | | | | | |
| Alopecia | 27 | 0 | 0 | 11 | 0 | 0 |
| Exantema | 14 | <1 | 0 | 5 | 0 | 0 |
| Prurito | 13 | 0 | 0 | 9 | 0 | 0 |
| Trastornos del Metabolismo y la Nutrición | | | | | | |
| Disminución del apetito | 24 | 1 | 0 | 9 | <1 | 0 |
| Análisis | | | | | | |
| Incremento de creatinina en sangre | 19 | 2 | 0 | 4 | 0 | 0 |
| Incremento de aminotrasferasa de alanina | 16 | 6 | <1 | 7 | 2 | 0 |
| Incremento en aminotrasferasa de aspartato | 15 | 3 | 0 | 7 | 1 | 0 |
| Disminución en el peso | 10 | <1 | 0 | 3 | <1 | 0 |
| Trastornos Respiratorios, Torácicos y del Mediastino | | | | | | |
| Tos | 13 | 0 | 0 | 9 | 0 | 0 |

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



| | | | | | | |
|----------------------------------------|----|----|----|---|----|---|
| Disnea | 12 | <1 | <1 | 6 | <1 | 0 |
| Trastornos del Sistema Nervioso | | | | | | |
| Mareo | 11 | <1 | 0 | 9 | 0 | 0 |

^a Incluye todos los términos preferidos reportados que forman parte de la clase de sistema de órganos de Infecciones e Infestaciones. Las infecciones (>1%) más frecuentes incluyeron infección de vías respiratorias altas, infección pulmonar y faringitis.

Otras reacciones adversas adicionales en MONARCH 3 incluyen eventos tromboembólicos venosos (trombosis venosa profunda, embolia pulmonar y trombosis venosa pélvica), los cuales se reportaron en el 5% de los pacientes tratados con Verzenio más anastrozol o letrozol en comparación con el 0,6% de los pacientes tratados con anastrozol o letrozol más placebo.

Tabla 09: Alteraciones de Laboratorio $\geq 10\%$ en los Pacientes que Recibieron Verzenio más Anastrozol o Letrozol y $\geq 2\%$ Más Altas que con Placebo más Anastrozol o Letrozol en MONARCH 3

| Alteración de Laboratorio | Verzenio más Anastrozol o Letrozol N=327 | | | Placebo más Anastrozol o Letrozol N=161 | | |
|---------------------------------------------|---------------------------------------------|-----------|-----------|--------------------------------------------|-----------|-----------|
| | Todos los Grados % | Grado 3 % | Grado 4 % | Todos los Grados % | Grado 3 % | Grado 4 % |
| Incremento de creatinina | 98 | 2 | 0 | 84 | 0 | 0 |
| Descenso en el recuento de leucocitos | 82 | 13 | 0 | 27 | <1 | 0 |
| Anemia | 82 | 2 | 0 | 28 | 0 | 0 |
| Descenso en el recuento de neutrófilos | 80 | 19 | 3 | 21 | 3 | 0 |
| Descenso en el recuento de linfocitos | 53 | 7 | <1 | 26 | 2 | 0 |
| Descenso en el recuento de plaquetas | 36 | 1 | <1 | 12 | <1 | 0 |
| Incremento de aminotransferasa de alanina | 48 | 6 | <1 | 25 | 2 | 0 |
| Incremento de aminotransferasa de aspartato | 37 | 4 | 0 | 23 | <1 | 0 |

Incremento de la Creatinina

Se ha demostrado que abemaciclib incrementa la creatinina sérica debido a la inhibición de los transportadores de secreción tubular renal, sin afectar la función glomerular]. 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 la dosis en $\geq 5\%$ 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 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 ($\geq 20\%$) en el brazo de Verzenio fueron diarrea, fatiga, neutropenia, náusea, infecciones, dolor abdominal, anemia, leucopenia, pérdida del apetito, vómito y cefalea (Tabla 11). Las reacciones adversas Grado 3 o 4 reportadas más frecuentemente ($\geq 5\%$) fueron neutropenia, diarrea, leucopenia, anemia e infecciones.

Tabla 10: Reacciones adversas $\geq 10\%$ en los Pacientes que Recibieron Verzenio más Fulvestrant y $\geq 2\%$ Más Altos que con Placebo más Fulvestrant en MONARCH 2

| | Verzenio más Fulvestrant N=441 | | | Placebo más Fulvestrant N=223 | | |
|--------------------------------------|-----------------------------------|-----------|-----------|----------------------------------|-----------|-----------|
| | Todos los Grados % | Grado 3 % | Grado 4 % | Todos los Grados % | Grado 3 % | Grado 4 % |
| Trastornos Gastrointestinales | | | | | | |
| Diarrea | 86 | 13 | 0 | 25 | <1 | 0 |
| Náusea | 45 | 3 | 0 | 23 | 1 | 0 |
| Dolor abdominal ^a | 35 | 2 | 0 | 16 | 1 | 0 |
| Vómito | 26 | <1 | 0 | 10 | 2 | 0 |
| Estomatitis | 15 | <1 | 0 | 10 | 0 | 0 |

Acta No. 24 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



| Infecciones e Infestaciones | | | | | | |
|-------------------------------------------------------------------------|----|----|----|----|----|----|
| Infecciones ^b | 43 | 5 | <1 | 25 | 3 | <1 |
| Trastornos de la Sangre y el Sistema Linfático | | | | | | |
| Neutropenia ^c | 46 | 24 | 3 | 4 | 1 | <1 |
| Anemia ^d | 29 | 7 | <1 | 4 | 1 | 0 |
| Leucopenia ^e | 28 | 9 | <1 | 2 | 0 | 0 |
| Trombocitopenia ^f | 16 | 2 | 1 | 3 | 0 | <1 |
| Trastornos Generales y Condiciones en el Sitio de Administración | | | | | | |
| Fatiga ^g | 46 | 3 | 0 | 32 | <1 | 0 |
| Edema periférico | 12 | 0 | 0 | 7 | 0 | 0 |
| Pirexia | 11 | <1 | <1 | 6 | <1 | 0 |
| Trastornos del Metabolismo y la Nutrición | | | | | | |
| Pérdida del apetito | 27 | 1 | 0 | 12 | <1 | 0 |
| Trastornos Respiratorios, Torácicos y del Mediastino | | | | | | |
| Tos | 13 | 0 | 0 | 11 | 0 | 0 |
| Trastornos de la Piel y el Tejido Subcutáneo | | | | | | |
| Alopecia | 16 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 |
| Prurito | 13 | 0 | 0 | 6 | 0 | 0 |
| Exantema | 11 | 1 | 0 | 4 | 0 | 0 |
| Trastornos del Sistema Nervioso | | | | | | |
| Cefalea | 20 | 1 | 0 | 15 | <1 | 0 |
| Disgeusia | 18 | 0 | 0 | 3 | 0 | 0 |
| Mareo | 12 | 1 | 0 | 6 | 0 | 0 |
| Análisis | | | | | | |
| Incremento aminotransferasa de alanina | 13 | 4 | <1 | 5 | 2 | 0 |
| Incremento aminotransferasa de aspartato | 12 | 2 | 0 | 7 | 3 | 0 |
| Incremento creatinina | 12 | <1 | 0 | <1 | 0 | 0 |
| Pérdida de peso | 10 | <1 | 0 | 2 | <1 | 0 |

^a Incluye dolor abdominal, dolor abdominal superior, dolor abdominal inferior, malestar abdominal, sensibilidad abdominal.

^b Incluye infección de vías respiratorias altas, infección de vías urinarias, infección pulmonar, faringitis, conjuntivitis, sinusitis, infección vaginal, sepsis.

^c Incluye neutropenia, descenso en el recuento de neutrófilos.

^d Incluye anemia, descenso de hematocrito, descenso de hemoglobina, descenso del recuento de eritrocitos.

^e Incluye leucopenia, descenso del recuento de leucocitos.

^f Incluye descenso del recuento de plaquetas, trombocitopenia.

^g Incluye astenia, fatiga.

Otras reacciones adversas adicionales en MONARCH 2 incluyeron eventos tromboembólicos venosos (trombosis venosa profunda (TVP), embolia pulmonar, trombosis del seno venoso cerebral, trombosis de la vena subclavia, trombosis de la vena axilar y TVP de la vena cava inferior), los cuales se reportaron en el 5% de los pacientes tratados con Verzenio más fulvestrant en comparación con el 0,9% de los pacientes tratados con fulvestrant más placebo.



Tabla 11: Alteraciones de Laboratorio $\geq 10\%$ en los Pacientes que Recibieron Verzenio más Fulvestrant y $\geq 2\%$ Más Altas que con Placebo más Fulvestrant en MONARCH 2

| | Verzenio más Fulvestrant N=441 | | | Placebo más Fulvestrant N=223 | | |
|------------------------------------------------|-----------------------------------|-----------|-----------|----------------------------------|-----------|-----------|
| | Todos los grados % | Grado 3 % | Grado 4 % | Todos los grados % | Grado 3 % | Grado 4 % |
| Incremento de creatinina | 98 | 1 | 0 | 74 | 0 | 0 |
| Descenso en leucocitos | 90 | 23 | <1 | 33 | <1 | 0 |
| Descenso en el recuento de neutrófilos | 87 | 29 | 4 | 30 | 4 | <1 |
| Anemia | 84 | 3 | 0 | 33 | <1 | 0 |
| Descenso en el recuento de linfocitos | 63 | 12 | <1 | 32 | 2 | 0 |
| Descenso en el recuento de plaquetas | 53 | <1 | 1 | 15 | 0 | 0 |
| Incremento de la aminotransferasa de alanina | 41 | 4 | <1 | 32 | 1 | 0 |
| Incremento de la aminotransferasa de aspartato | 37 | 4 | 0 | 25 | 4 | <1 |

Incremento de la creatinina

Se ha demostrado que abemaciclib incrementa la creatinina sérica debido a la inhibición de los transportadores de secreción tubular renal, sin afectar la función glomerular. En los estudios clínicos, los incrementos en la creatinina sérica (media de incremento, 0,2-0,3 mg/dL) ocurrieron dentro del primer ciclo de administración de Verzenio de 28 días, se mantuvieron elevados aunque estables a lo largo del periodo de tratamiento, y fueron reversibles con la discontinuación del tratamiento. Podrían considerarse marcadores alternativos tales como BUN, cistatina C o GFR calculada, los cuales no se basan en la creatinina, con el fin de determinar si se deteriora la función renal.

MONARCH 1: Verzenio administrado como monoterapia en cáncer de mama metastásico

Pacientes con cáncer de mama HR+, HER2- que recibieron terapia endocrina previa y 1-2 regímenes de quimioterapia en el ámbito metastásico

Los datos sobre seguridad presentados a continuación se basan en el estudio MONARCH 1 de un solo brazo, abierto y multicéntrico en 132 mujeres con cáncer de mama metastásico HR+, HER2- y susceptible de medirse. Las pacientes recibieron 200 mg de Verzenio por vía oral dos veces al día hasta el desarrollo de enfermedad progresiva o toxicidad no manejable. La mediana de duración del tratamiento fue de 4,5 meses.

Diez pacientes (8%) discontinuaron el tratamiento en estudio por reacciones adversas a causa de (1 paciente cada uno) de dolor abdominal, trombosis arterial, incremento de la aminotransferasa de aspartato (AST), incremento de la creatinina sérica, enfermedad renal crónica, diarrea, QT prolongado en el ECG, fatiga, fractura de cadera y linfopenia. 49% de los pacientes redujeron la dosis debido a una reacción adversa. Las reacciones adversas que con mayor frecuencia dieron lugar a reducciones de la dosis fueron diarrea (20%), neutropenia (11%) y fatiga (9%).



Las muertes debidas a reacciones adversas durante el tratamiento o durante el seguimiento de 30 días en 2% de los pacientes. La causa de muerte en dichos pacientes se debió a infección (2 pacientes) o neumonitis (1 paciente).

Las reacciones adversas más frecuentemente reportadas ($\geq 20\%$) fueron diarrea, fatiga, náusea, pérdida del apetito, dolor abdominal, neutropenia, vómito, infecciones, anemia, cefalea y trombocitopenia (Tabla 13). Se observó neutropenia grave (Grado 3 y 4) en pacientes que recibieron Verzenio.

Tabla 12: Reacciones Adversas ($\geq 10\%$ de los Pacientes) en MONARCH 1

| | Verzenio N=132 | | |
|-------------------------------------------------------------------------|-----------------------|--------------|--------------|
| | Todos los Grados % | Grado 3 % | Grado 4 % |
| Trastornos Gastrointestinales | | | |
| Diarrea | 90 | 20 | 0 |
| Nausea | 64 | 5 | 0 |
| Dolor abdominal | 39 | 2 | 0 |
| Vómito | 35 | 2 | 0 |
| Constipación | 17 | <1 | 0 |
| Boca seca | 14 | 0 | 0 |
| Estomatitis | 14 | 0 | 0 |
| Infecciones e Infestaciones | | | |
| Infecciones | 31 | 5 | 2 |
| Trastornos Generales y Condiciones en el Sitio de Administración | | | |
| Fatiga ^a | 65 | 13 | 0 |
| Pirexia | 11 | 0 | 0 |
| Trastornos de la Sangre y el Sistema Linfático | | | |
| Neutropenia ^b | 37 | 19 | 5 |
| Anemia ^c | 25 | 5 | 0 |
| Trombocitopenia ^d | 20 | 4 | 0 |
| Leucopenia ^e | 17 | 5 | <1 |
| Trastornos del Metabolismo y la Nutrición | | | |
| Disminución del apetito | 45 | 3 | 0 |
| Deshidratación | 10 | 2 | 0 |
| Trastornos Respiratorios, Torácicos y del Mediastino | | | |
| Tos | 19 | 0 | 0 |
| Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo | | | |
| Artralgia | 15 | 0 | 0 |
| Trastornos del Sistema Nervioso | | | |
| Cefalea | 20 | 0 | 0 |
| Disgeusia | 12 | 0 | 0 |
| Mareo | 11 | 0 | 0 |
| Trastornos de la Piel y el Tejido Subcutáneo | | | |
| Alopecia | 12 | 0 | 0 |
| Análisis | | | |
| Incremento de creatinina | 13 | <1 | 0 |
| Pérdida de peso | 14 | 0 | 0 |

^a Incluye astenia, fatiga.

^b Incluye neutropenia, descenso en el recuento de neutrófilos.

^c Incluye anemia, descenso del hematocrito, descenso de hemoglobina, descenso del recuento de eritrocitos.

^d Incluye descenso en el recuento de plaquetas, trombocitopenia.

^e Incluye leucopenia, descenso en el recuento de leucocitos.



Tabla 13: Alteraciones de Laboratorio en Pacientes que Recibieron Verzenio en MONARCH 1.

| | Verzenio N=132 | | |
|--------------------------------------|-----------------------|--------------|--------------|
| | Todos los Grados % | Grado 3 % | Grado 4 % |
| Incremento de creatinina | 98 | <1 | 0 |
| Descenso de leucocitos | 91 | 28 | 0 |
| Descenso del recuento de neutrófilos | 88 | 22 | 5 |
| Anemia | 68 | 0 | 0 |
| Descenso del recuento de linfocitos | 42 | 13 | <1 |
| Descenso del recuento de plaquetas | 41 | 2 | 0 |
| Incremento de ALT | 31 | 3 | 0 |
| Incremento de AST | 30 | 4 | 0 |

Incremento de la creatinina

Se ha demostrado que abemaciclib incrementa la creatinina sérica debido a la inhibición de los transportadores de secreción tubular renal, sin afectar la función glomerular. 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 postcomercialización 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.

Interacciones:

Efectos de otros medicamentos sobre Verzenio

Inhibidores del CYP3A

Los inhibidores potentes y moderados del CYP3A4 incrementaron la exposición de abemaciclib más sus metabolitos activos en un grado clínicamente significativo lo que podría llevar a un incremento de la toxicidad.

Ketoconazol

Evite el uso concomitante de ketoconazol. Se prevé que ketoconazol incremente hasta 16 veces el AUC de abemaciclib.

Otros Inhibidores Potentes del CYP3A



En pacientes con dosis iniciales recomendadas de 200 mg o 150 mg dos veces al día, reducir la dosis de Verzenio a 100 mg dos veces al día con el uso concomitante de inhibidores potentes del CYP3A distintos del ketoconazol. En los pacientes que reduzcan la dosis a 100 mg dos veces al día a causa de eventos adversos, reducir todavía más la dosis de Verzenio a 50 mg dos veces al día con el uso concomitante de inhibidores potentes del CYP3A. En caso de que un paciente que tome Verzenio discontinúe un inhibidor potente del CYP3A, incrementar la dosis de Verzenio (después de 3-5 vidas medias del inhibidor) a la dosis que se estaba administrando antes de comenzar con el inhibidor. Los pacientes deberán de evitar los productos de pomelo (toronja).

Inhibidores Moderados del CYP3A

Con el uso concomitante de inhibidores moderados del CYP3A, monitoree las reacciones adversas y considere reducir la dosis de Verzenio en decrementos de 50 mg como se demuestra en la Tabla 4, si es necesario.

Inductores Potentes y Moderados del CYP3A

La administración concomitante de inductores potentes o moderados del CYP3A disminuyó las concentraciones plasmáticas de abemaciclib más sus metabolitos activos y puede conducir a una actividad reducida. Evite el uso concomitante de inductores potentes o moderados del CYP3A y considerar agentes alternativos.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Dosis y Esquemas Recomendados

Cuando se utilice en combinación con fulvestrant o con un inhibidor de aromatasa, la dosis recomendada de Verzenio es 150 mg por vía oral dos veces al día.

- Cuando se administre con Verzenio, la dosis recomendada de fulvestrant es de 500 mg administrada los Días 1, 15 y 29; y una vez al mes de ahí en adelante. Consulte la Información para el Médico (para prescribir) de fulvestrant. Las mujeres pre/perimenopáusicas tratadas con la combinación de Verzenio más fulvestrant deberán ser tratadas con un agonista de la hormona liberadora de gonadotropina de acuerdo con las normas vigentes en la práctica clínica.

Continuar el tratamiento hasta observar progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Verzenio puede tomarse con o sin alimentos.

Indicar a los pacientes que tomen la dosis de Verzenio aproximadamente a la misma hora todos los días.

En caso de que el paciente vomite u omita una toma de Verzenio, indicarle al paciente que tome la siguiente dosis a la hora programada. Indicar a los pacientes que traguen los comprimidos recubiertos de Verzenio enteros y que no mastiquen, trituren o partan los comprimidos recubiertos antes de tragarlos. Indicar a los pacientes que no ingieran los comprimidos recubiertos de Verzenio que estén rotos, agrietados o que de alguna manera no se encuentren intactos.

Modificación de la Dosis

Modificaciones de la dosis por Eventos Adversos

Las Tablas 2 a 7 proporcionan las recomendaciones de modificaciones de dosis de Verzenio por reacciones adversas. Suspender la administración de Verzenio en los pacientes incapaces de tolerar 50 mg dos veces al día.



Tabla 2: Modificación de la Dosis de Verzenio por Reacciones Adversas

| | |
|-------------------------------|--------------------------------------------------|
| Nivel de Dosis | Dosis de Verzenio en Combinación con Fulvestrant |
| Dosis inicial recomendada | 150 mg dos veces al día |
| Primera reducción de la dosis | 100 mg dos veces al día |
| Segunda reducción de la dosis | 50 mg dos veces al día |
| Tercera reducción de la dosis | No aplica |

Tabla 3: Modificación y Manejo de la Dosis de Verzenio - Toxicidades Hematológicas^a

| Vigilar los recuentos sanguíneos 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. | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Grado CTCAE | Modificaciones de la Dosis de Verzenio |
| Grado 1 o 2 | No se requiere modificación de la dosis. |
| Grado 3 | Suspender la administración hasta que la toxicidad se resuelva a Grado ≤ 2 . No se requiere reducción de dosis. |
| Grado 3 recurrente, o grado 4 | Suspender la administración hasta que la toxicidad se resuelva a Grado ≤ 2 . Reanudar a la <i>siguiente dosis más baja</i> . |

Abreviaturas: CTCAE=Criterios frecuentes de terminología para eventos adversos.

^a En caso de requerir factores de crecimiento de células sanguíneas, suspender la administración de Verzenio durante al menos 48 horas después de la última administración del factor de crecimiento de células sanguíneas y hasta que la toxicidad se resuelva a Grado ≤ 2 . Reanudar a la *siguiente dosis más baja*, a menos que ya se haya hecho por la toxicidad que dio lugar al uso del factor de crecimiento. Use el factor de crecimiento de acuerdo con las guías terapéuticas vigentes.

Tabla 4: Modificación y Manejo de la Dosis de Verzenio - Diarrea

| Al primer signo de evacuaciones sueltas, comenzar el tratamiento con agentes antidiarreicos y aumentar la ingesta de líquidos orales. | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Grado CTCAE | Modificaciones de la Dosis de Verzenio |
| Grado 1 | No se requiere modificación de la dosis. |
| Grado 2 | Si la toxicidad no se resuelve al cabo de 24 horas a Grado ≤ 1 , suspender la administración hasta la resolución. No se requiere reducción de dosis. |
| Grado 2 que persiste o recurre después de reanudar a la misma dosis a pesar de aplicar las máximas medidas de apoyo | Suspender la administración hasta que la toxicidad se resuelva a \leq Grado 1. Reanudar a la <i>siguiente dosis más baja</i> . |
| Grado 3 o 4 o requiere hospitalización | Suspender la administración hasta que la toxicidad se resuelva a Grado ≤ 1 . Reanudar a la <i>siguiente dosis más baja</i> . |

Tabla 5: Modificación y Manejo de la Dosis de Verzenio - Hepatotoxicidad

| Vigilar ALT, AST y bilirrubina sérica antes de iniciar la terapia con Verzenio, cada dos semanas durante los primeros dos meses, mensualmente durante los dos meses siguientes, y cuando esté clínicamente indicado. | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| Grado CTCAE para ALT y AST | Modificaciones de la Dosis de Verzenio |
| Grado 1 ($>LSN-3,0 \times LSN$) Grado 2 ($>3,0-5,0 \times LSN$), SIN incremento en bilirrubina total arriba de $2 \times LSN$ | No se requiere modificación de la dosis. |
| Grado 2 Persistente o Recurrente, o Grado 3 ($>5,0-20,0 \times LSN$), SIN | Suspender la administración hasta que la toxicidad se resuelva a basal o Grado 1. |



| | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| incremento en bilirrubina total arriba de 2 x LSN | Reanudar a la <i>siguiente dosis más baja</i> . |
| Elevación en AST y/o ALT >3 x LSN CON bilirrubina total >2 x LSN, en ausencia de colestasis | Discontinuar Verzenio. |
| Grado 4 (>20,0 x LSN) | Discontinuar Verzenio. |

Abreviaturas: ALT = aminotransferasa de alanina, AST = aminotransferasa de aspartato, LSN = límite superior normal.

Tabla 6. Modificación y Manejo de la Dosis de VERZENIO para Enfermedad Pulmonar Intersticial/Neumonitis

| Grado CTCAE | Modificación de la Dosis de VERZENIO |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Grado 1 o 2 | No se requiere modificación de la dosis. |
| Toxicidad Grado 2 persistente o recurrente la cual no se resuelve o disminuye a Grado 1 o basal con las máximas medidas de apoyo dentro de 7 días | Suspender la administración hasta que la toxicidad se resuelva a basal o a Grado ≤1. Reanudar a la <i>siguiente dosis más baja</i> . |
| Grado 3 o 4 | Descontinuar VERZENIO. |

Tabla 7: Modificación y Manejo de la dosis de Verzenio de Otras Toxicidades^a

| Grado CTCAE | Modificación de la Dosis de Verzenio |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Grado 1 o 2 | No se requiere modificación de la dosis.. |
| Toxicidad Grado 2 persistente a recurrente la cual no se resuelve o disminuye a Grado 1 o basal con las máximas medidas de apoyo dentro de 7 días | Suspender la administración hasta que la toxicidad se resuelva a basal o a Grado ≤1. Reanudar a la <i>siguiente dosis más baja</i> . |
| Grado 3 o 4 | Suspender la administración hasta que la toxicidad se resuelva a basal o Grado ≤1. Reanudar a la <i>siguiente dosis más baja</i> . |

^a Excluyendo diarrea, toxicidad hematológica y hepatotoxicidad.

Consultar la Información para Prescribir para las modificaciones de la dosis y otra información relevante sobre seguridad cuando se administre concomitantemente el inhibidor de aromatasa o fulvestrant.

Modificación de la Dosis para Uso con Inhibidores Potentes y Moderados del CYP3A

Evite el uso concomitante con el ketoconazol, un potente inhibidor del CYP3A.

Con el uso concomitante de inhibidores potentes del CYP3A distintos del ketoconazol, en pacientes con dosis iniciales recomendadas de 200 mg dos veces al día o 150 mg dos veces al día, reducir la dosis de Verzenio a 100 mg dos veces al día. En pacientes que hayan tenido una reducción de la dosis a 100 mg dos veces al día a causa de eventos adversos, reducir todavía más la dosis de Verzenio a 50 mg dos veces al día. Si un paciente que está recibiendo Verzenio suspende un inhibidor potente del CYP3A, incrementar la dosis de Verzenio (después de 3-5 vidas medias del inhibidor) a la dosis que se utilizaba antes de haber iniciado la administración del inhibidor potente (ver secciones *Interacciones*).

Con el uso concomitante de inhibidores moderados de CYP3A, monitoree las reacciones adversas y considere reducir la dosis de Verzenio en decrementos de 50 mg como se demuestra en la Tabla 4, si es necesario.

Modificación de la Dosis en Pacientes con Insuficiencia Hepática Grave

En el caso de pacientes con insuficiencia hepática grave (Child Pugh-C), reducir la frecuencia de administración de Verzenio a una vez al día.

Consulte los requisitos para la modificación de la dosis por insuficiencia hepática grave en la Información para el Médico del inhibidor de aromatasa o de fulvestrant cuando se coadministre.



Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto Versión CDS04DIC2019 PTC v8.0 (02Apr2020) allegado mediante radicado No. 20201158400
- Información para prescribir Versión CDS04DIC2019 PTC v8.0 (02Apr2020) allegado mediante radicado No. 20201158400

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la evaluación farmacológica para el producto de la referencia, únicamente con la siguiente información:

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 100 mg de Abemaciclib.

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

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.

Contraindicaciones:

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

Precauciones y advertencias:

Diarrea:

Ocurrió diarrea en 81% de los pacientes que recibieron Verzenio más un inhibidor de aromatasa en MONARCH 3, en 86% de los pacientes que recibieron Verzenio más fulvestrant en MONARCH 2, y en 90% de los pacientes que recibieron Verzenio solo en MONARCH 1.

Ocurrió diarrea Grado 3 en 9% de los pacientes que recibieron Verzenio más un inhibidor de aromatasa en MONARCH 3, en 13% de los pacientes que recibieron Verzenio más fulvestrant en MONARCH 2, y en 20% de los pacientes que recibieron Verzenio solo en MONARCH 1. Se han asociado episodios de diarrea con deshidratación e infección.

La incidencia de diarrea fue mayor durante el primer mes de administración de Verzenio. En MONARCH 3, la mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición del primer evento de diarrea fue de 8 días, y la mediana de la duración de la diarrea para los Grados 2 y 3 fue de 11 y 8 días, respectivamente. En MONARCH 2, la mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición del primer evento de diarrea fue de 6 días, y la mediana de la duración de la diarrea para los Grados 2 y 3 fue de 9 y 6 días, respectivamente. En MONARCH 3, 19% de los pacientes con diarrea tuvieron que omitir una toma y 13% requirieron de reducción de la dosis. En MONARCH 2, 22% de los pacientes con diarrea tuvieron que omitir una toma y 22% requirieron una

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



reducción de la dosis. El tiempo transcurrido entre el inicio y la resolución de la diarrea fue similar en MONARCH 3, MONARCH 2, y MONARCH 1.

Se debe indicar a los pacientes que al primer signo de evacuaciones sueltas deberán iniciar terapia antidiarreica, como loperamida, incrementar los líquidos orales y notificar a su profesional médico a fin de recibir instrucciones adicionales y un seguimiento apropiado. En el caso de diarrea Grado 3 o 4, o diarrea que requiera de hospitalización, se debe suspender Verzenio hasta que la toxicidad se resuelva a Grado ≤ 1 , y entonces reanudar la administración de Verzenio a la siguiente dosis más baja.

Neutropenia:

Ocurrió neutropenia en 41% de los pacientes que recibieron Verzenio más un inhibidor de aromataasa en MONARCH 3, en 46% de los pacientes que recibieron Verzenio más fulvestrant en MONARCH 2, y en 37% de los pacientes que recibieron Verzenio solo en MONARCH 1. Ocurrió un descenso Grado ≥ 3 en el recuento de neutrófilos (con base en los hallazgos de laboratorio) en 22% de los pacientes que recibieron Verzenio más un inhibidor de aromataasa en MONARCH 3, en 32% de los pacientes que recibieron Verzenio más fulvestrant en MONARCH 2, y en 27% de los pacientes que recibieron Verzenio en MONARCH 1. En MONARCH 3, la mediana del tiempo transcurrido hasta el primer episodio de neutropenia Grado ≥ 3 fue de 33 días, y en MONARCH 2 y MONARCH 1 fue de 29 días. La mediana de duración de la neutropenia grado ≥ 3 en MONARCH 3 fue de 11 días, y de 15 días en MONARCH 2 y MONARCH 1 (ver sección *Reacciones Adversas*).

Vigile los recuentos sanguíneos completos antes del comienzo de la terapia con Verzenio, cada dos semanas durante los primeros dos meses, mensualmente durante los siguientes dos meses, y cuando estén clínicamente indicadas. Se recomienda interrumpir la administración, reducir la dosis o demorar el inicio de los ciclos de tratamiento en los pacientes que desarrollan neutropenia Grado 3 o 4.

Se ha reportado neutropenia febril en $<1\%$ de los pacientes expuestos a Verzenio en los estudios MONARCH. Se observaron dos muertes debido a sepsis neutropénica en MONARCH 2. Se debe informar a los pacientes que reporten de inmediato cualquier episodio de fiebre a su médico.

Enfermedad Pulmonar Intersticial (ILD, por sus siglas en inglés) /Neumonitis:

Se puede presentar ILD/neumonitis grave, potencialmente mortal o fatal en los pacientes tratados con VERZENIO y otros inhibidores de la CDK4/6. En los ensayos clínicos (MONARCH 1, MONARCH 2 y MONARCH 3), el 3,3% de los pacientes tratados con VERZENIO tenían ILD/neumonitis de cualquier Grado, 0,6% tenían de Grado 3 o 4, y el 0,4% tuvieron resultados fatales. Se han observado casos adicionales de ILD/neumonitis durante el periodo de post-comercialización, en los que se notificaron fatalidades.

Supervise a los pacientes para los síntomas pulmonares indicativos de ILD/neumonitis. Los síntomas pueden incluir hipoxia, tos, disnea o infiltrados intersticiales en los exámenes radiológicos. Se deben excluir las causas infecciosas, neoplásicas y de otro tipo para estos síntomas por medio de investigaciones apropiadas.

Se recomienda suspender o reducir la dosis en los pacientes que desarrollen ILD/neumonitis persistente o recurrente de Grado 2. Discontinuar de forma permanente el tratamiento con VERZENIO en todos los pacientes con Grado 3 o 4 de ILD o neumonitis.

Hepatotoxicidad:

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En MONARCH 3 se reportaron incrementos de Grado ≥ 3 en ALT (6% versus 2%) y AST (3% versus 1%) en los brazos de Verzenio y de placebo, respectivamente. En MONARCH 2 se reportaron incrementos de Grado ≥ 3 en ALT (4% versus 2%) y AST (2% versus 3%) en los brazos de Verzenio y de placebo, respectivamente.

En MONARCH 3, en el caso de los pacientes que recibieron Verzenio más un inhibidor de aromatasa con incremento de Grado ≥ 3 en ALT, la mediana del tiempo transcurrido para su inicio fue de 61 días, y la mediana del tiempo transcurrido hasta su resolución a un Grado < 3 fue de 14 días. En MONARCH 2, en el caso de los pacientes que recibieron Verzenio más fulvestrant con incremento de Grado ≥ 3 en ALT, la mediana del tiempo transcurrido para su inicio fue de 57 días, y la mediana del tiempo transcurrido hasta su resolución a un Grado < 3 fue de 14 días. En MONARCH 3, en el caso de los pacientes que recibieron Verzenio más un inhibidor de aromatasa con incremento de Grado ≥ 3 en AST, la mediana del tiempo transcurrido para su inicio fue de 71 días, y la mediana del tiempo transcurrido hasta su resolución fue de 15 días. En MONARCH 2, en el caso de los pacientes que recibieron Verzenio más fulvestrant con incremento de Grado ≥ 3 en AST, la mediana del tiempo transcurrido para su inicio fue de 185 días, y la mediana del tiempo transcurrido hasta su resolución fue de en 13 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:

En MONARCH 3 se reportaron eventos tromboembólicos venosos en el 5% de los pacientes tratados con Verzenio más un inhibidor de aromatasa, en comparación con el 0,6% de los pacientes tratados con un inhibidor de aromatasa más placebo. En MONARCH 2 se reportaron eventos tromboembólicos venosos en el 5% de los pacientes tratados con Verzenio más fulvestrant, en comparación con el 0,9% de los pacientes tratados con fulvestrant más placebo. Los eventos tromboembólicos venosos incluyeron trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, trombosis venosa pélvica, trombosis del seno venoso cerebral, trombosis de la vena subclavia y axilar y trombosis de la vena cava inferior. En todo el programa de desarrollo clínico se han reportado muertes a causa de tromboembolia venosa.

Vigile a los pacientes para detectar signos y síntomas de trombosis venosa y embolia pulmonar y tratar según resulte médicamente apropiado.

Toxicidad Embrio-Fetal:

Con base en los hallazgos de los estudios en animales y el mecanismo de acción, Verzenio puede ocasionar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. En los estudios de reproducción en animales, la administración de abemaciclib a ratas en gestación durante el periodo de organogénesis ocasionó teratogenicidad y disminución del peso fetal a exposiciones maternas que fueron similares a la exposición clínica en humanos con base en el área bajo la curva (AUC) a la dosis máxima recomendada en humanos.

Informar a las mujeres embarazadas del potencial riesgo para un feto. Informar a las mujeres con potencial reproductivo que utilicen anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con Verzenio y durante al menos tres semanas después de la última toma.

Infecciones/ infestaciones:

Acta No. 24 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se notificó una mayor proporción de infecciones en los pacientes que estaban recibiendo abemaciclib con hormonoterapia que en los pacientes tratados con placebo con hormonoterapia. Se notificó infección pulmonar en pacientes que estaban recibiendo abemaciclib sin neutropenia concomitante. Se produjeron casos mortales en <1% de los pacientes.

Se debe monitorizar estrechamente la presencia de signos y síntomas de infección en los pacientes, así como administrarles un tratamiento médico apropiado.

Uso en Poblaciones Específicas:

Embarazo:

Resumen de Riesgos:

Con base en los hallazgos en animales y en su mecanismo de acción, Verzenio puede ocasionar daño fetal si se administra a una mujer embarazada.

No existen datos disponibles en humanos sobre el riesgo asociado con el fármaco. Informar a las mujeres embarazadas sobre el potencial riesgo para el feto. En los estudios de reproducción en animales, la administración de abemaciclib durante la organogénesis fue teratogénica y ocasionó disminución del peso fetal a exposiciones maternas similares a la exposición clínica en humanos con base en el AUC a la dosis máxima recomendada en humanos. Informar a las mujeres embarazadas del potencial riesgo para un feto.

Se desconoce el riesgo de fondo de alteraciones congénitas y aborto espontáneo para la población indicada. Sin embargo, el riesgo de fondo en la población general de los EUA de alteraciones congénitas se ubica entre el 2 y 4% y el de aborto espontáneo es de 15 a 20% en los embarazos clínicamente identificados.

Datos en Animales:

En un estudio de desarrollo embrio-fetal, ratas en gestación recibieron tomas orales de abemaciclib hasta de 15 mg/kg/día durante el periodo de organogénesis. Las dosis ≥ 4 mg/kg/día ocasionaron 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. Se recomienda hacer pruebas de embarazo en



las mujeres con potencial reproductivo antes de dar comienzo al tratamiento con Verzenio.

Anticoncepción:

Mujeres:

Verzenio puede ocasionar daño fetal si se administra a mujeres embarazadas. Aconsejar a las mujeres con potencial reproductivo que utilicen anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con Verzenio y durante al menos tres semanas después de la última dosis.

Infertilidad:

Hombres:

Con base en los hallazgos en animales, Verzenio puede afectar la fertilidad en los hombres con potencial reproductivo.

Uso pediátrico:

No se ha establecido la seguridad y efectividad de Verzenio en pacientes pediátricos.

Uso geriátrico:

De los 900 pacientes que recibieron Verzenio en MONARCH 1, MONARCH 2 y MONARCH 3, 38% eran mayores de 65 años de edad y 10% eran mayores de 75 años de edad. Los eventos adversos más frecuentes ($\geq 5\%$) Grado 3 o 4 en los pacientes ≥ 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. En general no se observaron diferencias en la seguridad o efectividad de Verzenio entre estos pacientes y los pacientes de menor edad.

Insuficiencia renal:

No se requiere ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (CLcr ≥ 30 -89 mL/min, estimada mediante Cockcroft-Gault [C-G]). Se desconoce la farmacocinética de abemaciclib en pacientes con insuficiencia renal grave (CLcr < 30 mL/min, C-G), enfermedad renal en etapa terminal, o en pacientes en diálisis.

Insuficiencia hepática:

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (Child-Pugh A o B).

Reducir la frecuencia de administración cuando se administre Verzenio a pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C).

Lactosa:

Verzenio contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Crisis Visceral:

No existen datos sobre la eficacia y seguridad de abemaciclib en pacientes con crisis visceral.



Reacciones adversas:

Las siguientes reacciones adversas se comentan con mayor detalle en otras secciones de la información sobre el producto:

- Diarrea.
- Neutropenia.
- 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.

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 $\geq 5\%$ de las pacientes fueron diarrea y neutropenia. Ocurrieron reducciones de la dosis de Verzenio a causa de diarrea de cualquier grado en el 13% de las pacientes que recibieron Verzenio más un inhibidor de aromatasa en comparación con el 2% de las pacientes que recibieron placebo más un inhibidor de aromatasa. Ocurrieron reducciones de la dosis de Verzenio a causa de neutropenia de cualquier grado en el 11% de las pacientes que recibieron Verzenio más un inhibidor de aromatasa en comparación con el 0,6% de los pacientes que recibieron placebo más un inhibidor de aromatasa.

Se reportó la discontinuación permanente del tratamiento a causa de un evento adverso en el 13% de las pacientes que recibieron Verzenio más un inhibidor de aromatasa y en el 3% de las pacientes que recibieron placebo más un inhibidor de aromatasa. Las reacciones adversas que ocasionaron la discontinuación permanente en las pacientes que recibieron Verzenio más un inhibidor de aromatasa fueron diarrea (2%), incremento de ALT (2%), infección (1%), eventos tromboembólicos venosos (1%), neutropenia (0,9%), insuficiencia renal (0,9%), incremento de AST (0,6%), disnea (0,6%), fibrosis pulmonar (0,6%) y anemia, exantema, pérdida de peso y trombocitopenia (cada uno 0,3%).

Se reportaron muertes durante el tratamiento o durante el seguimiento de 30 días, independientemente de la causalidad, en 11 casos (3%) en los pacientes tratados con Verzenio más un inhibidor de aromatasa versus 3 casos (2%) en los pacientes tratados con placebo más un inhibidor de aromatasa. Las causas de muerte en los pacientes que recibieron Verzenio más un inhibidor de aromatasa incluyeron: 3 (0,9%) muertes de pacientes a causa de la enfermedad subyacente, 3 (0,9%) debido a infección pulmonar, 3 (0,9%) por evento de VTE, 1 (0,3%) a causa de neumonitis y 1 (0,3%) debido a infarto cerebral.

Acta No. 24 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las reacciones adversas más frecuentemente reportadas ($\geq 20\%$) en el brazo de Verzenio y $\geq 2\%$ más que en el brazo de placebo fueron diarrea, neutropenia, fatiga, infecciones, náusea, dolor abdominal, anemia, vómito, alopecia, pérdida del apetito y leucopenia (Tabla 9). Las reacciones adversas Grado 3 o 4 reportadas con más frecuencia ($\geq 5\%$) 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.

Tabla 8: Reacciones Adversas $\geq 10\%$ de los Pacientes que Recibieron Verzenio más Anastrozol o Letrozol y $\geq 2\%$ Más Altos que con Placebo más Anastrozol o Letrozol en MONARCH 3

| | Verzenio más Anastrozol o Letrozol N=327 | | | Placebo más Anastrozol o Letrozol N=161 | | |
|-------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|-----------|-----------|--------------------------------------------|-----------|-----------|
| | Todos los Grados % | Grado 3 % | Grado 4 % | Todos los Grados % | Grado 3 % | Grado 4 % |
| Trastornos Gastrointestinales | | | | | | |
| Diarrea | 81 | 9 | 0 | 30 | 1 | 0 |
| Náusea | 39 | <1 | 0 | 20 | 1 | 0 |
| Dolor abdominal | 29 | 1 | 0 | 12 | 1 | 0 |
| Vómito | 28 | 1 | 0 | 12 | 2 | 0 |
| Constipación | 16 | <1 | 0 | 12 | 0 | 0 |
| Infecciones e Infestaciones | | | | | | |
| Infecciones ^a | 39 | 4 | <1 | 29 | 2 | <1 |
| Trastornos de la Sangre y el Sistema Linfático | | | | | | |
| Neutropenia | 41 | 20 | 2 | 2 | <1 | <1 |
| Anemia | 28 | 6 | 0 | 5 | 1 | 0 |
| Leucopenia | 21 | 7 | <1 | 2 | 0 | <1 |
| Trombocitopenia | 10 | 2 | <1 | 2 | <1 | 0 |
| Trastornos Generales y Condiciones en el Sitio de Administración | | | | | | |
| Fatiga | 40 | 2 | 0 | 32 | 0 | 0 |
| Enfermedad tipo influenza | 10 | 0 | 0 | 8 | 0 | 0 |
| Trastornos de la Piel y el Tejido Subcutáneo | | | | | | |
| Alopecia | 27 | 0 | 0 | 11 | 0 | 0 |
| Exantema | 14 | <1 | 0 | 5 | 0 | 0 |
| Prurito | 13 | 0 | 0 | 9 | 0 | 0 |
| Trastornos del Metabolismo y la Nutrición | | | | | | |
| Disminución del apetito | 24 | 1 | 0 | 9 | <1 | 0 |
| Análisis | | | | | | |
| Incremento de creatinina en sangre | 19 | 2 | 0 | 4 | 0 | 0 |
| Incremento de aminotrasferasa de alanina | 16 | 6 | <1 | 7 | 2 | 0 |
| Incremento en aminotrasferasa | 15 | 3 | 0 | 7 | 1 | 0 |

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



| | | | | | | |
|-------------------------------------------------------------|----|----|----|---|----|---|
| de aspartato | | | | | | |
| Disminución en el peso | 10 | <1 | 0 | 3 | <1 | 0 |
| Trastornos Respiratorios, Torácicos y del Mediastino | | | | | | |
| Tos | 13 | 0 | 0 | 9 | 0 | 0 |
| Disnea | 12 | <1 | <1 | 6 | <1 | 0 |
| Trastornos del Sistema Nervioso | | | | | | |
| Mareo | 11 | <1 | 0 | 9 | 0 | 0 |

^a Incluye todos los términos preferidos reportados que forman parte de la clase de sistema de órganos de Infecciones e Infestaciones. Las infecciones (>1%) más frecuentes incluyeron infección de vías respiratorias altas, infección pulmonar y faringitis.

Otras reacciones adversas adicionales en MONARCH 3 incluyen eventos tromboembólicos venosos (trombosis venosa profunda, embolia pulmonar y trombosis venosa pélvica), los cuales se reportaron en el 5% de los pacientes tratados con Verzenio más anastrozol o letrozol en comparación con el 0,6% de los pacientes tratados con anastrozol o letrozol más placebo.

Tabla 09: Alteraciones de Laboratorio $\geq 10\%$ en los Pacientes que Recibieron Verzenio más Anastrozol o Letrozol y $\geq 2\%$ Más Altas que con Placebo más Anastrozol o Letrozol en MONARCH 3

| Alteración de Laboratorio | Verzenio más Anastrozol o Letrozol N=327 | | | Placebo más Anastrozol o Letrozol N=161 | | |
|---------------------------------------------|---------------------------------------------|-----------|-----------|--------------------------------------------|-----------|-----------|
| | Todos los Grados % | Grado 3 % | Grado 4 % | Todos los Grados % | Grado 3 % | Grado 4 % |
| Incremento de creatinina | 98 | 2 | 0 | 84 | 0 | 0 |
| Descenso en el recuento de leucocitos | 82 | 13 | 0 | 27 | <1 | 0 |
| Anemia | 82 | 2 | 0 | 28 | 0 | 0 |
| Descenso en el recuento de neutrófilos | 80 | 19 | 3 | 21 | 3 | 0 |
| Descenso en el recuento de linfocitos | 53 | 7 | <1 | 26 | 2 | 0 |
| Descenso en el recuento de plaquetas | 36 | 1 | <1 | 12 | <1 | 0 |
| Incremento de aminotransferasa de alanina | 48 | 6 | <1 | 25 | 2 | 0 |
| Incremento de aminotransferasa de aspartato | 37 | 4 | 0 | 23 | <1 | 0 |

Incremento de la Creatinina:

Se ha demostrado que abemaciclib incrementa la creatinina sérica debido a la inhibición de los transportadores de secreción tubular renal, sin afectar la función glomerular]. 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 la dosis en ≥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 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 (≥20%) en el brazo de Verzenio fueron diarrea, fatiga, neutropenia, náusea, infecciones, dolor abdominal, anemia, leucopenia, pérdida del apetito, vómito y cefalea (Tabla 11). Las reacciones adversas Grado 3 o 4 reportadas más frecuentemente (≥5%) fueron neutropenia, diarrea, leucopenia, anemia e infecciones.

Tabla 10: Reacciones adversas ≥10% en los Pacientes que Recibieron Verzenio más Fulvestrant y ≥2% Más Altos que con Placebo más Fulvestrant en MONARCH 2

| | Verzenio más Fulvestrant N=441 | | | Placebo más Fulvestrant N=223 | | |
|--|-----------------------------------|-----------|-----------|----------------------------------|-----------|-----------|
| | Todos los Grados % | Grado 3 % | Grado 4 % | Todos los Grados % | Grado 3 % | Grado 4 % |
| | | | | | | |

Acta No. 24 de 2020 SEMNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



| Trastornos Gastrointestinales | | | | | | |
|------------------------------------------------------------------|----|----|----|----|----|----|
| Diarrea | 86 | 13 | 0 | 25 | <1 | 0 |
| Náusea | 45 | 3 | 0 | 23 | 1 | 0 |
| Dolor abdominal ^a | 35 | 2 | 0 | 16 | 1 | 0 |
| Vómito | 26 | <1 | 0 | 10 | 2 | 0 |
| Estomatitis | 15 | <1 | 0 | 10 | 0 | 0 |
| Infecciones e Infestaciones | | | | | | |
| Infecciones ^b | 43 | 5 | <1 | 25 | 3 | <1 |
| Trastornos de la Sangre y el Sistema Linfático | | | | | | |
| Neutropenia ^c | 46 | 24 | 3 | 4 | 1 | <1 |
| Anemia ^d | 29 | 7 | <1 | 4 | 1 | 0 |
| Leucopenia ^e | 28 | 9 | <1 | 2 | 0 | 0 |
| Trombocitopenia ^f | 16 | 2 | 1 | 3 | 0 | <1 |
| Trastornos Generales y Condiciones en el Sitio de Administración | | | | | | |
| Fatiga ^g | 46 | 3 | 0 | 32 | <1 | 0 |
| Edema periférico | 12 | 0 | 0 | 7 | 0 | 0 |
| Pirexia | 11 | <1 | <1 | 6 | <1 | 0 |
| Trastornos del Metabolismo y la Nutrición | | | | | | |
| Pérdida del apetito | 27 | 1 | 0 | 12 | <1 | 0 |
| Trastornos Respiratorios, Torácicos y del Mediastino | | | | | | |
| Tos | 13 | 0 | 0 | 11 | 0 | 0 |
| Trastornos de la Piel y el Tejido Subcutáneo | | | | | | |
| Alopecia | 16 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 |
| Prurito | 13 | 0 | 0 | 6 | 0 | 0 |
| Exantema | 11 | 1 | 0 | 4 | 0 | 0 |
| Trastornos del Sistema Nervioso | | | | | | |
| Cefalea | 20 | 1 | 0 | 15 | <1 | 0 |
| Disgeusia | 18 | 0 | 0 | 3 | 0 | 0 |
| Mareo | 12 | 1 | 0 | 6 | 0 | 0 |
| Análisis | | | | | | |
| Incremento aminotransferasa de alanina | 13 | 4 | <1 | 5 | 2 | 0 |
| Incremento aminotransferasa de aspartato | 12 | 2 | 0 | 7 | 3 | 0 |
| Incremento creatinina | 12 | <1 | 0 | <1 | 0 | 0 |
| Pérdida de peso | 10 | <1 | 0 | 2 | <1 | 0 |

^a Incluye dolor abdominal, dolor abdominal superior, dolor abdominal inferior, malestar abdominal, sensibilidad abdominal.

^b Incluye infección de vías respiratorias altas, infección de vías urinarias, infección pulmonar, faringitis, conjuntivitis, sinusitis, infección vaginal, sepsis.

^c Incluye neutropenia, descenso en el recuento de neutrófilos.

^d Incluye anemia, descenso de hematocrito, descenso de hemoglobina, descenso del recuento de eritrocitos.

^e Incluye leucopenia, descenso del recuento de leucocitos.

^f Incluye descenso del recuento de plaquetas, trombocitopenia.

^g Incluye astenia, fatiga.

Otras reacciones adversas adicionales en MONARCH 2 incluyeron eventos tromboembólicos venosos (trombosis venosa profunda (TVP), embolia pulmonar, trombosis del seno venoso cerebral, trombosis de la vena subclavia, trombosis de la vena axilar y TVP de la vena cava inferior), los cuales se reportaron en el 5% de los pacientes tratados con Verzenio más fulvestrant en comparación con el 0,9% de los pacientes tratados con fulvestrant más placebo.



Tabla 11: Alteraciones de Laboratorio $\geq 10\%$ en los Pacientes que Recibieron Verzenio más Fulvestrant y $\geq 2\%$ Más Altas que con Placebo más Fulvestrant en MONARCH 2

| | Verzenio más Fulvestrant N=441 | | | Placebo más Fulvestrant N=223 | | |
|------------------------------------------------|-----------------------------------|-----------|-----------|----------------------------------|-----------|-----------|
| | Todos los grados % | Grado 3 % | Grado 4 % | Todos los grados % | Grado 3 % | Grado 4 % |
| Incremento de creatinina | 98 | 1 | 0 | 74 | 0 | 0 |
| Descenso en leucocitos | 90 | 23 | <1 | 33 | <1 | 0 |
| Descenso en el recuento de neutrófilos | 87 | 29 | 4 | 30 | 4 | <1 |
| Anemia | 84 | 3 | 0 | 33 | <1 | 0 |
| Descenso en el recuento de linfocitos | 63 | 12 | <1 | 32 | 2 | 0 |
| Descenso en el recuento de plaquetas | 53 | <1 | 1 | 15 | 0 | 0 |
| Incremento de la aminotransferasa de alanina | 41 | 4 | <1 | 32 | 1 | 0 |
| Incremento de la aminotransferasa de aspartato | 37 | 4 | 0 | 25 | 4 | <1 |

Incremento de la creatinina:

Se ha demostrado que abemaciclib incrementa la creatinina sérica debido a la inhibición de los transportadores de secreción tubular renal, sin afectar la función glomerular. En los estudios clínicos, los incrementos en la creatinina sérica (media de incremento, 0,2-0,3 mg/dL) ocurrieron dentro del primer ciclo de administración de Verzenio de 28 días, se mantuvieron elevados, aunque estables a lo largo del periodo de tratamiento, y fueron reversibles con la discontinuación del tratamiento. Podrían considerarse marcadores alternativos tales como BUN, cistatina C o GFR calculada, los cuales no se basan en la creatinina, con el fin de determinar si se deteriora la función renal.

MONARCH 1: Verzenio administrado como monoterapia en cáncer de mama metastásico

Pacientes con cáncer de mama HR+, HER2- que recibieron terapia endocrina previa y 1-2 regímenes de quimioterapia en el ámbito metastásico

Los datos sobre seguridad presentados a continuación se basan en el estudio MONARCH 1 de un solo brazo, abierto y multicéntrico en 132 mujeres con cáncer de mama metastásico HR+, HER2- y susceptible de medirse. Las pacientes recibieron 200 mg de Verzenio por vía oral dos veces al día hasta el desarrollo de enfermedad progresiva o toxicidad no manejable. La mediana de duración del tratamiento fue de 4,5 meses.

Diez pacientes (8%) discontinuaron el tratamiento en estudio por reacciones adversas a causa de (1 paciente cada uno) de dolor abdominal, trombosis arterial, incremento de la aminotransferasa de aspartato (AST), incremento de la creatinina sérica, enfermedad renal crónica, diarrea, QT prolongado en el ECG, fatiga, fractura de cadera y linfopenia. 49% de los pacientes redujeron la dosis debido a una reacción



adversa. Las reacciones adversas que con mayor frecuencia dieron lugar a reducciones de la dosis fueron diarrea (20%), neutropenia (11%) y fatiga (9%).

Las muertes debidas a reacciones adversas durante el tratamiento o durante el seguimiento de 30 días en 2% de los pacientes. La causa de muerte en dichos pacientes se debió a infección (2 pacientes) o neumonitis (1 paciente).

Las reacciones adversas más frecuentemente reportadas ($\geq 20\%$) fueron diarrea, fatiga, náusea, pérdida del apetito, dolor abdominal, neutropenia, vómito, infecciones, anemia, cefalea y trombocitopenia (Tabla 13). Se observó neutropenia grave (Grado 3 y 4) en pacientes que recibieron Verzenio.

Tabla 12: Reacciones Adversas ($\geq 10\%$ de los Pacientes) en MONARCH 1

| | Verzenio N=132 | | |
|-------------------------------------------------------------------------|-----------------------|--------------|--------------|
| | Todos los Grados % | Grado 3 % | Grado 4 % |
| Trastornos Gastrointestinales | | | |
| Diarrea | 90 | 20 | 0 |
| Nausea | 64 | 5 | 0 |
| Dolor abdominal | 39 | 2 | 0 |
| Vómito | 35 | 2 | 0 |
| Constipación | 17 | <1 | 0 |
| Boca seca | 14 | 0 | 0 |
| Estomatitis | 14 | 0 | 0 |
| Infecciones e Infestaciones | | | |
| Infecciones | 31 | 5 | 2 |
| Trastornos Generales y Condiciones en el Sitio de Administración | | | |
| Fatiga ^a | 65 | 13 | 0 |
| Pirexia | 11 | 0 | 0 |
| Trastornos de la Sangre y el Sistema Linfático | | | |
| Neutropenia ^b | 37 | 19 | 5 |
| Anemia ^c | 25 | 5 | 0 |
| Trombocitopenia ^d | 20 | 4 | 0 |
| Leucopenia ^e | 17 | 5 | <1 |
| Trastornos del Metabolismo y la Nutrición | | | |
| Disminución del apetito | 45 | 3 | 0 |
| Deshidratación | 10 | 2 | 0 |
| Trastornos Respiratorios, Torácicos y del Mediastino | | | |
| Tos | 19 | 0 | 0 |
| Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo | | | |
| Artralgia | 15 | 0 | 0 |
| Trastornos del Sistema Nervioso | | | |
| Cefalea | 20 | 0 | 0 |
| Disgeusia | 12 | 0 | 0 |
| Mareo | 11 | 0 | 0 |
| Trastornos de la Piel y el Tejido Subcutáneo | | | |
| Alopecia | 12 | 0 | 0 |
| Análisis | | | |
| Incremento de creatinina | 13 | <1 | 0 |
| Pérdida de peso | 14 | 0 | 0 |

^a Incluye astenia, fatiga.

^b Incluye neutropenia, descenso en el recuento de neutrófilos.

^c Incluye anemia, descenso del hematocrito, descenso de hemoglobina, descenso del recuento de eritrocitos.

^d Incluye descenso en el recuento de plaquetas, trombocitopenia.

^e Incluye leucopenia, descenso en el recuento de leucocitos.



Tabla 13: Alteraciones de Laboratorio en Pacientes que Recibieron Verzenio en MONARCH 1.

| | Verzenio N=132 | | |
|--------------------------------------|-----------------------|--------------|--------------|
| | Todos los Grados % | Grado 3 % | Grado 4 % |
| Incremento de creatinina | 98 | <1 | 0 |
| Descenso de leucocitos | 91 | 28 | 0 |
| Descenso del recuento de neutrófilos | 88 | 22 | 5 |
| Anemia | 68 | 0 | 0 |
| Descenso del recuento de linfocitos | 42 | 13 | <1 |
| Descenso del recuento de plaquetas | 41 | 2 | 0 |
| Incremento de ALT | 31 | 3 | 0 |
| Incremento de AST | 30 | 4 | 0 |

Incremento de la creatinina:

Se ha demostrado que abemaciclib incrementa la creatinina sérica debido a la inhibición de los transportadores de secreción tubular renal, sin afectar la función glomerular. 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 postcomercialización 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.

Interacciones:**Efectos de otros medicamentos sobre Verzenio:****Inhibidores del CYP3A:**

Los inhibidores potentes y moderados del CYP3A4 incrementaron la exposición de abemaciclib más sus metabolitos activos en un grado clínicamente significativo lo que podría llevar a un incremento de la toxicidad.

Ketoconazol:

Evite el uso concomitante de ketoconazol. Se prevé que ketoconazol incremente hasta 16 veces el AUC de abemaciclib.

Otros Inhibidores Potentes del CYP3A:

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En pacientes con dosis iniciales recomendadas de 200 mg o 150 mg dos veces al día, reducir la dosis de Verzenio a 100 mg dos veces al día con el uso concomitante de inhibidores potentes del CYP3A distintos del ketoconazol. En los pacientes que reduzcan la dosis a 100 mg dos veces al día a causa de eventos adversos, reducir todavía más la dosis de Verzenio a 50 mg dos veces al día con el uso concomitante de inhibidores potentes del CYP3A. En caso de que un paciente que tome Verzenio discontinúe un inhibidor potente del CYP3A, incrementar la dosis de Verzenio (después de 3-5 vidas medias del inhibidor) a la dosis que se estaba administrando antes de comenzar con el inhibidor. Los pacientes deberán de evitar los productos de pomelo (toronja).

Inhibidores Moderados del CYP3A:

Con el uso concomitante de inhibidores moderados del CYP3A, monitoree las reacciones adversas y considere reducir la dosis de Verzenio en decrementos de 50 mg como se demuestra en la Tabla 4, si es necesario.

Inductores Potentes y Moderados del CYP3A:

La administración concomitante de inductores potentes o moderados del CYP3A disminuyó las concentraciones plasmáticas de abemaciclib más sus metabolitos activos y puede conducir a una actividad reducida. Evite el uso concomitante de inductores potentes o moderados del CYP3A y considerar agentes alternativos.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Dosis y Esquemas Recomendados:

Cuando se utilice en combinación con fulvestrant, la dosis recomendada de Verzenio es 150 mg por vía oral dos veces al día.

- Cuando se administre con Verzenio, la dosis recomendada de fulvestrant es de 500 mg administrada los Días 1, 15 y 29; y una vez al mes de ahí en adelante. Consulte la Información para el médico (para prescribir) de fulvestrant. Las mujeres pre/perimenopáusicas tratadas con la combinación de Verzenio más fulvestrant deberán ser tratadas con un agonista de la hormona liberadora de gonadotropina de acuerdo con las normas vigentes en la práctica clínica.

Continuar el tratamiento hasta observar progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Verzenio puede tomarse con o sin alimentos.

Indicar a los pacientes que tomen la dosis de Verzenio aproximadamente a la misma hora todos los días.

En caso de que el paciente vomite u omita una toma de Verzenio, indicarle al paciente que tome la siguiente dosis a la hora programada. Indicar a los pacientes que traguen los comprimidos recubiertos de Verzenio enteros y que no mastiquen, trituren o partan los comprimidos recubiertos antes de tragarlos. Indicar a los pacientes que no ingieran los comprimidos recubiertos de Verzenio que estén rotos, agrietados o que de alguna manera no se encuentren intactos.

Modificación de la Dosis:

Modificaciones de la dosis por Eventos Adversos:

Las Tablas 2 a 7 proporcionan las recomendaciones de modificaciones de dosis de Verzenio por reacciones adversas. Suspender la administración de Verzenio en los pacientes incapaces de tolerar 50 mg dos veces al día.

Acta No. 24 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 2: Modificación de la Dosis de Verzenio por Reacciones Adversas

| Nivel de Dosis | Dosis de Verzenio en Combinación con Fulvestrant |
|-------------------------------|--------------------------------------------------|
| Dosis inicial recomendada | 150 mg dos veces al día |
| Primera reducción de la dosis | 100 mg dos veces al día |
| Segunda reducción de la dosis | 50 mg dos veces al día |
| Tercera reducción de la dosis | No aplica |

Tabla 3: Modificación y Manejo de la Dosis de Verzenio - Toxicidades Hematológicas^a

| Vigilar los recuentos sanguíneos 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. | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Grado CTCAE | Modificaciones de la Dosis de Verzenio |
| Grado 1 o 2 | No se requiere modificación de la dosis. |
| Grado 3 | Suspender la administración hasta que la toxicidad se resuelva a Grado ≤ 2 . No se requiere reducción de dosis. |
| Grado 3 recurrente, o grado 4 | Suspender la administración hasta que la toxicidad se resuelva a Grado ≤ 2 . Reanudar a la <i>siguiente dosis más baja</i> . |

Abreviaturas: CTCAE=Criterios frecuentes de terminología para eventos adversos.

^a En caso de requerir factores de crecimiento de células sanguíneas, suspender la administración de Verzenio durante al menos 48 horas después de la última administración del factor de crecimiento de células sanguíneas y hasta que la toxicidad se resuelva a Grado ≤ 2 . Reanudar a la *siguiente dosis más baja*, a menos que ya se haya hecho por la toxicidad que dio lugar al uso del factor de crecimiento. Use el factor de crecimiento de acuerdo con las guías terapéuticas vigentes.

Tabla 4: Modificación y Manejo de la Dosis de Verzenio - Diarrea

| Al primer signo de evacuaciones sueltas, comenzar el tratamiento con agentes antidiarreicos y aumentar la ingesta de líquidos orales. | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Grado CTCAE | Modificaciones de la Dosis de Verzenio |
| Grado 1 | No se requiere modificación de la dosis. |
| Grado 2 | Si la toxicidad no se resuelve al cabo de 24 horas a Grado ≤ 1 , suspender la administración hasta la resolución. No se requiere reducción de dosis. |
| Grado 2 que persiste o recurre después de reanudar a la misma dosis a pesar de aplicar las máximas medidas de apoyo | Suspender la administración hasta que la toxicidad se resuelva a \leq Grado 1. Reanudar a la <i>siguiente dosis más baja</i> . |
| Grado 3 o 4 o requiere hospitalización | Suspender la administración hasta que la toxicidad se resuelva a Grado ≤ 1 . Reanudar a la <i>siguiente dosis más baja</i> . |

Tabla 5: Modificación y Manejo de la Dosis de Verzenio - Hepatotoxicidad

| Vigilar ALT, AST y bilirrubina sérica antes de iniciar la terapia con Verzenio, cada dos semanas durante los primeros dos meses, mensualmente durante los dos meses siguientes, y cuando esté clínicamente indicado. | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Grado CTCAE para ALT y AST | Modificaciones de la Dosis de Verzenio |
| Grado 1 ($>3,0$ x LSN) Grado 2 ($>3,0$ - $5,0$ x LSN), SIN incremento en bilirrubina total arriba de 2 x LSN | No se requiere modificación de la dosis. |
| Grado 2 Persistente o Recurrente, o Grado 3 ($>5,0$ - $20,0$ x LSN), SIN incremento en bilirrubina total arriba de 2 x LSN | Suspender la administración hasta que la toxicidad se resuelva a basal o Grado 1. Reanudar a la <i>siguiente dosis más baja</i> . |



| | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| Elevación en AST y/o ALT > 3 x LSN CON bilirrubina total > 2 x LSN, en ausencia de colestasis | Discontinuar Verzenio. |
| Grado 4 (>20,0 x LSN) | Discontinuar Verzenio. |

Abreviaturas: ALT = aminotransferasa de alanina, AST = aminotransferasa de aspartato, LSN = límite superior normal.

Tabla 6. Modificación y Manejo de la Dosis de VERZENIO para Enfermedad Pulmonar Intersticial/Neumonitis

| Grado CTCAE | Modificación de la Dosis de VERZENIO |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Grado 1 o 2 | No se requiere modificación de la dosis. |
| Toxicidad Grado 2 persistente o recurrente la cual no se resuelve o disminuye a Grado 1 o basal con las máximas medidas de apoyo dentro de 7 días | Suspender la administración hasta que la toxicidad se resuelva a basal o a Grado ≤1. Reanudar a la siguiente dosis más baja. |
| Grado 3 o 4 | Descontinuar VERZENIO. |

Tabla 7: Modificación y Manejo de la dosis de Verzenio de Otras Toxicidades^a

| Grado CTCAE | Modificación de la Dosis de Verzenio |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Grado 1 o 2 | No se requiere modificación de la dosis. |
| Toxicidad Grado 2 persistente a recurrente la cual no se resuelve o disminuye a Grado 1 o basal con las máximas medidas de apoyo dentro de 7 días | Suspender la administración hasta que la toxicidad se resuelva a basal o a Grado ≤ 1. Reanudar a la siguiente dosis más baja. |
| Grado 3 o 4 | Suspender la administración hasta que la toxicidad se resuelva a basal o Grado ≤ 1. Reanudar a la siguiente dosis más baja. |

^a Excluyendo diarrea, toxicidad hematológica y hepatotoxicidad.

Consultar la Información para Prescribir para las modificaciones de la dosis y otra información relevante sobre seguridad cuando se administre concomitantemente fulvestrant.

Modificación de la Dosis para Uso con Inhibidores Potentes y Moderados del CYP3A:

Evite el uso concomitante con el ketoconazol, un potente inhibidor del CYP3A.

Con el uso concomitante de inhibidores potentes del CYP3A distintos del ketoconazol, en pacientes con dosis iniciales recomendadas de 200 mg dos veces al día o 150 mg dos veces al día, reducir la dosis de Verzenio a 100 mg dos veces al día. En pacientes que hayan tenido una reducción de la dosis a 100 mg dos veces al día a causa de eventos adversos, reducir todavía más la dosis de Verzenio a 50 mg dos veces al día. Si un paciente que está recibiendo Verzenio suspende un inhibidor potente del CYP3A, incrementar la dosis de Verzenio (después de 3-5 vidas medias del inhibidor) a la dosis que se utilizaba antes de haber iniciado la administración del inhibidor potente (ver sección *Interacciones*).

Con el uso concomitante de inhibidores moderados de CYP3A, monitoree las reacciones adversas y considere reducir la dosis de Verzenio en decrementos de 50 mg como se demuestra en la Tabla 2, si es necesario.

Modificación de la Dosis en Pacientes con Insuficiencia Hepática Grave:

En el caso de pacientes con insuficiencia hepática grave (Child Pugh-C), reducir la frecuencia de administración de Verzenio a una vez al día.



Consulte los requisitos para la modificación de la dosis por insuficiencia hepática grave en la Información para el médico de fulvestrant cuando se coadministre.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 6.0.0.0.N10

La Sala considera que el interesado debe ajustar el inserto versión CDS04DIC2019 PTC v8.0 (02Apr2020) y la información para prescribir versión CDS04DIC2019 PTC v8.0 (02Apr2020) en cuanto al texto de precauciones y advertencias aprobado en el presente concepto.

En cuanto al plan de gestión de riesgos (PGR), la Sala recomienda aprobar el PGR versión 5.0 con apéndice de Colombia versión 1.0 del producto VERZENIO. Se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

Adicionalmente, La Sala recomienda la protección de la información no divulgada para el producto de la referencia a la luz del Decreto 2085 de 2002, teniendo en cuenta que el principio activo Abemaciclib es una nueva entidad química y el interesado demostró ante la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos haber incurrido en un esfuerzo considerable en el desarrollo 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

3.1.2 Medicamentos biológicos

3.1.2.1 REFIXIA® 2000UI

Expediente : 20187850
Radicado : 20201156081
Fecha : 03/09/2020
Interesado : Novo Nordisk A/S

Composición:

Cada mL contiene 500 UI (3.29 mg) de Nonacog beta pegol

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Documento)

Tratamiento y profilaxis de hemorragias en pacientes con hemofilia B (deficiencia congénita del factor IX). Refixia® se puede utilizar en todos los grupos etarios

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.
Reacciones conocidas a proteínas derivadas de hámsters.

Precauciones y advertencias:

Hipersensibilidad

Al igual que con otros productos proteicos intravenosos, reacciones alérgicas tipo hipersensibilidad, incluyendo reacciones anafilácticas, son posibles con Refixia®. El producto puede contener trazas de proteínas de hámster, las cuales pueden causar reacciones alérgicas en algunos pacientes. Si se presentan síntomas de hipersensibilidad,

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



se debe indicar a los pacientes que suspendan el uso del medicamento de forma inmediata y que contacten su médico, quien se encargará de dar el tratamiento adecuado.

En caso de choque anafiláctico, se debe implementar el tratamiento médico estándar.

Se debe indicar a los pacientes cuáles son los signos tempranos de las reacciones de hipersensibilidad.

Debido al alto riesgo de sufrir reacciones alérgicas graves observadas en relación con el desarrollo de inhibidores con cualquier producto derivado del factor IX, las administraciones iniciales del factor IX se deben realizar bajo observación médica, donde se pueda proporcionar una atención médica adecuada a las reacciones alérgicas

Inhibidores

La formación de inhibidores (anticuerpos neutralizantes) del factor IX, pueden ocurrir en conexión con la terapia de remplazo del factor en el tratamiento de la hemofilia B. Todos los pacientes deben monitorearse regularmente en busca de inhibidores, los cuales se deben cuantificar en unidades Bethesda (UB), utilizando una prueba biológica apropiada.

Se ha informado una asociación entre el desarrollo de inhibidores del factor IX y las reacciones alérgicas. Por lo tanto, se debe evaluar la presencia de inhibidores en los pacientes que presentan reacciones alérgicas. Se debe tener en cuenta que los pacientes con inhibidores del factor IX pueden tener un mayor riesgo de sufrir reacciones alérgicas graves con la reintroducción subsecuente de factor IX

Eventos tromboembólicos

El uso de productos que contienen el factor IX se ha asociado con complicaciones trombóticas. Debido al riesgo potencial de complicaciones trombóticas, se recomienda monitorear a los pacientes en busca de signos tempranos de coagulopatía trombótica y por consumo cuando se administre este producto a pacientes con enfermedad hepática, a nivel posoperatorio, a neonatos o a pacientes con riesgos de fenómenos trombóticos o CID. En cada una de estas situaciones, se debe sopesar el beneficio del tratamiento con Refixia® contra el riesgo de estas complicaciones Inducción de tolerancia inmunológica

No se ha establecido la seguridad ni eficacia del uso de Refixia® para la inducción de tolerancia inmunológica

Síndrome nefrótico

Se ha informado síndrome nefrótico luego de un intento de tratamiento para inducción de tolerancia inmunológica en pacientes con hemofilia B con inhibidores del factor IX, generalmente con antecedentes de reacciones alérgicas.

Monitoreo de la actividad del factor IX

Si se requiere del monitoreo, se recomienda utilizar un ensayo cromogénico. Cuando no se disponga de un ensayo cromogénico, utilizar un ensayo de coagulación de una sola fase con un reactivo para aPTT calificado para el uso con Refixia®.

Para productos con factores modificados de larga duración, se sabe que los resultados de los ensayos de coagulación de una sola fase son altamente dependientes del reactivo para aPTT utilizado, lo cual causa una subestimación o una sobreestimación de la actividad del factor IX. Los reactivos basados en sílice pueden resultar en una sobreestimación significativa de la actividad de Refixia® y por esto deben evitarse.

Se recomienda el uso de laboratorios de referencia cuando no se dispone a nivel local de ensayos cromogénicos o de ensayos de coagulación de una sola etapa calificados.



Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas al medicamento que se enumeran en esta sección se consideran reacciones esperadas con Refixia®.

Solo en casos raros, se han observado reacciones de hipersensibilidad y/o alérgicas y algunos casos podrían convertirse en anafilaxis graves (incluido el choque anafiláctico). De manera ocasional, estas reacciones se han presentado en asociación temporal cercana con el desarrollo de inhibidores del factor IX (consultar también la sección Reacciones adversas).

En raras ocasiones, los pacientes con hemofilia B pueden desarrollar inhibidores (anticuerpos neutralizantes) contra el factor IX. En tales casos, la presencia de inhibidores se manifestará por sí misma mediante una respuesta clínica insuficiente o nula y se recomienda contactar con un centro de tratamiento de la hemofilia.

Reacciones adversas al medicamento en estudios clínicos

Un total de 115 pacientes hombres, con hemofilia B moderada a grave, previamente tratados, se han expuesto a Refixia®, resultando en un total de 170 años-paciente en el conjunto completo de estudios clínicos

Pacientes previamente tratados:

| Sistema de Clasificación de Órganos | Término preferente | Frecuencia* (%) |
|---------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|-----------------------------|
| Trastornos del sistema inmune | Hipersensibilidad | 0.9 (1/115, poco frecuente) |
| Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo | Prurito** | 2.6 (3/115, frecuente) |
| Trastornos generales y condiciones en el sitio de la administración | Reacciones en el lugar de la inyección*** | 3.5 (4/115, frecuente) |

*Número de pacientes con reacción sobre el número total de pacientes únicos expuestos en todos los estudios clínicos (115) ** Prurito incluye los términos prurito y prurito óptico ***Las reacciones en el lugar de la inyección incluyen dolor en el lugar de la inyección, dolor en el lugar de la infusión, inflamación en el lugar de la inyección, eritema en el lugar de la inyección y sarpullido en el lugar de la inyección.

Pacientes sin tratamiento previo:

En un estudio en curso en pacientes sin tratamiento previo, se presentó anafilaxis en asociación temporal cercana con el desarrollo de inhibidores del factor IX, luego del tratamiento con Refixia®. El desarrollo de inhibidores y las reacciones anafilácticas tienen mayor probabilidad de presentarse durante las primeras fases de la terapia de remplazo.

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacción y no se han informado interacciones de Refixia® con otros medicamentos.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

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

Acta No. 24 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Profilaxis de rutina:

40 UI/kg de peso corporal, una vez a la semana.

No se requiere de monitoreo de rutina de los niveles de actividad del factor IX para realizar ajustes a la dosis. En el programa de estudios clínicos, no se realizó ajuste de la dosis. Se observaron niveles medios del factor IX en estado estacionario por encima del 15 % en todos los grupos etarios. Consulte la sección Información farmacocinética para más detalles.

Episodios hemorrágicos:

La dosis y la duración de la terapia de remplazo depende de la ubicación y la gravedad de la hemorragia. Consulte la Tabla 1.

Tabla 1 Tratamiento de episodios hemorrágicos con Refixia®

| Tipo de hemorragia | Dosis recomendada en UI/kg de peso corporal | Recomendaciones de dosificación |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|------------------------------------------------------|
| Leve a moderada: Hemartrosis no complicada, sangrado muscular, sangrado oral o hematoma. | 40 | Se recomienda una única dosis. |
| Grave y de riesgo vital: En iliopeaos, sangrado muscular significativo, faríngeo, retroperitoneal, retrofaríngeo, SNC. | 80 | Se pueden administrar dosis adicionales de 40 UI/kg. |

Cirugía:

El nivel de dosis y los intervalos de administración para una cirugía dependen del procedimiento y las prácticas locales. En la Tabla 2 se presentan recomendaciones generales.

Tabla 2 Tratamiento en cirugía con Refixia®

| Tipo de procedimiento quirúrgico | Dosis recomendada en UI/kg de peso corporal | Recomendaciones de dosificación |
|--------------------------------------------------|---------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Menor, incluida la extracción de piezas dentales | 40 | De ser necesario, se pueden administrar dosis adicionales. |
| Mayor | 80 | Dosis preoperatoria. |
| | 40 | Considerar administrar dos dosis repetidas de 40 UI/kg (en intervalos de 1 a 3 días) dentro de la primera semana posoperatoria. Debido a la larga vida media de Refixia®, la frecuencia de dosificación en el periodo postoperatorio, se puede extender a una vez por semana después de la primera semana hasta que la hemorragia se detenga y se logre la recuperación. |

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cuando se monitoree la actividad del factor IX, se recomienda utilizar un ensayo cromogénico. De forma alternativa, se puede utilizar un ensayo de coagulación de una única etapa, con un reactivo para aPTT calificado para el uso con Refixia®. Consulte la sección precauciones y advertencias.

Poblaciones especiales

Adultos mayores: La experiencia con Refixia® en pacientes de 65 años y mayores es limitada.

Pacientes pediátricos: Las recomendaciones de dosificación en niños son las mismas que para los adultos: 40 UI/kg de peso corporal.

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 allegado mediante radicado No. 20201156081
- Información para prescribir CCDS v2 allegada mediante radicado No. 20201156081
- Instructivo de uso CCDS v2 allegado mediante radicado No. 20201156081

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 al grupo etario menor de 12 años, debe allegar información con mayor casuística que permita hacer un balance beneficio-riesgo adecuado dado el riesgo identificado de acumulación de PEG en el plexo coroideo, lo cual puede ser especialmente problemático en niños.

Respecto al plan de gestión de riesgos (PGR), una vez revisada la versión 2 del PGR producto Refixia, se solicitar allegar la última versión disponible del PGR donde se visualicen los cambios de la información faltante mencionados en el PSUR.

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.

3.1.2.2 REFIXIA® 1000UI

Expediente : 20187978
Radicado : 20201158054
Fecha : 07/09/2020
Interesado : Novo Nordisk A/S

Composición:

Cada mL contiene 250 UI (1.64mg) de Nonacog beta pegol

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Documento)

Tratamiento y profilaxis de hemorragias en pacientes con hemofilia B (deficiencia congénita del factor IX). Refixia® se puede utilizar en todos los grupos etarios

Acta No. 24 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.
Reacciones conocidas a proteínas derivadas de hámsters.

Precauciones y advertencias:

Hipersensibilidad

Al igual que con otros productos proteicos intravenosos, reacciones alérgicas tipo hipersensibilidad, incluyendo reacciones anafilácticas, son posibles con Refixia®. El producto puede contener trazas de proteínas de hámster, las cuales pueden causar reacciones alérgicas en algunos pacientes. Si se presentan síntomas de hipersensibilidad, se debe indicar a los pacientes que suspendan el uso del medicamento de forma inmediata y que contacten su médico, quien se encargará de dar el tratamiento adecuado.

En caso de choque anafiláctico, se debe implementar el tratamiento médico estándar.

Se debe indicar a los pacientes cuáles son los signos tempranos de las reacciones de hipersensibilidad.

Debido al alto riesgo de sufrir reacciones alérgicas graves observadas en relación con el desarrollo de inhibidores con cualquier producto derivado del factor IX, las administraciones iniciales del factor IX se deben realizar bajo observación médica, donde se pueda proporcionar una atención médica adecuada a las reacciones alérgicas

Inhibidores

La formación de inhibidores (anticuerpos neutralizantes) del factor IX, pueden ocurrir en conexión con la terapia de remplazo del factor en el tratamiento de la hemofilia B. Todos los pacientes deben monitorearse regularmente en busca de inhibidores, los cuales se deben cuantificar en unidades Bethesda (UB), utilizando una prueba biológica apropiada.

Se ha informado una asociación entre el desarrollo de inhibidores del factor IX y las reacciones alérgicas. Por lo tanto, se debe evaluar la presencia de inhibidores en los pacientes que presentan reacciones alérgicas. Se debe tener en cuenta que los pacientes con inhibidores del factor IX pueden tener un mayor riesgo de sufrir reacciones alérgicas graves con la reintroducción subsecuente de factor IX

Eventos tromboembólicos

El uso de productos que contienen el factor IX se ha asociado con complicaciones trombóticas. Debido al riesgo potencial de complicaciones trombóticas, se recomienda monitorear a los pacientes en busca de signos tempranos de coagulopatía trombótica y por consumo cuando se administre este producto a pacientes con enfermedad hepática, a nivel posoperatorio, a neonatos o a pacientes con riesgos de fenómenos trombóticos o CID. En cada una de estas situaciones, se debe sopesar el beneficio del tratamiento con Refixia® contra el riesgo de estas complicaciones Inducción de tolerancia inmunológica
No se ha establecido la seguridad ni eficacia del uso de Refixia® para la inducción de tolerancia inmunológica

Síndrome nefrótico

Se ha informado síndrome nefrótico luego de un intento de tratamiento para inducción de tolerancia inmunológica en pacientes con hemofilia B con inhibidores del factor IX, generalmente con antecedentes de reacciones alérgicas.

Monitoreo de la actividad del factor IX

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Si se requiere del monitoreo, se recomienda utilizar un ensayo cromogénico. Cuando no se disponga de un ensayo cromogénico, utilizar un ensayo de coagulación de una sola fase con un reactivo para aPTT calificado para el uso con Refixia®.

Para productos con factores modificados de larga duración, se sabe que los resultados de los ensayos de coagulación de una sola fase son altamente dependientes del reactivo para aPTT utilizado, lo cual causa una subestimación o una sobreestimación de la actividad del factor IX. Los reactivos basados en sílice pueden resultar en una sobreestimación significativa de la actividad de Refixia® y por esto deben evitarse.

Se recomienda el uso de laboratorios de referencia cuando no se dispone a nivel local de ensayos cromogénicos o de ensayos de coagulación de una sola etapa calificados.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas al medicamento que se enumeran en esta sección se consideran reacciones esperadas con Refixia®.

Solo en casos raros, se han observado reacciones de hipersensibilidad y/o alérgicas y algunos casos podrían convertirse en anafilaxis graves (incluido el choque anafiláctico). De manera ocasional, estas reacciones se han presentado en asociación temporal cercana con el desarrollo de inhibidores del factor IX (consultar también la sección Reacciones adversas).

En raras ocasiones, los pacientes con hemofilia B pueden desarrollar inhibidores (anticuerpos neutralizantes) contra el factor IX. En tales casos, la presencia de inhibidores se manifestará por sí misma mediante una respuesta clínica insuficiente o nula y se recomienda contactar con un centro de tratamiento de la hemofilia.

Reacciones adversas al medicamento en estudios clínicos

Un total de 115 pacientes hombres, con hemofilia B moderada a grave, previamente tratados, se han expuesto a Refixia®, resultando en un total de 170 años-paciente en el conjunto completo de estudios clínicos

Pacientes previamente tratados:

| Sistema de Clasificación de Órganos | Término preferente | Frecuencia* (%) |
|---------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|-----------------------------|
| Trastornos del sistema inmune | Hipersensibilidad | 0.9 (1/115, poco frecuente) |
| Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo | Prurito** | 2.6 (3/115, frecuente) |
| Trastornos generales y condiciones en el sitio de la administración | Reacciones en el lugar de la inyección*** | 3.5 (4/115, frecuente) |

*Número de pacientes con reacción sobre el número total de pacientes únicos expuestos en todos los estudios clínicos (115) ** Prurito incluye los términos prurito y prurito ótico ***Las reacciones en el lugar de la inyección incluyen dolor en el lugar de la inyección, dolor en el lugar de la infusión, inflamación en el lugar de la inyección, eritema en el lugar de la inyección y sarpullido en el lugar de la inyección.

Pacientes sin tratamiento previo:

En un estudio en curso en pacientes sin tratamiento previo, se presentó anafilaxis en asociación temporal cercana con el desarrollo de inhibidores del factor IX, luego del



tratamiento con Refixia®. El desarrollo de inhibidores y las reacciones anafilácticas tienen mayor probabilidad de presentarse durante las primeras fases de la terapia de remplazo.

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacción y no se han informado interacciones de Refixia® con otros medicamentos.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

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

Profilaxis de rutina:

40 UI/kg de peso corporal, una vez a la semana.

No se requiere de monitoreo de rutina de los niveles de actividad del factor IX para realizar ajustes a la dosis. En el programa de estudios clínicos, no se realizó ajuste de la dosis. Se observaron niveles medios del factor IX en estado estacionario por encima del 15 % en todos los grupos etarios. Consulte la sección Información farmacocinética para más detalles.

Episodios hemorrágicos:

La dosis y la duración de la terapia de remplazo depende de la ubicación y la gravedad de la hemorragia. Consulte la Tabla 1.

Tabla 1 Tratamiento de episodios hemorrágicos con Refixia®

| Tipo de hemorragia | Dosis recomendada en UI/kg de peso corporal | Recomendaciones de dosificación |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|------------------------------------------------------|
| Leve a moderada: Hemartrosis no complicada, sangrado muscular, sangrado oral o hematoma. | 40 | Se recomienda una única dosis. |
| Grave y de riesgo vital: En iliopeas, sangrado muscular significativo, faríngeo, retroperitoneal, retrofaríngeo, SNC. | 80 | Se pueden administrar dosis adicionales de 40 UI/kg. |

Cirugía:

El nivel de dosis y los intervalos de administración para una cirugía dependen del procedimiento y las prácticas locales. En la Tabla 2 se presentan recomendaciones generales.



Tabla 2 Tratamiento en cirugía con Refixia®

| Tipo de procedimiento quirúrgico | Dosis recomendada en UI/kg de peso corporal | Recomendaciones de dosificación |
|--------------------------------------------------|---------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Menor, incluida la extracción de piezas dentales | 40 | De ser necesario, se pueden administrar dosis adicionales. |
| Mayor | 80 | Dosis preoperatoria. |
| | 40 | Considerar administrar dos dosis repetidas de 40 UI/kg (en intervalos de 1 a 3 días) dentro de la primera semana posoperatoria. Debido a la larga vida media de Refixia®, la frecuencia de dosificación en el periodo postoperatorio, se puede extender a una vez por semana después de la primera semana hasta que la hemorragia se detenga y se logre la recuperación. |

Cuando se monitoree la actividad del factor IX, se recomienda utilizar un ensayo cromogénico. De forma alternativa, se puede utilizar un ensayo de coagulación de una única etapa, con un reactivo para aPTT calificado para el uso con Refixia®. Consulte la sección precauciones y advertencias.

Poblaciones especiales

Adultos mayores: La experiencia con Refixia® en pacientes de 65 años y mayores es limitada.

Pacientes pediátricos: Las recomendaciones de dosificación en niños son las mismas que para los adultos: 40 UI/kg de peso corporal.

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 allegada mediante radicado No. 20201158054

Información para prescribir CCDS v2 allegada mediante radicado No. 20201158054

Instructivo de uso CCDS v2 allegada mediante radicado No. 20201158054

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 al grupo etario menor de 12 años, debe allegar información con mayor casuística que permita hacer un balance beneficio-riesgo adecuado dado el riesgo identificado de acumulación de PEG en el plexo coroideo, lo cual puede ser especialmente problemático en niños.



Respecto al plan de gestión de riesgos (PGR), una vez revisada la versión 2 del PGR producto Refixia, se solicitará allegar la última versión disponible del PGR donde se visualicen los cambios de la información faltante mencionados en el PSUR.

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.

3.1.2.3 REFIXIA® 500UI

Expediente : 20187982
Radicado : 20201158089
Fecha : 07/09/2020
Interesado : Novo Nordisk A/S

Composición:

Cada mL contiene 125 UI (0.82 mg) de Nonacog beta pegol

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Documento)

Tratamiento y profilaxis de hemorragias en pacientes con hemofilia B (deficiencia congénita del factor IX). Refixia® se puede utilizar en todos los grupos etarios

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.
Reacciones conocidas a proteínas derivadas de hámsters.

Precauciones y advertencias:

Hipersensibilidad

Al igual que con otros productos proteicos intravenosos, reacciones alérgicas tipo hipersensibilidad, incluyendo reacciones anafilácticas, son posibles con Refixia®. El producto puede contener trazas de proteínas de hámster, las cuales pueden causar reacciones alérgicas en algunos pacientes. Si se presentan síntomas de hipersensibilidad, se debe indicar a los pacientes que suspendan el uso del medicamento de forma inmediata y que contacten su médico, quien se encargará de dar el tratamiento adecuado.

En caso de choque anafiláctico, se debe implementar el tratamiento médico estándar.

Se debe indicar a los pacientes cuáles son los signos tempranos de las reacciones de hipersensibilidad.

Debido al alto riesgo de sufrir reacciones alérgicas graves observadas en relación con el desarrollo de inhibidores con cualquier producto derivado del factor IX, las administraciones iniciales del factor IX se deben realizar bajo observación médica, donde se pueda proporcionar una atención médica adecuada a las reacciones alérgicas

Inhibidores

La formación de inhibidores (anticuerpos neutralizantes) del factor IX, pueden ocurrir en conexión con la terapia de remplazo del factor en el tratamiento de la hemofilia B. Todos los pacientes deben monitorearse regularmente en busca de inhibidores, los cuales se deben cuantificar en unidades Bethesda (UB), utilizando una prueba biológica apropiada.

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se ha informado una asociación entre el desarrollo de inhibidores del factor IX y las reacciones alérgicas. Por lo tanto, se debe evaluar la presencia de inhibidores en los pacientes que presentan reacciones alérgicas. Se debe tener en cuenta que los pacientes con inhibidores del factor IX pueden tener un mayor riesgo de sufrir reacciones alérgicas graves con la reintroducción subsecuente de factor IX

Eventos tromboembólicos

El uso de productos que contienen el factor IX se ha asociado con complicaciones trombóticas. Debido al riesgo potencial de complicaciones trombóticas, se recomienda monitorear a los pacientes en busca de signos tempranos de coagulopatía trombótica y por consumo cuando se administre este producto a pacientes con enfermedad hepática, a nivel posoperatorio, a neonatos o a pacientes con riesgos de fenómenos trombóticos o CID. En cada una de estas situaciones, se debe sopesar el beneficio del tratamiento con Refixia® contra el riesgo de estas complicaciones Inducción de tolerancia inmunológica

No se ha establecido la seguridad ni eficacia del uso de Refixia® para la inducción de tolerancia inmunológica

Síndrome nefrótico

Se ha informado síndrome nefrótico luego de un intento de tratamiento para inducción de tolerancia inmunológica en pacientes con hemofilia B con inhibidores del factor IX, generalmente con antecedentes de reacciones alérgicas.

Monitoreo de la actividad del factor IX

Si se requiere del monitoreo, se recomienda utilizar un ensayo cromogénico. Cuando no se disponga de un ensayo cromogénico, utilizar un ensayo de coagulación de una sola fase con un reactivo para aPTT calificado para el uso con Refixia®.

Para productos con factores modificados de larga duración, se sabe que los resultados de los ensayos de coagulación de una sola fase son altamente dependientes del reactivo para aPTT utilizado, lo cual causa una subestimación o una sobreestimación de la actividad del factor IX. Los reactivos basados en sílice pueden resultar en una sobreestimación significativa de la actividad de Refixia® y por esto deben evitarse.

Se recomienda el uso de laboratorios de referencia cuando no se dispone a nivel local de ensayos cromogénicos o de ensayos de coagulación de una sola etapa calificados.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas al medicamento que se enumeran en esta sección se consideran reacciones esperadas con Refixia®.

Solo en casos raros, se han observado reacciones de hipersensibilidad y/o alérgicas y algunos casos podrían convertirse en anafilaxis graves (incluido el choque anafiláctico). De manera ocasional, estas reacciones se han presentado en asociación temporal cercana con el desarrollo de inhibidores del factor IX (consultar también la sección Reacciones adversas).

En raras ocasiones, los pacientes con hemofilia B pueden desarrollar inhibidores (anticuerpos neutralizantes) contra el factor IX. En tales casos, la presencia de inhibidores se manifestará por sí misma mediante una respuesta clínica insuficiente o nula y se recomienda contactar con un centro de tratamiento de la hemofilia.

Reacciones adversas al medicamento en estudios clínicos

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Un total de 115 pacientes hombres, con hemofilia B moderada a grave, previamente tratados, se han expuesto a Refixia®, resultando en un total de 170 años-paciente en el conjunto completo de estudios clínicos

Pacientes previamente tratados:

| Sistema de Clasificación de Órganos | Término preferente | Frecuencia* (%) |
|---------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|-----------------------------|
| Trastornos del sistema inmune | Hipersensibilidad | 0.9 (1/115, poco frecuente) |
| Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo | Prurito** | 2.6 (3/115, frecuente) |
| Trastornos generales y condiciones en el sitio de la administración | Reacciones en el lugar de la inyección*** | 3.5 (4/115, frecuente) |

*Número de pacientes con reacción sobre el número total de pacientes únicos expuestos en todos los estudios clínicos (115) ** Prurito incluye los términos prurito y prurito óptico ***Las reacciones en el lugar de la inyección incluyen dolor en el lugar de la inyección, dolor en el lugar de la infusión, inflamación en el lugar de la inyección, eritema en el lugar de la inyección y sarpullido en el lugar de la inyección.

Pacientes sin tratamiento previo:

En un estudio en curso en pacientes sin tratamiento previo, se presentó anafilaxis en asociación temporal cercana con el desarrollo de inhibidores del factor IX, luego del tratamiento con Refixia®. El desarrollo de inhibidores y las reacciones anafilácticas tienen mayor probabilidad de presentarse durante las primeras fases de la terapia de remplazo.

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacción y no se han informado interacciones de Refixia® con otros medicamentos.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

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

Profilaxis de rutina:

40 UI/kg de peso corporal, una vez a la semana.

No se requiere de monitoreo de rutina de los niveles de actividad del factor IX para realizar ajustes a la dosis. En el programa de estudios clínicos, no se realizó ajuste de la dosis. Se observaron niveles medios del factor IX en estado estacionario por encima del 15 % en todos los grupos etarios. Consulte la sección Información farmacocinética para más detalles.

Episodios hemorrágicos:

La dosis y la duración de la terapia de remplazo depende de la ubicación y la gravedad de la hemorragia. Consulte la Tabla 1.



Tabla 1 Tratamiento de episodios hemorrágicos con Refixia®

| Tipo de hemorragia | Dosis recomendada en UI/kg de peso corporal | Recomendaciones de dosificación |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|------------------------------------------------------|
| Leve a moderada: Hemartrosis no complicada, sangrado muscular, sangrado oral o hematoma. | 40 | Se recomienda una única dosis. |
| Grave y de riesgo vital: En lloposos, sangrado muscular significativo, faríngeo, retroperitoneal, retrofaríngeo, SNC. | 80 | Se pueden administrar dosis adicionales de 40 UI/kg. |

Cirugía:

El nivel de dosis y los intervalos de administración para una cirugía dependen del procedimiento y las prácticas locales. En la Tabla 2 se presentan recomendaciones generales.

Tabla 2 Tratamiento en cirugía con Refixia®

| Tipo de procedimiento quirúrgico | Dosis recomendada en UI/kg de peso corporal | Recomendaciones de dosificación |
|--------------------------------------------------|---------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Menor, incluida la extracción de piezas dentales | 40 | De ser necesario, se pueden administrar dosis adicionales. |
| Mayor | 80 | Dosis preoperatoria. |
| | 40 | Considerar administrar dos dosis repetidas de 40 UI/kg (en intervalos de 1 a 3 días) dentro de la primera semana posoperatoria. Debido a la larga vida media de Refixia®, la frecuencia de dosificación en el periodo postoperatorio, se puede extender a una vez por semana después de la primera semana hasta que la hemorragia se detenga y se logre la recuperación. |

Cuando se monitoree la actividad del factor IX, se recomienda utilizar un ensayo cromogénico. De forma alternativa, se puede utilizar un ensayo de coagulación de una única etapa, con un reactivo para aPTT calificado para el uso con Refixia®. Consulte la sección precauciones y advertencias.

Poblaciones especiales

Adultos mayores: La experiencia con Refixia® en pacientes de 65 años y mayores es limitada.

Pacientes pediátricos: Las recomendaciones de dosificación en niños son las mismas que para los adultos: 40 UI/kg de peso corporal.



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 allegado mediante radicado No. 20201158089
Información para prescribir CCDS v2 allegado mediante radicado No. 20201158089
Instructivo de uso CCDS v2 allegado mediante radicado No. 20201158089

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 al grupo etario menor de 12 años, debe allegar información con mayor casuística que permita hacer un balance beneficio-riesgo adecuado dado el riesgo identificado de acumulación de PEG en el plexo coroideo, lo cual puede ser especialmente problemático en niños.

Respecto al plan de gestión de riesgos (PGR), una vez revisada la versión 2 del PGR producto Refixia, se solicitar allegar la última versión disponible del PGR donde se visualicen los cambios de la información faltante mencionados en el PSUR.

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.

3.1.2.4 ENSPRYNG®

Expediente : 20174435
Radicado : 20191248478 / 20201155067
Fecha : 02/09/2020
Interesado : Productos Roche S.A

Composición:

Cada mL de solución contiene 120 mg de Satralizumab.

Forma farmacéutica: Solución para inyección subcutánea

Indicaciones:

Enspryng está indicado en monoterapia o en combinación con tratamiento inmunodepresor (TID) para el tratamiento de pacientes adultos y adolescentes con trastornos del espectro de la neuromielitis óptica (TENMO).

Contraindicaciones:

Enspryng está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al satralizumab o a cualquiera de sus excipientes.

Precauciones y advertencias:

Generalidades

Acta No. 24 de 2020 SEMNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Infecciones

Se debe retrasar la administración de Enspryng en los pacientes que presenten una infección activa hasta que se haya resuelto.

Vacunas

No deben administrarse vacunas de microorganismos vivos o vivos atenuados simultáneamente con Enspryng, ya que no se ha determinado su seguridad clínica. El intervalo entre la administración de vacunas de microorganismos vivos y el inicio del tratamiento con Enspryng debe ser conforme a las directrices de vacunación actuales referentes a los inmunomoduladores o inmunodepresores.

No se dispone de datos sobre los efectos de la vacunación en pacientes tratados con Enspryng. Se recomienda actualizar todas las vacunaciones de los pacientes de acuerdo con las directrices de vacunación actuales antes de iniciar el tratamiento con Enspryng.

Enzimas hepáticas

Se han observado elevaciones leves y moderadas de las transaminasas hepáticas asociadas al tratamiento con Enspryng; la mayoría de las elevaciones fueron inferiores a 5 veces el LSN, no limitaron el tratamiento y se resolvieron durante la administración de Enspryng.

Las concentraciones de ALT y AST deben vigilarse cada 4 semanas durante los 3 primeros meses de tratamiento, luego cada 3 meses durante 1 año y, posteriormente, cuando esté clínicamente indicado. Las recomendaciones para la suspensión del tratamiento se presentan en el apartado Posología y administración, Modificaciones de la dosis.

Abuso y dependencia de fármacos

No se han realizado estudios sobre abuso y dependencia con este fármaco. Sin embargo, no hay indicios de que el tratamiento con Enspryng produzca dependencia a partir de los datos disponibles.

Capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. No obstante, no hay indicios de que el tratamiento con Enspryng afecte a la capacidad para conducir y utilizar máquinas a partir de los datos disponibles.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en $\geq 10\%$ de los pacientes tratados con al menos una dosis del medicamento fueron: cefalea, artralgia y reacciones relacionadas con la inyección.

Tabla 1: Resumen de las reacciones adversas observadas en pacientes tratados con Enspryng en monoterapia o en combinación con tratamiento inmunodepresor en los ensayos clínicos



| Sistema de clasificación de órganos | Enspryng (n=104) | | |
|--------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|------------------|-------------------------|
| | Numero de eventos por 100 pacientes-año | Frecuencia n (%) | Categoría de frecuencia |
| Sangre y sistema linfático | | | |
| Hipofibrinogenia | 1,55 | 3 (2,9%) | Común |
| Desórdenes psiquiátricos | | | |
| Insomnio | 3,1 | 6 (5,8%) | Común |
| Desórdenes del sistema nervioso | | | |
| Cefalea | 18,07 | 20 (19,2%) | Muy común |
| Migraña | 2,06 | 4 (3,8%) | Común |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos. | | | |
| Rinitis alérgica | 2,06 | 4 (3,8%) | Común |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | | | |
| Rash | 7,23 | 9 (8,7%) | Común |
| Prurito | 4,13 | 6 (5,8%) | Común |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo. | | | |
| Artralgia | 7,23 | 14 (13,5%) | Muy común |
| Rigidez musculoesquelética | 2,58 | 5 (4,8%) | Común |
| Desórdenes generales y condiciones administrativas del sitio | | | |
| Edema periférico | 2,58 | 5 (4,8%) | Común |
| Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimiento. | | | |
| Reacciones relacionadas con la inyección | 17,03 | 13 (12,5%) | Muy común |

Reacciones relacionadas con la inyección (TIR)

Las TIR informadas en pacientes tratados con Enspryng como monoterapia o en combinación fueron predominantemente leves a moderadas, y la mayoría ocurrieron dentro de las 24 horas posteriores a las inyecciones. Los síntomas sistémicos más comúnmente reportados fueron diarrea y dolor de cabeza. Las reacciones locales más comúnmente reportadas en el sitio de inyección fueron enrojecimiento, eritema, prurito, erupción cutánea y dolor. Ninguna de las reacciones relacionadas con la inyección requirió interrupción o interrupción de la dosis.

Infecciones

En el estudio de Enspryng en monoterapia, la tasa de infecciones fue inferior entre los pacientes tratados con Enspryng [99,8 eventos/100 pacientes-año (IC del 95 %: 82,4, 119,8)] que entre los tratados con placebo [162,6 eventos/100 pacientes-año (IC del 95 %: 125,8, 206,9)]. La tasa de infecciones graves fue de 5,2 eventos/100 pacientes-año (IC del 95 %: 1,9, 11,3) entre los pacientes tratados con Enspryng, en comparación con 9,9 eventos/100 pacientes-año (IC del 95 %: 2,7, 25,2) entre los que recibieron el placebo.

En pacientes tratados con Enspryng en combinación, la tasa de infecciones fue de 132,5 eventos/100 pacientes-año (IC del 95 %: 108,2, 160,5) en comparación con 149,6 eventos/100 pacientes-año (IC del 95 %: 120,1, 184,1) en pacientes que recibieron placebo en combinación; la tasa de infecciones graves fue de 2,6 eventos/100 pacientes-año (IC del 95 %: 0,3, 9,2) en comparación con 5,0 eventos/100 pacientes-año (IC del 95 %: 1,0, 14,7) en los pacientes que recibieron el placebo en combinación.

Interacciones:

No se han realizado estudios formales de interacciones farmacológicas con Enspryng.

Los análisis de FC poblacional no detectaron ningún efecto de la AZA, los corticosteroides ni el MMF en el aclaramiento de Enspryng.

Se ha investigado la capacidad del tratamiento con Enspryng para reducir la exposición a medicamentos concomitantes metabolizados por las isoenzimas del CYP450 mediante el

Acta No. 24 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



bloqueo de la señalización de la IL-6 utilizando modelos farmacocinéticos de base fisiológica (FCBF).

Esto indica que la supresión de la señalización de la IL-6 producida por el tratamiento con Enspryng a partir de los valores basales bajos observados en los estudios de fase III tendrá solo un efecto escaso en la exposición a una serie de sustratos del CYP450 investigados (aumento $\leq 15\%$ del ABC con todos los sustratos de las isoenzimas del CYP 1A2, 3A4, 2D6 y 2C19). Por consiguiente, el riesgo de interacciones farmacológicas es bajo, aunque es necesario actuar con precaución cuando se administre Enspryng o se suspenda su uso en pacientes que también estén recibiendo sustratos del CYP450 con un índice terapéutico estrecho.

Vía de administración: Inyección subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Generalidades

La sustitución por cualquier otro medicamento biológico requiere el consentimiento del médico prescriptor.

No se han establecido la seguridad ni la eficacia de alternar o cambiar Enspryng por productos que sean biosimilares pero que no se consideren intercambiables. Por consiguiente, ha de sopesarse cuidadosamente la relación riesgo-beneficio de alternar los medicamentos o cambiar de tratamiento.

Para evitar errores de medicación, es importante comprobar la etiqueta de la jeringa precargada para asegurarse de que el fármaco que se va a administrar es Enspryng.

Posología recomendada

Enspryng debe administrarse en forma de inyección subcutánea.

Enspryng puede utilizarse en monoterapia o en combinación con corticosteroides orales (CO), azatioprina (AZA) o micofenolato mofetilo (MMF). Consulte también la ficha técnica completa de estos productos.

Dosis de carga

La dosis de carga recomendada es de 120 mg mediante inyección s. c. cada 2 semanas (primera dosis en la semana 0, segunda dosis en la semana 2 y tercera dosis en la semana 4) en las tres primeras administraciones.

Dosis de mantenimiento

La dosis de mantenimiento recomendada es de 120 mg mediante inyección s. c. cada 4 semanas.

Forma de administración

Los lugares de inyección recomendados son el abdomen y el muslo. Los lugares de inyección deben alternarse y las inyecciones nunca deben administrarse en lunares, cicatrices ni zonas donde la piel esté sensible, magullada, enrojecida, dura o con heridas.

En las instrucciones de uso se facilitan indicaciones detalladas para la administración de Enspryng.

La primera inyección debe administrarse bajo la supervisión de un profesional sanitario cualificado. Un paciente adulto/cuidador puede administrar Enspryng en el domicilio si el

Acta No. 24 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



médico responsable del tratamiento lo considera apropiado y el paciente adulto/cuidador domina la técnica de inyección.

Los pacientes/cuidadores deben acudir al médico de inmediato si el paciente presenta síntomas de una reacción alérgica grave y consultar al profesional sanitario responsable si puede continuarse o no el tratamiento con Enspryng.

Duración del tratamiento

Enspryng está indicado para el tratamiento a largo plazo.

Dosis aplazadas u omitidas

Si se omite una inyección, deberá administrarse lo antes posible; no espere hasta la siguiente dosis prevista. Una vez administrada la dosis aplazada u omitida, deberá mantenerse el intervalo de 2 semanas (periodo de carga) o 4 semanas (periodo de mantenimiento) entre las dosis.

Modificaciones de la dosis

Anomalías de las enzimas hepáticas

Si la elevación de la alanina-transaminasa (ALT) o la aspartato-transaminasa (AST) es >5 veces el límite superior de la normalidad (LSN) y se asocia a cualquier grado de elevación de la bilirrubina, deberá suspenderse definitivamente el tratamiento con Enspryng.

Si la elevación de la ALT o de la AST es >5 veces el LSN y no se asocia a elevación de la bilirrubina, debe interrumpirse el tratamiento con Enspryng, que podrá reanudarse (inyección s. c. de 120 mg cada 4 semanas) cuando los valores de ALT y AST se hayan normalizado y en función de la evaluación de la relación riesgo-beneficio del tratamiento en el paciente. Si se toma la decisión de reanudar el tratamiento, se vigilarán estrechamente los parámetros hepáticos y, si se observa cualquier aumento posterior de la ALT/AST o la bilirrubina, se suspenderá definitivamente la administración del fármaco.

Instrucciones posológicas especiales

Uso en pediatría

No se han estudiado la seguridad ni la eficacia de Enspryng en la población pediátrica de menos de 12 años.

Uso en ancianos

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes mayores de 65 años.

Insuficiencia renal

No se han estudiado formalmente la seguridad ni la eficacia de Enspryng en pacientes con insuficiencia renal; sin embargo, no es previsible que sea necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

No se han estudiado la seguridad ni la eficacia de Enspryng en pacientes con insuficiencia hepática.

Otras poblaciones de pacientes especiales

No procede

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Evaluación farmacológica
Declaración como nueva entidad química bajo el Decreto 2085 de 2002
Inserto allegado mediante radicado No. 20201155067
Información para prescribir allegada mediante radicado No. 20201155067

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:

Explicar por qué solicita la indicación para pacientes con estatus AQP4 negativo, si el ensayo clínico no muestra diferencias respecto al placebo.

Allegar estudios adicionales para pacientes menores de 18 años, dado que lo allegado representa un bajo número de pacientes, cuyos resultados en el desenlace primario no tienen diferencia significativa con el placebo.

La Sala considera que el desenlace principal: tiempo de primera recaída (time to first relapse) es de carácter subrogado y que es necesario conocer la real eficacia del producto de la referencia sobre el déficit funcional de la enfermedad de base y su durabilidad en el tiempo, para lo cual se requiere mayor tiempo de seguimiento.

Explicar cuál es el beneficio de agregar el medicamento satralizumab a otros esquemas de tratamientos inmunomoduladores, teniendo en cuenta que los resultados del estudio VN40898 solamente evidencian una diferencia significativa en el desenlace primario cuando se encuentra asociado con corticoide oral.

En cuanto al plan de gestión de riesgos (PGR), una vez revisado el PGR version 1.0 para el producto Enspryng, se solicita allegar la propuesta del programa de seguimiento a pacientes.

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.

3.1.2.5 **BESPONSA**

Expediente : 20187789
Radicado : 20201155126
Fecha : 02/09/2020
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición:
Cada vial (20ml) contiene 1 mg de Inotuzumab ozogamicina

Forma farmacéutica: Polvo Liofilizado para solución inyectable

Indicaciones:

BESPONSA está indicado en monoterapia para el tratamiento en adultos con leucemia linfoblástica aguda (LLA) de precursores de linfocitos B positivos para CD22 recidivante o refractaria. Los pacientes adultos con LLA de precursores de linfocitos B con cromosoma Filadelfia positivo (Ph+) recidivante o refractaria deben tener fracaso terapéutico con al menos un inhibidor de la tirosina-quinasa (ITQ).

Contraindicaciones:

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Pacientes con enfermedad venooclusiva hepática o síndrome de obstrucción sinusoidal (EVO/SOS) grave, de forma previa o en la actualidad.
- Pacientes con enfermedad hepática grave en curso (por ejemplo, cirrosis, hiperplasia nodular regenerativa, hepatitis activa).

Precauciones y advertencias:

Trazabilidad

A fin de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre comercial y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados en la historia clínica del paciente.

Hepatotoxicidad, incluida enfermedad venooclusiva hepática/síndrome de obstrucción sinusoidal (EVO/SOS)

Se ha notificado hepatotoxicidad, incluido EVO/SOS hepático grave, potencialmente mortal y en algunos casos mortal, en pacientes con LLA recidivante o refractaria que recibían BESPONSA (ver sección 4.8). BESPONSA aumentó de forma significativa el riesgo de EVO/SOS por encima de los tratamientos de quimioterapia estándar en esta población de pacientes. Este riesgo fue más notable en los pacientes que se sometieron a un TCMH posterior.

En los siguientes subgrupos, la frecuencia de EVO/SOS notificada tras un TCMH fue $\geq 50\%$:

- pacientes que recibieron una pauta de acondicionamiento para el TCMH con 2 agentes alquilantes;
- pacientes con ≥ 65 años; y
- pacientes con una bilirrubina sérica \geq LSN antes del TCMH.

Se debe evitar el uso de pautas de acondicionamiento para el TCMH con 2 agentes alquilantes. Se debe considerar cuidadosamente el beneficio/riesgo antes de administrar BESPONSA a pacientes en los que el uso futuro de pautas de acondicionamiento para el TCMH con 2 agentes alquilantes sea probablemente inevitable.

En aquellos pacientes en los que la bilirrubina sérica sea \geq LSN antes de un TCMH, únicamente se debe realizar el TCMH después del tratamiento con BESPONSA tras una cuidadosa evaluación del beneficio/riesgo. Si estos pacientes se someten a un TCMH, se debe vigilar estrechamente la aparición de signos y síntomas de EVO/SOS.

Otros factores del paciente que parecen estar relacionados con un mayor riesgo de EVO/SOS después del TCMH incluyen un TCMH previo, edad ≥ 55 años, antecedentes de enfermedad hepática y/o hepatitis antes del tratamiento, tratamientos de rescate posteriores y un mayor número de ciclos de tratamiento.

Se requiere una cuidadosa evaluación antes de administrar BESPONSA a pacientes que se hayan sometido a un TCMH previo. No hubo pacientes con LLA recidivante o refractaria tratados con BESPONSA en ensayos clínicos que se hubieran sometido a un TCMH en los 4 meses anteriores.

Los pacientes con antecedentes de enfermedad hepática deben ser cuidadosamente evaluados (por ejemplo, ecografía, pruebas de hepatitis viral) antes del tratamiento con BESPONSA para excluir una enfermedad hepática grave en curso.

Debido al riesgo de EVO/SOS, para los pacientes que se someten a un TCMH, la duración recomendada del tratamiento con inotuzumab ozogamicina es de 2 ciclos; se puede considerar un tercer ciclo para aquellos pacientes que no alcancen una RC o una RCi y negatividad de EMR después de 2 ciclos.

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se debe monitorizar de forma cuidadosa a todos los pacientes para detectar signos y síntomas de EVO/SOS, especialmente tras un TCMH. Los signos pueden incluir aumentos de bilirrubina total, hepatomegalia (que puede ser dolorosa), aumento rápido de peso y ascitis. Si se controla solo la bilirrubina total, puede que no se identifiquen todos los pacientes con riesgo de EVO/SOS. En todos los pacientes, se deben monitorizar las pruebas hepáticas, que incluyan ALT, AST, bilirrubina total y fosfatasa alcalina, antes y después de cada dosis de BESPONSA. En los pacientes que presenten pruebas hepáticas anormales, se deben controlar con más frecuencia las pruebas hepáticas y los signos y síntomas clínicos de la hepatotoxicidad. En los pacientes que vayan a someterse a un TCMH, se deben controlar de forma cuidadosa las pruebas hepáticas durante el primer mes después del TCMH, y con menos frecuencia después, de acuerdo con la práctica clínica habitual. El aumento en los valores de las pruebas hepáticas puede conducir a la interrupción de la administración, la reducción de la dosis o la interrupción permanente de BESPONSA.

Se debe interrumpir el tratamiento de forma permanente si se produce EVO/SOS. Si se produce EVO/SOS grave, se debe tratar al paciente según la práctica clínica habitual.

Mielosupresión/citopenias

Se han notificado casos de neutropenia, trombocitopenia, anemia, leucopenia, neutropenia febril, linfopenia y pancitopenia, algunos de los cuales fueron potencialmente mortales, en pacientes que recibían inotuzumab ozogamicina.

Se han notificado complicaciones relacionadas con la neutropenia y trombocitopenia (que incluyen infecciones y sangrados/acontecimientos hemorrágicos, respectivamente) en pacientes que recibían inotuzumab ozogamicina.

Se deben realizar hemogramas completos antes de cada dosis de BESPONSA, y se deben vigilar los signos y síntomas de infección durante el tratamiento y después del TCMH, y de sangrado/hemorragia y otros efectos de la mielosupresión durante el tratamiento. Según proceda, se deben administrar antiinfecciosos de forma profiláctica y se deben realizar pruebas de control durante y después del tratamiento.

El tratamiento de una infección grave, sangrado/hemorragia y otros efectos de la mielosupresión, incluida la neutropenia grave o la trombocitopenia, puede requerir la interrupción de la administración, la reducción de la dosis o la suspensión del tratamiento.

Reacciones relacionadas con la perfusión

Se han notificado reacciones relacionadas con la perfusión en pacientes que recibían inotuzumab ozogamicina.

Se recomienda la premedicación con un corticosteroide, antipirético y antihistamínico antes de la administración.

Se debe monitorizar de forma cuidadosa a los pacientes durante la perfusión y al menos durante 1 hora después del final de la perfusión para detectar el posible inicio de reacciones relacionadas con la perfusión, incluyendo síntomas como hipotensión, sofocos o problemas respiratorios. Si se produce una reacción relacionada con la perfusión, la perfusión se debe interrumpir y se debe establecer un tratamiento médico apropiado. Dependiendo de la gravedad de la reacción relacionada con la perfusión, se debe considerar la interrupción de la perfusión o la administración de esteroides y antihistamínicos. En caso de reacciones graves o potencialmente mortales debidas a la perfusión, el tratamiento debe ser interrumpido de forma permanente.

Síndrome de lisis tumoral (SLT)

Se ha notificado SLT, que puede ser potencialmente mortal o mortal, en pacientes que recibían inotuzumab ozogamicina.

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En los pacientes con una carga tumoral alta, se recomienda premedicación para reducir los niveles de ácido úrico e hidratación antes de la administración.

Se debe vigilar la aparición de signos y síntomas del SLT y tratarlos según la práctica clínica habitual.

Prolongación del intervalo QT

Se ha observado la prolongación del intervalo QT en pacientes que recibían inotuzumab ozogamicina.

BESPONSA se debe administrar con precaución en pacientes con antecedentes o predisposición a la prolongación del intervalo QT, que estén tomando medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT y en pacientes con trastornos electrolíticos. Se deben realizar un ECG y una medición de electrolitos antes del inicio del tratamiento y controles periódicos durante el tratamiento.

Amilasa y lipasa elevadas

Se han notificado amilasa y lipasa elevadas en pacientes que recibían inotuzumab ozogamicina.

Se debe vigilar elevaciones de amilasa y lipasa. Se debe evaluar la posible enfermedad hepato biliar y tratar según la práctica clínica habitual.

Inmunización

No se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas de virus vivos durante o tras el tratamiento con BESPONSA. La vacunación con vacunas de virus vivos no está recomendada en al menos las 2 semanas previas al inicio del tratamiento con BESPONSA, durante el tratamiento y hasta la recuperación de los linfocitos B después del último ciclo de tratamiento.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$) fueron trombocitopenia (51%), neutropenia (49%), infección (48%), anemia (36%), leucopenia (35%), fatiga (35%), hemorragia (33%), pirexia (32%), náuseas (31%), cefalea (28%), neutropenia febril (26%), transaminasas elevadas (26%), dolor abdominal (23%), gamma-glutamyltransferasa elevada (21%) e hiperbilirrubinemia (21%).

En los pacientes que recibieron BESPONSA, las reacciones adversas graves más comunes ($\geq 2\%$) fueron infección (23%), neutropenia febril (11%), hemorragia (5%), dolor abdominal (3%), pirexia (3%), EVO/SOS (2%) y fatiga (2%).

Tabla de reacciones adversas

La Tabla 5 muestra las reacciones adversas notificadas en pacientes con LLA recidivante o refractaria que recibieron BESPONSA.

Las reacciones adversas se presentan mediante el sistema de clasificación de órganos (SOC, por sus siglas en inglés) y por categorías de frecuencia, definidas mediante la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.



Tabla 5. Reacciones adversas notificadas en pacientes con LLA de precursores de linfocitos B recidivante o refractaria que recibieron BESPONSA

| Clasificación de órganos del sistema MedDRA | Muy frecuentes | Frecuentes |
|-------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|
| Infecciones e infestaciones | Infección (48%) ^a (incluye sepsis y bacteriemia [17%], infección fúngica [9%], infección del tracto respiratorio inferior [12%], infección del tracto respiratorio superior [12%], infección bacteriana [1%], infección vírica [7%], infección gastrointestinal [4%], infección cutánea [4%]) | |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | Neutropenia febril (26%) Neutropenia (49%) Trombocitopenia (51%) Leucopenia (35%) Linfopenia (18%) Anemia (36%) | Pancitopenia ^b (2%) |
| Trastornos del sistema | | Hipersensibilidad (1%) |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | Apetito disminuido (12%) | Síndrome de lisis tumoral (2%) Hiperuricemia (4%) |
| Trastornos del sistema | Cefalea (28%) | |
| Trastornos vasculares | Hemorragia ^c (33%) (incluye hemorragia en el sistema nervioso central [1%], hemorragia gastrointestinal alta [6%], hemorragia gastrointestinal baja [4%], epistaxis [15%]) | |
| Trastornos gastrointestinales | Dolor abdominal (23%) Vómitos (15%) Diarrea (17%) Náuseas (31%) Estomatitis (13%) Estreñimiento (17%) | Ascitis (4%) Distensión abdominal (6%) |



| | | |
|-------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Trastornos hepatobiliares | Hiperbilirubinemia (21%) Transaminasas elevadas (26%) GGT elevada (21%) | Enfermedad venooclusiva hepática (síndrome de obstrucción sinusoidal) (3% [pre-TCMH] ^d) |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | Pirexia (32%) Fatiga (35%) Escalofríos (11%) | |
| Exploraciones complementarias | Fosfatasa alcalina elevada (13%) | Intervalo QT del ECG prolongado (1%) Amilasa elevada (5%) |
| Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos | Reacción relacionada con la perfusión (10%) | |

Las reacciones adversas incluyeron acontecimientos por cualquier causa surgidos durante el tratamiento que comenzaron durante o tras el día 1 del ciclo 1 en los 42 días posteriores a la última dosis de BESPONSA, pero antes del inicio de un nuevo tratamiento frente al cáncer (incluido el TCMH).

Los términos recomendados fueron extraídos del *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA), versión 19.1.

Abreviaturas: LLA = leucemia linfoblástica aguda; ECG = electrocardiograma; GGT = gamma-glutamilttransferasa; TCMH = trasplante de células madre hematopoyéticas.

^a La infección también incluye otros tipos de infección (11%). Nota: los pacientes pueden haber tenido >1 tipo de infección.

^b La pancitopenia incluye los siguientes términos recomendados: insuficiencia de médula ósea, aplasia febril de la médula ósea y pancitopenia.

^c La hemorragia, también incluye otros tipos de hemorragia (17%). Nota: los pacientes pueden haber tenido >1 tipo de hemorragia.

^d EVO/SOS incluye a 1 paciente adicional con enfermedad venooclusiva hepática que se produjo el día 56 sin la intervención de un TCMH. También se ha notificado EVO/SOS en 18 pacientes después de un TCMH posterior.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Hepatotoxicidad, incluida enfermedad venooclusiva hepática/síndrome de obstrucción sinusoidal (EVO/SOS)

En el estudio clínico pivotal (N = 164), se notificó EVO/SOS en 23 (14%) pacientes, incluyendo 5 (3%) pacientes durante el mismo o en el seguimiento sin la intervención de un TCMH. Entre los 79 pacientes que se sometieron a un TCMH posterior (8 de los cuales recibieron tratamiento de rescate adicional después del tratamiento con BESPONSA antes de someterse al TCMH), se notificó EVO/SOS en 18 (23%) pacientes. Cinco de los 18 acontecimientos de EVO/SOS que se produjeron tras el TCMH fueron mortales.

Se ha notificado EVO/SOS hasta 56 días después de la última dosis de inotuzumab ozogamicina sin la intervención de un TCMH. La mediana de tiempo desde el TCMH hasta la aparición de EVO/SOS fue de 15 días (rango: 3-57 días). De los 5 pacientes que experimentaron EVO/SOS durante el tratamiento con inotuzumab ozogamicina pero sin la intervención de un TCMH, 2 de ellos se habían sometido a un TCMH antes del tratamiento con BESPONSA.

Entre los pacientes que se sometieron a un TCMH después del tratamiento con BESPONSA, se notificó EVO/SOS en 5/11 (46%) pacientes que se sometieron a un TCMH antes y después del tratamiento con BESPONSA y en 13/68 (19%) pacientes que solo se sometieron a un TCMH después del tratamiento con BESPONSA.

En relación a otros factores de riesgo, se notificó EVO/SOS en 6/11 (55%) pacientes que recibieron una pauta de acondicionamiento para el TCMH con 2 agentes alquilantes y 9/53 (17%) pacientes que recibieron una pauta de acondicionamiento para el TCMH con 1 agente alquilante, 7/17 (41%) pacientes con ≥55 años de edad y 11/62 (18%) pacientes con <55 años de edad, y 7/12 (58%) pacientes con una bilirrubina sérica ≥LSN antes del TCMH y en 11/67 (16%) pacientes con una bilirrubina sérica <LSN antes del TCMH.

En el estudio pivotal (N = 164), se notificó hiperbilirubinemia y una elevación de las transaminasas en 35 (21%) y 43 (26%) pacientes, respectivamente. Se notificó



hiperbilirrubinemia de grado ≥ 3 y una elevación de las transaminasas en 9 (6%) y 11 (7%) pacientes, respectivamente. La mediana de tiempo hasta la aparición de la hiperbilirrubinemia y la elevación de las transaminasas fue de 73 días y 29 días, respectivamente.

Mielosupresión/citopenias

En el estudio pivotal (N = 164), se notificó trombocitopenia y neutropenia en 83 (51%) y 81 (49%) pacientes, respectivamente. Se notificó trombocitopenia y neutropenia de grado 3 en 23 (14%) y 33 (20%) pacientes, respectivamente. Se notificó trombocitopenia y neutropenia de grado 4 en 46 (28%) y 45 (27%) pacientes, respectivamente. Se notificó neutropenia febril, que puede ser potencialmente mortal, en 43 (26%) pacientes.

Infecciones

En el estudio pivotal (N = 164), se han notificado infecciones, incluidas infecciones graves, algunas de las cuales eran potencialmente mortales o mortales en 79 (48%) pacientes. Las frecuencias de las infecciones específicas fueron: sepsis y bacteriemia (17%), infección del tracto respiratorio inferior (12%), infección del tracto respiratorio superior (12%), infección fúngica (9%), infección vírica (7%), infección gastrointestinal (4%), infección cutánea (4%) e infección bacteriana (1%). Se han notificado infecciones mortales, incluida neumonía, sepsis neutropénica, sepsis, shock séptico y sepsis por pseudomonas en 8 (5%) pacientes.

Sangrado/hemorragia

En el estudio clínico pivotal (N = 164), se han notificado acontecimientos de sangrado/hemorragias, en su mayoría de gravedad leve, en 54 (33%) pacientes. Las frecuencias de los acontecimientos específicos de sangrado/hemorragias fueron: epistaxis (15%), hemorragia gastrointestinal alta (6%), hemorragia gastrointestinal baja (4%) y hemorragia en el sistema nervioso central (1%). Se han notificado acontecimientos de sangrado/hemorragias de grado 3/4 en 8/164 (5%) pacientes. Se notificó un acontecimiento de sangrado/hemorragia de grado 5 (hemorragia intraabdominal).

Reacciones relacionadas con la perfusión

En el estudio pivotal (N = 164), se notificaron reacciones relacionadas con la perfusión en 17 (10%) pacientes. Todos los acontecimientos fueron de una gravedad de grado ≤ 2 . Las reacciones relacionadas con la perfusión se produjeron generalmente en el ciclo 1 y poco después del final de la perfusión de inotuzumab ozogamicina, y remitieron de manera espontánea o con tratamiento médico.

Síndrome de lisis tumoral

En el estudio pivotal (N = 164), se notificó síndrome de lisis tumoral, que puede ser potencialmente mortal o mortal, en 4/164 (2%) pacientes. Se notificó síndrome de lisis tumoral de grado 3/4 en 3 (2%) pacientes. El síndrome de lisis tumoral se produjo poco después del final de la perfusión de inotuzumab ozogamicina y remitió con tratamiento médico.

Prolongación del intervalo QT

En el estudio pivotal (N = 164), se detectaron incrementos máximos en el intervalo QT corregido para la frecuencia cardíaca usando la fórmula de Fridericia (QTcF) ≥ 30 mseg y ≥ 60 mseg respecto a los valores iniciales en 30/162 (19%) y 4/162 (3%) pacientes, respectivamente. Se observó un incremento en el intervalo QTcF >450 mseg en 26/162 (16%) pacientes. Ningún paciente tuvo un incremento en el intervalo QTcF >500 mseg. Se notificó prolongación del intervalo QT de grado 2 en 2/164 (1%) pacientes. No se notificaron prolongaciones del intervalo QT de grado ≥ 3 o acontecimientos de Torsades de Pointes.

Amilasa y lipasa elevadas

Acta No. 24 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En el estudio pivotal (N = 164), se notificaron amilasa y lipasa elevadas en 8 (5%) y 15 (9%) pacientes, respectivamente. Se notificaron amilasa y lipasa elevadas de grado ≥ 3 en 3 (2%) y 7 (4%) pacientes, respectivamente.

Inmunogenicidad

En los estudios clínicos de BESPONSA en pacientes con LLA recidivante o refractaria, 7/236 (3%) pacientes dieron positivo para anticuerpos frente a inotuzumab ozogamicina. Ningún paciente dio positivo para anticuerpos neutralizantes frente a inotuzumab ozogamicina. En los pacientes que dieron positivo para anticuerpos frente a inotuzumab ozogamicina, no se detectó ningún efecto sobre el aclaramiento de BESPONSA según el análisis de farmacocinética poblacional. El número de pacientes fue demasiado pequeño para evaluar el impacto de los anticuerpos frente a inotuzumab ozogamicina sobre la eficacia y la seguridad.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

Interacciones:

Según los datos obtenidos in vitro, es poco probable que la administración concomitante de inotuzumab ozogamicina con inhibidores o inductores del citocromo P450 (CYP) o de enzimas metabolizadoras de la uridina difosfato glucuronosiltransferasa (UGT) altere la exposición a N-acetil- gamma-calicheamicina dimetilhidrazida. Además, es poco probable que inotuzumab ozogamicina y N- acetil-gamma-calicheamicina dimetilhidrazida alteren la exposición de los sustratos de las enzimas CYP, y también que N-acetil-gammacalicheamicina dimetilhidrazida altere la exposición de los sustratos de las enzimas UGT o los principales transportadores de fármacos.

Se ha observado prolongación del intervalo QT en pacientes que recibían inotuzumab ozogamicina. Por lo tanto, se debe considerar de manera cuidadosa el uso concomitante de inotuzumab ozogamicina con medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT o que producen Torsades de Pointes. Se debe controlar el intervalo QT en caso de usar combinaciones de dichos medicamentos.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación / grupo etario:

BESPONSA se debe administrar bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento del cáncer y en un entorno donde se disponga de un equipo completo de reanimación de forma inmediata. Cuando se considere el uso de BESPONSA como tratamiento para la LLA de linfocitos B recidivante o refractaria, antes de iniciar el tratamiento se requiere una positividad inicial para CD22 $>0\%$ determinada mediante un ensayo validado y sensible.

Para pacientes con linfoblastos circulantes, se recomienda la citorreducción con una combinación de hidroxiurea, esteroides y/o vincristina hasta un recuento de linfoblastos periféricos $\leq 10.000/mm^3$ antes de la primera dosis.

Antes de la administración, se recomienda la premedicación con un corticosteroide, antipirético y antihistamínico.

Antes de la administración, en pacientes con una carga tumoral alta, se recomienda premedicación para reducir los niveles de ácido úrico e hidratación.

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se debe observar a los pacientes durante la perfusión y al menos durante 1 hora tras finalizar la misma, por si hubiera síntomas de reacciones relacionadas con la perfusión.

Posología

BESPONSA se debe administrar en ciclos de 3 a 4 semanas.

Para pacientes que se vayan a someter a un trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH), la duración recomendada del tratamiento es de 2 ciclos. Se puede considerar un tercer ciclo para aquellos pacientes que no alcancen una remisión completa (RC) o una remisión completa con recuperación hematológica incompleta (RCi) y negatividad de enfermedad mínima residual (EMR) después de 2 ciclos. En pacientes que no vayan a someterse a un TCMH, se pueden administrar hasta un máximo de 6 ciclos. Los pacientes que no alcancen una RC/RCi al cabo de 3 ciclos deben suspender el tratamiento.

La Tabla 1 muestra las pautas posológicas recomendadas.

Para el primer ciclo, la dosis total recomendada de BESPONSA para todos los pacientes es de 1,8 mg/m² por ciclo, administrados en 3 dosis divididas entre los días 1 (0,8 mg/m²), 8 (0,5 mg/m²) y 15 (0,5 mg/m²). El ciclo 1 tiene una duración de 3 semanas, pero se puede extender a 4 semanas si el paciente alcanza una RC o RCi, y/o para permitir la recuperación de la toxicidad.

Para los ciclos posteriores, la dosis total recomendada de BESPONSA es de 1,5 mg/m² por ciclo, administrados en 3 dosis divididas entre los días 1 (0,5 mg/m²), 8 (0,5 mg/m²) y 15 (0,5 mg/m²) para los pacientes que alcancen una RC/RCi, o de 1,8 mg/m² por ciclo administrados en 3 dosis divididas entre los días 1 (0,8 mg/m²), 8 (0,5 mg/m²) y 15 (0,5 mg/m²) para los pacientes que no alcancen una RC/RCi. Los ciclos posteriores tienen una duración de 4 semanas.

Tabla 1. Pauta posológica para el ciclo 1 y los ciclos posteriores dependiendo de la respuesta al tratamiento

| | Día 1 | Día 8 ^a | Día 15 ^a |
|------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|--------------------|---------------------|
| Pauta posológica para el ciclo 1 | | | |
| Todos los pacientes: | | | |
| Dosis (mg/m ²) | 0,8 | 0,5 | 0,5 |
| Duración del ciclo | 21 días ^b | | |
| Pauta posológica para los ciclos posteriores dependiendo de la respuesta al | | | |
| Pacientes que han alcanzado una RC^c o RCi^d: | | | |
| Dosis (mg/m ²) | 0,5 | 0,5 | 0,5 |
| Duración del ciclo | 28 días ^e | | |
| Pacientes que no han alcanzado una RC^c o RCi^d: | | | |
| Dosis (mg/m ²) | 0,8 | 0,5 | 0,5 |
| Duración del ciclo | 28 días ^e | | |

Abreviaturas: RAN = recuento absoluto de neutrófilos; RC = remisión completa; RCi = remisión completa con recuperación hematológica incompleta.

^a +/- 2 días (mantener un mínimo de 6 días entre dosis).

^b En pacientes que alcancen una RC/RCi, y/o para permitir la recuperación de la toxicidad, la duración del ciclo se puede extender a 28 días (es decir, intervalo sin tratamiento de 7 días a partir del día 21).

^c RC se definió como <5% de linfoblastos en la médula ósea y ausencia de linfoblastos leucémicos de sangre periférica, recuperación completa de recuentos sanguíneos periféricos (plaquetas $\geq 100 \times 10^9/l$ y RAN $\geq 1 \times 10^9/l$) y remisión de cualquier enfermedad extramedular.

^d RCi se definió como <5% de linfoblastos en la médula ósea y ausencia de linfoblastos leucémicos de sangre periférica, recuperación parcial de recuentos sanguíneos periféricos (plaquetas $< 100 \times 10^9/l$ y/o RAN $< 1 \times 10^9/l$) y la remisión de cualquier enfermedad extramedular.

^e Intervalo sin tratamiento de 7 días a partir del día 21.

Modificaciones de dosis

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Puede ser necesario modificar la dosis de BESPONSA en función de la seguridad y la tolerabilidad individual. El tratamiento de algunas reacciones adversas puede requerir interrupciones y/o reducción de dosis, o la interrupción permanente de BESPONSA. Si se reduce la dosis debido a una toxicidad relacionada con BESPONSA, ésta no se debe volver a aumentar.

La Tabla 2 y la Tabla 3 muestran las pautas de modificación de dosis para toxicidades hematológicas y no hematológicas, respectivamente. No es necesario interrumpir la administración de BESPONSA dentro de un ciclo de tratamiento (es decir, días 8 y/o 15) debido a neutropenia o trombocitopenia, pero se recomienda la interrupción de la administración dentro de un ciclo en caso de toxicidades no hematológicas.

Tabla 2. Modificaciones de dosis para toxicidades hematológicas al inicio del ciclo de tratamiento (día 1)

| Toxicidad hematológica | Toxicidad y modificación(es) de dosis |
|--------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Niveles previos al tratamiento con BESPONSA: | |
| RAN $\geq 1 \times 10^9/l$ | Si el RAN disminuye, interrumpir el siguiente ciclo de tratamiento hasta la recuperación del RAN a $\geq 1 \times 10^9/l$. |
| Recuento de plaquetas $\geq 50 \times 10^9/l^a$ | Si el recuento de plaquetas disminuye, interrumpir el siguiente ciclo de tratamiento hasta que el recuento de plaquetas se recupere a $\geq 50 \times 10^9/l^a$. |
| RAN $< 1 \times 10^9/l$ y/o recuento de plaquetas $< 50 \times 10^9/l^a$ | Si el RAN y/o el recuento de plaquetas disminuye, interrumpir el siguiente ciclo de tratamiento hasta que se produzca al menos uno de los siguientes casos: - El RAN y el recuento de plaquetas se recuperan hasta al menos los niveles iniciales del ciclo anterior, o - El RAN se recupera a $\geq 1 \times 10^9/l$ y el recuento de plaquetas se recupera a $\geq 50 \times 10^9/l^a$, o - Enfermedad estable o mejorada (según la evaluación más reciente de la médula ósea) y se considera que la disminución del RAN y el recuento disminuido de plaquetas se deben a la enfermedad subyacente (no se considera la toxicidad relacionada con BESPONSA). |

Abreviatura: RAN = recuento absoluto de neutrófilos.

^a El recuento de plaquetas utilizado para la pauta posológica debe ser independiente de las transfusiones de sangre.

**Tabla 3. Modificaciones de dosis para toxicidades no hematológicas en cualquier momento durante el tratamiento**

| Toxicidad no hematológica | Modificación(es) de la dosis |
|-------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| EVO/SOS u otra toxicidad hepática grave | Interrumpir el tratamiento de forma permanente (ver sección 4.4). |
| Bilirrubina total $>1,5 \times \text{LSN}$ y AST/ALT $>2,5 \times \text{LSN}$ | Interrumpir la administración hasta la recuperación de la bilirrubina total a $\leq 1,5 \times \text{LSN}$ y de AST/ALT a $\leq 2,5 \times \text{LSN}$ antes de cada dosis, a menos que se deba al síndrome de Gilbert o a hemólisis. Interrumpir el tratamiento de forma permanente si la bilirrubina total no se recupera a $\leq 1,5 \times \text{LSN}$ o el AST/ALT no se recupera a $\leq 2,5 \times \text{LSN}$ (ver sección 4.4). |
| Reacción relacionada con la perfusión | Interrumpir la perfusión y establecer un tratamiento médico adecuado. Dependiendo de la gravedad de la reacción relacionada con la perfusión, considerar la interrupción de la perfusión o la administración de esteroides y antihistamínicos. En caso de reacciones graves o potencialmente mortales debidas a la perfusión, interrumpir el tratamiento de forma permanente (ver sección 4.4). |
| Toxicidad no hematológica de grado $\geq 2^a$ (relacionada con BESPONSA) | Interrumpir el tratamiento hasta la recuperación a grado 1 o hasta los niveles previos al tratamiento antes de cada dosis. |

Abreviaturas: ALT = alanina aminotransferasa; AST = aspartato aminotransferasa; LSN = límite superior de la normalidad; EVO/SOS = enfermedad venooclusiva/síndrome de obstrucción sinusoidal.

a Grado de gravedad de acuerdo con los criterios comunes de terminología para acontecimientos adversos del National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE, por sus siglas en inglés), versión 3.0.

La Tabla 4 muestra las pautas de modificación posológica dependiendo de la duración de las interrupciones de la administración debido por toxicidad.

Tabla 4. Modificaciones de dosis dependiendo de la duración de la interrupción de la administración por toxicidad

| Duración de la interrupción de la administración por | Modificación(es) de la dosis |
|------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <7 días (dentro de un ciclo) | Interrumpir la siguiente dosis (mantener un mínimo de 6 días entre las dosis). |
| ≥ 7 días | Omitir la siguiente dosis dentro del ciclo. |
| ≥ 14 días | Una vez que se alcance una recuperación adecuada, disminuir la dosis total en un 25% en el ciclo siguiente. Si se requieren más modificaciones de dosis, reducir el número de dosis a 2 por ciclo para los siguientes ciclos. Si no se tolera una disminución del 25% en la dosis total seguida de una disminución a 2 dosis por ciclo, interrumpir el tratamiento de forma permanente. |
| >28 días | Considerar la suspensión permanente de BESPONSA. |

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis inicial en función de la edad.

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis inicial en pacientes con insuficiencia hepática definida por unos valores de bilirrubina total $\leq 1,5 \times$ límite superior de normalidad (LSN) y de aspartato aminotransferasa (AST)/alanina aminotransferasa (ALT) $\leq 2,5 \times$ LSN (ver sección 5.2). Hay



datos limitados de seguridad en pacientes con valores de bilirrubina total $>1,5 \times \text{LSN}$ y de AST/ALT $>2,5 \times \text{LSN}$ antes de la administración. Interrumpir la administración hasta la recuperación de los valores de bilirrubina total a $\leq 1,5 \times \text{LSN}$ y de AST/ALT a $\leq 2,5 \times \text{LSN}$ antes de cada dosis, a menos que se deba al síndrome de Gilbert o a hemólisis. Suspender el tratamiento de forma permanente si los valores de bilirrubina total o de AST/ALT no se recuperan a $\leq 1,5 \times \text{LSN}$ y a $\leq 2,5 \times \text{LSN}$, respectivamente.

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis inicial en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave (aclaramiento de creatinina [Cl_{cr}] 60-89 ml/min, 30-59 ml/min o 15-29 ml/min, respectivamente) (ver sección 5.2). No se ha estudiado la seguridad y eficacia de BESPONSA en pacientes con enfermedad renal terminal.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de BESPONSA en niños de 0 a < 18 años. No se dispone de datos.

Forma de administración

BESPONSA se administra por vía intravenosa. La perfusión se debe administrar durante 1 hora. No se debe administrar BESPONSA en inyección intravenosa rápida o en bolo.

BESPONSA se debe reconstituir y diluir antes de su administración.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado 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 como nueva entidad química bajo el Decreto 2085 de 2002

Inserto LL-PLD_Col_EUSMPC_v.03Dec2018_v. 1.0 allegado mediante radicado No. 20201155126

Información para prescribir LLD_Col_EUSMPC_v.03Dec2018_v. 1.0 allegada mediante radicado No. 20201155126

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que la información presentada no es suficiente para conceptuar sobre un balance beneficio-riesgo favorable. Si bien, el estudio pivotal INO-VATE reporta un ligero beneficio en sobrevida global de 1.5 meses, también informa una mayor frecuencia de eventos adversos serios en el grupo que recibió inotuzumab-ozogamicina, un efecto notorio es el incremento de pacientes que pueden recibir trasplante de médula ósea con fines curativos, sin embargo, inquieta que los pacientes que recibieron inotuzumab-ozogamicina presentaron una mayor frecuencia de muerte precoz postrasplante no asociada al linfoma; también preocupa a la Sala el impacto en calidad de vida de un tratamiento con frecuentes eventos adversos serios en pacientes con una corta expectativa de vida, consideraciones que conducen a la Sala a conceptuar que existe incertidumbre en el balance beneficio-riesgo en el conjunto de pacientes evaluados.

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.

3.1.2.6 ESPEROCT® 1000 UI

Expediente : 20189841

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Radicado : 20201181489
Fecha : 05/10/2020
Interesado : Novo Nordisk A/S

Composición:

Cada vial contiene 1000UI de Turoctocog alfa pegol

Cada ml de solución contiene aproximadamente 250 IU de factor VIII de coagulación recombinante humano glucoPEGilado (ADNr), turoctocog alfa pegol, después de la reconstitución.

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Documento)

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

Esperoct® puede ser utilizado en todos los grupos etarios.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.
Reacciones conocidas a proteínas derivadas de hámsters.

Precauciones y advertencias:

Hipersensibilidad

Se pueden presentar reacciones de tipo alérgico (hipersensibilidad) con Esperoct®. El producto contiene rastros de proteínas de hámster, que pueden causar reacciones alérgicas en algunos pacientes. Si se presentan síntomas de hipersensibilidad, se recomienda a los pacientes se deberá indicar a los pacientes que deben interrumpir inmediatamente el uso de Esperoct® y comunicarse con el médico.

Se debe indicar a los pacientes cuáles son los signos tempranos de las reacciones de hipersensibilidad, como sarpullido, urticaria generalizada, opresión en el pecho, respiración sibilante, hipotensión y anafilaxis.

En caso de shock, se debe implementar tratamiento médico estándar adecuado.

Inhibidores

La formación de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) contra el factor VIII constituye una complicación conocida en el manejo de pacientes con hemofilia A. Estos inhibidores usualmente son inmunoglobulinas IgG dirigidas directamente en contra de la actividad procoagulante del factor VIII, que se cuantifica en unidades Bethesda (BU) usando la prueba modificada de Bethesda. El riesgo de desarrollar inhibidores tiene una correlación con la gravedad de la enfermedad y con la exposición al factor VIII; riesgo que es mayor en los primeros 20 días de exposición. En raras ocasiones, los inhibidores se pueden desarrollar después de los primeros 100 días de exposición.

Se han identificado casos de inhibidores recurrentes (baja titulación) después de cambiar de un producto del factor VIII a otro en pacientes previamente tratados, con más de 100 días de exposición, y que tienen antecedentes de desarrollo de inhibidores.

En consecuencia, se recomienda supervisar atentamente todos los pacientes para identificar la presencia de inhibidores después del cambio de producto.

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La relevancia clínica del desarrollo de inhibidores dependerá de la titulación de los inhibidores. Los inhibidores de baja titulación que se presentan de manera transitoria o cuya titulación permanece baja representan un riesgo menor para una respuesta clínica insuficiente que los inhibidores de alta titulación.

En general, todos los pacientes tratados con productos del factor de coagulación VIII deben tener un seguimiento atento para identificar el desarrollo de inhibidores, por medio de observaciones clínicas apropiadas y pruebas de laboratorio. Si la actividad plasmática esperada del factor VIII no se logra o si la hemorragia no se puede controlar con un tratamiento sustitutivo del factor VIII adecuado, entonces es necesario realizar una prueba para identificar la presencia de inhibidores del factor VIII. En el caso de los pacientes con un nivel alto de inhibidores, es posible que el tratamiento con el factor VIII no sea eficaz y se requiera considerar otras opciones. El tratamiento de estos pacientes debe hacerlo un médico especialista con experiencia en hemofilia e inhibidores del factor VIII.

Eventos cardiovasculares

En el caso de los pacientes con factores de riesgo cardiovascular, el tratamiento sustitutivo con factor VIII puede aumentar el riesgo cardiovascular.

Complicaciones relacionadas con el catéter

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

Consideraciones relacionadas con los excipientes.

Después de la reconstitución, este medicamento contiene 0.31 mmol de sodio (equivalente a 18 mg de cloruro de sodio) por mililitro de solución reconstituida. Los pacientes con una dieta baja en sodio deben tener en cuenta lo anterior.

Población pediátrica

La lista de advertencias y precauciones es pertinente para los adultos y los niños.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Se han observado reacciones de hipersensibilidad y/o alérgicas (que pueden incluir hipersensibilidad, rash, eritema y prurito) y, en algunos casos, pueden evolucionar hasta una anafilaxia severa (incluido el choque anafiláctico).

En raras ocasiones, se ha observado el desarrollo de anticuerpos contra las proteínas derivadas de hámsteres, con reacciones de hipersensibilidad relacionadas.

Es posible que algunos pacientes con hemofilia A tratados con factor VIII, incluido Esperoct®, desarrollen anticuerpos neutralizantes (inhibidores). Si estos inhibidores llegan a aparecer, la condición se manifestará con una respuesta clínica insuficiente. En tales casos, se recomienda comunicarse con un centro médico especializado en hemofilia.

Reacciones adversas al medicamento a partir de estudios clínicos

La seguridad de Esperoct® ha sido evaluada en 270 sujetos específicos en cinco estudios prospectivos, multicéntricos, en pacientes con hemofilia A severa (actividad <1% del factor VII endógeno) y sin antecedentes de inhibidores con tratamiento previo (PTP). Ya que muchos pacientes participaron en más de un estudio, la cantidad de pacientes en cada uno de los estudios es mayor que el número total de pacientes específicos. Todos los pacientes recibieron al menos una dosis de Esperoct®. Un paciente previamente tratado se definió

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



como la persona con antecedentes de mínimo 150 días de exposición a otros productos de factor VIII (adolescentes y adultos) o a 50 días de exposición a otros productos de factor VIII (niños menores de 6 años).

Pacientes previamente tratados:

La frecuencia de las reacciones adversas observadas en 270 pacientes específicos se presenta en la Tabla 3. Las categorías de reacciones adversas presentadas en la Tabla 3 se establecieron según el sistema de clasificación por órganos y sistemas del MedDRA (SOC y nivel de término preferente).

Las frecuencias se evaluaron según las siguientes convenciones:

muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$), muy rara ($< 1/10,000$); desconocida (no es posible calcularla a partir de los datos disponibles).

Tabla Frecuencia de reacciones adversas al medicamento en estudios clínicos en los PTP*

| Clasificación por órganos y sistemas | Término preferente | Frecuencia (%) | Frecuencia |
|----------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|-----------------|----------------|
| Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo | Exantema | 14/270 (5.2%) | Frecuente |
| Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo | Eritema | 5/270 (1.9%) | Frecuente |
| Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo | Prurito | 4/270 (1.5%) | Frecuente |
| Trastornos generales y alteraciones en el sitio de la administración | Reacciones en el lugar de la inyección** | 7/270 (2.6%) | Frecuente |
| Trastornos del sistema inmune | Hipersensibilidad | 2/270 (0.7%) | Poco frecuente |
| Trastornos hematológicos o del sistema linfático | Inhibición del factor VII**** | 1/235*** (0.4%) | Poco frecuente |

* PTP = Pacientes previamente tratados

** Términos preferentes incluidos entre las reacciones del lugar de inyección: Reacciones en el lugar de lugar de inyección, hematoma en el sitio de punción del vaso sanguíneo, reacciones en el sitio de la infusión, eritema en el lugar de la inyección, dolor en el sitio de punción del vaso sanguíneo, inflamación en el sitio de inyección.

*** La cantidad de pacientes en riesgo (denominador) equivale a la cantidad de pacientes que tienen un mínimo de 50 días de exposición a Esperoct® o a la cantidad de pacientes con resultados confirmados de anticuerpos inhibitorios contra el factor VIII, sin importar la cantidad de días de exposición.

**** Los resultados confirmados de inhibidores del FVIII se determinaron con un valor inicial de inhibidores ≥ 0.6 unidades Bethesda (BU) confirmados con una segunda muestra tomada con máximo 2 semanas de posterioridad.

Pacientes sin tratamiento previo:

No se ha establecido la seguridad de Esperoct® en pacientes sin tratamiento previo.

Interacciones:



No se han realizado estudios de interacción y no se han informado interacciones de Esperoct® con otros medicamentos.

Vía de administración: Intravenoso

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento se debe iniciar bajo la supervisión de un médico que tenga experiencia en el tratamiento de la hemofilia.

Supervisión del tratamiento

Durante el transcurso del tratamiento, se recomienda determinar adecuadamente el nivel de actividad del factor VIII para orientar el ajuste del esquema posológico de Esperoct®, si es necesario. La respuesta de cada paciente al factor VIII puede variar, mostrando distintos valores de vida media y recuperación incremental. En el caso de intervenciones quirúrgicas mayores, es necesario supervisar el tratamiento de sustitución del factor VIII mediante la medición de la actividad plasmática del factor VIII

El nivel de actividad del factor VIII se puede supervisar con pruebas validadas (prueba de coagulación de una etapa o ensayo cromogénico). El tipo de reactivo usado en la prueba de tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa) puede afectar el nivel de actividad del factor VIII. Algunos reactivos a base de sílice para TTPa pueden causar que se subestime la actividad de Esperoct® en un 50 %, aproximadamente.

Posología

La dosis, el intervalo de dosificación y la duración del tratamiento sustitutivo dependen de la gravedad de la deficiencia del factor VIII, la ubicación y la extensión de la hemorragia, el nivel de actividad del factor VIII de referencia y el cuadro clínico del paciente. La cantidad administrada de unidades del factor VIII se expresa en unidades internacionales (UI) y está relacionada con el estándar de concentración vigente de la OMS para los productos de factor VIII. La actividad plasmática del factor VIII se expresa como porcentaje (con relación al nivel plasmático normal en seres humanos) o en unidades internacionales por decilitro (en relación con el estándar internacional vigente para el nivel plasmático de factor VIII).

Tratamiento a demanda y tratamiento de los episodios de hemorragia

El cálculo de la dosis necesaria de factor VIII está basado en un hallazgo empírico, encontrando que 1 unidad internacional (UI) de factor VIII por kilogramo de peso corporal eleva la actividad plasmática del factor VIII en 2 UI/dl.

La dosis requerida se determina mediante la fórmula siguiente:

Unidades requeridas (UI) = peso corporal (kg) × grado de elevación del factor VIII deseado (%) (UI/dl) × 0.5 (UI/kg por UI/dl).

La respuesta farmacocinética y clínica de los pacientes puede variar (p. ej., la vida media, la recuperación in vivo). La dosis y la frecuencia de Esperoct® deben estar basadas en la respuesta clínica de cada paciente.

La guía para la administración de las dosis de Esperoct® en el caso del tratamiento a demanda y el tratamiento de los episodios de hemorragia se presenta en la Tabla 1, para mantener el nivel plasmático de factor VIII en el mismo nivel plasmático o un nivel superior a los descritos (en UI por decilitro o porcentaje del normal). La frecuencia de las dosis y la duración del tratamiento siempre se deben ajustar siempre de manera individual para lograr la eficacia clínica óptima



Tabla 2 Guía para el tratamiento de la hemorragia con Esperoct®

| Grado de hemorragia | Nivel de factor VIII requerido (UI/dl o % del normal) | Frecuencia de las dosis (horas) | Duración del tratamiento |
|--------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Leve Hemartrosis temprana, hemorragia muscular leve o hemorragia bucal leve | 20-40 | 12-24 | Hasta que se resuelva la hemorragia |
| Moderada Hemartrosis de mayor extensión, hemorragia muscular, hematoma | 30-60 | 12-24 | Hasta que se resuelva la hemorragia |
| Hemorragia severa o potencialmente mortal | 60-100 | 8-24 | Hasta que el riesgo se elimine Considerar continuar el tratamiento para mantener un grado de actividad del factor VIII adecuado (del 30% (UI/dl)) hasta que la hemorragia se haya resuelto |

* La dosis requerida se determina mediante la fórmula siguiente:

Unidades requeridas (UI) = peso corporal (kg) × grado de elevación del factor VIII deseado (%) (UI/dl) × 0.5 (UI/kg por UI/dl).

Manejo perioperatorio

El nivel de dosis y los intervalos de administración para una cirugía dependen del procedimiento y las prácticas locales. La frecuencia de las dosis y la duración del tratamiento deben ajustarse para cada paciente teniendo en cuenta la respuesta clínica de cada uno.

La Tabla 2 presenta las recomendaciones generales para la administración de Esperoct® para el manejo perioperatorio. Se debe tener en cuenta que el grado de actividad del factor VIII debe mantenerse en el nivel de referencia o en un nivel superior.



Tabla 3 Guía posológica de Esperoct® para el manejo perioperatorio

| Tipo de procedimiento quirúrgico | Nivel de factor VIII requerido (%) (UI/dl) | Frecuencia de las dosis (horas) | Duración del tratamiento |
|-----------------------------------------------------|--------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Cirugía menor Incluida las extracciones dentales | 30-60 | En un periodo de 1 hora antes de la cirugía Repetir después de 24 horas si es necesario | Dosis única o repetición de la inyección cada 24 horas durante 1 día, como mínimo, hasta que se logre la cicatrización. |
| Cirugía mayor | 80-100 (Pre y posoperatorio) | En un periodo de 1 hora antes de la cirugía hasta lograr que la actividad del factor VIII esté dentro del intervalo de referencia Repetir cada 8 a 24 horas para que la actividad del factor VIII se mantenga dentro del intervalo de referencia | Repetir la inyección cada 8 a 24 horas, según sea necesario, hasta lograr una adecuada cicatrización de la herida Considerar continuar con el tratamiento por otros 7 días para mantener una actividad del factor VIII del 30% al 60% (UI/dl) |

* La dosis requerida se determina mediante la siguiente fórmula:

Unidades requeridas (UI) = peso corporal (kg) × grado de elevación del factor VIII deseado (%) (UI/dl) × 0.5 (UI/kg por UI/dl).

Profilaxis de rutina con Esperoct®

Adultos y adolescentes (12 años y mayores): La dosis inicial recomendada es de 50 UI de Esperoct® por kilogramo de peso corporal cada 4 días. Posteriormente, el esquema de dosis se puede ajustar a 50 UI/kg cada 3 o 4 días o a 75 UI/kg una vez cada 7 días, con base en la respuesta del paciente y a criterio del médico tratante.

Niños (menores de 12 años): Una dosis de 60 UI/kg (50-75 UI) de Esperoct® por kilogramo de peso corporal, administrada dos veces al día.

Pacientes sin tratamiento previo

No se ha determinado la seguridad y la eficacia de Esperoct® en pacientes sin tratamiento previo.

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 v 5 allegado mediante radicado No. 20201181489
- Información para prescribir CCDS v 5 allegado mediante radicado No. 20201181489
- Instructivo de uso CCDS v 5 allegado mediante radicado No. 20201181489



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 al grupo etario menor de 12 años, debe allegar información con mayor casuística que permita hacer un balance beneficio-riesgo adecuado dado el riesgo identificado de acumulación de PEG en el plexo coroideo, lo cual puede ser especialmente problemático en niños.

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.

3.2. MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS COMPETIDORES (Registro Sanitario Nuevo)

3.2.1 ZUMAB

Expediente : 20132084
Radicado : 2017117142 / 20181009404 / 20191118995 / 20201023049
Fecha : 06/02/2020
Interesado : Laboratorios Legrand S.A.

Composición:

- Cada vial contiene 150mg de trastuzumab
- Cada vial contiene 440mg de trastuzumab

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Tratamiento del cáncer de mama:

Cáncer de Mama Metastásico (CMM): TRASTUZUMAB está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con Carcinoma de Mama Metastásico con sobreexpresión de HER2:

- En monoterapia en los que hayan recibido previamente uno o más regímenes de quimioterapia como tratamiento del cancer metastasico.
- En combinación con paclitaxel o docetaxel en los que no hayan recibido previamente quimioterapia como tratamiento del cancer metastasico.
- En combinación con un inhibidor de la aromatasa para el tratamiento de pacientes con CMM con receptores hormonales.

Cáncer de Mama Precoz (CMP):

TRASTUZUMAB está indicado en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama precoz (CMP) HER2- positivo:

- Después de la cirugía, la quimioterapia (neoadyuvante o adyuvante) y radioterapia (si procede).
- Después de la quimioterapia adyuvante con doxorubicina y ciclofosfamida, en combinación con paclitaxel o docetaxel.
- En combinación con quimioterapia adyuvante consistente en docetaxel y carboplatino.
- En combinación con quimioterapia neoadyuvante seguida de tratamiento adyuvante con Trastuzumab en el cáncer de mama localmente avanzado, incluido el cáncer de mama inflamatorio o tumores >2 cm de diámetro.

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tratamiento del Carcinoma gástrico avanzado:

TRASTUZUMAB en combinación con capecitabina o 5- fluorouracilo I.V. y un compuesto de platino por vía intravenosa está indicado en pacientes con adenocarcinoma avanzado de estómago o de la unión gastroesofágica HER2-positivo que no hayan recibido previamente tratamiento antineoplásico de la enfermedad metastásica.

Contraindicaciones:

- Trastuzumab está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al Trastuzumab o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

- Disnea grave en reposo debida a complicaciones de su enfermedad maligna avanzada o que requieran terapia suplementaria con oxígeno.

El tratamiento con Trastuzumab debe iniciarse únicamente bajo la supervisión de un médico especializado en el tratamiento de pacientes con cáncer.

Reacciones relacionadas con la infusión o la administración (RRI Y RRA):

Tras la administración de Trastuzumab se han observado reacciones relacionadas con la infusión (RRI) y reacciones relacionadas con la administración (RRA).

Es posible que, desde el punto de vista clínico, resulte difícil distinguir las RRI y las RRA de las reacciones de hipersensibilidad.

- Se puede utilizar la premedicación para reducir el riesgo de las RRI y de RRA. Se han referido casos de RRI y RRA graves, incluidas las siguientes: disnea, hipotensión, sibilancias, broncospasmo, taquicardia, saturación de oxígeno reducida, dificultad respiratoria, taquiarritmia supraventricular y urticaria. Se debe vigilar a los pacientes para detectar posibles RRI y RRA. La interrupción de la infusión I.V. Puede ayudar a controlar dichos síntomas; se puede reanudar la infusión cuando los síntomas hayan remitido.

- Estos síntomas pueden tratarse con un analgésico / antipirético, como la meperidina o el paracetamol, o un antihistamínico, como la difenhidramina. Las reacciones graves se han tratado satisfactoriamente con medidas de apoyo, como la administración de oxígeno, agonistas adrenérgicos beta y corticosteroides.

- En raras ocasiones, estas reacciones se han asociado a un curso clínico con desenlace mortal. Los pacientes que padecen disnea en reposo debido al cáncer avanzado o a enfermedades concomitantes pueden tener mayor riesgo de sufrir una reacción a la infusión mortal. Por consiguiente no se debe administrar Trastuzumab a estos pacientes.

Reacciones pulmonares:

Se han descrito eventos pulmonares graves con el uso de Trastuzumab por vía IV después de la comercialización.

- Estos eventos a veces tienen un desenlace mortal y pueden formar parte de un RRI o ser una reacción retardada.

- Asimismo se han referido casos de neumopatía intersticial como infiltrados pulmonares, síndrome de dificultad respiratoria aguda, neumonía, neumonitis, derrame pleural, dificultad respiratoria, edema pulmonar agudo o insuficiencia respiratoria. Entre los factores de riesgo asociados a la neumopatía intersticial se la administración previa o concomitante de otras terapias antineoplásicas asociadas a la neumopatía intersticial, como los taxanos, la gemcitabina, la vinorelbina y la radioterapia.

- Los pacientes con disnea en reposo debida a complicaciones del cáncer avanzado o a enfermedades concomitantes pueden tener mayor riesgo de eventos pulmonares. Por consiguiente, no se debe administrar Trastuzumab a estos pacientes.

Acta No. 24 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Disfunción cardíaca - Consideraciones Generales:

- Los pacientes tratados con Trastuzumab pueden tener mayor riesgo de sufrir insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) (clase II-IV de la clasificación de la New York Heart Association [NYHA]) o disfunción cardíaca asintomática. Estos eventos se han observado en pacientes tratados con Trastuzumab en monoterapia o en combinación con taxanos después de una quimioterapia que contenía antraciclinas (doxorubicina o epirubicina). Su intensidad puede ser moderada o grave, y se ha asociado con el fallecimiento. Además, se debe tener especial precaución al tratar pacientes con riesgo cardíaco elevado, por ejemplo pacientes con hipertensión arterial, arteriopatía coronaria documentada, Insuficiencia Cardíaca Congestiva, disfunción diastólica, edad avanzada.
- Trastuzumab puede persistir en el torrente circulatorio hasta 7 meses tras la finalización del tratamiento con Trastuzumab. En base al análisis farmacocinético poblacional de todos los datos disponibles. Tras la supresión de Trastuzumab, los pacientes que reciban antraciclinas pueden posiblemente tener un mayor riesgo de padecer disfunción cardíaca. Si fuera posible, el especialista debe evitar el tratamiento basado en antraciclinas hasta 7 meses tras finalizar el tratamiento con Trastuzumab. En caso de que se empleen antraciclinas se debe monitorizar cuidadosamente la función cardíaca del paciente. Las simulaciones del modelo FC poblacional indican que Trastuzumab puede persistir en la circulación hasta 7 meses después de suspender el tratamiento con Trastuzumab IV o Trastuzumab SC. Los pacientes que reciben antraciclinas tras interrumpir el tratamiento con Trastuzumab posiblemente tienen también un mayor riesgo de disfunción cardíaca. En la medida de lo posible, los médicos evitarán la terapia con antraciclinas hasta 7 meses después de concluida la administración con Trastuzumab. Si se utilizan antraciclinas, se controlará estrechamente la función cardíaca del paciente. Los pacientes aptos para el tratamiento con Trastuzumab, sobre todo los que hayan recibido previamente alguna antraciclina, deben someterse a una evaluación cardíaca inicial que comprenda la anamnesis y la exploración física, electrocardiograma (ECG), y ecocardiograma o ventriculografía isotópica (MUGA) o resonancia magnética. El seguimiento clínico puede facilitar la identificación de los pacientes que desarrollen una disfunción cardíaca, incluidos los signos y síntomas de la ICC. La evaluación del estado cardíaco, tal y como se realiza antes de comenzar el tratamiento, se repetirá cada 3 meses durante el mismo y cada 6 meses tras su finalización, hasta que hayan transcurrido 24 meses desde la última administración de Trastuzumab.
- Si el porcentaje de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) cae 10 puntos respecto al valor inicial o hasta un valor menor al 50%, se suspenderá la administración de Trastuzumab y se repetirá la evaluación de la FEVI en un plazo de 3 semanas aproximadamente. Si la FEVI no mejora o incluso empeora, o si el paciente ha desarrollado una insuficiencia cardíaca congestiva importante desde el punto de vista clínico, se planteará decididamente la suspensión de Trastuzumab, salvo si se considera que los beneficios para el paciente superan a los riesgos.
- La realización de controles clínicos más frecuentes (por ejemplo, cada 6-8 semanas) puede beneficiar a los pacientes con una disfunción cardíaca asintomática. En el caso de que la función ventricular experimente un descenso continuado, aunque el paciente se mantenga asintomático, el médico debe considerar la posibilidad de suspender el tratamiento si no ha observado ningún beneficio clínico de Trastuzumab¹⁰.
- No se han realizado estudios prospectivos sobre la seguridad de continuar o reanudar la administración de Trastuzumab en pacientes que hayan sufrido disfunción cardíaca. Si se presenta insuficiencia cardíaca sintomática durante el tratamiento con Trastuzumab, se la debe tratar con los medicamentos habituales contra la Insuficiencia Cardíaca (IC). La retirada de Trastuzumab debe considerarse muy firmemente en presencia de IC clínicamente importante, salvo que los beneficios para el paciente se estimen superiores a los riesgos¹⁰.
- En los estudios clínicos fundamentales, la mayoría de los pacientes que sufrieron IC o disfunción cardíaca asintomática mejoraron con el tratamiento habitual de la IC, consistente en un inhibidor de la Enzima Convertidora de la Angiotensina (IECA) o un

Acta No. 24 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



bloqueante del receptor de la angiotensina (BRA) y un betabloqueante. La mayoría de los pacientes con síntomas cardíacos que mostraban signos de estar beneficiándose clínicamente de Trastuzumab prosiguieron el tratamiento con Trastuzumab sin nuevos efectos cardíacos¹⁰.

Carcinoma de Mama Metastásico (CMM):

- Trastuzumab y antraciclinas no deben administrarse concomitantemente a pacientes con Carcinoma de Mama Metastásico¹⁰.

Carcinoma de Mama Precoz (CMP):

- En pacientes con CMP, la evaluación del estado cardíaco como la realizada inicialmente debe repetirse cada 3 meses durante el tratamiento y cada 6 meses tras su finalización hasta que hayan transcurrido 24 meses desde la última administración de Trastuzumab¹⁰.

- Se recomienda que los pacientes que reciban quimioterapia con antraciclinas permanezcan en observación y se evalúe su estado una vez al año hasta transcurridos 5 años desde la última administración de Trastuzumab o durante más tiempo en presencia de un descenso continuo de la FEVI¹⁰.

- Se excluyó de los estudios clínicos con Trastuzumab como tratamiento adyuvante del carcinoma de mama a los pacientes con antecedentes de infarto de miocardio (IM), angina de pecho que requiriese medicación, ICC (NYHA II - IV) en el pasado o en ese momento, otro tipo de miocardiopatía, arritmia cardíaca que requiriese medicación, valvulopatía clínicamente importante, hipertensión mal controlada (apto los pacientes con hipertensión controlada con medicación estándar) o derrame pericárdico con efectos hemodinámicos¹⁰.

Tratamiento adyuvante:

- Trastuzumab y antraciclinas no deben administrarse concomitantemente en el tratamiento adyuvante¹⁰.

- En pacientes con Carcinoma de Mama Precoz se ha observado un aumento de la incidencia de episodios cardíacos sintomáticos y asintomáticos cuando Trastuzumab se administró tras quimioterapia con antraciclinas en comparación con la administración con un régimen de docetaxel y carboplatino sin antraciclinas¹⁰.

- La incidencia fue más pronunciada cuando Trastuzumab se administró concomitantemente con taxanos que cuando se administró de forma secuencial con taxanos. Independientemente del régimen utilizado, la mayoría de los episodios cardíacos sintomáticos se produjeron en los primeros 18 meses¹⁰.

- Los factores de riesgo de episodio cardíaco identificados en cuatro estudios de uso adyuvante a gran escala fueron ¹⁰:

- Edad avanzada (>50 años) ¹⁰.
- Cifras basales de FEVI bajas y en descenso (<55%)¹⁰.
- Cifras de FEVI bajas antes o después de iniciarse la administración del paclitaxel¹⁰.
- Tratamiento con Trastuzumab y uso previo o concomitante de fármacos antihipertensivos¹⁰.

- En pacientes tratados con Trastuzumab después de finalizada la quimioterapia adyuvante, el riesgo de disfunción cardíaca se asoció con una dosis acumulativa alta de antraciclinas antes de comenzar la administración de Trastuzumab y un índice de masa corporal (IMC) alto¹⁰.

Tratamiento neoadyuvante-adyuvante:

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- En pacientes con Carcinoma de Mama Precoz aptos para tratamiento neoadyuvante-adyuvante, el uso concomitante de Trastuzumab y antraciclinas exige especial precaución y debe estar limitado a los pacientes que no hayan recibido antes quimioterapia¹⁰.
- La dosis acumulativa máxima de los regímenes antraciclínicos de dosis bajas no debe sobrepasar los 180 mg/m² (doxorubicina) o 360 mg/m² (epirubicina) ¹⁰.
- Si un paciente ha recibido concomitantemente antraciclinas en dosis bajas y Trastuzumab como tratamiento neoadyuvante, no se le debe administrar ninguna nueva quimioterapia citotóxica tras la cirugía. La experiencia clínica en el uso neoadyuvante-adyuvante se limita a pacientes mayores de 65 años¹⁰.

Reacciones adversas:

En general, los eventos adversos más comunes para el medicamento de referencia están relacionados con reacciones relacionadas con la infusión, fiebre, escalofríos, los cuales ocurren en aproximadamente el 40% de los pacientes durante la infusión inicial^{2,17}. Otras reacciones relacionadas con el uso de Trastuzumab incluyen náuseas, vómito, dolor en el sitio del tumor, dolor de cabeza, mareo, disnea, hipotensión, erupción cutánea y astenia, estas reacciones suelen ser leves o moderadas y rara vez requieren la interrupción del tratamiento^{2,17}. Se puede utilizar acetaminofén, difenilhidramina, y meperidina, con o sin reducción de la tasa de infusión del Trastuzumab^{2,17}. En caso de presentarse síntomas relacionados con la infusión, las dosis posteriores deben administrarse más lentamente durante 90 minutos. La infusión durante 30 minutos es apropiada si los síntomas disminuyen^{2,17}.

El evento adverso agudo más frecuente es la reacción de hipersensibilidad durante la infusión^{2,17}. La aparición de disfunción cardíaca puede ser una preocupación importante en la minoría de pacientes y la suspensión definitiva del Trastuzumab después de cardiotoxicidad podría favorecer la recurrencia o progresión de la enfermedad^{2,17}. En general la terapia con Trastuzumab es bien tolerada^{2,17}.

Reliance Life Sciences Pvt realizó estudio clínico con el Trastuzumab y lo comparó con el de referencia, se incluyeron en el análisis de seguridad del estudio un total de 104 sujetos; 82 para el brazo del Trastuzumab de Reliance y 22 en el brazo del Trastuzumab de referencia. Hubo 55 sujetos en el brazo del Trastuzumab de Reliance (67,07%) y 13 (59,09%) sujetos en el brazo de referencia con al menos un Evento Adverso Emergente (TEAE) durante el tratamiento en el estudio. En el brazo de Trastuzumab de Reliance 20 sujetos (24,39%) y en el brazo Reference 8 sujetos (36,36%) presentaron al menos un TEAE relacionado con la medicación del estudio. El porcentaje de sujetos con eventos adversos en cada brazo se compararon, se encontró que no era significativa la diferencia a nivel estadístico ($p > 0,05$) ¹⁶.

Según el Sistema de Clasificación por Órgano (SOC) en el brazo de Trastuzumab de Reliance, el Evento Adverso (TEAE) que más comúnmente se informó (incidencia $\geq 5\%$) se relacionaron con trastornos generales y condiciones de administración [25 (30,49%)], seguido de trastornos del sistema nervioso [22 (26,83%)], trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo [17 (20,73%)], trastornos de la sangre y del sistema linfático [15 (18,29%)] y trastornos gastrointestinales [14 (17,07%)]. De igual manera en el brazo de medicamento de referencia, los TEAE más comúnmente notificados (incidencia $\geq 5\%$) se relacionaron con trastornos generales y con condiciones del sitio de administración [9 (40,91%)] seguidos de trastornos del sistema nervioso [4 (18,18%)], Trastornos gastrointestinales [4 (18,18%)] e infecciones e infestaciones [4 (18,18%)] y trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo [3 (13,64%)] ¹⁶.

En este estudio, se reportaron 16 eventos adversos graves (SAE). De los cuales 8 sujetos (9,76%) en el brazo Trastuzumab de Reliance y 5 sujetos (22,73%) en el brazo del medicamento de Reference. La incidencia de SAEs fue más en Brazo del medicamento de

Acta No. 24 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



referencia que en el brazo de Trastuzumab de Reliance. Se informó un total de 5 muertes en el estudio, es decir 3 (3,66%) en el brazo del Trastuzumab de Reliance y 2 (9,09%) en el brazo del medicamento de referencia. Tres (3) sujetos (3,66%) del brazo Trastuzumab de Reliance y uno (4,55%) del brazo del medicamento de Referencia descontinuaron el estudio debido a un evento adverso 16.

Las reacciones relacionadas con la infusión y los eventos adversos relacionados con trastornos cardiovasculares se monitorizaron durante el estudio. No se observaron nuevos problemas de seguridad durante el estudio. El perfil de eventos adversos en los dos brazos estaba en línea con el conocido perfil de fármaco de referencia (innovador). El porcentaje de sujetos con eventos adversos en cada brazo se compararon por significación estadística y la diferencia se encontró que no era significativa ($p > 0,05$).

En este estudio, la evaluación de la inmunogenicidad se realizó mediante la técnica ELISA. La evaluación del anticuerpo anti-fármaco (ADA) se realizó utilizando el kit ELISA de Krishgen biosystems. El método emplea la técnica de inmunoensayo cualitativo enzima en sandwich. Se analizó un total de 53 sujetos que recibieron Trastuzumab de Reliance (44 muestras) y el producto de referencia (innovador) (8 muestras) para el título de anticuerpos. Durante el análisis, no se encontraron muestras positivas para Trastuzumab de Reliance ni anticuerpos de referencia de unión a fármacos. En este estudio, no se notificaron nuevas observaciones clínicas importantes, mediadas inmunológicamente, relacionadas con la seguridad o la eficacia 16.

Resumen de Eventos Adversos por Tratamiento Trastuzumab de Reliance [población de seguridad (N = 82)].

| Sistema corporal | Termino preferido | Trastuzumab de Reliance | | | Sistema corporal | Termino preferido | Trastuzumab de Reliance | | |
|-------------------------------------------------|----------------------------------|-------------------------|--------|-----|-------------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------------|--------|----|
| | | n | (%) | E | | | n | (%) | E |
| Sujetos con al menos un evento adverso | | 56 | 68.29% | 196 | gastroesofágico | | | | |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | | 15 | 18.29% | 24 | Ulceración de la boca | | 0 | 0.00% | 0 |
| | Anemia | 7 | 8.54% | 9 | Náusea | | 2 | 2.44% | 2 |
| | Eosinofilia | 1 | 1.22% | 1 | Dolor de muelas | | 1 | 1.22% | 1 |
| | Leucopenia | 2 | 2.44% | 5 | Vómito | | 0 | 0.00% | 0 |
| | Neutropenia | 6 | 7.32% | 9 | Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | | 25 | 30.49% | 29 |
| | Trombocitopenia | 0 | 0.00% | 0 | Astenia | | 6 | 7.32% | 6 |
| Trastornos cardiacos | | 0 | 0.00% | 0 | Dolor en el pecho | | 3 | 3.66% | 3 |
| | Disfunción ventricular izquierda | 0 | 0.00% | 0 | escalofrios | | 1 | 1.22% | 1 |
| Trastornos oculares | | 1 | 1.22% | 1 | Muerte | | 3 | 3.66% | 3 |
| | Diplopia | 1 | 1.22% | 1 | Edema facial | | 1 | 1.22% | 1 |
| Desórdenes gastrointestinales | | 14 | 17.07% | 20 | Fatiga | | 1 | 1.22% | 1 |
| | Distensión abdominal | 0 | 0.00% | 0 | Inflamación mucosa | | 0 | 0.00% | 0 |
| | Dolor abdominal | 2 | 2.44% | 5 | Edema periférico | | 2 | 2.44% | 2 |
| | Dolor abdominal superior | 0 | 0.00% | 0 | Dolor | | 4 | 4.88% | 4 |
| | Ascitis | 1 | 1.22% | 1 | Piraxia | | 8 | 9.76% | 8 |
| | Estreñimiento | 1 | 1.22% | 1 | úlceras | | 0 | 0.00% | 0 |
| | Diarrea | 5 | 6.10% | 5 | Trastornos hepatobiliares | | 1 | 1.22% | 1 |
| | gastritis | 2 | 2.44% | 2 | Hepatitis | | 1 | 1.22% | 1 |
| | Enfermedad de reflujo | 2 | 2.44% | 3 | Infecciones e infestaciones | | 12 | 14.63% | 14 |



| Sistema corporal | Termino preferido | Trastornos de Reliance | | |
|------------------|------------------------------------------------------------|------------------------|--------|----|
| | | n | (%) | E |
| | Celulitis | 0 | 0.00% | 0 |
| | Epiglottitis | 1 | 1.22% | 1 |
| | Gastroenteritis | 0 | 0.00% | 0 |
| | Herpes zoster | 2 | 2.44% | 2 |
| | Absceso hepático | 1 | 1.22% | 1 |
| | Infecciones del tracto respiratorio inferior | n | | |
| | Nasofaringitis | 2 | 2.44% | 2 |
| | Neumonía | 0 | 0.00% | 0 |
| | Choque séptico | 0 | 0.00% | 0 |
| | Infección de las vías respiratorias superiores | 2 | 2.44% | 2 |
| | Infección de las vías urinarias | 3 | 3.66% | 3 |
| | Lesiones, envenenamiento y complicaciones de procedimiento | 2 | 2.44% | 2 |
| | Fractura | 1 | 1.22% | 1 |
| | Hemorragia subdural | 1 | 1.22% | 1 |
| | Investigaciones | 3 | 3.66% | 4 |
| | Calcio sanguíneo disminuido | 1 | 1.22% | 1 |
| | Creatinina sanguínea aumentada | 0 | 0.00% | 0 |
| | Aumento de glucosa en la sangre | 1 | 1.22% | 1 |
| | Potasio sanguíneo disminuido | 1 | 1.22% | 1 |
| | Aumento de la urea sanguínea | 0 | 0.00% | 0 |
| | Se ha reducido el peso | 1 | 1.22% | 1 |
| | Trastornos del metabolismo y de la nutrición | 1 | 1.22% | 1 |
| | Disminución del apetito | 0 | 0.00% | 0 |
| | Hipocalcemia | 1 | 1.22% | 1 |
| | Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | 17 | 20.73% | 24 |
| | Dolor de espalda | 3 | 6.10% | 3 |
| | Espasmos musculares | 4 | 4.88% | 3 |
| | Dolor torácico musculoesquelético | 1 | 1.22% | 1 |
| | Dolor musculoesquelético | 1 | 1.22% | 1 |
| | Mialgia | 3 | 3.66% | 3 |

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



| Sistema corporal | Termino preferido | Trastuzumab de Referencia | | |
|------------------|--------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|--------|----|
| | | n | (%) | E |
| | Dolor en el cuello | 1 | 1.22% | 1 |
| | Dolor en las extremidades | 7 | 8.54% | 8 |
| | Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos) | 1 | 1.22% | 1 |
| | Progresión de la neoplasia maligna | 1 | 1.22% | 1 |
| | Síndrome paraneoplásico | 0 | 0.00% | 0 |
| | Trastornos del sistema nervioso | 22 | 26.83% | 41 |
| | Sensación de ardor | 1 | 1.22% | 1 |
| | Dolor de cabeza | 1 | 1.22% | 1 |
| | Hipoestesia | 6 | 7.32% | 6 |
| | Neuralgia | 3 | 3.66% | 3 |
| | Neuropatía periférica | 14 | 17.07% | 23 |
| | Neuralgia occipital | 1 | 1.22% | 1 |
| | Parestesia | 2 | 2.44% | 2 |
| | Neuropatía sensorial periférica | 2 | 2.44% | 2 |
| | Desórdenes psiquiátricos | 4 | 4.88% | 5 |
| | Ansiedad | 2 | 2.44% | 2 |
| | Insomnio | 2 | 2.44% | 3 |
| | Trastornos renales y urinarios | 0 | 0.00% | 0 |
| | hematuria | 0 | 0.00% | 0 |
| | Trastornos del sistema reproductivo y de la mama | 2 | 2.44% | 2 |
| | Dolor en el seno | 1 | 1.22% | 1 |
| | Inflamación de los senos | 1 | 1.22% | 1 |
| | Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | 10 | 12.20% | 12 |
| | broncoespasmo | 2 | 2.44% | 2 |
| | tos | 3 | 3.66% | 3 |
| | Disnea | 3 | 3.66% | 3 |
| | Tos productiva | 1 | 1.22% | 1 |
| | Embolia pulmonar | 1 | 1.22% | 1 |
| | Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | 9 | 10.98% | 12 |
| | Alopecia | 8 | 9.76% | 10 |
| | Eczema | 1 | 1.22% | 1 |

| Sistema corporal | Termino preferido | Trastuzumab de Referencia | | |
|------------------|--------------------------|---------------------------|-------|---|
| | | n | (%) | E |
| | Descoloración de la piel | 1 | 1.22% | 1 |
| | Trastornos vasculares | 3 | 3.66% | 3 |
| | Hipertensión | 2 | 2.44% | 2 |
| | Tromboflebitis | 1 | 1.22% | 1 |

| Sistema corporal | Termino preferido | Trastuzumab de Referencia | | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|---------------------------|-----|---|
| | | n | (%) | E |
| N: Número de sujetos en la población; n: número de sujetos; E: número de eventos. Los porcentajes se calcularon usando el número de sujetos en la población de seguridad para cada tratamiento como denominador (% = n / N * 100) | | | | |

Interacciones:

Agentes antineoplásicos (por ejemplo, antraciclinas [p. Ej., Doxorubicina])

Se ha informado en la bibliografía sobre el riesgo de disfunción cardíaca sintomática aumenta en pacientes que recibieron Trastuzumab (medicamento de referencia) en combinación con agentes quimioterapéuticos.

La incidencia y la gravedad pueden ser mayores cuando Trastuzumab se utiliza con antraciclinas que contienen regímenes de quimioterapia. Para los pacientes que se encuentran en tratamiento con Trastuzumab se justifica una estrecha vigilancia clínica de los signos de disfunción cardíaca.

Paclitaxel

Se ha informado que el paclitaxel puede elevar los niveles de fármaco de referencia. Se justifica una estrecha vigilancia clínica de los signos de disfunción cardíaca.

Condición de venta:

Acta No. 24 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta ante la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recurso de reposición contra la Resolución No. 2018023209 con el fin de reconsiderar la decisión descrita en dicha resolución para el producto ZUMAB® con composición: “Cada vial contiene 150mg de trastuzumab y cada vial contiene 400mg de trastuzumab”, por las razones descritas por el interesado.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la evaluación farmacológica del producto de la referencia y le recuerda al interesado que debe completar el trámite de acuerdo con el Decreto 677 de 1995 dado que se está haciendo la evaluación bajo esa normativa, por tanto debe continuar con la solicitud de registro para lo cual debe allegar la documentación concerniente a calidad y subsanar todo lo respectivo a plan de gestión de riesgos, de acuerdo con la circular No. 600- 7468 – 2016.

Composición:

- Cada vial contiene 150mg de trastuzumab
- Cada vial contiene 440mg de trastuzumab

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Tratamiento del cáncer de mama:

Cáncer de Mama Metastásico (CMM): Trastuzumab está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma de mama metastásico con sobreexpresión de HER2:

- En monoterapia en los que hayan recibido previamente uno o más regímenes de quimioterapia como tratamiento del cancer metastasico.
- En combinación con paclitaxel o docetaxel en los que no hayan recibido previamente quimioterapia como tratamiento del cancer metastasico.
- En combinación con un inhibidor de la aromatasas para el tratamiento de pacientes con CMM con receptores hormonales.

Cáncer de Mama Precoz (CMP):

Trastuzumab está indicado en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama precoz (CMP) HER2- positivo:

- Después de la cirugía, la quimioterapia (neoadyuvante o adyuvante) y radioterapia (si procede).
- Después de la quimioterapia adyuvante con doxorubicina y ciclofosfamida, en combinación con paclitaxel o docetaxel.
- En combinación con quimioterapia adyuvante consistente en docetaxel y carboplatino.
- En combinación con quimioterapia neoadyuvante seguida de tratamiento adyuvante con trastuzumab en el cáncer de mama localmente avanzado, incluido el cáncer de mama inflamatorio o tumores > 2 cm de diámetro.

Tratamiento del Carcinoma gástrico avanzado:

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastuzumab en combinación con capecitabina o 5- fluorouracilo I.V. y un compuesto de platino por vía intravenosa está indicado en pacientes con adenocarcinoma avanzado de estómago o de la unión gastroesofágica HER2-positivo que no hayan recibido previamente tratamiento antineoplásico de la enfermedad metastásica.

Contraindicaciones:

•Trastuzumab está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al Trastuzumab o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

•Disnea grave en reposo debida a complicaciones de su enfermedad maligna avanzada o que requieran terapia suplementaria con oxígeno.

El tratamiento con Trastuzumab debe iniciarse únicamente bajo la supervisión de un médico especializado en el tratamiento de pacientes con cáncer.

Reacciones relacionadas con la infusión o la administración (RRI Y RRA):

Tras la administración de Trastuzumab se han observado reacciones relacionadas con la infusión (RRI) y reacciones relacionadas con la administración (RRA).

Es posible que, desde el punto de vista clínico, resulte difícil distinguir las RRI y las RRA de las reacciones de hipersensibilidad.

• Se puede utilizar la premedicación para reducir el riesgo de las RRI y de RRA. Se han referido casos de RRI y RRA graves, incluidas las siguientes: disnea, hipotensión, sibilancias, broncospasmo, taquicardia, saturación de oxígeno reducida, dificultad respiratoria, taquiarritmia supraventricular y urticaria. Se debe vigilar a los pacientes para detectar posibles RRI y RRA. La interrupción de la infusión I.V. Puede ayudar a controlar dichos síntomas; se puede reanudar la infusión cuando los síntomas hayan remitido.

• Estos síntomas pueden tratarse con un analgésico / antipirético, como la meperidina o el paracetamol, o un antihistamínico, como la difenhidramina. Las reacciones graves se han tratado satisfactoriamente con medidas de apoyo, como la administración de oxígeno, agonistas adrenérgicos beta y corticosteroides.

• En raras ocasiones, estas reacciones se han asociado a un curso clínico con desenlace mortal. Los pacientes que padecen disnea en reposo debido al cáncer avanzado o a enfermedades concomitantes pueden tener mayor riesgo de sufrir una reacción a la infusión mortal. Por consiguiente, no se debe administrar Trastuzumab a estos pacientes.

Reacciones pulmonares:

Se han descrito eventos pulmonares graves con el uso de Trastuzumab por vía IV después de la comercialización.

• Estos eventos a veces tienen un desenlace mortal y pueden formar parte de un RRI o ser una reacción retardada.

• Asimismo se han referido casos de neumopatía intersticial como infiltrados pulmonares, síndrome de dificultad respiratoria aguda, neumonía, neumonitis, derrame pleural, dificultad respiratoria, edema pulmonar agudo o insuficiencia respiratoria. Entre los factores de riesgo asociados a la neumopatía intersticial se la administración previa o concomitante de otras terapias antineoplásicas asociadas a la neumopatía intersticial, como los taxanos, la gemcitabina, la vinorelbina y la radioterapia.



- Los pacientes con disnea en reposo debida a complicaciones del cáncer avanzado o a enfermedades concomitantes pueden tener mayor riesgo de eventos pulmonares. Por consiguiente, no se debe administrar Trastuzumab a estos pacientes.

Disfunción cardíaca - Consideraciones Generales:

- Los pacientes tratados con Trastuzumab pueden tener mayor riesgo de sufrir insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) (clase II-IV de la clasificación de la New York Heart Association [NYHA]) o disfunción cardíaca asintomática. Estos eventos se han observado en pacientes tratados con Trastuzumab en monoterapia o en combinación con taxanos después de una quimioterapia que contenía antraciclinas (doxorubicina o epirubicina). Su intensidad puede ser moderada o grave, y se ha asociado con el fallecimiento. Además, se debe tener especial precaución al tratar pacientes con riesgo cardíaco elevado, por ejemplo, pacientes con hipertensión arterial, arteriopatía coronaria documentada, Insuficiencia Cardíaca Congestiva, disfunción diastólica, edad avanzada.

- Trastuzumab puede persistir en el torrente circulatorio hasta 7 meses tras la finalización del tratamiento con Trastuzumab. En base al análisis farmacocinético poblacional de todos los datos disponibles. Tras la supresión de Trastuzumab, los pacientes que reciban antraciclinas pueden posiblemente tener un mayor riesgo de padecer disfunción cardíaca. Si fuera posible, el especialista debe evitar el tratamiento basado en antraciclinas hasta 7 meses tras finalizar el tratamiento con Trastuzumab. En caso de que se empleen antraciclinas se debe monitorizar cuidadosamente la función cardíaca del paciente. Las simulaciones del modelo FC poblacional indican que Trastuzumab puede persistir en la circulación hasta 7 meses después de suspender el tratamiento con Trastuzumab IV o Trastuzumab SC. Los pacientes que reciben antraciclinas tras interrumpir el tratamiento con Trastuzumab posiblemente tienen también un mayor riesgo de disfunción cardíaca. En la medida de lo posible, los médicos evitaren la terapia con antraciclinas hasta 7 meses después de concluida la administración con Trastuzumab. Si se utilizan antraciclinas, se controlará estrechamente la función cardíaca del paciente. Los pacientes aptos para el tratamiento con Trastuzumab, sobre todo los que hayn recibido previamente alguna antraciclina, deben someterse a una evaluación cardíaca inicial que comprenda la anamnesis y la exploración física, electrocardiograma (ECG), y ecocardiograma o ventriculografía isotópica (MUGA) o resonancia magnética. El seguimiento clínico puede facilitar la identificación de los pacientes que desarrollen una disfunción cardíaca, incluidos los signos y síntomas de la ICC. La evaluación del estado cardíaco, tal y como se realiza antes de comenzar el tratamiento, se repetirá cada 3 meses durante el mismo y cada 6 meses tras su finalización, hasta que hayan transcurrido 24 meses desde la última administración de Trastuzumab.

- Si el porcentaje de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) cae 10 puntos respecto al valor inicial o hasta un valor menor al 50%, se suspenderá la administración de Trastuzumab y se repetirá la evaluación de la FEVI en un plazo de 3 semanas aproximadamente. Si la FEVI no mejora o incluso empeora, o si el paciente ha desarrollado una insuficiencia cardíaca congestiva importante desde el punto de vista clínico, se planteará decididamente la suspensión de Trastuzumab, salvo si se considera que los beneficios para el paciente superan a los riesgos.

- La realización de controles clínicos más frecuentes (por ejemplo, cada 6-8 semanas) puede beneficiar a los pacientes con una disfunción cardíaca asintomática. En el caso de que la función ventricular experimente un descenso continuado, aunque el paciente se mantenga asintomático, el médico debe considerar la posibilidad de suspender el tratamiento si no ha observado ningún beneficio clínico de Trastuzumab¹⁰.

- No se han realizado estudios prospectivos sobre la seguridad de continuar o reanudar la administración de Trastuzumab en pacientes que hayan sufrido disfunción cardíaca. Si se presenta insuficiencia cardíaca sintomática durante el tratamiento con Trastuzumab, se la debe tratar con los medicamentos habituales

Acta No. 24 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



contra la Insuficiencia Cardíaca (IC). La retirada de Trastuzumab debe considerarse muy firmemente en presencia de IC clínicamente importante, salvo que los beneficios para el paciente se estimen superiores a los riesgos¹⁰.

- En los estudios clínicos fundamentales, la mayoría de los pacientes que sufrieron IC o disfunción cardíaca asintomática mejoraron con el tratamiento habitual de la IC, consistente en un inhibidor de la Enzima Convertidora de la Angiotensina (IECA) o un bloqueante del receptor de la angiotensina (BRA) y un betabloqueante. La mayoría de los pacientes con síntomas cardíacos que mostraban signos de estar beneficiándose clínicamente de Trastuzumab prosiguieron el tratamiento con Trastuzumab sin nuevos efectos cardíacos¹⁰.

Carcinoma de Mama Metastásico (CMM):

- Trastuzumab y antraciclinas no deben administrarse concomitantemente a pacientes con Carcinoma de Mama Metastásico¹⁰.

Carcinoma de Mama Precoz (CMP):

- En pacientes con CMP, la evaluación del estado cardíaco como la realizada inicialmente debe repetirse cada 3 meses durante el tratamiento y cada 6 meses tras su finalización hasta que hayan transcurrido 24 meses desde la última administración de Trastuzumab¹⁰.

- Se recomienda que los pacientes que reciban quimioterapia con antraciclinas permanezcan en observación y se evalúe su estado una vez al año hasta transcurridos 5 años desde la última administración de Trastuzumab o durante más tiempo en presencia de un descenso continuo de la FEVI¹⁰.

- Se excluyó de los estudios clínicos con Trastuzumab como tratamiento adyuvante del carcinoma de mama a los pacientes con antecedentes de infarto de miocardio (IM), angina de pecho que requiriese medicación, ICC (NYHA II - IV) en el pasado o en ese momento, otro tipo de miocardiopatía, arritmia cardíaca que requiriese medicación, valvulopatía clínicamente importante, hipertensión mal controlada (aptos los pacientes con hipertensión controlada con medicación estándar) o derrame pericárdico con efectos hemodinámicos¹⁰.

Tratamiento adyuvante:

- Trastuzumab y antraciclinas no deben administrarse concomitantemente en el tratamiento adyuvante¹⁰.

- En pacientes con Carcinoma de Mama Precoz se ha observado un aumento de la incidencia de episodios cardíacos sintomáticos y asintomáticos cuando Trastuzumab se administró tras quimioterapia con antraciclinas en comparación con la administración con un régimen de docetaxel y carboplatino sin antraciclinas¹⁰.

- La incidencia fue más pronunciada cuando Trastuzumab se administró concomitantemente con taxanos que cuando se administró de forma secuencial con taxanos. Independientemente del régimen utilizado, la mayoría de los episodios cardíacos sintomáticos se produjeron en los primeros 18 meses¹⁰.

- Los factores de riesgo de episodio cardíaco identificados en cuatro estudios de uso adyuvante a gran escala fueron 10:

- Edad avanzada (>50 años) 10.

- Cifras basales de FEVI bajas y en descenso (<55%)¹⁰.

- Cifras de FEVI bajas antes o después de iniciarse la administración del paclitaxel¹⁰.

- Tratamiento con Trastuzumab y uso previo o concomitante de fármacos antihipertensivos¹⁰.

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- En pacientes tratados con Trastuzumab después de finalizada la quimioterapia adyuvante, el riesgo de disfunción cardíaca se asoció con una dosis acumulativa alta de antraciclinas antes de comenzar la administración de Trastuzumab y un índice de masa corporal (IMC) alto¹⁰.

Tratamiento neoadyuvante-adyuvante:

- En pacientes con Carcinoma de Mama Precoz aptos para tratamiento neoadyuvante-adyuvante, el uso concomitante de Trastuzumab y antraciclinas exige especial precaución y debe estar limitado a los pacientes que no hayan recibido antes quimioterapia¹⁰.
- La dosis acumulativa máxima de los regímenes antraciclínicos de dosis bajas no debe sobrepasar los 180 mg/m² (doxorubicina) o 360 mg/m² (epirubicina) ¹⁰.
- Si un paciente ha recibido concomitantemente antraciclinas en dosis bajas y Trastuzumab como tratamiento neoadyuvante, no se le debe administrar ninguna nueva quimioterapia citotóxica tras la cirugía. La experiencia clínica en el uso neoadyuvante-adyuvante se limita a pacientes mayores de 65 años¹⁰.

Reacciones adversas:

En general, los eventos adversos más comunes para el medicamento de referencia están relacionados con reacciones relacionadas con la infusión, fiebre, escalofríos, los cuales ocurren en aproximadamente el 40% de los pacientes durante la infusión inicial^{2,17}. Otras reacciones relacionadas con el uso de Trastuzumab incluyen náuseas, vómito, dolor en el sitio del tumor, dolor de cabeza, mareo, disnea, hipotensión, erupción cutánea y astenia, estas reacciones suelen ser leves o moderadas y rara vez requieren la interrupción del tratamiento^{2,17}. Se puede utilizar acetaminofén, difenilhidramina, y meperidina, con o sin reducción de la tasa de infusión del Trastuzumab^{2,17}. En caso de presentarse síntomas relacionados con la infusión, las dosis posteriores deben administrarse más lentamente durante 90 minutos. La infusión durante 30 minutos es apropiada si los síntomas disminuyen^{2,17}.

El evento adverso agudo más frecuente es la reacción de hipersensibilidad durante la infusión^{2,17}. La aparición de disfunción cardíaca puede ser una preocupación importante en la minoría de pacientes y la suspensión definitiva del Trastuzumab después de cardiotoxicidad podría favorecer la recurrencia o progresión de la enfermedad^{2,17}. En general la terapia con Trastuzumab es bien tolerada^{2,17}.

Reliance Life Sciences Pvt realizó estudio clínico con el Trastuzumab y lo comparó con el de referencia, se incluyeron en el análisis de seguridad del estudio un total de 104 sujetos; 82 para el brazo del Trastuzumab de Reliance y 22 en el brazo del Trastuzumab de referencia. Hubo 55 sujetos en el brazo del Trastuzumab de Reliance (67,07%) y 13 (59,09%) sujetos en el brazo de referencia con al menos un Evento Adverso Emergente (TEAE) durante el tratamiento en el estudio. En el brazo de Trastuzumab de Reliance 20 sujetos (24,39%) y en el brazo Reference 8 sujetos (36,36%) presentaron al menos un TEAE relacionado con la medicación del estudio. El porcentaje de sujetos con eventos adversos en cada brazo se compararon, se encontró que no era significativa la diferencia a nivel estadístico ($p > 0,05$) ¹⁶.

Según el Sistema de Clasificación por Órgano (SOC) en el brazo de Trastuzumab de Reliance, el Evento Adverso (TEAE) que más comúnmente se informó (incidencia \geq 5%) se relacionaron con trastornos generales y condiciones de administración [25 (30,49%)], seguido de trastornos del sistema nervioso [22 (26,83%)], trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo [17 (20,73%)], trastornos de la sangre y del sistema linfático [15 (18,29%)] y trastornos gastrointestinales [14 (17,07%)]. De igual manera en el brazo de medicamento de referencia, los TEAE más comúnmente



notificados (incidencia \geq 5%) se relacionaron con trastornos generales y con condiciones del sitio de administración [9 (40,91%)] seguidos de trastornos del sistema nervioso [4 (18,18%)], Trastornos gastrointestinales [4 (18,18%)] e infecciones e infestaciones [4 (18,18%)] y trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo [3 (13,64%)] 16.

En este estudio, se reportaron 16 eventos adversos graves (SAE). De los cuales 8 sujetos (9,76%) en el brazo Trastuzumab de Reliance y 5 sujetos (22,73%) en el brazo del medicamento de Referencia. La incidencia de SAEs fue más en Brazo del medicamento de referencia que en el brazo de Trastuzumab de Reliance. Se informó un total de 5 muertes en el estudio, es decir 3 (3,66%) en el brazo del Trastuzumab de Reliance y 2 (9,09%) en el brazo del medicamento de referencia. Tres (3) sujetos (3,66%) del brazo Trastuzumab de Reliance y uno (4,55%) del brazo del medicamento de Referencia descontinuaron el estudio debido a un evento adverso 16.

Las reacciones relacionadas con la infusión y los eventos adversos relacionados con trastornos cardiovasculares se monitorizaron durante el estudio. No se observaron nuevos problemas de seguridad durante el estudio. El perfil de eventos adversos en los dos brazos estaba en línea con el conocido perfil de fármaco de referencia (innovador). El porcentaje de sujetos con eventos adversos en cada brazo se compararon por significación estadística y la diferencia se encontró que no era significativa ($p > 0,05$).

En este estudio, la evaluación de la inmunogenicidad se realizó mediante la técnica ELISA. La evaluación del anticuerpo anti-fármaco (ADA) se realizó utilizando el kit ELISA de Krishgen biosystems. El método emplea la técnica de inmunoensayo cualitativo enzima en sandwich. Se analizó un total de 53 sujetos que recibieron Trastuzumab de Reliance (44 muestras) y el producto de referencia (innovador) (8 muestras) para el título de anticuerpos. Durante el análisis, no se encontraron muestras positivas para Trastuzumab de Reliance ni anticuerpos de referencia de unión a fármacos. En este estudio, no se notificaron nuevas observaciones clínicas importantes, mediadas inmunológicamente, relacionadas con la seguridad o la eficacia 16.



Resumen de Eventos Adversos por Tratamiento Trastuzumab de Reliance [población de seguridad (N = 82)].

| Sistema corporal | Termino preferido | Trastuzumab de Reliance | | |
|-------------------------------------------------|----------------------------------|-------------------------|--------|-----|
| | | n | (%) | E |
| Sujetos con al menos un evento adverso | | 56 | 68.29% | 196 |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | | 15 | 18.29% | 24 |
| | Anemia | 7 | 8.54% | 9 |
| | Eosinofilia | 1 | 1.22% | 1 |
| | Leucopenia | 2 | 2.44% | 5 |
| | Neutropenia | 6 | 7.32% | 9 |
| | Trombocitopenia | 0 | 0.00% | 0 |
| Trastornos cardiacos | | 0 | 0.00% | 0 |
| | Disfunción ventricular izquierda | 0 | 0.00% | 0 |
| Trastornos oculares | | 1 | 1.22% | 1 |
| | Diplopia | 1 | 1.22% | 1 |
| Desórdenes gastrointestinales | | 14 | 17.07% | 20 |
| | Distensión abdominal | 0 | 0.00% | 0 |
| | Dolor abdominal | 2 | 2.44% | 5 |
| | Dolor abdominal superior | 0 | 0.00% | 0 |
| | Ascitis | 1 | 1.22% | 1 |
| | Estreñimiento | 1 | 1.22% | 1 |
| | Diarrea | 5 | 6.10% | 5 |
| | gastritis | 2 | 2.44% | 2 |
| | Enfermedad de reflujo | 2 | 2.44% | 3 |

| Sistema corporal | Termino preferido | Trastuzumab de Reliance | | |
|-------------------------------------------------------------------|-----------------------|-------------------------|--------|----|
| | | n | (%) | E |
| | gastroesofágico | | | |
| | Ulceración de la boca | 0 | 0.00% | 0 |
| | Náusea | 2 | 2.44% | 2 |
| | Dolor de muelas | 1 | 1.22% | 1 |
| | Vómito | 0 | 0.00% | 0 |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | | 25 | 30.49% | 29 |
| | Astenia | 6 | 7.32% | 6 |
| | Dolor en el pecho | 3 | 3.66% | 3 |
| | escalofríos | 1 | 1.22% | 1 |
| | Muerte | 3 | 3.66% | 3 |
| | Edema facial | 1 | 1.22% | 1 |
| | Fatiga | 1 | 1.22% | 1 |
| | Inflamación mucosa | 0 | 0.00% | 0 |
| | Edema periférico | 2 | 2.44% | 2 |
| | Dolor | 4 | 4.88% | 4 |
| | Pirexia | 8 | 9.76% | 8 |
| | úlceras | 0 | 0.00% | 0 |
| Trastornos hepato biliares | | 1 | 1.22% | 1 |
| | Hepatitis | 1 | 1.22% | 1 |
| Infecciones e infestaciones | | 12 | 14.63% | 14 |

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



| Sistema corporal | Termino preferido | Trastornos de Relajac | | |
|------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|-----------------------|--------|----|
| | | n | (%) | E |
| | Celulitis | 0 | 0.00% | 0 |
| | Epiglottitis | 1 | 1.22% | 1 |
| | Gastroenteritis | 0 | 0.00% | 0 |
| | Herpes zoster | 2 | 2.44% | 2 |
| | Absceso hepático | 1 | 1.22% | 1 |
| Infecciones del tracto respiratorio inferior | | n | | |
| | Nasofaringitis | 2 | 2.44% | 2 |
| | Neumonía | 0 | 0.00% | 0 |
| | Choque séptico | 0 | 0.00% | 0 |
| | Infección de las vías respiratorias superiores | 2 | 2.44% | 2 |
| | Infección de las vías urinarias | 3 | 3.66% | 3 |
| Lesiones, envenenamiento y complicaciones de procedimiento | | 2 | 2.44% | 2 |
| | Fractura | 1 | 1.22% | 1 |
| | Hemorragia subdural | 1 | 1.22% | 1 |
| Investigaciones | | 3 | 3.66% | 4 |
| | Calcio sanguíneo disminuido | 1 | 1.22% | 1 |
| Creatinina sanguínea aumentada | | 0 | 0.00% | 0 |
| | Aumento de glucosa en la sangre | 1 | 1.22% | 1 |
| | Potasio sanguíneo disminuido | 1 | 1.22% | 1 |
| | Aumento de la urea sanguínea | 0 | 0.00% | 0 |
| | Se ha reducido el peso | 1 | 1.22% | 1 |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | | 1 | 1.22% | 1 |
| | Disminución del apetito | 0 | 0.00% | 0 |
| | Hipocalcemia | 1 | 1.22% | 1 |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | | 17 | 20.73% | 24 |
| | Dolor de espalda | 5 | 6.10% | 5 |
| | Espasmos musculares | 4 | 4.88% | 5 |
| | Dolor torácico musculoesquelético | 1 | 1.22% | 1 |
| | Dolor musculoesquelético | 1 | 1.22% | 1 |
| | Mialgia | 3 | 3.66% | 3 |

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



| Sistema corporal | Termino preferido | Trastuzumab de Belitace | | |
|--------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|-------------------------|--------|----|
| | | n | (%) | E |
| | Dolor en el cuello | 1 | 1.22% | 1 |
| | Dolor en las extremidades | 7 | 8.54% | 8 |
| Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos) | | 1 | 1.22% | 1 |
| | Progresión de la neoplasia maligna | 1 | 1.22% | 1 |
| | Síndrome paraneoplásico | 0 | 0.00% | 0 |
| Trastornos del sistema nervioso | | 22 | 26.83% | 41 |
| | Sensación de ardor | 1 | 1.22% | 1 |
| | Dolor de cabeza | 1 | 1.22% | 1 |
| | Hipoestesia | 6 | 7.32% | 6 |
| | Neuralgia | 3 | 3.66% | 3 |
| | Neuropatía periférica | 14 | 17.07% | 25 |
| | Neuralgia occipital | 1 | 1.22% | 1 |
| | Parestesia | 2 | 2.44% | 2 |
| | Neuropatía sensorial periférica | 2 | 2.44% | 2 |
| Desórdenes psiquiátricos | | 4 | 4.88% | 5 |
| | Ansiedad | 2 | 2.44% | 2 |
| | Insomnio | 2 | 2.44% | 3 |
| Trastornos renales y urinarios | | 0 | 0.00% | 0 |
| | hematuria | 0 | 0.00% | 0 |
| Trastornos del sistema reproductivo y de la mama | | 2 | 2.44% | 2 |
| | Dolor en el seno | 1 | 1.22% | 1 |
| | Inflamación de los senos | 1 | 1.22% | 1 |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | | 10 | 12.20% | 12 |
| | broncoespasmo | 2 | 2.44% | 2 |
| | tos | 5 | 6.10% | 5 |
| | Disnea | 3 | 3.66% | 3 |
| | Tos productiva | 1 | 1.22% | 1 |
| | Embolia pulmonar | 1 | 1.22% | 1 |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | | 9 | 10.98% | 12 |
| | Alopecia | 8 | 9.76% | 10 |
| | Ecema | 1 | 1.22% | 1 |

| Sistema corporal | Termino preferido | Trastuzumab de Belitace | | |
|-----------------------|--------------------------|-------------------------|-------|---|
| | | n | (%) | E |
| | Descoloración de la piel | 1 | 1.22% | 1 |
| Trastornos vasculares | | 3 | 3.66% | 3 |
| | Hipertensión | 2 | 2.44% | 2 |
| | Tromboflebitis | 1 | 1.22% | 1 |

| Sistema corporal | Termino preferido | Trastuzumab de Belitace | | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------------|-----|---|
| | | n | (%) | E |
| N: Número de sujetos en la población; n: número de sujetos; E: número de eventos. Los porcentajes se calcularon usando el número de sujetos en la población de seguridad para cada tratamiento como denominador. (% = n / N * 100) | | | | |

Acta No. 24 de 2020 SEMNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Interacciones:

Agentes antineoplásicos (por ejemplo, antraciclinas [p. Ej., Doxorubicina])

Se ha informado en la bibliografía sobre el riesgo de disfunción cardíaca sintomática aumenta en pacientes que recibieron Trastuzumab (medicamento de referencia) en combinación con agentes quimioterapéuticos.

La incidencia y la gravedad pueden ser mayores cuando Trastuzumab se utiliza con antraciclinas que contienen regímenes de quimioterapia. Para los pacientes que se encuentran en tratamiento con Trastuzumab se justifica una estrecha vigilancia clínica de los signos de disfunción cardíaca.

Paclitaxel

Se ha informado que el paclitaxel puede elevar los niveles de fármaco de referencia. Se justifica una estrecha vigilancia clínica de los signos de disfunción cardíaca.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 6.0.0.0.N10

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 REUMAB®

Expediente : 20187975
Radicado : 20201158023
Fecha : 07/09/2020
Interesado : Laboratorios Legrand S.A.

Composición:

Cada jeringa Prellenada contiene Adalimumab 40mg / 0.8mL
Cada jeringa Prellenada contiene Adalimumab 20mg / 0.4mL

Forma farmacéutica:

Solución para inyección subcutánea

Indicaciones:

Artritis reumatoidea

Adalimumab está indicado para reducir los signos y síntomas e inhibir la progresión del daño estructural en pacientes adultos con artritis reumatoide moderada a severamente activa que no han respondido satisfactoriamente a uno o más agentes antirreumáticos modificadores de enfermedad (FARMEs). Puede emplearse solo o en combinación con metotrexato u otros agentes FARMEs.

Artritis temprana

Espondilitis anquilosante: Reumab esta indicado para reducir los signos y síntomas en pacientes con Espondilitis anquilosante activa.

Espondiloartritis axial no radiográfica (espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de EA). Adalimumab está indicado para reducir los signos y síntomas en pacientes con espondiloartritis axial activa, no radiográfica, quienes han tenido una respuesta inadecuada, son intolerantes o tienen contraindicación para recibir AINEs.

Psoriasis

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reumab está indicado para el tratamiento de pacientes con psoriasis crónica en placa moderada a severa que no han respondido a terapia sistémica o fototerapia.

Artritis Psoriasica

Inhibición de la progresión del daño estructural y mejora en la función física en pacientes con artritis psoriática.

Enfermedad de Crohn

En pacientes con enfermedad de Crohn que no han respondido a la terapia convencional o han perdido respuesta o son intolerantes al infliximab. Adalimumab ha demostrado curación de la mucosa y cierre de la fístula en forma completa en pacientes con enfermedad de Crohn moderada a severa ileocolónica. Adalimumab induce y mantiene la respuesta clínica a largo plazo y la remisión en pacientes con la enfermedad de Crohn moderada a severa, Adalimumab reduce el riesgo de rehospitalización y cirugía relacionada con la enfermedad de Crohn.

Colitis ulcerativa

Adalimumab está indicado para el tratamiento de colitis ulcerativa activa, de moderada a severa, en pacientes adultos que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional, incluyendo corticosteroides y 6-mercaptopurina (6-mp) o azatioprina (aza), o quienes son intolerantes a esas terapias o tienen contraindicaciones médicas para dichas terapias.

Hidradenitis supurativa:

Adalimumab está indicado para el tratamiento de Hidradenitis supurativa activa de moderada a severa (acne inverso) en pacientes adultos que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia sistémica convencional de la HS.

Uveitis

Adalimumab está indicado para el tratamiento de uveítis no infecciosa intermedia, posterior y panuveítis en pacientes adultos que no han respondido previamente a la terapia con corticoides.

Pediatría:

Artritis idiopática juvenil

Artritis idiopática juvenil poliarticular.

Adalimumab está indicado para reducir los signos y síntomas de la artritis idiopática juvenil poliarticular (PJIA, por sus siglas en inglés) activa, de moderada a severa, en pacientes de 2 años de edad y mayores. Adalimumab puede usarse solo o en combinación con metotrexato.

Artritis relacionada con entesitis:

Adalimumab está indicado para el tratamiento de artritis relacionada con entesitis, en pacientes de 6 años de edad y mayores, que han tenido una respuesta inadecuada, o que son intolerantes a la terapia convencional.

Enfermedad de Crohn en pediatría

Adalimumab está indicado para reducir los signos y síntomas e inducir y mantener la remisión clínica en pacientes pediátricos, de 6 años de edad y mayores, con enfermedad



de crohn activa de moderada a severa que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional.

Psoriasis en placa en pediatría

Adalimumab está indicado para el tratamiento de pacientes con psoriasis en placa crónica y severa, en niños y adolescentes a partir de los 4 años de edad que han tenido una respuesta inadecuada o que son candidatos inapropiados para terapia tópica o fototerapia.

Contraindicaciones: (Del Documento)

Adalimumab no podrá ser administrado a pacientes con hipersensibilidad conocida al adalimumab o a cualquiera de sus componentes.

Adalimumab también está contraindicado en pacientes con tuberculosis activa u otras infecciones severas (tales como sepsis o infecciones oportunistas) y falla cardiaca moderada a severa (NYHA clase III / IV)

Precauciones y advertencias:

Riesgo de infección por legionella y listeria•

Los bloqueadores TNF α pueden disminuir la capacidad del sistema inmunológico para combatir infecciones.

Los pacientes deben informar a su médico si está siendo tratado por una infección o si tienen infecciones que reaparecen.

Los pacientes deben leer la guía del medicamento que acompaña a su receta para un bloqueador de TNF α .

Los pacientes deben comunicarse con su profesional de la salud si tienen preguntas o inquietudes acerca de los bloqueadores de TNF α .

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

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

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

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

Antes de iniciar los bloqueadores de TNF α y periódicamente durante el tratamiento, los pacientes deben ser evaluados para la tuberculosis activa y prueba de la infección latente. Los pacientes deben ser monitorizados para detectar signos y síntomas de las infecciones graves mientras está tomando bloqueadores TNF α .

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

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

Episodios Neurológicos: Los antagonistas del TNF, incluyendo Adalimumab, se han asociado en casos raros con la nueva aparición o exacerbación de síntomas clínicos y/o



evidencia radiográfica de enfermedad desmielinizante del sistema nervioso central, incluyendo la esclerosis múltiple, neuritis óptica y la enfermedad desmielinizante periférica, incluyendo el síndrome de Guillain Barré. Los médicos deben tener precaución en considerar el uso de Adalimumab en pacientes con trastornos desmielinizantes del sistema nervioso central, preexistentes o de reciente aparición; la discontinuación de Adalimumab debe ser considerada si alguno de estos trastornos se desarrolla.

Hay una asociación conocida entre uveítis intermedia y trastornos centrales desmielinizantes. Una evaluación neurológica deber ser llevada a cabo en pacientes con uveítis intermedia no infecciosa antes de la iniciación de la terapia con Adalimumab para evaluar trastornos centrales desmielinizantes pre-existentes.

Reacciones adversas:

Aunque los bloqueadores de TNF son generalmente bien tolerados, la existencia de cualquier inconveniente para el uso

De estos agentes debe considerarse antes del comienzo de la terapia. La terapia Antagonista de TNF se asocia comúnmente con la inducción de autoanticuerpos, incluyendo anti-dsDNA

Anticuerpos; Sin embargo, el lupus inducido por TNF no es muy común. La afectación cutánea, Renal y cerebral puede ocurrir más frecuentemente que el lupus clásico inducido por fármacos.

Los efectos secundarios más comunes de estas terapias son las reacciones en el lugar de la inyección subcutánea (El eritema local y la hinchazón suelen desaparecer dentro de las 24 h, y pueden ser disminuido por los antihistamínicos), o reacciones de infusión con infliximab;

No es necesario detener el tratamiento y estos efectos secundarios no interfieren con la eficacia de los fármacos. Desarrollo de Anticuerpos antiquméricos fármaco - humanos (HACA, infliximab) o anticuerpos humanos anticuerpos antihumanos (HAHA, etanercept / adalimumab) es un problema para las terapias de TNF.

La incidencia de la producción de HACA a infliximab es aproximadamente del 10% y aparece asociada con menores concentraciones séricas de infliximab y una incidencia ligera a las reacciones de infusión.

La terapia concomitante con dosis bajas de MTX disminuyó la aparición de este anticuerpo. El menor desarrollo de anticuerpos HAHA se ha observado en respuesta al etanercept con una incidencia de aproximadamente el 5%. El tratamiento con anti-TNF- α puede utilizarse en pacientes con VIH sin enfermedad avanzada con enfermedad reumática asociada El uso de bloqueadores de TNF- α en pacientes con HBV o HCV se asoció con un una transaminitis transitoria, pero parecía ser seguro en general.

En general, los efectos secundarios más comunes de Adalimumab son reacciones en el lugar de la inyección.

Adalimumab aumenta el riesgo de infecciones graves poco frecuentes. Existe un doble riesgo de Infecciones por el uso de adalimumab. No debe utilizarse durante los períodos de infección activa.

Su complicación infecciosa más notable es la reactivación de la tuberculosis. El screening de Tuberculosis debe estar de acuerdo con las normas del país y pueden o no incluir la prueba de proteína derivada o radiografía de tórax. Los hongos profundos y otras infecciones graves y atípicas pueden también ser promovidas por el adalimumab. Se ha asociado con poca frecuencia a erupciones cutáneas.



Los efectos secundarios raros incluyen: empeoramiento o inicio de insuficiencia cardíaca congestiva, síndrome de tipo lupus,

La promoción del linfoma, las citopenias médicamente significativas y el empeoramiento de Esclerosis múltiple / enfermedad neurológica. Se ha informado de pancitopenia y Transaminas con el uso de adalimumab, lo que sugiere que el monitoreo de pruebas de laboratorio en sangre, el recuento de la función hepática, al menos intermitentemente es útil. En pacientes con cualquiera de los anteriores problemas, su uso debe ser cuidadosamente considerado.

Interacciones:

Abatacept, tocilizumab: Puede producirse un aumento de la tasa de infección. La terapia concomitante no es recomendada. Si ocurre la coadministración, vigilar de cerca los signos de infección.

Anakinra: No utilizar en combinación; Mayor riesgo de infecciones graves y neutropenia. Vacunas vivas: No administrar simultáneamente.

Metotrexato: Reduce el aclaramiento aparente de (adalimumab); Sin embargo, el ajuste en la dosis de cualquiera de los fármacos no parecen necesarios.

Rituximab: Se ha observado una tasa más alta de infección grave en pacientes con AR tratados con Rituximab y recibir posteriormente un bloqueador de TNF (por ejemplo, adalimumab).

Hay insuficiente información para proporcionar recomendaciones para el uso concurrente de Adalimumab y otros productos biológicos.

Vía de administración:

Reumab (adalimumab) se administra por inyección subcutánea.

Dosificación y Grupo etario:

Artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica

Para adultos, 40 mg por vía subcutánea cada dos semanas. Metotrexato, glucocorticoides, salicilatos, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, analgésicos u otras modificaciones de la enfermedad.

Pueden administrarse concomitantemente. Se utiliza para la artritis reumatoide de moderada a grave, en monoterapia o en combinación con metotrexato en artritis psoriásica (PSA) y espondilitis anquilosante (AS).

En el tratamiento de la artritis reumatoide, algunos pacientes que no toman metotrexato concomitante pueden derivar beneficios adicionales de aumentar la frecuencia de dosificación a 40 mg cada semana.

Dosis pediátrica habitual para la artritis idiopática juvenil

La dosis recomendada en pacientes de 2 años de edad y mayores con artritis idiopática juvenil poliarticular (JIA) se basa en el peso como se muestra a continuación. El metotrexato (MTX), glucocorticoides, AINEs y / o analgésicos pueden continuar durante el tratamiento con Reumab (adalimumab).

Adalimumab no se ha estudiado en pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular (JIA) de menos de 2 años de edad o en pacientes con un peso inferior a 10 kg.

Dosis habitual de adultos para la enfermedad de Crohn



- Dosis inicial: 160 mg por vía subcutánea el día 1 (administrada en cuatro inyecciones de 40 mg en un día o dos inyecciones de 40 mg por día durante dos días consecutivos), seguida de 80 mg dos semanas después (día 15).
- Dosis de mantenimiento: dos semanas después (día 29) - Comenzar una dosis de mantenimiento de 40 mg cada dos semanas.

Aminosalicilatos y / o corticosteroides pueden continuar durante el tratamiento. Azatioprina, 6- Mercaptopurina (6-MP) o MTX durante el tratamiento si es necesario. No se ha establecido tratamiento más allá de un año en la enfermedad de Crohn.

Dosis pediátrica habitual para la enfermedad de Crohn (6 años de edad y mayores)

El régimen de dosis recomendada para pacientes pediátricos de 6 años de edad y mayores con enfermedad de Crohn (CD) se basa en el peso corporal como se muestra a continuación:

- Dosis inicial: 160 mg por vía subcutánea el día 1 (administrada en cuatro inyecciones de 40 mg en un día o dos inyecciones de 40 mg por día durante dos días consecutivos), seguida de 80 mg dos semanas después (día 15)
- Dosis de mantenimiento: Dos semanas después (Día 29): Comience una dosis de mantenimiento de 40 mg cada dos semanas.

Aminosalicilatos y / o corticosteroides pueden continuar durante el tratamiento. La azatioprina, la 6-mercaptopurina (6-MP) o el MTX pueden continuar durante el tratamiento si es necesario. El tratamiento en la colitis ulcerosa sólo debe continuar en pacientes con evidencia de remisión clínica de ocho semanas (Día 57) de la terapia.

Psoriasis de placa

La dosis recomendada para pacientes adultos con psoriasis en placas es una dosis inicial de 80 mg, seguida de 40 mg administrados una vez cada semana, comenzando una semana después de la dosis inicial. El uso de Adalimumab en la psoriasis de placa crónica moderada a severa más allá de un año no se ha evaluado.

Consideraciones generales para la administración

AdaliRel (adalimumab) está diseñado para su uso bajo la guía y supervisión de un médico. Un paciente puede autoinyectarse AdaliRel (adalimumab) si un médico determina que es apropiado, y con seguimiento médico, según sea necesario, después de un entrenamiento adecuado en pacientes subcutáneos.

Técnica de inyección.

La solución en la jeringa precargada debe ser cuidadosamente inspeccionada visualmente para detectar partículas y decoloración antes de la administración subcutánea. Si se encuentran partículas y decoloraciones el producto no debe utilizarse.

AdaliRel (adalimumab) no contiene conservantes; Por lo tanto, las porciones no utilizadas del medicamento restante de la jeringa deben ser desechadas. La cubierta de la aguja de la jeringa contiene caucho seco (látex), que no debe ser manipulado por personas sensibles a esta sustancia.

Los pacientes que usen la jeringa precargada deben recibir instrucciones para inyectar la cantidad completa en la jeringa (0,8 ml), que proporciona 40 mg de AdaliRel (adalimumab), de acuerdo con las instrucciones proporcionadas.

Se debe instruir a los pacientes (15 kg a <30 kg) que usan la jeringa pre-llenada pediátrica o sus cuidadores para que inyecten la cantidad completa en la jeringa (0,4 ml), que proporciona 20 mg de AdaliRel (adalimumab), según la Indicaciones proporcionadas. Los sitios de inyección deben ser rotados y las inyecciones nunca deben administrarse en áreas donde la piel esté blanda, magullada, roja o dura.

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Condición de venta:

Venta con fórmula médica
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
- Inseto versión 1 allegado mediante radicado No. 20201158023
- Información para prescribir versión 1 allegado mediante radicado No. 20201158023

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad, los cuales serán especificados en el acto administrativo.

Adicionalmente, en cuanto al plan de gestión de riesgos (PGR), una vez revisada la versión 1.0 del PGR del producto Reumab, se solicita:

1. Ajustar PGR con las especificaciones de seguridad del producto de referencia
2. Una vez ajustado el PGR se solicita definir las actividades de farmacovigilancia de rutina.
3. Se solicita realizar una propuesta de farmacovigilancia activa que se vea reflejada en el plan de farmacovigilancia en el apartado de farmacovigilancia adicional.
4. Allegar el material a proponer como medida de minimización de riesgo adicional.

3.2.3 KESIMPTA SOLUCIÓN INYECTABLE 20mg/0,4 mL

Expediente : 20190663
Radicado : 20201190427
Fecha : 16/10/2020
Interesado : Novartis De Colombia S.A.

Composición:

Cada 0.4 ml contiene 20 mg de Ofatumumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Kesimpta está indicado para el tratamiento de pacientes adultos que padecen formas recurrentes de esclerosis múltiple (EMR).

Contraindicaciones:

Kesimpta está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al ofatumumab o a cualquiera de los excipientes

Precauciones y advertencias:

Reacciones relacionadas con la inyección

Las manifestaciones (locales) de reacciones en la zona de inyección observadas en los estudios clínicos fueron eritema, hinchazón, picazón y dolor.

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las reacciones sistémicas relacionadas con la inyección que se observaron en los estudios clínicos se presentaron, en la mayoría de los casos, después de la primera inyección. Los síntomas observados fueron fiebre, cefalea, mialgia, escalofríos y fatiga. En su mayoría (99,7%) no revistieron gravedad y fueron de severidad leve o moderada. No hubo reacciones potencialmente mortales a la inyección en los estudios clínicos sobre EMR. Debe advertirse a los pacientes que las reacciones relacionadas con la inyección suelen aparecer en las primeras 24 horas y principalmente después de la primera inyección. Si se presentaran reacciones relacionadas con la inyección, pueden manejarse con tratamiento sintomático.

En los estudios clínicos sobre EMR, la premedicación con corticoides, antihistamínicos o paracetamol tuvo escaso efecto beneficioso. Los pacientes tratados con ofatumumab y premedicados con metilprednisolona (u otro corticoide equivalente) tuvieron menos síntomas tales como fiebre, mialgia, escalofríos y náuseas. Sin embargo, con el uso de premedicación con corticoides se presentaron con mayor frecuencia rubefacción, molestia torácica, hipertensión, taquicardia y dolor abdominal, incluso en ausencia de tratamiento con ofatumumab (es decir, en los pacientes que recibieron inyecciones de placebo). Por lo tanto, no se considera necesario el uso de premedicación.

La primera inyección de Kesimpta debe efectuarse bajo la guía de un profesional sanitario debidamente capacitado.

Infecciones

Dado su modo de acción, el ofatumumab podría aumentar el riesgo de infecciones. En los pacientes que presenten una infección activa, la administración debe posponerse hasta que la infección se resuelva.

En los estudios clínicos sobre EMR, la proporción de pacientes con infecciones fue similar en los grupos de tratamiento con ofatumumab y con teriflunomida. En los estudios clínicos pivotales de fase III, el 51,6% de los pacientes tratados con ofatumumab presentaron al menos una infección, en comparación con el 52,7% de los tratados con teriflunomida.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)

No se notificaron casos de LMP con la administración de ofatumumab en los estudios clínicos sobre EMR. No obstante, puesto que en los pacientes tratados con anticuerpos anti- CD20 y otros tratamientos para la EM se ha observado infección por el virus de John Cunningham (VJC) que dio lugar a LMP, el médico debe estar alerta para detectar cualquier síntoma clínico o resultados de resonancia magnética (RM) sospechosos de LMP. Ante la sospecha de LMP, el tratamiento con Kesimpta debe suspenderse hasta que se haya descartado la LMP.

Reactivación del virus de la hepatitis B (VHB)

No se observaron casos de reactivación del VHB en los estudios clínicos de EMR con Kesimpta. Sin embargo, se ha observado reactivación de la hepatitis B en pacientes tratados con anticuerpos anti-CD20, que en algunos casos causaron hepatitis fulminante, insuficiencia hepática y muerte.

Los pacientes con hepatitis B activa no deben recibir tratamiento con Kesimpta. En todos los pacientes deben realizarse pruebas para la detección del VHB antes de iniciar un tratamiento con Kesimpta. Como mínimo, estas deben incluir la detección del antígeno de superficie del VHB (AgHBs) y de los anticuerpos contra el antígeno del núcleo del VHB (anticuerpos anti-HBc). Estas pruebas podrán complementarse con el estudio de otros marcadores relevantes según las pautas locales. Los pacientes con serología positiva para la hepatitis B (AgHBs o anticuerpos anti-HBc) deben consultar con expertos en enfermedades hepáticas antes de iniciar el tratamiento y deben ser monitoreados y atendidos según las normas de atención locales para prevenir la reactivación de la hepatitis B.



Vacunas

Todas las vacunas deben administrarse según las guías de vacunación, por lo menos 4 semanas antes de iniciar la administración de Kesimpta si se trata de vacunas de microorganismos vivos o atenuados y, siempre que sea posible, por lo menos 2 semanas antes de comenzar a administrar Kesimpta en el caso de vacunas inactivadas. Kesimpta podría reducir la eficacia de las vacunas inactivadas. No se ha estudiado la seguridad de las vacunas de microorganismos vivos o atenuados después del tratamiento con Kesimpta. Se desaconseja el uso de vacunas de microorganismos vivos o atenuados durante el tratamiento o tras su suspensión hasta que se hayan normalizado los recuentos de linfocitos B.

Vacunación de bebés lactantes nacidos de madres tratadas con Kesimpta durante el embarazo

Los bebés lactantes de madres tratadas con Kesimpta durante el embarazo no deben recibir vacunas de microorganismos vivos o atenuados hasta haber confirmado la recuperación de los linfocitos B en los bebés. El agotamiento de linfocitos B en los lactantes puede aumentar el riesgo asociado a las vacunas de microorganismos vivos o atenuados.

Pueden administrarse vacunas inactivadas según estén indicadas antes de la recuperación del número de linfocitos B; sin embargo, debe realizarse una evaluación de la respuesta inmunitaria a la vacuna, que incluya la consulta con un especialista idóneo, para determinar si se ha logrado una respuesta inmunitaria protectora

Reacciones adversas:

Resumen del perfil toxicológico

Aproximadamente 1500 pacientes con EMR recibieron ofatumumab en estudios clínicos. En los dos estudios pivotaes de fase III, se aleatorizaron 1882 pacientes con EMR, de los cuales 946 recibieron tratamiento con ofatumumab durante una mediana de 85 semanas, y el 33% de estos pacientes recibieron ofatumumab durante más de 96 semanas.

La proporción de pacientes con eventos adversos (EA) (83,6% frente a 84,2%) y la de pacientes con EA que provocaron la suspensión definitiva del fármaco (5,7% frente a 5,2%) fue similar en los grupos de ofatumumab y de teriflunomida.

Resumen tabulado de las reacciones adversas en los estudios clínicos

Las reacciones adversas notificadas en los estudios clínicos pivotaes se enumeran con arreglo a la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA (Tabla 1). Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones adversas se clasifican por orden decreciente de frecuencia (es decir, las más frecuentes primero). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad. Además, la correspondiente categoría de frecuencia para cada reacción adversa sigue la siguiente convención (CIOMS III): muy frecuente (mayor o igual que 1/10), frecuente (mayor o igual que 1/100 y menor a 1/10), infrecuente (mayor o igual que 1/1000 y menor a 1/100), rara (mayor o igual que 1/10000 y menor a 1/1000), muy rara (menor a 1/10000)

Tabla 1 Porcentaje de pacientes con reacciones adversas en los estudios ASCLEPIOS I y II



| Reacciones adversas | Ofatumumab 20 mg N = 946 % | Teriflunomida 14 mg N = 936 % | Categoría de frecuencia |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|----------------------------------------|----------------------------|
| Infecciones e infestaciones | | | |
| Infección del tracto respiratorio superior ² | 39,4 | 37,8 | Muy frecuente |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | | | |
| Reacciones en la zona de inyección (locales) | 10,9 | 5,6 ³ | Muy frecuente |
| Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos | | | |
| Reacciones relacionadas con la inyección (sistémicas) | 20,6 | 15,3 ³ | Muy frecuente |
| ¹ Datos agrupados procedentes de los períodos de tratamiento de G2301 y G2302 (población de análisis de la seguridad). ² Para la determinación de la frecuencia de las reacciones adversas, se tuvo en cuenta la agrupación de términos preferentes (TP). ³ El grupo de la teriflunomida recibió inyecciones de un placebo idéntico. | | | |

Descripción de reacciones adversas específicas

Infecciones del tracto respiratorio superior

Una proporción más alta de pacientes tratados con ofatumumab presentaron infecciones del tracto respiratorio superior, en comparación con los pacientes tratados con teriflunomida. En los estudios clínicos sobre EMR, el 39,4% de los pacientes tratados con ofatumumab presentaron infecciones del tracto respiratorio superior, frente al 37,8% de los pacientes tratados con teriflunomida. Las infecciones fueron en general de grado leve o moderado, y la mayoría de los casos consistieron en nasofaringitis, infección del tracto respiratorio superior e influenza (gripe).

Reacciones relacionadas con la inyección y reacciones en la zona de inyección

En los pacientes tratados con ofatumumab de los estudios clínicos de fase III sobre EMR, se notificaron reacciones relacionadas con la inyección (sistémicas) y reacciones en la zona de inyección (locales) en el 20,6% y el 10,9% de los pacientes tratados con ofatumumab, respectivamente.

La incidencia de reacciones relacionadas con la inyección alcanzó el máximo con la primera inyección (14,4%) y disminuyó significativamente con las inyecciones siguientes (4,4% con la segunda y <3% con la tercera inyección). Las reacciones relacionadas con la inyección fueron en su mayoría (99,8%) de severidad leve o moderada. Solo dos de los pacientes (0,2%) con EM tratados con ofatumumab comunicaron reacciones graves relacionadas con la inyección. Ninguna de las reacciones relacionadas con la inyección fue potencialmente mortal. Los síntomas comunicados con mayor frecuencia fueron fatiga. Las reacciones locales en la zona de inyección fueron muy frecuentes y todas ellas de severidad leve o moderada, y no graves. Los síntomas comunicados con mayor frecuencia (mayor o igual que 2%) fueron eritema, dolor, picazón e hinchazón.

Anomalías de laboratorio

Inmunoglobulinas

Durante el transcurso de los estudios clínicos de fase III sobre EMR, se observó una disminución de la concentración media de inmunoglobulina M (IgM), que no se asoció con riesgo de infecciones, incluidas infecciones graves. En el 14,3% de los pacientes participantes en los estudios clínicos de fase III sobre EMR, el tratamiento con Kesimpta causó una reducción de la concentración de IgM por debajo de 0,34 g/dl. No hubo disminución en los valores medios de la concentración de inmunoglobulina G (IgG).

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Interacciones:

El ofatumumab no comparte una vía de depuración común con sustancias químicas farmacológicas metabolizadas por las enzimas del sistema del citocromo P450 o por otras enzimas metabolizadoras de fármacos. Tampoco hay datos que indiquen que los anticuerpos monoclonales (AcM) anti-CD20 participen en la regulación de la expresión de las enzimas metabolizadoras de fármacos. No se han investigado en estudios formales las interacciones entre Kesimpta y otros medicamentos.

Vacunas

No se han investigado la seguridad ni la capacidad de generar, durante el tratamiento con ofatumumab, una respuesta primaria o anamnésica (de recuerdo) a la inmunización con vacunas a base de microorganismos vivos, atenuados o inactivados. El agotamiento de linfocitos B podría afectar la respuesta inmunitaria a las vacunas. Es recomendable que los pacientes completen las vacunaciones antes de iniciar un tratamiento con Kesimpta.

Otros tratamientos inmunosupresores o inmunomoduladores

Se debe tener en cuenta el riesgo de efectos aditivos en el sistema inmunitario si se administran tratamientos inmunosupresores junto con Kesimpta.

Cuando se sustituyan medicamentos que poseen efectos inmunitarios prolongados, tales como ocrelizumab, cladribina, fingolimod, natalizumab, teriflunomida, mitoxantrona o dimetilfumarato, debe tenerse presente la duración y el modo de acción de esos medicamentos, dada la posibilidad de posibles efectos inmunosupresores aditivos al iniciar la administración de Kesimpta.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Posología

La dosis recomendada de Kesimpta es de 20 mg administrada por inyección subcutánea de la siguiente forma: dosis iniciales en las semanas 0, 1 y 2, seguidas de dosis mensuales a partir de la cuarta semana.

Omisión de una dosis

En el caso de omitir una inyección de Kesimpta, esta deberá administrarse lo antes posible, sin esperar hasta la siguiente dosis programada. Luego, las dosis sucesivas deben administrarse según los intervalos recomendados.

Poblaciones especiales

Disfunción renal

No se realizaron estudios específicos con el ofatumumab en pacientes con disfunción renal. En los estudios clínicos participaron pacientes con disfunción renal leve. No hay experiencia en pacientes con disfunción renal moderada o severa. Sin embargo, dado que el ofatumumab no se elimina por la orina, no se prevé que sea necesario modificar la dosis en los pacientes con disfunción renal.

Disfunción hepática

No se realizaron estudios sobre el ofatumumab en pacientes con disfunción hepática. Puesto que el metabolismo hepático de los anticuerpos monoclonales, como el ofatumumab, es desdeñable, no se espera que la disfunción hepática influya en la farmacocinética del ofatumumab. Por consiguiente, no se prevé que sea necesario modificar la dosis en los pacientes con disfunción hepática.



Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

La seguridad y la eficacia en pacientes pediátricos (menores de 18 años) con esclerosis múltiple (EM) aún no se han estudiado.

Pacientes geriátricos (a partir de 65 años)

No se han realizado estudios en pacientes ancianos con EM. El ofatumumab se estudió en pacientes de 18 a 55 años de edad con EMR. Los resultados de farmacocinética poblacional indican que no es necesario ajustar la dosis en los pacientes ancianos.

Modo de administración

Kesimpta está previsto para que el paciente se lo autoadministre por inyección subcutánea. Los lugares habituales de las inyecciones subcutáneas son el abdomen, el muslo y la cara externa del brazo.

La primera inyección de Kesimpta debe efectuarse bajo la guía de un profesional sanitario. En el apartado información farmacéutica, se proporcionan instrucciones completas para la administración.

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 Ref. No.: N/A con fecha de distribución 25 de junio de 2020, corregido 29 de septiembre de 2020 allegado mediante radicado No. 20201190427
- Declaración sucinta Ref. No.: N/A con fecha de distribución 25 de junio de 2020, corregido 29 de septiembre de 2020 allegado mediante radicado No. 20201190427

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 que la población incluida en los estudios ASCLEPIOS no soporta la indicación solicitada, dado que el número de pacientes con esclerosis múltiple secundaria progresiva (EMPS) son insuficientes para establecer un balance beneficio-riesgo favorable en este grupo de pacientes.

En cuanto a la declaración de nueva entidad química, la Sala no la recomienda, dado que el producto ya había sido incluido en normas, se trata de un segundo uso el cual está excluido según el Decreto 2085 de 2002.

Adicionalmente, el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad, los cuales serán especificados en el acto administrativo.

3.2.4 FORMOSSEO

Expediente : 20190675
Radicado : 20201190514
Fecha : 16/10/2020
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafranco S.A.S.

Composición:
Cada ml contiene 0.25 mg de Teriparatida

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Indicaciones: (Del Documento)

Teriparatida está indicado en adultos.

Tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas y en varones con un aumento del riesgo de fractura. En mujeres posmenopáusicas, se ha demostrado una disminución significativa en la incidencia de fracturas vertebrales y no vertebrales pero no en fracturas de cadera

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Embarazo y lactancia.
- Hipercalcemia preexistente.
- Insuficiencia renal severa.
- Pacientes con enfermedades metabólicas óseas (incluyendo el hiperparatiroidismo y la enfermedad de Paget del hueso) distintas a la osteoporosis primaria u osteoporosis inducida por glucocorticoides.
- Elevaciones inexplicadas de la fosfatasa alcalina.
- Pacientes que hayan recibido anteriormente radiación externa o radioterapia localizada sobre el esqueleto.
- Pacientes con tumores óseos o metástasis óseas deben ser excluidos del tratamiento con teriparatida.

Precauciones y advertencias:

Calcio sérico y urinario

En pacientes normocalcémicos se han observado elevaciones ligeras y transitorias de las concentraciones séricas de calcio después de la inyección de teriparatida. Las concentraciones séricas del calcio alcanzan su máximo entre las 4 y las 6 horas siguientes a la inyección y vuelven a los valores basales entre las 16 y 24 horas siguientes a la administración de cada dosis de teriparatida. Por lo que, si se toman muestras para medir el calcio sérico, se debe hacer al menos 16 horas después de la última inyección de teriparatida. Durante el tratamiento no es necesario realizar una monitorización rutinaria del calcio. Teriparatida puede producir pequeños incrementos en la excreción urinaria del calcio, sin embargo, en ensayos clínicos la hipercalciuria no fue diferente de la de los pacientes tratados con placebo.

Urolitiasis

Teriparatida no se ha estudiado en pacientes con urolitiasis activa. Teriparatida se debe utilizar con precaución en pacientes con urolitiasis activa o reciente por el riesgo potencial de empeoramiento.

Hipotensión ortostática

En los ensayos clínicos a corto plazo realizados con teriparatida se han observado episodios aislados de hipotensión ortostática. Dichos episodios típicamente comenzaron dentro de las 4 horas siguientes a la administración de la dosis y se resolvieron espontáneamente entre unos minutos y unas pocas horas. En los casos en los que se produjo una hipotensión ortostática transitoria, ésta ocurrió con las primeras dosis, se alivió colocando a los sujetos en decúbito, y no impidió continuar el tratamiento.

Insuficiencia renal

Se debe tener precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada.

Población adulta más joven

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La experiencia en la población adulta más joven, incluyendo mujeres premenopáusicas, es limitada. En esta población el tratamiento únicamente debe iniciarse cuando el beneficio supere claramente los riesgos. Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con teriparatida. Si el embarazo llegara a producirse, el tratamiento con teriparatida debe interrumpirse.

Duración del tratamiento

Los estudios en ratas indican un aumento en la incidencia de osteosarcoma con la administración a largo plazo de teriparatida. Hasta que se disponga de más datos clínicos, no se debe exceder el tiempo recomendado de tratamiento de 24 meses.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de teriparatida sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. En algunos pacientes se observó hipotensión ortostática o mareo transitorio. Estos pacientes deben evitar conducir o utilizar máquinas hasta que los síntomas hayan remitido.

Embarazo – Lactancia:

Las mujeres en edad fértil, deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con teriparatida. Si el embarazo llegase a producirse, se debe interrumpir el tratamiento con teriparatida.

Embarazo

El uso de teriparatida está contraindicado durante el embarazo.

Lactancia

El uso de teriparatida está contraindicado durante la lactancia. Se desconoce si teriparatida se excreta en la leche materna.

Fertilidad

Los estudios realizados en conejos han mostrado toxicidad para la reproducción. No se ha estudiado el efecto de teriparatida sobre el desarrollo fetal humano. Se desconoce el riesgo potencial en humanos.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas que se notificaron más frecuentemente en pacientes tratados con teriparatida fueron náuseas, dolor en las extremidades, cefalea y mareo.

Entre los pacientes incluidos en los ensayos con teriparatida, el 82,8% de los pacientes tratados con teriparatida y el 84,5% de los pacientes que recibieron placebo, notificaron al menos 1 acontecimiento adverso.

La siguiente tabla resume las reacciones adversas asociadas al uso de teriparatida observadas en los ensayos clínicos de osteoporosis y después de la comercialización. La clasificación de las reacciones adversas se ha llevado a cabo de acuerdo al siguiente convenio: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$).



| |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Trastornos de la sangre y del sistema linfático <i>Frecuentes: Anemia</i></p> |
| <p>Trastornos del sistema inmunológico <i>Raras: Anafilaxia</i></p> |
| <p>Trastornos del metabolismo y de la nutrición <i>Frecuentes: Hipercolesterolemia</i> <i>Poco frecuentes: Hipercalcemia superior a 2,76 mmol/L, hiperuricemia</i> <i>Raras: Hipercalcemia superior a 3,25mmol/L</i></p> |
| <p>Trastornos psiquiátricos <i>Frecuentes: Depresión</i></p> |
| <p>Trastornos del sistema nervioso <i>Frecuentes: Mareo, cefalea, ciática, síncope</i></p> |
| <p>Trastornos del oído y del laberinto <i>Frecuentes: Vértigo</i></p> |
| <p>Trastornos cardíacos <i>Frecuentes: Palpitaciones</i> <i>Poco frecuentes: Taquicardia</i></p> |
| <p>Trastornos vasculares <i>Frecuentes: Hipotensión</i></p> |
| <p>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos <i>Frecuentes: Disnea</i> <i>Poco frecuentes: Enfisema</i></p> |
| <p>Trastornos gastrointestinales <i>Frecuentes: Náuseas, vómito, hernia de hiato, Reflujo gastroesofágico</i> <i>Poco frecuentes: Hemorroides</i></p> |
| <p>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo <i>Frecuentes: Aumento de la sudoración</i></p> |
| <p>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo <i>Muy frecuentes: Dolor en las extremidades</i> <i>Frecuentes: Calambres musculares</i> <i>Poco frecuentes: Mialgia, artralgia, calambres/dolor de espalda*</i></p> |
| <p>Trastornos renales y urinarios <i>Poco frecuentes: Incontinencia urinaria, poliuria, urgencia miccional, nefrolitiasis</i> <i>Raras: Fallo/insuficiencia renal</i></p> |
| <p>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración <i>Frecuentes: Fatiga, dolor torácico, astenia, acontecimientos leves y transitorios en el lugar de la inyección, incluyendo dolor, hinchazón, eritema, hematoma localizado, prurito y ligero sangrado en el lugar de la inyección</i> <i>Poco frecuentes: Eritema en el lugar de inyección, reacción en el lugar de inyección</i> <i>Raras: Posibles acontecimientos alérgicos inmediatamente después de la inyección: disnea aguda, edema oro/ facial, urticaria generalizada, dolor torácico, edema (principalmente periférico)</i></p> |
| <p>Exploraciones complementarias <i>Poco frecuentes: Aumento de peso, soplo cardíaco, incremento de la fosfatasa alcalina</i></p> |
| <p>* Se han notificado casos graves de calambres/dolor de espalda transcurridos unos minutos después de la inyección.</p> |

Descripción de las reacciones adversas

En los ensayos clínicos las siguientes reacciones adversas fueron notificadas con una diferencia de frecuencia $\geq 1\%$ comparado con placebo: vértigo, náuseas, dolor en las extremidades, mareo, depresión, disnea.

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Teriparatida aumenta las concentraciones séricas de ácido úrico. En ensayos clínicos, 2,8% de los pacientes tratados con teriparatida tuvieron concentraciones séricas de ácido úrico por encima del límite superior de la normalidad en comparación con el 0,7% para los pacientes tratados con placebo. Sin embargo, la hiperuricemia no produjo un aumento de gota, artralgia o urolitiasis.

En un ensayo clínico grande, se detectaron anticuerpos que producían una reacción cruzada con teriparatida en un 2,8% de las mujeres que recibieron teriparatida. Generalmente, los anticuerpos se detectaron por primera vez después de 12 meses de tratamiento y disminuyeron después de la retirada del tratamiento. No hubo evidencia de reacciones de hipersensibilidad, reacciones alérgicas, efectos sobre el calcio sérico o efectos en la respuesta de la Densidad Mineral Ósea (DMO).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

Interacciones:

En un ensayo en 15 voluntarios sanos a los que se administró digoxina diariamente hasta alcanzar el estado estacionario, una dosis única de teriparatida no alteró el efecto cardíaco de la digoxina. Sin embargo, notificaciones de casos esporádicas, han sugerido que la hipercalcemia puede predisponer a los pacientes a una toxicidad digitálica. Debido a que teriparatida incrementa de forma transitoria el calcio sérico, teriparatida se debe utilizar con precaución en pacientes que estén tomando digitálicos.

Teriparatida se ha evaluado en estudios de interacción farmacodinámica con hidroclorotiazida. No se observó ninguna interacción clínicamente significativa.

La coadministración de raloxifeno o terapia hormonal sustitutiva y teriparatida no modificó los efectos de teriparatida sobre el calcio en suero y orina ni las reacciones adversas clínicas.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Posología

La dosis recomendada de teriparatida es de 20 microgramos administrados una vez al día. Se recomienda que la duración máxima del tratamiento con teriparatida sea de 24 meses. El ciclo de 24 meses de tratamiento con teriparatida no debe repetirse a lo largo de la vida del paciente.

Los pacientes deben recibir suplementos de calcio y vitamina D si el aporte dietético no es suficiente.

Después de suspender el tratamiento con teriparatida los pacientes pueden continuar con otros tratamientos para la osteoporosis.

Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia renal

Teriparatida no puede usarse en pacientes con insuficiencia renal grave. Teriparatida debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada. No se requieren precauciones especiales en pacientes con insuficiencia renal leve.

Acta No. 24 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Pacientes con insuficiencia hepática

No se dispone de datos en pacientes con disfunción hepática. Por lo que teriparatida se debe usar con precaución.

Población pediátrica y adultos jóvenes con epífisis abiertas

No se ha establecido la seguridad y eficacia de teriparatida en niños y adolescentes menores de 18 años. Teriparatida no debe usarse en pacientes pediátricos (menores de 18 años) o adultos jóvenes con epífisis abiertas.

Pacientes de edad avanzada

No se requiere ajuste de dosis basado en la edad.

Forma de administración

Teriparatida se debe administrar una vez al día mediante inyección subcutánea en el muslo o abdomen. Los pacientes deben estar entrenados en el uso de una técnica de inyección adecuada. También hay disponible un manual del usuario, para formar a los pacientes en el uso correcto del inyector (dispositivo).

Condición de venta:

Venta con fórmula médica
Uso institucional

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión 1 allegado mediante radicado No. 20201190514
- Información para prescribir versión 1 allegado mediante radicado No. 20201190514
- Instructivo de uso versión 1 allegado mediante radicado No. 20201190514

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad, los cuales serán especificados en el acto administrativo.

3.4. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES

3.4.1. Medicamentos de síntesis

3.4.1.1. OVESTIN® CREMA VAGINAL

Expediente : 55342
Radicado : 20201169887
Fecha : 21/09/2020
Interesado : Aspen Colombiana S.A.S

Composición:
Cada 100g de crema vaginal contiene 100mg de Estriol

Forma farmacéutica: Crema vaginal

Indicaciones: (Del Registro)

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Terapia de reemplazo hormonal (HRT) para el tratamiento de la atrofia del tracto urogenital inferior relacionada con deficiencia estrogénica. Tratamiento pre y postoperatorio en mujeres pos menopáusicas sometidas a cirugía vaginal

Contraindicaciones: (Del Registro)

Conocimiento, antecedentes o sospecha de cáncer de mama; conocimiento o sospecha de tumores malignos estrógeno-dependientes; sangrado genital no diagnosticado, hiperplasia endometrial no tratada; antecedentes o presencia de tromboembolismo venoso; desórdenes trombofílicos conocidos; tromboembolismo arterial activo o reciente; enfermedad hepática aguda, o antecedentes de enfermedad hepática; hipersensibilidad conocida a las sustancias activas o a cualquiera de los excipientes; porfiria; embarazo; leiomioma del útero; hipertensión grave; epilepsia, endometriosis; trastornos de la función renal; adminístrese con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca; úsese bajo control médico.

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

- Modificación de indicaciones
- Inserto versión 07/2019 allegado mediante radicado No. 20201169887
- Información para Prescribir versión 07/2019 allegado mediante radicado No. 20201169887

Nuevas indicaciones:

Ovestin® es una Terapia de Reemplazo Hormonal (TRH). Contiene la hormona femenina estríol (un estrógeno). Ovestin® se utiliza en mujeres postmenopáusicas que han tenido su última menstruación hace al menos 12 meses.

Ovestin® se utiliza para:

Aliviar los síntomas que aparecen después de la menopausia
Durante la menopausia, la cantidad de estrógenos que produce el cuerpo de una mujer disminuye gradualmente. Si los ovarios se extirpan quirúrgicamente (ovariectomía) antes de la menopausia, la disminución de la producción de estrógeno ocurre de forma muy abrupta.

La escasez de estrógenos durante la menopausia puede provocar adelgazamiento y sequedad de la pared vaginal. Como consecuencia, la relación sexual puede ser dolorosa, como así también aparecer picazón e infecciones vaginales. La falta de estrógeno también puede provocar síntomas como incontinencia urinaria y cistitis recurrente.

Ovestin® alivia estos síntomas que se presentan después de la menopausia. Puede tomar varios días o incluso semanas antes de que observe una mejoría. Se le recetará Ovestin® solamente sus síntomas dificultan seriamente su vida diaria.

Además de los usos mencionados anteriormente, Ovestin® también pueden recetarse para: Mejorar la cicatrización de heridas en las mujeres posmenopáusicas sometidas a una cirugía vaginal.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que en indicaciones se identifican los pacientes que se pueden beneficiar de un tratamiento, por tanto, no es un lugar adecuado para hacer mención a los efectos terapéuticos. 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 considera que el lugar para colocar

Acta No. 24 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



los beneficios y riesgos con sus respectivas magnitudes es el ítem de estudios clínicos.

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 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.

Con base en lo anterior, la Sala considera que las indicaciones del producto deben continuar siendo las actualmente aprobadas en el Registro Sanitario.

3.4.1.2. OVESTIN® OVULOS VAGINALES

Expediente : 55341
Radicado : 20201169891
Fecha : 21/09/2020
Interesado : Aspen Colombiana S.A.S

Composición:
Cada ovulo contiene 0,5mg de Estriol

Forma farmacéutica: Ovulo

Indicaciones: (Del Registro)

Terapia de reemplazo hormonal (HRT) para el tratamiento de la atrofia del tracto urogenital inferior relacionada con deficiencia estrogénica, tratamiento pre y postoperatorio en mujeres posmenopáusicas sometidas a cirugía vaginal.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Conocimiento, antecedentes o sospecha de cáncer de mama; conocimiento o sospecha de tumores malignos estrógeno-dependientes; sangrado genital no diagnosticado, hiperplasia endometrial no tratada; antecedentes o presencia de trombo embolismo venoso; desórdenes trombofílicos conocidos; trombo embolismo arterial activo o reciente; enfermedad hepática aguda, o antecedentes de enfermedad hepática; hipersensibilidad conocida a las sustancias activas o a cualquiera de los excipientes; porfiria; embarazo; leiomioma del útero; hipertensión grave; epilepsia, endometriosis; trastornos de la función renal; adminístrese con precaución en pacientes con insuficiencia cardiaca; úsese bajo control médico.

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

- Modificación de indicaciones
- Inserto versión 07/2019 allegado mediante radicado No. 20201169891
- Información para Prescribir versión 07/2019 allegado mediante radicado No. 20201169891

Nuevas indicaciones:

Ovestin® es una Terapia de Reemplazo Hormonal (TRH). Contiene la hormona femenina estriol (un estrógeno). Ovestin® se utiliza en mujeres postmenopáusicas que han tenido su última menstruación hace al menos 12 meses.

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Ovestin® se utiliza para:

Aliviar los síntomas que aparecen después de la menopausia

Durante la menopausia, la cantidad de estrógenos que produce el cuerpo de una mujer disminuye gradualmente. Si los ovarios se extirpan quirúrgicamente (ovariectomía) antes de la menopausia, la disminución de la producción de estrógeno ocurre de forma muy abrupta.

La escasez de estrógenos durante la menopausia puede provocar adelgazamiento y sequedad de la pared vaginal. Como consecuencia, la relación sexual puede ser dolorosa, como así también aparecer picazón e infecciones vaginales. La falta de estrógeno también puede provocar síntomas como incontinencia urinaria y cistitis recurrente.

Ovestin® alivia estos síntomas que se presentan después de la menopausia. Puede tomar varios días o incluso semanas antes de que observe una mejoría. Se le recetará Ovestin® solamente sus síntomas dificultan seriamente su vida diaria.

Además de los usos mencionados anteriormente, Ovestin® también pueden recetarse para: Mejorar la cicatrización de heridas en las mujeres posmenopáusicas sometidas a una cirugía vaginal.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que en indicaciones se identifican los pacientes que se pueden beneficiar de un tratamiento, por tanto, no es un lugar adecuado para hacer mención a los efectos terapéuticos. 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 considera que el lugar para colocar los beneficios y riesgos con sus respectivas magnitudes es el ítem de estudios clínicos.

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 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.

Con base en lo anterior, la Sala considera que las indicaciones del producto deben continuar siendo las actualmente aprobadas en el Registro Sanitario.

3.4.1.3. MINIRIN® SOLUCION SPRAY NASAL

Expediente : 19917456
Radicado : 20201169926
Fecha : 21/09/2020
Interesado : Laboratorios Biopas S.A.

Composición:

Cada mL de solución nasal contiene 0,1mg de Acetato de Desmopresina equivalente a 0,089mg de Desmopresina base

Forma farmacéutica: Solución Nasal

Indicaciones: (Del Registro)

Acta No. 24 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Enuresis primaria nocturna y tratamiento de la diabetes insípida. Nocturia.

Contraindicaciones: (Del Registro)

No debe utilizarse en pacientes con enfermedad de Von Willebrand tipo II, ni en pacientes con hipersensibilidad al producto. Adminístrese con precaución en pacientes con asma, epilepsia, migraña, insuficiencia cardíaca y otras condiciones que pudieran agravarse por retención de líquidos, hipertensión. La absorción nasal puede dificultarse en pacientes con rinitis.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones y advertencias
- Inserto versión v.4.0_Jul2020 allegado mediante radicado No. 20201169926
- Información para Prescribir versión v.4.0_Jul2020 allegado mediante radicado No. 20201169926

Nuevas indicaciones:

MINIRIN® spray nasal está indicado en el tratamiento de la diabetes insípida central

MINIRIN® spray nasal está indicado en el tratamiento de análisis de la capacidad de concentración renal

MINIRIN® spray nasal está indicado en el tratamiento de la enuresis nocturna primaria en pacientes a partir de 5 años de edad, con capacidad normal para concentrar la orina.

Nueva dosificación:

General

MINIRIN spray nasal, solución:

Una dosis de spray provee 0.1 ml, lo cual corresponde a 10 mcg de desmopresina acetato. Método de administración: ver instrucciones en la sección correspondiente.

Solamente usar MINIRIN® spray en pacientes donde las formulaciones orales no son factibles y siempre empezar por la dosis más baja.

La restricción de líquido debe ser observada (ver instrucciones de las indicaciones específicas).

En el caso de señales o síntomas de retención de agua y/o hiponatremia (dolor de cabeza, náusea, vómitos, aumento de peso y en casos severos, convulsiones) el tratamiento debe ser interrumpido hasta que el paciente se haya recuperado. Cuando se reinicia el tratamiento se debe forzar una restricción estricta de fluidos.

Indicaciones específicas

Diabetes insípida central:

La dosis es individual. Para adultos, la dosis intranasal usualmente es de 10-20 mcg, 1 a 2 veces al día. Para niños, 5-10 mcg, 1 a 2 veces al día.

Enuresis nocturna primaria:

Acta No. 24 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La dosis es individual. dosis inicial intranasal recomendada es de 10 mcg antes de dormir. Si esto no es efectivo, la dosis puede incrementarse al máximo recomendado de 20 mcg con una mínima duración de una semana. MINIRIN® se destina para periodos de tratamiento de hasta 3 meses. La necesidad de continuar el tratamiento debe ser reevaluado por medio de un período de por lo menos una semana sin MINIRIN®.

Análisis de la capacidad de la concentración renal:

Para establecer la capacidad de concentración renal, se recomienda la siguiente dosis simple: Para adultos, la dosis normal será de 40 mcg; para niños de más de un año, será de 20 mcg; para niños menores a 1 año, 10 mcg. Luego de la administración de MINIRIN solución spray nasal, se descarta la orina recolectada en la hora siguiente. Durante las siguientes 8 horas, se recolectan dos porciones de orina para análisis de osmolalidad.

Población especial

Ancianos: Precauciones y advertencias: Los infantes, los ancianos y los pacientes con niveles de sodio sérico en el rango inferior de lo normal pueden tener un mayor riesgo de hiponatremia. El tratamiento con desmopresina se deberá interrumpir o ser ajustado cuidadosamente durante enfermedades intercurrentes agudas caracterizadas por un desequilibrio de líquidos y/o electrolitos (como infecciones sistémicas, fiebre, gastroenteritis).

Insuficiencia renal: Contraindicado en Insuficiencia renal moderada a severa (con aclaramientos de creatinina por debajo de los 50ml/min)

Insuficiencia hepática: Interacciones: Es poco probable que la desmopresina interactúe con fármacos que afecten el metabolismo hepático, ya que la desmopresina se ha demostrado que no sufre metabolismo hepático significativo en los estudios in vitro con microsomas humanos. Sin embargo, no se han realizado estudios in vivo de interacción.

Población pediátrica

MINIRIN® está indicado en niños con diabetes insípida central y enuresis nocturna primaria y para el ensayo de la función renal en niños.

Nuevas contraindicaciones:

MINIRIN solución nasal spray está contraindicado en caso de:

- Polidipsia habitual o psicogénica (resultante de una producción de orina que exceda los 40ml/kg/24 horas),
- Historia de insuficiencia cardíaca conocida o que se sospeche, así como cualquier otra condición que requiera del tratamiento de diuréticos,
- Insuficiencia renal moderada a severa (con aclaramientos de creatinina por debajo de los 50ml/min),
- Hiponatremia conocida,
- Síndrome de secreción inapropiada de ADH (hormona antidiurética), (SIADH)
- Hipersensibilidad a la desmopresina o a cualquiera de los excipientes.

Nuevas precauciones y advertencias:

MINIRIN spray nasal solución, debería ser utilizado solo en pacientes donde la administración de formulaciones orales no son factibles.

Cuando MINIRIN solución spray nasal se prescribe se recomienda

- iniciar con la dosis más baja
- asegurar el cumplimiento de las instrucciones de restricción de líquidos
- incrementar la dosis progresivamente, con precaución

Acta No. 24 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- asegurar que la administración en niños sea realizada bajo la supervisión de un adulto, con el fin de controlar la misma

En adición para la enuresis nocturna primaria:

Cuando se usa para la enuresis nocturna primaria, los fluidos ingeridos deben ser limitados al mínimo de 1 hora antes hasta 8 horas después de la administración. El tratamiento sin la reducción concomitante del fluido ingerido puede causar retención de líquidos y/o hiponatremia con o sin acompañamiento de signos de advertencia y síntomas (dolor de cabeza, náuseas/vómito, aumento de peso, y en serios casos, convulsiones).

Todos los pacientes y cuando aplique, sus tutores deben ser cuidadosamente instruidos para cumplir con las restricciones de líquidos.

En adición para el ensayo de la capacidad de concentración renal

Cuando se utiliza para fines de diagnóstico de la ingesta de líquidos debe limitarse a un máximo de 0.5 L para apagar la sed de 1 hora antes hasta al menos 8 horas después de la administración. La prueba de la capacidad de concentración renal en niños menores de 1 año se debe efectuar en el hospital y bajo cuidadosa supervisión.

Precauciones

Al iniciar el tratamiento se debe tomar en cuenta si existe disfunción vesical severa y/o una obstrucción del tracto de salida de la vejiga.

Los infantes, los ancianos y los pacientes con niveles de sodio sérico en el rango inferior de lo normal pueden tener un mayor riesgo de hiponatremia. El tratamiento con desmopresina se deberá interrumpir o ser ajustado cuidadosamente durante enfermedades intercurrentes agudas caracterizadas por un desequilibrio de líquidos y/o electrolitos (como infecciones sistémicas, fiebre, gastroenteritis).

Se deben tomar precauciones en pacientes con riesgo de incremento de la presión intracraneal. La desmopresina debe ser usada con precaución en pacientes con condiciones caracterizadas por desbalance de fluidos y/o electrolitos.

Las precauciones para evitar la hiponatremia, incluyendo la atención cuidadosa de la restricción de fluidos y el monitoreo más frecuente del sodio en sangre, se debe tomar en caso del tratamiento concomitante con estos medicamentos, los cuales son conocidos como inductores de SIADH, por ejemplo, antidepresivos tricíclicos, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, cloropromazina, carbamazepina, y muchos antidiabéticos provenientes del grupo de las sulfonilureas particularmente, la cloropropamida, y en caso de tratamiento concomitante con AINE's.

Existe evidencia tomada de los datos de post comercialización sobre la ocurrencia de hiponatremia severa asociada a las formulaciones de spray nasal de desmopresina cuando es usada en el tratamiento de la diabetes insípida central.

MINIRIN 0.1 mg/mL spray nasal:

Debido a la presencia de cloruro de benzalconio, este producto puede causar broncoespasmo.

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 aclarar la posología en el sentido de indicar cómo se pueden cuantificar los 5 mcg para el inicio del tratamiento en niños.

Adicionalmente, la Sala considera que, en caso de aprobarse la modificación de indicaciones, ésta sería únicamente así:

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



MINIRIN® spray nasal está indicado en el tratamiento de la diabetes insípida central

MINIRIN® spray nasal como prueba diagnóstica para evaluar la capacidad de concentración renal para diferenciar la diabetes insípida central de la nefrogénica.

MINIRIN® spray nasal está indicado en el tratamiento de la enuresis nocturna primaria en pacientes a partir de 5 años de edad, con capacidad normal para concentrar la orina.

El interesado debe ajustar el inserto e información para prescribir al presente concepto.

3.4.1.4 ASPIRINA 100 mg TABLETAS

Expediente : 20051807
Radicado : 20201169838
Fecha : 21/09/2020
Interesado : Bayer S.A.

Composición:

Cada tableta contiene 100 mg de Acido Acetilsalicílico

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: (Del Registro)

Antiagregante plaquetario.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Hipersensibilidad al principio activo o a sus excipientes. Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico. Reacciones alérgicas a ácido acetilsalicílico o AINEs. Úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedente de enfermedad ácido péptica. Pacientes con insuficiencia hepática severa. Insuficiencia renal severa (depuración de creatinina < 30ml/min). Pacientes con mastocitosis pre existente, en quienes el ácido acetil salicílico puede inducir reacciones de hipersensibilidad (incluyendo shock circulatorio con enrojecimiento, hipotensión, taquicardia y vómito). Discrasias sanguíneas, como hemofilia o hipoprotrombinemia. Tercer trimestre del embarazo, a dosis superiores de 100 mg/día. Lactancia. Niños menores de 12 años no deben usar este producto bajo ninguna circunstancia.

Advertencias:

Se sugiere utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. Este producto debe ser administrado bajo cuidadoso seguimiento médico en pacientes con deficiencia de la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa debido al riesgo de hemólisis.

Se debe tener precaución en pacientes con cuadros de alergias (p. Ej., por reacciones cutáneas, picazón, entre otras), asma, fiebre del heno, pólipos nasales o enfermedades respiratorias crónicas.

El tratamiento concomitante con levotiroxina y salicilatos debe evitarse.

El alcohol puede incrementar el riesgo de lesión gastrointestinal cuando se toma con ASA. Por lo tanto, el alcohol se debe utilizar con precaución en pacientes que están tomando ASA. La utilización de ácido acetilsalicílico en pacientes que consumen habitualmente alcohol (tres o más bebidas alcohólicas al día) puede provocar hemorragia gástrica.

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Debe evitarse la administración de ácido acetilsalicílico antes o después de una extracción dental o intervención quirúrgica, siendo conveniente suspender su administración una semana antes de dichas intervenciones. Siempre que sea posible deberá evitarse el tratamiento concomitante con medicamentos que puedan aumentar el riesgo de hemorragias, especialmente digestivas altas, tales como corticoides, antiinflamatorios no esteroideos, antidepresivos del tipo inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, antiagregantes plaquetarios, anticoagulantes. En el caso de que se juzgue necesario el tratamiento concomitante, éste deberá realizarse con precaución, advirtiendo al paciente de posibles signos y síntomas (melenas, hematemesis, hipotensión, sudoración fría, dolor abdominal, mareos) así como la necesidad de interrumpir el tratamiento y acudir inmediatamente al médico.

En los pacientes que recibieron concomitantemente nicorandil y AINEs, incluidos los ASA, existe un mayor riesgo de complicaciones graves tal como ulceración gastrointestinal, perforación y hemorragia.

Se recomienda precaución en pacientes con hipertensión arterial y ancianos, sobre todo con insuficiencia renal, o que presenten niveles plasmáticos de albúmina reducidos, debido al riesgo de una toxicidad elevada.

Se recomienda iniciar tratamiento con las dosis más bajas. Debe evitarse su uso en niños con enfermedades virales agudas. Evítese tomar este producto simultáneamente con el consumo excesivo de alcohol. Manténgase fuera del alcance de los niños.

Embarazo

El ácido acetilsalicílico atraviesa la barrera placentaria. Estudios epidemiológicos sugieren un aumento del riesgo de abortos y de malformaciones congénitas (incluyendo malformaciones cardíacas y gastrosquisis). Durante el primer y segundo trimestre del embarazo, no se debería administrar ácido acetilsalicílico a menos que sea estrictamente necesario. Los salicilatos sólo deben tomarse durante el embarazo tras una estricta evaluación de la relación beneficio-riesgo. Si se administra ácido acetilsalicílico durante el primer y segundo trimestre del embarazo, la dosis debería ser lo más baja posible y la duración del tratamiento lo más corto posible.

Está contraindicado su uso en el tercer trimestre del embarazo, ya que su administración en el tercer trimestre puede prolongar el parto y contribuir al sangrado materno o neonatal y al cierre prematuro del ductus arterial. Estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva.

Lactancia

Se excreta a través de la leche materna, por lo que no se recomienda su utilización durante el período de lactancia debido al riesgo de que se produzcan en el niño efectos adversos.

Efectos sobre la capacidad de conducir o utilizar máquinas

No se han observado efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

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

Nuevas indicaciones:

Antiagregante plaquetario. Reducción del riesgo de un primer infarto del miocardio en personas con mayor riesgo cardiovascular

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que en indicaciones se identifican los pacientes que se pueden

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



beneficiar de un tratamiento, por tanto, no es un lugar adecuado para hacer mención a los efectos terapéuticos. 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 considera que el lugar para colocar los beneficios y riesgos con sus respectivas magnitudes es el ítem de estudios clínicos.

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 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.

Si bien, algunas publicaciones científicas sugieren beneficio de utilizar ácido acetilsalisílico en prevención primaria en pacientes con alto riesgo cardiovascular, también otras publicaciones científicas sugieren que el balance beneficio-riesgo no es favorable debido al incremento de riesgo de sangrado mayor, es decir, se trata de un tema controversial, frente al cual la Sala prefiere mantener una posición prudente mientras se resuelve la incertidumbre y se precisa con mayor claridad el grupo de pacientes que se beneficiarían de la prevención primaria.

3.4.1.5 DUAVIVE® 0,45mg/20mg TABLETAS DE LIBERACION MODIFICADA

Expediente : 20142332
Radicado : 20201171763
Fecha : 23/09/2020
Interesado : Pfizer S.A.S

Composición:

Cada tableta de liberación controlada contiene: 0,45mg de estrógenos conjugados y 22,56mg de acetato de bazedoxifeno equivalente a 20mg de bazedoxifeno base

Forma farmacéutica: Tableta de liberación controlada

Indicaciones: (Del Registro)

Tratamiento de los síntomas graves de la deficiencia de estrógenos en mujeres postmenopáusicas con útero (con ausencia de menstruación durante al menos 12 meses) para las que no resulte apropiado una terapia con progestágenos.

La experiencia con el tratamiento en mujeres de más de 65 años es limitada.

Contraindicaciones: (Del Registro)

- Tromboembolismo venoso activo o antecedentes del mismo
- Tromboembolismo arterial activo o antecedentes del mismo (ej. infarto de miocardio, cardiopatía isquémica, accidente cerebrovascular, apoplejía y accidente isquémico transitorio.)
- Hipersensibilidad a estrógenos, bazedoxifeno o a algún ingrediente
- Hemorragia uterina anormal no diagnosticada
- Cáncer de mama confirmado, sospecha o antecedentes del mismo
- Neoplasia dependiente de estrógenos confirmada o sospecha de ésta
- Disfunción hepática o hepatopatía confirmadas
- Deficiencia de proteína C, proteína S o antitrombina confirmada u otras enfermedades trombofílicas confirmadas

Acta No. 24 de 2020 SEMNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Embarazo, mujeres que pueden quedar embarazadas y madres lactantes

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Información para prescribir basada en _ LLD_Col_CDS 7.0_16Nov2018_ v1 allegado mediante radicado No. 20201171763

Nuevas indicaciones:

Indicaciones Terapéuticas

Tratamiento de los síntomas moderados a graves de la deficiencia de estrógenos en mujeres postmenopáusicas con útero (con ausencia de menstruación durante al menos 12 meses) para las que no resulte apropiado una terapia con progestágenos.

La experiencia con el tratamiento en mujeres de más de 65 años es limitada.

Nueva dosificación / grupo etario:

Vía de administración: Oral

DUAVIVE contiene EC y bazedoxifeno. Las mujeres que están tomando DUAVIVE no deben tomar gestágenos, estrógenos adicionales o moduladores selectivos de los receptores estrogénicos (MSRE).

DUAVIVE puede administrarse a cualquier hora del día, independiente de las comidas. Las tabletas deberán ingerirse enteras.

Las mujeres que están tomando DUAVIVE deben agregar suplementos de calcio y/o vitamina D a la dieta si el consumo diario es inadecuado.

Si una dosis de DUAVIVE se omite, las pacientes deben tomarla tan pronto como lo recuerden a menos que ya sea la hora de la siguiente dosis programada. No deberán tomarse dos dosis al mismo tiempo.

DUAVIVE debe utilizarse a la dosis eficaz más baja y por un periodo consistente con las metas de tratamiento y los beneficios y riesgos para cada mujer. Las mujeres deberán reevaluarse periódicamente según sea clínicamente apropiado para determinar si el tratamiento continúa siendo necesario. La seguridad y eficacia de DUAVIVE se ha evaluado en ensayos clínicos de hasta 2 años de duración.

Tratamiento de síntomas de deficiencia de estrógeno asociados con la menopausia

Las dosis recomendadas para DUAVIVE son EC 0,45 mg/bazedoxifeno 20 mg, ingerir una sola tableta por vía oral, una vez al día.

Utilización en pacientes con insuficiencia renal

La farmacocinética de EC/bazedoxifeno no se ha evaluado en pacientes con insuficiencia renal. No se recomienda la utilización en esta población.

Utilización en pacientes adultos mayores

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



EC/bazedoxifeno no se ha estudiado en mujeres mayores de 75 años de edad. En 224 mujeres incluidas en ensayos clínicos, entre 65 y 75 años de edad, no se requirieron ajustes de la dosis.

Utilización en niños

DUAVIVE no está indicado para utilización pediátrica.

Nuevas precauciones y advertencias:

Tromboembolismo venoso

En los ensayos clínicos de hasta 2 años de duración en 3168 mujeres postmenopáusicas tratadas con EC 0,45 mg/bazedoxifeno 20 mg (n=1585) y EC 0,625 mg/bazedoxifeno 20 mg (n=1583) [intervalo de edad 40-75 años, media=55], se han reportado casos de tromboembolismo venoso (TEV). Las tasas de incidencia de TEV fueron 0,15 por 1.000 mujeres-años (intervalo de confianza [IC] del 95% 0,00, 1,02) en mujeres tratadas con EC/bazedoxifeno y 0,59 por 1.000 mujeres-años (IC del 95% 0,00, 2,89) en mujeres que recibieron placebo con un riesgo relativo de 0,43 (0,09, 2,07). Las mujeres con TEV activo o antecedentes de éste, no deben tomar DUAVIVE. Si ocurre un evento de TEV o se sospecha, deberá interrumpirse inmediatamente DUAVIVE.

Los MSRE (incluido bazedoxifeno, el componente MSRE de DUAVIVE) y los estrógenos son conocidos individualmente por aumentar el riesgo de TEV.

En el subestudio de estrógeno solo de la Iniciativa de Salud de la Mujer (WHI), el riesgo de TEV y embolismo pulmonar (EP) se aumentó para mujeres que estaban recibiendo EC 0,625 mg-solo diariamente en comparación con placebo (30 versus 22 por 10.000 mujeres-años), aunque solamente el aumento de riesgo de TVP alcanzó significancia estadística (23 versus 15 por 10.000 mujeres-años). El aumento en el riesgo de TEV se demostró durante los primeros 2 años.

Si es factible, DUAVIVE debe interrumpirse al menos 4 o 6 semanas antes de cirugías asociadas con aumento de riesgo de tromboembolismo o durante periodos de inmovilización prolongada. Debido a que la inmovilización aumenta el riesgo de eventos tromboembólicos venosos independiente de la terapia, DUAVIVE debe interrumpirse antes de y durante la inmovilización prolongada (por ejemplo, recuperación postquirúrgica, reposo prolongado en cama) y la terapia con DUAVIVE deberá reiniciarse únicamente después que el paciente deambule completamente. Además, debe recomendarse a las mujeres que toman DUAVIVE moverse periódicamente durante los viajes que incluyan inmovilización prolongada.

Accidente Cerebro Vascular (ACV)

En los ensayos clínicos de hasta 2 años de duración, no se observó aumento del riesgo de ACV en mujeres tratadas con EC/bazedoxifeno.

Los estrógenos solos se han asociado con aumento en el riesgo de ACV. En el subestudio de WHI con estrógeno solo, se reportó aumento en el riesgo de ACV estadísticamente significativo en mujeres de 50 a 79 años de edad que estaban recibiendo EC 0,625 mg diarios solos, comparados con mujeres en el mismo grupo etario que estaban recibiendo placebo (45 versus 33 por 10.000 mujeres-años). El aumento en el riesgo se demostró en el año 1 y persistió. El análisis de subgrupos de mujeres de 50 a 59 años de edad no sugirió aumento en el riesgo de ACV en las mujeres que estaban recibiendo EC 0,625 mg-solo versus las que estaban recibiendo placebo (18 versus 21 por 10.000 mujeres-años).

En ensayos clínicos de bazedoxifeno 20 mg, no se observó aumento en el riesgo de ACV en mujeres postmenopáusicas.

Si ocurre ACV o se sospecha, DUAVIVE debe interrumpirse inmediatamente.

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cáncer endometrial

En los ensayos clínicos de hasta 2 años de duración, no se observó aumento del riesgo de cáncer endometrial en mujeres tratadas con EC/bazedoxifeno. La hiperplasia endometrial (un posible precursor de cáncer endometrial) ocurrió a una tasa menor de 1% en dos ensayos clínicos de EC/bazedoxifeno.

El riesgo de hiperplasia endometrial y carcinoma aumentó cuando los estrógenos se administraban solos durante periodos prolongados. La utilización de terapia estrogénica en monoterapia (sin gestágenos) en mujeres con útero aumenta el riesgo de cáncer endometrial. El riesgo de cáncer endometrial reportado entre usuarias de estrógenos en monoterapia (sin gestágenos) es aproximadamente 2 a 12 veces mayor que en no usuarias y parece depender de la duración del tratamiento y de la dosis de estrógenos. Las mujeres que están tomando DUA VIVE no deben tomar estrógenos adicionales ya que esto podría aumentar el riesgo de hiperplasia endometrial.

En los ensayos de monoterapia de bazedoxifeno, no existió evidencia de aumento de cáncer endometrial o evidencia de proliferación endometrial.

Durante el tratamiento puede ocurrir sangrado y manchado. Si estos aparecen después de algún tiempo del tratamiento o continúan después de que el tratamiento sea interrumpido, deberá investigarse la razón. La investigación puede incluir biopsia endometrial para excluir el cáncer endometrial.

Cáncer de mama

En los ensayos clínicos de hasta 2 años de duración, no se observó aumento del riesgo de cáncer de mama en mujeres tratadas con EC/bazedoxifeno. En 3168 mujeres (edad promedio =55 años) tratadas con EC 0,45 mg/bazedoxifeno 20 mg (n=1585) y EC 0,625 mg/bazedoxifeno 20 mg (n=1583) existieron 4 casos de cáncer de mama (todos en el grupo de tratamiento EC 0,45 mg/bazedoxifeno 20 mg) durante 3209 mujeres-años de seguimiento (0,51 por 1.000 mujeres-años [IC de 95% 0,00-1,61]). Entre 1241 mujeres tratadas con placebo, existieron 2 casos de cáncer de mama con 1326 mujeres-años de seguimiento (1,40 por 1.000 mujeres-años [IC del 95% 0,00-4,17]).

El ensayo clínico aleatorizado más importante que proporciona información sobre cáncer de mama en usuarios de estrógenos solos es el subestudio de WHI EC con 0,625 mg-solos diarios. En el subestudio de WHI de estrógenos solos, después de un seguimiento promedio de 7,1 años, EC 0,625 mg-solos diarios no se asociaron con aumento del riesgo de cáncer de mama invasivo (riesgo relativo [RR] 0,80). El análisis de los resultados en salud después de la intervención con EC durante un promedio de 10,7 años de seguimiento demostró que el riesgo de cáncer de mama invasivo en mujeres histerectomizadas asignadas aleatoriamente a EC vs placebo fue similar durante las fases de intervención y postintervención. Se observó una incidencia acumulada baja de cáncer de mama, estadísticamente significativa de 0,27 por ciento (HR, 0,77; IC del 95%, 0,62-0,95) en el grupo con EC (N=151) comparado con 0,35 en el grupo de placebo.

Algunos de los estudios observacionales han reportado aumento del riesgo de cáncer de mama durante la terapia con estrógenos después de varios años de utilización. El riesgo aumentó con la duración de la utilización y pareció retornar al valor inicial aproximadamente 5 años después de interrumpir el tratamiento.

Todas las mujeres deben someterse a examen de las mamas cada año por un médico y realizar mensualmente el autoexamen de mamas. Además, los exámenes mamográficos deben programarse con base en la edad, factores de riesgo y resultados previos de los mamogramas.

Cáncer de ovario

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En los ensayos clínicos de hasta 2 años de duración, no se observó aumento del cáncer de ovario en mujeres tratadas con EC/bazedoxifeno.

En algunos ensayos epidemiológicos, la utilización a largo plazo (al menos 5-10 años) de estrógenos-solos se ha asociado con aumento del riesgo de cáncer de ovario. Otros ensayos epidemiológicos no han encontrado estas asociaciones.

Enfermedad de la vesícula biliar

Se han reportado casos de colecistitis (<1%) en los ensayos clínicos de EC/bazedoxifeno.

Se ha reportado aumento de 2 a 4 veces de enfermedad de la vesícula biliar que requiere cirugía en mujeres postmenopáusicas que estaban recibiendo estrógenos solos.

En los ensayos clínicos, bazedoxifeno no mostró evidencias de aumento del riesgo de eventos asociados con la vesícula biliar en las mujeres postmenopáusicas.

Hipertrigliceridemia

No se ha estudiado EC/bazedoxifeno en mujeres con concentraciones iniciales de triglicéridos >300 mg/dL (>3,4 mmol/L). En los ensayos clínicos de hasta 2 años de duración, EC/bazedoxifeno se asoció con aumento con respecto al inicio del estudio de la concentración de los triglicéridos séricos de aproximadamente 16% en el mes 12 y 20% en el mes 24.

En mujeres con hipertrigliceridemia preexistente, el tratamiento con estrógenos solos puede estar asociado con elevaciones mayores de los triglicéridos plasmáticos que conllevan a pancreatitis y otras complicaciones. Si ocurre pancreatitis deberá considerarse la interrupción de DUAVIVE.

Bazedoxifeno puede aumentar las concentraciones séricas de triglicéridos; por tanto deberá tenerse precaución en mujeres con hipertrigliceridemia confirmada. Bazedoxifeno no se ha estudiado en mujeres con concentraciones de triglicéridos >300 mg/dL (>3,4 mmol/L).

Función hepática deteriorada y antecedentes personales de ictericia colestásica

No se ha estudiado EC/bazedoxifeno en mujeres con función hepática deteriorada o con antecedentes personales de ictericia colestásica.

En promedio, las mujeres con deterioro hepático tratadas con bazedoxifeno mostraron un aumento de 4,3 veces en el área bajo la curva (ABC) en comparación con los controles.

Los estrógenos pueden metabolizarse lentamente en mujeres con función hepática deteriorada.

Para las mujeres con antecedentes de ictericia colestásica asociada con uso de estrógenos en el pasado o con embarazo, deberá tenerse precaución y en caso de presentarse, deberá interrumpirse DUAVIVE.

Retención de líquidos

En los estudios clínicos de hasta 2 años de duración, no existió evidencia de retención de líquidos en mujeres tratadas con EC/bazedoxifeno. Sin embargo, los estrógenos solos pueden causar retención de líquidos y por lo tanto las mujeres con condiciones tales como insuficiencia cardíaca o renal deben controlarse cuidadosamente cuando se les prescribe DUAVIVE. Las pacientes con insuficiencia renal terminal deben ser controladas estrictamente debido a que se espera que aumente el nivel de estrógenos circulantes, componentes de DUAVIVE.

Exacerbación de otras condiciones

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En los ensayos clínicos de hasta 2 años de duración no existió evidencia de exacerbación de asma, epilepsia, migraña, con o sin aura y lupus sistémico eritematoso en mujeres tratadas con EC/bazedoxifeno. Los estrógenos solos pueden causar exacerbación de estas condiciones.

Mujeres premenopáusicas

La seguridad de DUAVIVE en mujeres premenopáusicas no se ha establecido y no se recomienda su utilización.

Fertilidad, embarazo y lactancia

DUAVIVE no debe utilizarse en mujeres que están o pueden quedar embarazadas.

Ningún estudio fue realizado en animales para evaluar los efectos sobre la reproducción con EC/bazedoxifeno.

En los estudios realizados en conejos a los que se le administró bazedoxifeno, el aborto y aumento en la incidencia de anomalías cardíacas (defecto del tabique ventricular) y el esqueleto (retrasos en la osificación, huesos deformes o desalineados, principalmente de la columna y cráneo) en los fetos estuvieron presentes a dosis tóxicas para la madre $\geq 0,5$ mg/kg/día (0,4 veces la dosis para los humanos en superficie corporal). La administración de bazedoxifeno en ratas a dosis tóxicas para la madre ≥ 1 mg/kg/día ($\geq 0,4$ veces la dosis para los humanos en superficie corporal) redujo el número de fetos vivos y/o reducciones en los pesos corporales fetales. No se observaron anomalías en el desarrollo del feto.

DUAVIVE no debe utilizarse por mujeres que están lactando. Se desconoce si el medicamento se excreta en la leche materna. Se han identificado cantidades detectables de estrógenos en la leche de madres que estaban recibiendo EC. La administración de estrógenos en madres lactantes ha demostrado disminuir la cantidad y calidad de la leche.

Efectos sobre la capacidad para conducir y operar máquinas

No se ha realizado ningún estudio.

Nuevas reacciones adversas:



Tabla 1. Reacciones adversas de Estrógenos conjugados/Bazedoxifeno

| Clase de Sistema de Órganos | Muy Frecuentes $\geq 1/10$ | Frecuentes $\geq 1/100$ a $< 1/10$ | Poco Frecuentes $\geq 1/1000$ a $< 1/100$ | Raros $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$ |
|-------------------------------------------------------|----------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Infecciones e Infestaciones | | Infección micótica vulvovaginal | | |
| Trastornos Vasculares | | | | Eventos tromboembólicos venosos (incluida trombosis venosa profunda, tromboflebitis, embolismo pulmonar y trombosis de vena retiniana) |
| Trastornos gastrointestinales | Dolor abdominal | | | |
| Trastornos hepatobiliares | | | Colecistitis | |
| Trastornos Musculoesquelético, y del tejido conectivo | | Espasmos musculares | | |
| Investigaciones | | Aumento de los triglicéridos, aumento de la alanina aminotransferasa, aumento del aspartato aminotransferasa | | |

Experiencia en estudios clínicos

Exposición de pacientes

La seguridad de EC/bazedoxifeno se evaluó en 4868 mujeres postmenopáusicas que participaron en estudios de múltiples dosis. Entre estas, 1585 fueron tratadas con EC 0,45 mg/bazedoxifeno 20 mg, 1583 fueron tratadas con EC 0,625 mg/bazedoxifeno 20 mg (3168 mujeres en total) y 1241 recibieron placebo. Se evaluó la exposición a largo plazo de EC/bazedoxifeno durante 2 años. Se expusieron 3322 mujeres a EC/bazedoxifeno durante al menos un año y 1999 mujeres fueron expuestas durante 2 años.

Eventos adversos reportados como razones para interrumpir el tratamiento

En los estudios clínicos aleatorizados, 8,4% de las 3168 mujeres tratadas con EC/bazedoxifeno interrumpieron el tratamiento debido a un evento adverso, en comparación con 10,2% de las 1241 mujeres que recibieron placebo. El evento adverso más frecuente que conllevó a la interrupción del tratamiento como causa principal en los cinco (5) estudios de hasta 2 años fueron los sofocos en 1,6% de las mujeres que recibieron placebo y 0,5% en las mujeres tratadas con EC/bazedoxifeno.

Reacciones adversas reportadas con estrógenos conjugados y/o monoterapia con bazedoxifeno

Aunque las siguientes no se consideran reacciones adversas para DUA VIVE, existen reacciones adversas que se han observado con EC (Tabla 2) y/o la monoterapia con bazedoxifeno (Tabla 3) y tienen la posibilidad de ocurrir con DUA VIVE:



Tabla 2: Reacciones adversas observadas con Estrógenos conjugados en monoterapia

| Sistema de Clasificación de Órganos | Frecuente ≥ 1/100 to < 1/10 | Poco frecuente ≥ 1/1,000 to < 1/100 | Raras ≥ 1/10,000 to < 1/1,000 | Muy raras < 1/10,000 |
|--------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Infecciones e Infestaciones | | Vaginitis | | |
| Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos) | | | Potenciación del crecimiento del meningioma benigno, enfermedad fibroquística de la mama | Aumento de tamaño de hemangiomas hepáticos |
| Trastornos del sistema inmunológico | | Hipersensibilidad | Angioedema, reacciones anafilácticas/anafilactoides, urticaria | |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | | | Intolerancia a la glucosa | Exacerbaciones de la porfiria, hipocalcemia (en pacientes con una enfermedad que pueda predisponerlas a hipocalcemia grave) |
| Trastornos psiquiátricos | | Demencia, depresión, alteración del | Irritabilidad | |

Tabla 2: Reacciones adversas observadas con Estrógenos conjugados en monoterapia

| Sistema de Clasificación de Órganos | Frecuente ≥ 1/100 to < 1/10 | Poco frecuente ≥ 1/1,000 to < 1/100 | Raras ≥ 1/10,000 to < 1/1,000 | Muy raras < 1/10,000 |
|-------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|-----------------------------------------|------------------------------------|
| | | humor, cambios en la libido | | |
| Trastornos del sistema nervioso | | Migraña, cefalea, mareo, nerviosismo | Exacerbación de la epilepsia | Exacerbación de la corea |
| Trastornos oculares | | Intolerancia a las lentes de contacto | | |
| Trastornos cardíacos | | | Infarto de miocardio | |
| Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino | | | Exacerbación del asma | |
| Trastornos gastrointestinales | | Náuseas | Pancreatitis, colitis isquémica, vómito | |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | Alopecia | Hirsutismo, erupción, prurito, cloasma | | Eritema multiforme, eritema nodoso |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo | Artralgia, calambres en las piernas | | | |
| Trastorno del aparato reproductor y de la mama | Dolor en la mama, dolor al palpar la mama, aumento del tamaño de la mama, secreción de la mama, leucorrea | Cambio en el ectropión cervical y secreción | Dolor pélvico | |

Acta No. 24 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



| | | | | |
|-----------------|-------------------------------------|--|--|--------------------------------|
| Investigaciones | Cambio de peso (aumento o descenso) | | | Aumento de la tensión arterial |
|-----------------|-------------------------------------|--|--|--------------------------------|

Tabla 3: Reacciones adversas observadas con bazedoxifeno en monoterapia

| Sistema de Clasificación de Órganos | Muy frecuentes $\geq 1/10$ | Frecuentes $\geq 1/100$ to $< 1/10$ | Poco frecuente $\geq 1/1,000$ to $< 1/100$ | Raro $\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$ |
|-------------------------------------------------------------------|----------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|-------------------------------------|
| Trastorno del sistema inmunológico | | Hipersensibilidad | | |
| Trastorno del Sistema nervioso | | Somnolencia | | |
| Trastornos oculares | | | Trombosis de la vena retiniana | |
| Trastornos vasculares | Sofocos | | Trombosis venosa profunda, tromboflebitis superficial | |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | | | Embolia pulmonar | |
| Trastornos gastrointestinales | | Boca seca | | |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | | Urticaria, erupción**, prurito | | |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | Espasmos musculares ¹ | | | |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | Edema periférico | | | |
| Investigaciones | | Triglicéridos elevados en sangre, alanina aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada | | |

¹Incluye calambres en las piernas.
²Erupción incluye: erupción maculopapular, erupción petequeial, erupción pruriginosa, erupción purpúrica, erupción cutánea pustular, erupción, erupción vesiculobulosa.

Experiencia post-comercialización

Se han reportado notificaciones post-comercialización de acontecimientos oculares distintos de la trombosis de vena retiniana, en pacientes que recibían bazedoxifeno en monoterapia. En dichas notificaciones se incluyen agudeza visual disminuida, visión borrosa, fotopsia, defecto del campo visual, discapacidad visual, ojo seco, edema palpebral, blefaroespasma, dolor de ojo e hinchazón ocular. La naturaleza subyacente de estos acontecimientos es dudosa. Si se producen síntomas oculares, se debe aconsejar a las pacientes que consulten a un médico.

Nuevas Interacciones:

A continuación se indican los resultados obtenidos de un estudio clínico de interacción fármaco-fármaco realizado con DUAVIVE, así como también los resultados de ensayos de monoterapia con EC o bazedoxifeno, componentes de DUAVIVE.

Citocromo P450

Los estudios in vitro e in vivo han demostrado que los estrógenos son parcialmente metabolizados por el citocromo P450 3A4 (CYP3A4). Sin embargo, en un estudio clínico de



interacción fármaco-fármaco, la administración repetida de 200 mg de itraconazol, un inhibidor fuerte de CYP3A4, tuvo un impacto mínimo en la farmacocinética de estrógenos conjugados (medida por estrona y equilina) y bazedoxifeno cuando se administró con una dosis única de EC 0,45 mg / bazedoxifeno 20 mg.

Bazedoxifeno se somete poco o nada al metabolismo mediado por el citocromo P450 (CYP). Bazedoxifeno no induce o inhibe las actividades de las principales isoenzimas CYP. Los datos in vitro sugieren que bazedoxifeno probablemente no interactúe con los medicamentos coadministrados vía el metabolismo mediado por CYP.

Uridina difosfato glucuronosiltransferasa (UGT)

Bazedoxifeno se somete al metabolismo por enzimas UGT en el tracto intestinal y el hígado. El metabolismo de bazedoxifeno puede aumentarse por el uso concomitante de sustancias conocidas por inducir UGT, tales como rifampina, fenobarbital, carbamazepina y fenitoína conllevando potencialmente a disminución de las concentraciones sistémicas de bazedoxifeno. La reducción en la exposición a bazedoxifeno puede asociarse con aumento del riesgo de hiperplasia endometrial. Si el sangrado o el manchado aparecen después de algún tiempo bajo tratamiento o continúa después de que se ha interrumpido el tratamiento, deberá investigarse la razón, que puede incluir biopsia endometrial para excluir cáncer endometrial.

Ibuprofeno

La farmacocinética de bazedoxifeno e ibuprofeno no se alteran significativamente cuando se administran concomitantemente.

Atorvastatina

La administración concomitante de bazedoxifeno (40 mg al día) y atorvastatina (20 mg, única dosis) a mujeres postmenopáusicas sanas no afectó la farmacocinética de bazedoxifeno, atorvastatina o sus metabolitos activos.

Azitromicina

La farmacocinética de bazedoxifeno no se alteró significativamente cuando se coadministró con azitromicina.

Hidróxido de aluminio y magnesio

No existen interacciones farmacocinéticas clínicamente relevantes de los antiácidos que contienen hidróxido de aluminio y magnesio con bazedoxifeno.

Medicamentos con alta unión a proteínas plasmáticas

Bazedoxifeno presenta alta unión a proteínas plasmáticas. Los estudios in vitro mostraron que la unión a las proteínas de warfarina, diazepam o digoxina no fue alterada por bazedoxifeno. De manera similar, la unión a proteínas de bazedoxifeno no fue alterada por estos medicamentos. Por lo tanto, interacciones medicamentosas debidas a alteraciones de la unión a proteínas entre bazedoxifeno y warfarina, diazepam o digoxina se consideran improbables.

Interacciones entre el medicamento y pruebas de laboratorio

En los ensayos clínicos de hasta 2 años de duración, se observaron los siguientes resultados de laboratorio en mujeres tratadas con EC/bazedoxifeno.

- Aumento del colesterol HDL plasmático, reducción de las concentraciones del colesterol total y el colesterol LDL, aumento de las concentraciones de triglicéridos. Disminución en lipoproteína (a) y aumento en apolipoproteína A1 y disminución en apolipoproteína B

Acta No. 24 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Disminución en la actividad de la antitrombina III y fibrinógeno.
- Aumentos leves, con respecto al inicio, en la actividad plasminógena.
- Ningún efecto sobre el tiempo parcial de tromboplastina, tiempo de protrombina, o concentraciones séricas de dímero D.
- Ningún cambio significativo en la glucosa en ayunas, insulina en ayunas o concentraciones de proteína C reactiva.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- **Modificación de indicaciones**
- **Modificación de dosificación / grupo etario**
- **Modificación de precauciones y advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación de interacciones**
- **Información para prescribir basada en _ LLD_Col_CDS 7.0_16Nov2018_ v1 allegado mediante radicado No. 20201171763**

Nuevas indicaciones:

Indicaciones Terapéuticas:

Tratamiento de los síntomas moderados a graves de la deficiencia de estrógenos en mujeres postmenopáusicas con útero (con ausencia de menstruación durante al menos 12 meses) para las que no resulte apropiado una terapia con progestágenos.

La experiencia con el tratamiento en mujeres de más de 65 años es limitada.

Nueva dosificación / grupo etario:

Vía de administración: Oral

DUAVIVE contiene EC y bazedoxifeno. Las mujeres que están tomando DUAVIVE no deben tomar gestágenos, estrógenos adicionales o moduladores selectivos de los receptores estrogénicos (MSRE).

DUAVIVE puede administrarse a cualquier hora del día, independiente de las comidas. Las tabletas deberán ingerirse enteras.

Las mujeres que están tomando DUAVIVE deben agregar suplementos de calcio y/o vitamina D a la dieta si el consumo diario es inadecuado.

Si una dosis de DUAVIVE se omite, las pacientes deben tomarla tan pronto como lo recuerden a menos que ya sea la hora de la siguiente dosis programada. No deberán tomarse dos dosis al mismo tiempo.

DUAVIVE debe utilizarse a la dosis eficaz más baja y por un periodo consistente con las metas de tratamiento y los beneficios y riesgos para cada mujer. Las mujeres deberán reevaluarse periódicamente según sea clínicamente apropiado para determinar si el tratamiento continúa siendo necesario. La seguridad y eficacia de DUAVIVE se ha evaluado en ensayos clínicos de hasta 2 años de duración.

Tratamiento de síntomas de deficiencia de estrógeno asociados con la menopausia:

Las dosis recomendadas para DUAVIVE son EC 0,45 mg/bazedoxifeno 20 mg, ingerir una sola tableta por vía oral, una vez al día.

Utilización en pacientes con insuficiencia renal:

Acta No. 24 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La farmacocinética de EC/bazedoxifeno no se ha evaluado en pacientes con insuficiencia renal. No se recomienda la utilización en esta población.

Utilización en pacientes adultos mayores:

EC/bazedoxifeno no se ha estudiado en mujeres mayores de 75 años de edad. En 224 mujeres incluidas en ensayos clínicos, entre 65 y 75 años de edad, no se requirieron ajustes de la dosis.

Utilización en niños:

DUAVIVE no está indicado para utilización pediátrica.

Nuevas precauciones y advertencias:

Tromboembolismo venoso:

En los ensayos clínicos de hasta 2 años de duración en 3168 mujeres postmenopáusicas tratadas con EC 0,45 mg/bazedoxifeno 20 mg (n=1585) y EC 0,625 mg/bazedoxifeno 20 mg (n=1583) [intervalo de edad 40-75 años, media=55], se han reportado casos de tromboembolismo venoso (TEV). Las tasas de incidencia de TEV fueron 0,15 por 1.000 mujeres-años (intervalo de confianza [IC] del 95% 0,00, 1,02) en mujeres tratadas con EC/bazedoxifeno y 0,59 por 1.000 mujeres-años (IC del 95% 0,00, 2,89) en mujeres que recibieron placebo con un riesgo relativo de 0,43 (0,09, 2,07). Las mujeres con TEV activo o antecedentes de éste, no deben tomar DUAVIVE. Si ocurre un evento de TEV o se sospecha, deberá interrumpirse inmediatamente DUAVIVE.

Los MSRE (incluido bazedoxifeno, el componente MSRE de DUAVIVE) y los estrógenos son conocidos individualmente por aumentar el riesgo de TEV.

En el subestudio de estrógeno solo de la Iniciativa de Salud de la Mujer (WHI), el riesgo de TEV y embolismo pulmonar (EP) se aumentó para mujeres que estaban recibiendo EC 0,625 mg-solo diariamente en comparación con placebo (30 versus 22 por 10.000 mujeres-años), aunque solamente el aumento de riesgo de TVP alcanzó significancia estadística (23 versus 15 por 10.000 mujeres-años). El aumento en el riesgo de TEV se demostró durante los primeros 2 años.

Si es factible, DUAVIVE debe interrumpirse al menos 4 o 6 semanas antes de cirugías asociadas con aumento de riesgo de tromboembolismo o durante periodos de inmovilización prolongada. Debido a que la inmovilización aumenta el riesgo de eventos tromboembólicos venosos independiente de la terapia, DUAVIVE debe interrumpirse antes de y durante la inmovilización prolongada (por ejemplo, recuperación postquirúrgica, reposo prolongado en cama) y la terapia con DUAVIVE deberá reiniciarse únicamente después que el paciente deambule completamente. Además, debe recomendarse a las mujeres que toman DUAVIVE moverse periódicamente durante los viajes que incluyan inmovilización prolongada.

Accidente Cerebro Vascular (ACV):

En los ensayos clínicos de hasta 2 años de duración, no se observó aumento del riesgo de ACV en mujeres tratadas con EC/bazedoxifeno.

Los estrógenos solos se han asociado con aumento en el riesgo de ACV. En el subestudio de WHI con estrógeno solo, se reportó aumento en el riesgo de ACV estadísticamente significativo en mujeres de 50 a 79 años de edad que estaban recibiendo EC 0,625 mg diarios solos, comparados con mujeres en el mismo grupo etario que estaban recibiendo placebo (45 versus 33 por 10.000 mujeres-años). El aumento en el riesgo se demostró en el año 1 y persistió. El análisis de subgrupos de mujeres de 50 a 59 años de edad no sugirió aumento en el riesgo de ACV en las



mujeres que estaban recibiendo EC 0,625 mg-solo versus las que estaban recibiendo placebo (18 versus 21 por 10.000 mujeres-años).

En ensayos clínicos de bazedoxifeno 20 mg, no se observó aumento en el riesgo de ACV en mujeres postmenopáusicas.

Si ocurre ACV o se sospecha, DUAVIVE debe interrumpirse inmediatamente.

Cáncer endometrial:

En los ensayos clínicos de hasta 2 años de duración, no se observó aumento del riesgo de cáncer endometrial en mujeres tratadas con EC/bazedoxifeno. La hiperplasia endometrial (un posible precursor de cáncer endometrial) ocurrió a una tasa menor de 1% en dos ensayos clínicos de EC/bazedoxifeno.

El riesgo de hiperplasia endometrial y carcinoma aumentó cuando los estrógenos se administraban solos durante periodos prolongados. La utilización de terapia estrogénica en monoterapia (sin gestágenos) en mujeres con útero aumenta el riesgo de cáncer endometrial. El riesgo de cáncer endometrial reportado entre usuarias de estrógenos en monoterapia (sin gestágenos) es aproximadamente 2 a 12 veces mayor que en no usuarias y parece depender de la duración del tratamiento y de la dosis de estrógenos. Las mujeres que están tomando DUAVIVE no deben tomar estrógenos adicionales ya que esto podría aumentar el riesgo de hiperplasia endometrial.

En los ensayos de monoterapia de bazedoxifeno, no existió evidencia de aumento de cáncer endometrial o evidencia de proliferación endometrial.

Durante el tratamiento puede ocurrir sangrado y manchado. Si estos aparecen después de algún tiempo del tratamiento o continúan después de que el tratamiento sea interrumpido, deberá investigarse la razón. La investigación puede incluir biopsia endometrial para excluir el cáncer endometrial.

Cáncer de mama:

En los ensayos clínicos de hasta 2 años de duración, no se observó aumento del riesgo de cáncer de mama en mujeres tratadas con EC/bazedoxifeno. En 3168 mujeres (edad promedio =55 años) tratadas con EC 0,45 mg/bazedoxifeno 20 mg (n=1585) y EC 0,625 mg/bazedoxifeno 20 mg (n=1583) existieron 4 casos de cáncer de mama (todos en el grupo de tratamiento EC 0,45 mg/bazedoxifeno 20 mg) durante 3209 mujeres-años de seguimiento (0,51 por 1.000 mujeres-años [IC de 95% 0,00-1,61]). Entre 1241 mujeres tratadas con placebo, existieron 2 casos de cáncer de mama con 1326 mujeres-años de seguimiento (1,40 por 1.000 mujeres-años [IC del 95% 0,00-4,17]).

El ensayo clínico aleatorizado más importante que proporciona información sobre cáncer de mama en usuarios de estrógenos solos es el subestudio de WHI EC con 0,625 mg-solos diarios. En el subestudio de WHI de estrógenos solos, después de un seguimiento promedio de 7,1 años, EC 0,625 mg-solos diarios no se asociaron con aumento del riesgo de cáncer de mama invasivo (riesgo relativo [RR] 0,80). El análisis de los resultados en salud después de la intervención con EC durante un promedio de 10,7 años de seguimiento demostró que el riesgo de cáncer de mama invasivo en mujeres histerectomizadas asignadas aleatoriamente a EC vs placebo fue similar durante las fases de intervención y postintervención. Se observó una incidencia acumulada baja de cáncer de mama, estadísticamente significativa de 0,27 por ciento (HR, 0,77; IC del 95%, 0,62-0,95) en el grupo con EC (N=151) comparado con 0,35 en el grupo de placebo.

Algunos de los estudios observacionales han reportado aumento del riesgo de cáncer de mama durante la terapia con estrógenos después de varios años de



utilización. El riesgo aumentó con la duración de la utilización y pareció retornar al valor inicial aproximadamente 5 años después de interrumpir el tratamiento.

Todas las mujeres deben someterse a examen de las mamas cada año por un médico y realizar mensualmente el autoexamen de mamas. Además, los exámenes mamográficos deben programarse con base en la edad, factores de riesgo y resultados previos de los mamogramas.

Cáncer de ovario:

En los ensayos clínicos de hasta 2 años de duración, no se observó aumento del cáncer de ovario en mujeres tratadas con EC/bazedoxifeno.

En algunos ensayos epidemiológicos, la utilización a largo plazo (al menos 5-10 años) de estrógenos-solos se ha asociado con aumento del riesgo de cáncer de ovario. Otros ensayos epidemiológicos no han encontrado estas asociaciones.

Enfermedad de la vesícula biliar:

Se han reportado casos de colecistitis (<1%) en los ensayos clínicos de EC/bazedoxifeno.

Se ha reportado aumento de 2 a 4 veces de enfermedad de la vesícula biliar que requiere cirugía en mujeres postmenopáusicas que estaban recibiendo estrógenos solos.

En los ensayos clínicos, bazedoxifeno no mostró evidencias de aumento del riesgo de eventos asociados con la vesícula biliar en las mujeres postmenopáusicas.

Hipertrigliceridemia:

No se ha estudiado EC/bazedoxifeno en mujeres con concentraciones iniciales de triglicéridos >300 mg/dL (>3,4 mmol/L). En los ensayos clínicos de hasta 2 años de duración, EC/bazedoxifeno se asoció con aumento con respecto al inicio del estudio de la concentración de los triglicéridos séricos de aproximadamente 16% en el mes 12 y 20% en el mes 24.

En mujeres con hipertrigliceridemia preexistente, el tratamiento con estrógenos solos puede estar asociado con elevaciones mayores de los triglicéridos plasmáticos que conllevan a pancreatitis y otras complicaciones. Si ocurre pancreatitis deberá considerarse la interrupción de DUAVIVE.

Bazedoxifeno puede aumentar las concentraciones séricas de triglicéridos; por tanto, deberá tenerse precaución en mujeres con hipertrigliceridemia confirmada. Bazedoxifeno no se ha estudiado en mujeres con concentraciones de triglicéridos >300 mg/dL (>3,4 mmol/L).

Función hepática deteriorada y antecedentes personales de ictericia colestásica:

No se ha estudiado EC/bazedoxifeno en mujeres con función hepática deteriorada o con antecedentes personales de ictericia colestásica.

En promedio, las mujeres con deterioro hepático tratadas con bazedoxifeno mostraron un aumento de 4,3 veces en el área bajo la curva (ABC) en comparación con los controles.

Los estrógenos pueden metabolizarse lentamente en mujeres con función hepática deteriorada.



Para las mujeres con antecedentes de ictericia colestásica asociada con uso de estrógenos en el pasado o con embarazo, deberá tenerse precaución y en caso de presentarse, deberá interrumpirse DUAVIVE.

Retención de líquidos:

En los estudios clínicos de hasta 2 años de duración, no existió evidencia de retención de líquidos en mujeres tratadas con EC/bazedoxifeno. Sin embargo, los estrógenos solos pueden causar retención de líquidos y por lo tanto las mujeres con condiciones tales como insuficiencia cardíaca o renal deben controlarse cuidadosamente cuando se les prescribe DUAVIVE. Las pacientes con insuficiencia renal terminal deben ser controladas estrictamente debido a que se espera que aumente el nivel de estrógenos circulantes, componentes de DUAVIVE.

Exacerbación de otras condiciones:

En los ensayos clínicos de hasta 2 años de duración no existió evidencia de exacerbación de asma, epilepsia, migraña, con o sin aura y lupus sistémico eritematoso en mujeres tratadas con EC/bazedoxifeno. Los estrógenos solos pueden causar exacerbación de estas condiciones.

Mujeres premenopáusicas:

La seguridad de DUAVIVE en mujeres premenopáusicas no se ha establecido y no se recomienda su utilización.

Fertilidad, embarazo y lactancia:

DUAVIVE no debe utilizarse en mujeres que están o pueden quedar embarazadas.

Ningún estudio fue realizado en animales para evaluar los efectos sobre la reproducción con EC/bazedoxifeno.

En los estudios realizados en conejos a los que se le administró bazedoxifeno, el aborto y aumento en la incidencia de anomalías cardíacas (defecto del tabique ventricular) y el esqueleto (retrasos en la osificación, huesos deformes o desalineados, principalmente de la columna y cráneo) en los fetos estuvieron presentes a dosis tóxicas para la madre $\geq 0,5$ mg/kg/día (0,4 veces la dosis para los humanos en superficie corporal). La administración de bazedoxifeno en ratas a dosis tóxicas para la madre ≥ 1 mg/kg/día ($\geq 0,4$ veces la dosis para los humanos en superficie corporal) redujo el número de fetos vivos y/o reducciones en los pesos corporales fetales. No se observaron anomalías en el desarrollo del feto.

DUAVIVE no debe utilizarse por mujeres que están lactando. Se desconoce si el medicamento se excreta en la leche materna. Se han identificado cantidades detectables de estrógenos en la leche de madres que estaban recibiendo EC. La administración de estrógenos en madres lactantes ha demostrado disminuir la cantidad y calidad de la leche.

Efectos sobre la capacidad para conducir y operar máquinas:

No se ha realizado ningún estudio.

Nuevas reacciones adversas:



Tabla 1. Reacciones adversas de Estrógenos conjugados/Bazedoxifeno

| Clase de Sistema de Órganos | Muy Frecuentes $\geq 1/10$ | Frecuentes $\geq 1/100$ a $< 1/10$ | Poco Frecuentes $\geq 1/1000$ a $< 1/100$ | Raros $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$ |
|-------------------------------------------------------|----------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Infecciones e Infestaciones | | Infección micótica vulvovaginal | | |
| Trastornos Vasculares | | | | Eventos tromboembólicos venosos (incluida trombosis venosa profunda, tromboflebitis, embolismo pulmonar y trombosis de vena retiniana) |
| Trastornos gastrointestinales | Dolor abdominal | | | |
| Trastornos hepatobiliares | | | Colecistitis | |
| Trastornos Musculoesquelético, y del tejido conectivo | | Espasmos musculares | | |
| Investigaciones | | Aumento de los triglicéridos, aumento de la alanina aminotransferasa, aumento del aspartato aminotransferasa | | |

Experiencia en estudios clínicos:

Exposición de pacientes:

La seguridad de EC/bazedoxifeno se evaluó en 4868 mujeres postmenopáusicas que participaron en estudios de múltiples dosis. Entre estas, 1585 fueron tratadas con EC 0,45 mg/bazedoxifeno 20 mg, 1583 fueron tratadas con EC 0,625 mg/bazedoxifeno 20 mg (3168 mujeres en total) y 1241 recibieron placebo. Se evaluó la exposición a largo plazo de EC/bazedoxifeno durante 2 años. Se expusieron 3322 mujeres a EC/bazedoxifeno durante al menos un año y 1999 mujeres fueron expuestas durante 2 años.

Eventos adversos reportados como razones para interrumpir el tratamiento:

En los estudios clínicos aleatorizados, 8,4% de las 3168 mujeres tratadas con EC/bazedoxifeno interrumpieron el tratamiento debido a un evento adverso, en comparación con 10,2% de las 1241 mujeres que recibieron placebo. El evento adverso más frecuente que conllevó a la interrupción del tratamiento como causa principal en los cinco (5) estudios de hasta 2 años fueron los sofocos en 1,6% de las mujeres que recibieron placebo y 0,5% en las mujeres tratadas con EC/bazedoxifeno.

Reacciones adversas reportadas con estrógenos conjugados y/o monoterapia con bazedoxifeno:

Aunque las siguientes no se consideran reacciones adversas para DUAVIVE, existen reacciones adversas que se han observado con EC (Tabla 2) y/o la monoterapia con bazedoxifeno (Tabla 3) y tienen la posibilidad de ocurrir con DUAVIVE:



Tabla 2: Reacciones adversas observadas con Estrógenos conjugados en monoterapia

| Sistema de Clasificación de Órganos | Frecuente ≥ 1/100 to < 1/10 | Poco frecuente ≥ 1/1,000 to < 1/100 | Raras ≥ 1/10,000 to < 1/1,000 | Muy raras < 1/10,000 |
|--------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Infecciones e Infestaciones | | Vaginitis | | |
| Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos) | | | Potenciación del crecimiento del meningioma benigno, enfermedad fibroquística de la mama | Aumento de tamaño de hemangiomas hepáticos |
| Trastornos del sistema inmunológico | | Hipersensibilidad | Angioedema, reacciones anafilácticas/anafilactoides, urticaria | |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | | | Intolerancia a la glucosa | Exacerbaciones de la porfiria, hipocalcemia (en pacientes con una enfermedad que pueda predisponerlas a hipocalcemia grave) |
| Trastornos psiquiátricos | | Demencia, depresión, alteración del | Irritabilidad | |

Tabla 2: Reacciones adversas observadas con Estrógenos conjugados en monoterapia

| Sistema de Clasificación de Órganos | Frecuente ≥ 1/100 to < 1/10 | Poco frecuente ≥ 1/1,000 to < 1/100 | Raras ≥ 1/10,000 to < 1/1,000 | Muy raras < 1/10,000 |
|-------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|-----------------------------------------|------------------------------------|
| | | humor, cambios en la libido | | |
| Trastornos del sistema nervioso | | Migraña, cefalea, mareo, nerviosismo | Exacerbación de la epilepsia | Exacerbación de la corea |
| Trastornos oculares | | Intolerancia a las lentes de contacto | | |
| Trastornos cardíacos | | | Infarto de miocardio | |
| Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino | | | Exacerbación del asma | |
| Trastornos gastrointestinales | | Náuseas | Pancreatitis, colitis isquémica, vómito | |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | Alopecia | Hirsutismo, erupción, prurito, cloasma | | Eritema multiforme, eritema nodoso |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo | Artralgia, calambres en las piernas | | | |
| Trastorno del aparato reproductor y de la mama | Dolor en la mama, dolor al palpar la mama, aumento del tamaño de la mama, secreción de la mama, leucorrea | Cambio en el ectropión cervical y secreción | Dolor pélvico | |

Acta No. 24 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



| | | | | |
|-----------------|-------------------------------------|--|--|--------------------------------|
| Investigaciones | Cambio de peso (aumento o descenso) | | | Aumento de la tensión arterial |
|-----------------|-------------------------------------|--|--|--------------------------------|

Tabla 3: Reacciones adversas observadas con bazedoxifeno en monoterapia

| Sistema de Clasificación de Órganos | Muy frecuentes $\geq 1/10$ | Frecuentes $\geq 1/100$ to $< 1/10$ | Poco frecuente $\geq 1/1,000$ to $< 1/100$ | Raro $\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$ |
|-------------------------------------------------------------------|----------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|-------------------------------------|
| Trastorno del sistema inmunológico | | Hipersensibilidad | | |
| Trastorno del Sistema nervioso | | Somnolencia | | |
| Trastornos oculares | | | Trombosis de la vena retiniana | |
| Trastornos vasculares | Sofocos | | Trombosis venosa profunda, tromboflebitis superficial | |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | | | Embolia pulmonar | |
| Trastornos gastrointestinales | | Boca seca | | |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | | Urticaria, erupción**, prurito | | |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | Espasmos musculares ¹ | | | |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | Edema periférico | | | |
| Investigaciones | | Triglicéridos elevados en sangre, alanina aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada | | |

¹Incluye calambres en las piernas.
²Erupción incluye: erupción maculopapular, erupción petequeial, erupción pruriginosa, erupción purpúrica, erupción cutánea pustular, erupción, erupción vesiculobulosa.

Experiencia post-comercialización:

Se han reportado notificaciones post-comercialización de acontecimientos oculares distintos de la trombosis de vena retiniana, en pacientes que recibían bazedoxifeno en monoterapia. En dichas notificaciones se incluyen agudeza visual disminuida, visión borrosa, fotopsia, defecto del campo visual, discapacidad visual, ojo seco, edema palpebral, blefaroespasma, dolor de ojo e hinchazón ocular. La naturaleza subyacente de estos acontecimientos es dudosa. Si se producen síntomas oculares, se debe aconsejar a las pacientes que consulten a un médico.

Nuevas Interacciones:

A continuación se indican los resultados obtenidos de un estudio clínico de interacción fármaco-fármaco realizado con DUAVIVE, así como también los resultados de ensayos de monoterapia con EC o bazedoxifeno, componentes de DUAVIVE.

Citocromo P450:



Los estudios *in vitro* e *in vivo* han demostrado que los estrógenos son parcialmente metabolizados por el citocromo P450 3A4 (CYP3A4). Sin embargo, en un estudio clínico de interacción fármaco-fármaco, la administración repetida de 200 mg de itraconazol, un inhibidor fuerte de CYP3A4, tuvo un impacto mínimo en la farmacocinética de estrógenos conjugados (medida por estrona y equilina) y bazedoxifeno cuando se administró con una dosis única de EC 0,45 mg / bazedoxifeno 20 mg.

Bazedoxifeno se somete poco o nada al metabolismo mediado por el citocromo P450 (CYP). Bazedoxifeno no induce o inhibe las actividades de las principales isoenzimas CYP. Los datos *in vitro* sugieren que bazedoxifeno probablemente no interactúe con los medicamentos coadministrados vía el metabolismo mediado por CYP.

Uridina difosfato glucuronosiltransferasa (UGT):

Bazedoxifeno se somete al metabolismo por enzimas UGT en el tracto intestinal y el hígado. El metabolismo de bazedoxifeno puede aumentarse por el uso concomitante de sustancias conocidas por inducir UGT, tales como rifampina, fenobarbital, carbamazepina y fenitoína conllevando potencialmente a disminución de las concentraciones sistémicas de bazedoxifeno. La reducción en la exposición a bazedoxifeno puede asociarse con aumento del riesgo de hiperplasia endometrial. Si el sangrado o el manchado aparecen después de algún tiempo bajo tratamiento o continúa después de que se ha interrumpido el tratamiento, deberá investigarse la razón, que puede incluir biopsia endometrial para excluir cáncer endometrial.

Ibuprofeno:

La farmacocinética de bazedoxifeno e ibuprofeno no se alteran significativamente cuando se administran concomitantemente.

Atorvastatina:

La administración concomitante de bazedoxifeno (40 mg al día) y atorvastatina (20 mg, única dosis) a mujeres postmenopáusicas sanas no afectó la farmacocinética de bazedoxifeno, atorvastatina o sus metabolitos activos.

Azitromicina:

La farmacocinética de bazedoxifeno no se alteró significativamente cuando se coadministró con azitromicina.

Hidróxido de aluminio y magnesio:

No existen interacciones farmacocinéticas clínicamente relevantes de los antiácidos que contienen hidróxido de aluminio y magnesio con bazedoxifeno.

Medicamentos con alta unión a proteínas plasmáticas:

Bazedoxifeno presenta alta unión a proteínas plasmáticas. Los estudios *in vitro* mostraron que la unión a las proteínas de warfarina, diazepam o digoxina no fue alterada por bazedoxifeno. De manera similar, la unión a proteínas de bazedoxifeno no fue alterada por estos medicamentos. Por lo tanto, interacciones medicamentosas debidas a alteraciones de la unión a proteínas entre bazedoxifeno y warfarina, diazepam o digoxina se consideran improbables.

Interacciones entre el medicamento y pruebas de laboratorio:

En los ensayos clínicos de hasta 2 años de duración, se observaron los siguientes resultados de laboratorio en mujeres tratadas con EC/bazedoxifeno.



- **Aumento del colesterol HDL plasmático, reducción de las concentraciones del colesterol total y el colesterol LDL, aumento de las concentraciones de triglicéridos. Disminución en lipoproteína (a) y aumento en apolipoproteína A1 y disminución en apolipoproteína B**
- **Disminución en la actividad de la antitrombina III y fibrinógeno.**
- **Aumentos leves, con respecto al inicio, en la actividad plasminógena.**
- **Ningún efecto sobre el tiempo parcial de tromboplastina, tiempo de protrombina, o concentraciones séricas de dímero D.**
- **Ningún cambio significativo en la glucosa en ayunas, insulina en ayunas o concentraciones de proteína C reactiva.**

3.4.1.6. NEVIOT

Expediente : 20147754
Radicado : 20201174296
Fecha : 25/09/2020
Interesado : Procaps S.A.

Composición:

Cada mL de solución oral contiene 100 mg de Cannabidiol

Forma farmacéutica: Solución oral

Indicaciones: (Del Registro)

Tratamiento adyuvante de las convulsiones asociadas con el síndrome de Lennox-Gastaut (LGS) y el síndrome de dravet (SD) en pacientes de 2 o más años de edad que no han respondido a combinaciones convencionales de terapias anticonvulsivas quienes persisten con 2 o más episodios convulsivos por semana. Los diagnósticos deben ser confirmados por el especialista.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Está contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad al cannabidiol o cualquiera de los ingredientes en el producto. Niños menores de 2 años.

Precauciones y advertencias:

Lesión hepatocelular

Neviot causa elevaciones relacionadas con la dosis de las transaminasas del hígado (alanina aminotransferasa [ALT] y / o aspartato aminotransferasa [AST]).

Factores de riesgo para la elevación de la transaminasa

Valproato concomitante y clobazam

La mayoría de las elevaciones de ALT se producen en pacientes que tomaron valproato y clobazam concomitante. Considere la interrupción o el ajuste de la dosis de valproato o clobazam si se producen elevaciones de enzimas hepáticas.

Dosis

Las elevaciones de las transaminasas están relacionadas con la dosis. En general, se notificaron elevaciones de alt superiores a 3 veces el ULN en el 17% de los pacientes que tomaron Neviot 20 mg / kg / día en comparación con el 1% en pacientes que tomaron Neviot 10 mg / kg / día.

Elevaciones basales de transaminasas

Los pacientes con niveles basales de transaminasas por encima del LNN presentaron tasas más elevadas de aumento de las transaminasas cuando tomaban cannabidiol. En ensayos

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



controlados en pacientes que tomaron 20 mg / kg / día de cannabidiol, la frecuencia de elevaciones de ALT emergentes del tratamiento más de 3 veces el uln fue del 30% cuando la ALT estaba por encima del uln al inicio del estudio, en comparación a 12% cuando la ALT estaba dentro del rango normal al inicio del estudio. Ningún paciente que tomó 10 mg / kg / día de cannabidiol experimentó elevaciones de ALT superiores a 3 veces el ULN cuando el ALT estaba por encima del ULN al inicio del estudio, en comparación con el 2% de los pacientes en los que el ALT estaba dentro del rango normal al inicio.

Monitoreo

En general, las elevaciones de las transaminasas de más de 3 veces el ULN en presencia de bilirrubina elevada sin una explicación alternativa son un predictor importante de lesión hepática grave. La identificación temprana de enzimas hepáticas elevadas puede disminuir el riesgo de un resultado grave. Los pacientes con niveles de transaminasas basales elevados por encima de 3 veces el ULN, acompañados por elevaciones en la bilirrubina por encima de 2 veces el ULN, deben evaluarse antes de iniciar el tratamiento con Neviot.

Antes de comenzar el tratamiento con Neviot, deben evaluarse las transaminasas séricas (alt y AST) y los niveles totales de bilirrubina. Las transaminasas séricas y los niveles totales de bilirrubina deben obtenerse al 1, 3 y 6 meses después del inicio del tratamiento con Neviot, y posteriormente periódicamente o según esté clínicamente indicado. Las transaminasas séricas y los niveles totales de bilirrubina también deben evaluarse durante el 1 mes después de los cambios en la dosis de Neviot y la adición o los cambios en los medicamentos que se sabe afectan el hígado. Considerar un monitoreo más frecuente de las transaminasas séricas y la bilirrubina en pacientes que toman valproato o que tienen enzimas hepáticas elevadas al inicio del estudio.

Si un paciente desarrolla signos o síntomas clínicos que sugieren una disfunción hepática (p. Ej., náuseas, vómitos, dolor abdominal en el cuadrante superior derecho, fatiga, anorexia o ictericia u orina oscura), mida rápidamente las transaminasas séricas y la bilirrubina total y modifique o interrumpa tratamiento con Neviot, según corresponda.

Suspenda Neviot en cualquier paciente con elevaciones de los niveles de transaminasas superiores a 3 veces los niveles de ULN y de bilirrubina superiores a 2 veces los valores de ULN. Los pacientes con elevaciones de transaminasas sostenidas de más de 5 veces el ULN también deben interrumpir el tratamiento.

Los pacientes con elevaciones prolongadas de transaminasas séricas deben ser evaluados por otras posibles causas.

Considere el ajuste de la dosis de cualquier medicamento coadministrado que se sepa que afecta al hígado (por ejemplo, valproato y clobazam).

Somnolencia y sedación

Neviot puede causar somnolencia y sedación. Otros depresores del SNC, incluido el alcohol, podrían potenciar la somnolencia y el efecto sedante de Neviot. Los prescriptores deben monitorear a los pacientes para detectar somnolencia y sedación y deben recomendar a los pacientes que no conduzcan u operen maquinaria hasta que hayan adquirido suficiente experiencia en Neviot para evaluar si esto afecta su capacidad para conducir o manejar maquinaria.

Comportamiento e ideación suicida

Los medicamentos antiepilépticos (AED), incluido Neviot, aumentan el riesgo de pensamientos o conductas suicidas en pacientes que toman estos medicamentos para cualquier indicación. Los pacientes tratados con un AED por cualquier indicación deben ser monitoreados para detectar la aparición o el empeoramiento de la depresión, los pensamientos o comportamientos suicidas o cualquier cambio inusual en el estado de ánimo o el comportamiento.

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los análisis agrupados de 199 ensayos clínicos controlados con placebo (monoterapia y terapia complementaria) de 11 AED diferentes mostraron que los pacientes asignados al azar a uno de los aed tenían aproximadamente el doble de riesgo (riesgo relativo ajustado 1.8, IC 95%: 1.2, 2.7) de suicidio pensamiento o comportamiento comparado con pacientes aleatorizados a placebo. En estos ensayos, que tuvieron una duración media de tratamiento de 12 semanas, la tasa de incidencia estimada de comportamiento suicida o ideación entre 27863 pacientes tratados con aed fue del 0,43%, en comparación con el 0,24% entre los 16029 pacientes tratados con placebo, lo que representa un aumento de aproximadamente uno caso de pensamiento o comportamiento suicida por cada 530 pacientes tratados. Hubo cuatro suicidios en pacientes tratados con fármacos en los ensayos y ninguno en pacientes tratados con placebo, pero el número es demasiado pequeño para permitir cualquier conclusión sobre el efecto del fármaco sobre el suicidio.

El aumento del riesgo de pensamientos o conductas suicidas con AED se observó tan pronto como una semana después de comenzar el tratamiento farmacológico con aed y persistió durante la duración del tratamiento evaluado. Debido a que la mayoría de los ensayos incluidos en el análisis no se extendieron más allá de las 24 semanas, no se pudo evaluar el riesgo de pensamientos o conductas suicidas más allá de las 24 semanas.

El riesgo de pensamientos o conductas suicidas fue generalmente consistente entre los medicamentos en los datos analizados. El hallazgo de un mayor riesgo con fae de diversos mecanismos de acción y en un rango de indicaciones sugiere que el riesgo se aplica a todos los dea utilizados para cualquier indicación. El riesgo no varió sustancialmente según la edad (5 a 100 años) en los ensayos clínicos analizados. La tabla muestra el riesgo absoluto y relativo por indicación para todos los aed evaluados.

El riesgo relativo de pensamientos o conductas suicidas fue mayor en los ensayos clínicos en pacientes con epilepsia que en los ensayos clínicos en pacientes con trastornos psiquiátricos u otras afecciones, pero las diferencias de riesgo absolutas fueron similares para las indicaciones de epilepsia y psiquiátrica.

Cualquier médico que considere prescribir Neviot o cualquier otro AED debe equilibrar el riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas con el riesgo de enfermedad no tratada. La epilepsia y muchas otras enfermedades para las que se prescriben aed están asociadas con la morbilidad y la mortalidad y un mayor riesgo de pensamientos y comportamientos suicidas. En caso de que surjan pensamientos y comportamientos suicidas durante el tratamiento, considere si la aparición de estos síntomas en un paciente determinado puede estar relacionada con la enfermedad que se está tratando.

Reacciones de hipersensibilidad

Neviot puede causar reacciones de hipersensibilidad. Si un paciente desarrolla reacciones de hipersensibilidad después del tratamiento con Neviot, debe suspenderse el medicamento. Neviot está contraindicado en pacientes con una reacción de hipersensibilidad previa al cannabidiol o a cualquiera de los ingredientes del producto.

Retiro de medicamentos antiepilépticos (AED)

Al igual que con la mayoría de los fármacos antiepilépticos, Neviot generalmente debe retirarse gradualmente debido al riesgo de un aumento en la frecuencia de las crisis y el estado epiléptico. Pero si se necesita un retiro debido a un evento adverso grave, se puede considerar una interrupción rápida.

Embarazo

Resumen de riesgos

No hay datos adecuados sobre los riesgos de desarrollo asociados con el uso de CDB en mujeres embarazadas. La administración de cannabidiol a animales preñados produjo evidencia de toxicidad en el desarrollo (aumento de la mortalidad embrionaria en ratas y disminución del peso corporal fetal en conejos; disminución del crecimiento, retraso de la maduración sexual, cambios neuroconductuales a largo plazo y efectos adversos sobre el

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



sistema reproductivo en crías de ratas) exposiciones plasmáticas maternas similares a (conejo) o mayores que (rata) que en humanos en dosis terapéuticas (ver datos en animales).

En la población general de EE. UU., el riesgo de fondo estimado de defectos de nacimiento importantes y aborto espontáneo en embarazos clínicamente reconocidos es del 2 al 4% y del 15 al 20%, respectivamente.

Se desconocen los riesgos de fondo de defectos de nacimiento importantes y aborto involuntario para las poblaciones indicadas.

Datos

Datos de animales

La administración oral de cannabidiol (0, 75, 150 o 250 mg / kg / día) a ratas preñadas durante todo el período de organogénesis dio como resultado la mortalidad embrifetal a la dosis más alta probada. No hubo otros efectos maternos o de desarrollo relacionados con las drogas. La dosis máxima sin efecto para la toxicidad embrifetal en ratas se asoció con exposiciones a plasma materno de cannabidiol (AUC) aproximadamente 16 veces más que en humanos con la dosis recomendada en humanos (RHD) de 20 mg / kg / día.

La administración oral de cannabidiol (0, 50, 80 o 125 mg / kg / día) a conejos embarazadas durante la organogénesis produjo una disminución de los pesos corporales fetales y mayores variaciones estructurales fetales a la dosis más alta probada, que también se asoció con toxicidad materna. La exposición al cannabidiol en plasma materno a nivel sin efectos para la toxicidad del desarrollo embrifetal en conejos fue menor que en los humanos en el RHD.

Lactancia

Resumen de riesgos

No hay datos sobre la presencia de cannabidiol o sus metabolitos en la leche materna, los efectos en el lactante amamantado o los efectos en la producción de leche. Los beneficios para el desarrollo y la salud de la lactancia materna deben considerarse junto con la necesidad clínica de la madre de tener CDB y cualquier posible efecto adverso sobre el lactante amamantado por el cdb o por la afección materna subyacente.

Uso pediátrico

La seguridad y la eficacia de la cdb para el tratamiento de las convulsiones asociadas con el síndrome de Lennox-Gastaut o el síndrome de Dravet se han establecido en pacientes de 2 años de edad y mayores.

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de la CDB en pacientes pediátricos menores de 2 años.

Datos de animales juveniles

Administración de cannabidiol (dosis subcutáneas de 0 o 15 mg / kg en los días postnatales (PND) 4-6 seguido de administración oral de 0, 100, 150 o 250 mg / kg en las PND 7-77) a ratas juveniles durante 10 semanas dio como resultado un aumento del peso corporal, la maduración sexual masculina, los efectos euroconductuales (disminución de la actividad locomotora y la habituación del sobresalto auditivo), aumento de la densidad mineral ósea y vacuolación de hepatocitos hepáticos. No se estableció una dosis sin efecto. La dosis más baja que causó toxicidad en el desarrollo en ratas juveniles (15 SC / 100 po mg / Kg) se asoció con la exposición al cannabidiol aproximadamente 30 veces más que en humanos con la dosis recomendada de 20 mg / Kg / día.



Uso geriátrico

Los ensayos clínicos de CBD en el tratamiento de LGS y DS no incluyeron pacientes mayores de 55 años para determinar si respondieron o no de pacientes más jóvenes. En general, la selección de dosis para un paciente anciano debe ser cautelosa, generalmente a partir del límite inferior del rango de dosificación, lo que refleja la mayor frecuencia de disminución de la función hepática, renal o cardíaca, y de la enfermedad concomitante u otro tratamiento farmacológico.

Insuficiencia hepática

Debido a un aumento en la exposición al CBD, los ajustes de dosis son necesarios en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave. La CBD no requiere ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve.

Abuso de drogas y dependencia

Sustancia controlada

Abuso

Los estudios relacionados con el abuso en animales muestran que el cannabidiol no produce respuestas conductuales similares a las de los cannabinoides, incluida la generalización del delta-9-tetrahidrocannabinol (THC) en un estudio de discriminación de drogas. El cannabidiol tampoco produce la autoadministración animal, lo que sugiere que no produce efectos gratificantes. En un estudio de abuso humano, la administración aguda de cannabidiol a usuarios de drogas recreativas, adultos no dependientes a dosis terapéuticas y supra terapéuticas de 750, 1500 y 4500 mg en estado de ayuno (equivalente respectivamente a 10, 20 y 60 mg / Kg en un adulto de 75 Kg) produjo respuestas sobre medidas subjetivas positivas, tales como "droga me gusta" y "tomo droga de nuevo" que estaban dentro del rango aceptable de placebo.

En contraste, 10 y 30 mg de dronabinol (THC sintético, lista III) y 2 mg de alprazolam (lista IV) produjeron grandes aumentos en las medidas subjetivas positivas en comparación con el placebo que fueron estadísticamente significativamente mayores que las producidas por el cannabidiol. En otros estudios clínicos de fase 1 realizados con cannabidiol, no hubo informes de eventos adversos relacionados con el abuso.

Dependencia

En un estudio de dependencia física en humanos, la administración de cannabidiol 1500 mg / día (750 mg dos veces al día) a adultos durante 28 días no produjo signos ni síntomas de abstinencia durante un período de 6 semanas después de la interrupción del fármaco. Esto sugiere que el cannabidiol no produce dependencia física.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones y advertencias

Nuevas indicaciones:

Indicado para el tratamiento de las convulsiones asociadas con el síndrome de Lennox-Gastaut (LGS), el síndrome de Dravet (SD) o el complejo de esclerosis tuberosa (CET) en pacientes de 1 año de edad o mayores.

Los diagnósticos deben ser confirmados por el especialista.

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Nueva dosificación:

Debido al riesgo de lesión hepatocelular, se debe obtener transaminasas séricas (ALT y AST) y niveles de bilirrubina total en todos los pacientes antes de comenzar el tratamiento.

Dosificación para las convulsiones asociadas con el síndrome de Lennox-Gastaut o el síndrome de Dravet:

- La dosis inicial es de 2.5 mg / kg por vía oral dos veces al día (5 mg / kg / día).
- Después de una semana, la dosis se puede aumentar a una dosis de mantenimiento de 5 mg / kg dos veces al día (10 mg / kg / día).

Los pacientes que toleran NEVIOT a 5 mg / kg dos veces al día y requieren una reducción adicional de las convulsiones pueden beneficiarse de un aumento de la dosis hasta una dosis de mantenimiento máxima recomendada de 10 mg / kg dos veces al día (20 mg / kg / día), en incrementos semanales de 2,5 mg / kg dos veces al día (5 mg / kg / día), según lo tolerado. Para los pacientes en los que se justifica una titulación más rápida de 10 mg / kg / día a 20 mg / kg / día, la dosis puede aumentarse con una frecuencia mayor que en días alternos. La administración de la dosis de 20 mg / kg / día resultó en reducciones algo mayores en las tasas de crisis que la dosis de mantenimiento recomendada de 10 mg / kg / día, pero con un aumento en las reacciones adversas.

Dosificación para convulsiones asociadas con el complejo de esclerosis tuberosa

- La dosis inicial es de 2.5 mg / kg por vía oral dos veces al día (5 mg / kg / día).
- Aumente la dosis en incrementos semanales de 2.5 mg / kg dos veces al día (5 mg / kg / día), según lo tolerado, a una dosis de mantenimiento recomendada de 12,5 mg / kg dos veces al día (25 mg / kg / día). Para pacientes para los cuales se justifica una titulación más rápida a 25 mg / kg / día, la dosis no se puede aumentar más con frecuencia que cada dos días.
- La eficacia de dosis inferiores a 12,5 mg / kg dos veces al día no se ha estudiado en pacientes con TSC.

Nuevas contraindicaciones:

Está contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad al cannabidiol o cualquiera de los ingredientes en el producto.

Nuevas precauciones y advertencias:

Lesión hepatocelular

NEVIOT puede causar elevaciones de las transaminasas del hígado relacionadas con la dosis (alanina aminotransferasa [ALT] y / o aspartato aminotransferasa [AST]). En estudios controlados para LGS y DS, la incidencia de elevaciones de ALT por encima de 3 veces el límite superior de lo normal (ULN) fue del 13% (ULN) fue del 13% (dosis de 10 y 20 mg / kg / día) y del 12% (dosis de 25 mg / kg / día) en pacientes tratados con cannabidiol en comparación con el 1% en pacientes que recibieron placebo. Menos del 1% de los pacientes tratados con cannabidiol tenían niveles de ALT o AST superiores a 20 veces el ULN. Hubo casos de aumento de las transaminasas asociadas con la hospitalización en pacientes que tomaron cannabidiol. En los ensayos clínicos, las elevaciones de las transaminasas séricas típicamente ocurrieron en los primeros dos meses de inicio del tratamiento; sin embargo, hubo algunos casos observados hasta 18 meses después del inicio del tratamiento, particularmente en pacientes que toman valproato concomitante. La resolución de los aumentos de transaminasas se produjo con la interrupción del uso de cannabidiol o la reducción de cannabidiol y / o valproato concomitante en aproximadamente dos tercios de los casos. En aproximadamente un tercio de los casos, las elevaciones de las transaminasas se resolvieron durante el tratamiento continuado con cannabidiol, sin reducción de la dosis.

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Factores de riesgo para la elevación de la transaminasa

Valproato concomitante y Clobazam

La mayoría de las elevaciones de ALT ocurrieron en pacientes que tomaban valproato concomitante. El uso concomitante de clobazam también aumentó la incidencia de elevaciones de transaminasas, aunque en menor medida que el valproato. En pacientes tratados con cannabidiol con LGS o DS (dosis de 10 y 20 mg / kg / día), la incidencia de elevaciones de ALT superiores a 3 veces el LSN fue del 30% en pacientes que tomaron valproato y clobazam concomitantes, 21% en pacientes que tomaron valproato concomitante (sin clobazam), 4% en pacientes que toman clobazam concomitante (sin valproato) y 3% en pacientes que no toman ninguno de los medicamentos. En pacientes tratados con cannabidiol con CTE (25 mg / kg / día), la incidencia de elevaciones de ALT superiores a 3 veces el LSN fue del 20% en pacientes que tomaban valproato concomitante y clobazam, 25% en pacientes que tomaban valproato concomitante (sin clobazam), 0% en pacientes que toman clobazam concomitante (sin valproato) y 6% en pacientes que no toman ninguno de los medicamentos. Considere la posibilidad de suspender o ajustar la dosis de valproato o clobazam si se producen elevaciones de las enzimas hepáticas.

Dosis

Las elevaciones de las transaminasas están relacionadas con la dosis. En pacientes con SD o LGS (10 y 20 mg / kg / día) o CTE (25 mg / kg / día), se informaron elevaciones de ALT superiores a 3 veces el LSN en el 17% y el 12% de los pacientes que tomaron cannabidiol 20 o 25 mg / kg / día, respectivamente, en comparación con el 1% en los pacientes que tomaron cannabidiol 10 mg / kg / día. El riesgo de elevaciones de ALT fue mayor (25%) en pacientes con CTE que recibieron una dosis superior a la dosis de mantenimiento recomendada de 25 mg / kg / día.

Elevaciones basales de transaminasas

Los pacientes con niveles basales de transaminasas por encima del ULN tuvieron tasas más altas de elevaciones de transaminasas cuando tomaron cannabidiol. En los ensayos controlados con DS y LGS en pacientes que toman 20 mg / kg / día de cannabidiol, la frecuencia de las elevaciones emergentes de ALT del tratamiento superiores a 3 veces el ULN fue del 30% cuando el ALT estaba por encima del ULN en basal, en comparación con el 12% cuando ALT estaba dentro del rango normal al inicio.

Monitoreo

En general, las elevaciones de las transaminasas de más de 3 veces el ULN en presencia de bilirrubina elevada sin una explicación alternativa son un predictor importante de lesión hepática grave. La identificación temprana de enzimas hepáticas elevadas puede disminuir el riesgo de un resultado grave. Los pacientes con niveles de transaminasas basales elevados por encima de 3 veces el ULN, acompañados por elevaciones en la bilirrubina por encima de 2 veces el ULN, deben evaluarse antes de iniciar el tratamiento con cannabidiol.

Antes de comenzar el tratamiento con cannabidiol, deben evaluarse las transaminasas séricas (ALT y AST) y los niveles totales de bilirrubina. Las transaminasas séricas y los niveles totales de bilirrubina deben obtenerse al 1, 3 y 6 meses después del inicio del tratamiento con cannabidiol, y posteriormente periódicamente o según esté clínicamente indicado. Las transaminasas séricas y los niveles totales de bilirrubina también deben evaluarse durante el 1 mes después de los cambios en la dosis de cannabidiol y la adición o los cambios en los medicamentos que se sabe afectan el hígado. Considerar un monitoreo más frecuente de las transaminasas séricas y la bilirrubina en pacientes que toman valproato o que tienen enzimas hepáticas elevadas al inicio del estudio.

Si un paciente desarrolla signos o síntomas clínicos que sugieren una disfunción hepática (p. Ej., Náuseas, vómitos, dolor abdominal en el cuadrante superior derecho, fatiga,



anorexia o ictericia u orina oscura), mida rápidamente las transaminasas séricas y la bilirrubina total y modifique o interrumpa tratamiento con NEVIOT, según corresponda.

Suspenda NEVIOT en cualquier paciente con elevaciones de los niveles de transaminasas superiores a 3 veces los niveles de ULN y de bilirrubina superiores a 2 veces los valores de ULN. Los pacientes con elevaciones de transaminasas sostenidas de más de 5 veces el ULN también deben interrumpir el tratamiento.

Los pacientes con elevaciones prolongadas de transaminasas séricas deben ser evaluados por otras posibles causas.

Considere el ajuste de la dosis de cualquier medicamento coadministrado que se sepa que afecta al hígado (por ejemplo, valproato y clobazam).

Somnolencia y sedación

En estudios controlados para LGS y DS (dosis de 10 y 20 mg / kg / día), la incidencia de somnolencia y sedación (incluido letargo) fue del 32% en pacientes tratados con cannabidiol (27% y 34% de los pacientes que tomaron 10 o 20 mg de cannabidiol / kg / día, respectivamente), en comparación con el 11% en pacientes con placebo y generalmente estuvo relacionado con la dosis. La tasa fue mayor en pacientes con clobazam concomitante (46% en pacientes tratados con cannabidiol que tomaron clobazam en comparación con 16% en pacientes tratados con cannabidiol que no recibieron clobazam). En el estudio controlado para TSC, la incidencia de somnolencia y sedación (incluido letargo) fue del 19% en pacientes tratados con cannabidiol (25 mg / kg / día), en comparación con el 17% en pacientes con placebo. La tasa fue mayor en pacientes con clobazam concomitante (33% en pacientes tratados con cannabidiol que tomaron clobazam en comparación con 14% en pacientes tratados con cannabidiol que no recibieron clobazam). En general, estos efectos fueron más comunes al inicio del tratamiento y pueden disminuir con el tratamiento continuo. Otros depresores del SNC, incluido el alcohol, podrían potenciar la somnolencia y el efecto de sedación de NEVIOT. Los prescriptores deben monitorear a los pacientes en busca de somnolencia y sedación y deben aconsejar a los pacientes que no conduzcan ni operen maquinaria hasta que hayan adquirido suficiente experiencia en el cannabidiol para evaluar si afecta negativamente su capacidad para conducir u operar maquinaria.

Comportamiento e ideación suicida

Los medicamentos antiepilépticos (AED), incluido NEVIOT, aumentan el riesgo de pensamientos o conductas suicidas en pacientes que toman estos medicamentos para cualquier indicación. Los pacientes tratados con un AED por cualquier indicación deben ser monitoreados para detectar la aparición o el empeoramiento de la depresión, los pensamientos o comportamientos suicidas o cualquier cambio inusual en el estado de ánimo o el comportamiento.

Los análisis agrupados de 199 ensayos clínicos controlados con placebo (monoterapia y terapia complementaria) de 11 AED diferentes mostraron que los pacientes asignados al azar a uno de los AED tenían aproximadamente el doble de riesgo (riesgo relativo ajustado 1.8, IC 95%: 1.2, 2.7) de suicidio Pensamiento o comportamiento comparado con pacientes aleatorizados a placebo. En estos ensayos, que tuvieron una duración media de tratamiento de 12 semanas, la tasa de incidencia estimada de comportamiento suicida o ideación entre 27863 pacientes tratados con AED fue del 0,43%, en comparación con el 0,24% entre los 16029 pacientes tratados con placebo, lo que representa un aumento de aproximadamente uno Caso de pensamiento o comportamiento suicida por cada 530 pacientes tratados. Hubo cuatro suicidios en pacientes tratados con fármacos en los ensayos y ninguno en pacientes tratados con placebo, pero el número es demasiado pequeño para permitir cualquier conclusión sobre el efecto del fármaco sobre el suicidio.

El aumento del riesgo de pensamientos o conductas suicidas con AED se observó tan pronto como una semana después de comenzar el tratamiento farmacológico con AED y

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



persistió durante la duración del tratamiento evaluado. Debido a que la mayoría de los ensayos incluidos en el análisis no se extendieron más allá de las 24 semanas, no se pudo evaluar el riesgo de pensamientos o conductas suicidas más allá de las 24 semanas.

El riesgo de pensamientos o conductas suicidas fue generalmente consistente entre los medicamentos en los datos analizados. El hallazgo de un mayor riesgo con FAE de diversos mecanismos de acción y en un rango de indicaciones sugiere que el riesgo se aplica a todos los DEA utilizados para cualquier indicación. El riesgo no varió sustancialmente según la edad (5 a 100 años) en los ensayos clínicos analizados. La Tabla 1 muestra el riesgo absoluto y relativo por indicación para todos los AED evaluados.

Tabla 1: Riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas por indicación de medicamentos antiepilépticos en el análisis agrupado

| Indicación | Pacientes placebo con eventos por 1000 pacientes | Pacientes farmacológicos con eventos por 1000 pacientes | Riesgo relativo: incidencia de eventos en pacientes con fármacos / incidencia en pacientes con placebo | Diferencia de riesgo: pacientes con fármacos adicionales con eventos por cada 1000 pacientes |
|--------------|--------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| Epilepsia | 1.0 | 3.4 | 3.5 | 2.4 |
| Psiquiátrico | 5.7 | 8.5 | 1.5 | 2.9 |
| Otros | 1.0 | 1.8 | 1.9 | 0.9 |
| Total | 2.4 | 4.3 | 1.8 | 1.9 |

El riesgo relativo de pensamientos o conductas suicidas fue mayor en los ensayos clínicos en pacientes con epilepsia que en los ensayos clínicos en pacientes con trastornos psiquiátricos u otras afecciones, pero las diferencias de riesgo absolutas fueron similares para las indicaciones de epilepsia y psiquiátrica.

Cualquier médico que considere prescribir NEVIOT o cualquier otro AED debe equilibrar el riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas con el riesgo de enfermedad no tratada. La epilepsia y muchas otras enfermedades para las que se prescriben AED están asociadas con la morbilidad y la mortalidad y un mayor riesgo de pensamientos y comportamientos suicidas. En caso de que surjan pensamientos y comportamientos suicidas durante el tratamiento, considere si la aparición de estos síntomas en un paciente determinado puede estar relacionada con la enfermedad que se está tratando.

Reacciones de hipersensibilidad

NEVIOT puede causar reacciones de hipersensibilidad. Si un paciente desarrolla reacciones de hipersensibilidad después del tratamiento con NEVIOT, debe suspenderse el medicamento. NEVIOT está contraindicado en pacientes con una reacción de hipersensibilidad previa al cannabidiol o a cualquiera de los ingredientes del producto.

Retiro de medicamentos antiepilépticos (AED)

Al igual que con la mayoría de los fármacos antiepilépticos, NEVIOT generalmente debe retirarse gradualmente debido al riesgo de un aumento en la frecuencia de las crisis y el estado epiléptico. Pero si se necesita un retiro debido a un evento adverso grave, se puede considerar una interrupción rápida.

Embarazo

Resumen de riesgos

No hay datos adecuados sobre los riesgos de desarrollo asociados con el uso de CDB en mujeres embarazadas. La administración de cannabidiol a animales preñados produjo evidencia de toxicidad en el desarrollo (aumento de la mortalidad embriofetal en ratas y disminución del peso corporal fetal en conejos; disminución del crecimiento, retraso de la maduración sexual, cambios neuroconductuales a largo plazo y efectos adversos sobre el sistema reproductivo en crías de ratas) Exposiciones plasmáticas maternas similares a



(conejo) o mayores que (rata) que en humanos en dosis terapéuticas (ver Datos en animales). En la población general de EE. UU., El riesgo de fondo estimado de defectos de nacimiento importantes y aborto espontáneo en embarazos clínicamente reconocidos es del 2 al 4% y del 15 al 20%, respectivamente. Se desconocen los riesgos de fondo de defectos de nacimiento importantes y aborto involuntario para las poblaciones indicadas.

Datos

Datos de animales

La administración oral de cannabidiol (0, 75, 150 o 250 mg / kg / día) a ratas preñadas durante todo el período de organogénesis dio como resultado la mortalidad embriofetal a la dosis más alta probada. No hubo otros efectos maternos o de desarrollo relacionados con las drogas. La dosis máxima sin efecto para la toxicidad embriofetal en ratas se asoció con exposiciones en plasma materno de cannabidiol (AUC) aproximadamente 16 y 9 veces más que en humanos con la dosis recomendada en humanos (RHD) de 20 y 25 mg / kg / día. La administración oral de cannabidiol (0, 50, 80 o 125 mg / kg / día) a conejos embarazadas durante la organogénesis produjo una disminución de los pesos corporales fetales y mayores variaciones estructurales fetales a la dosis más alta probada, que también se asoció con toxicidad materna. La exposición al cannabidiol en plasma materno a nivel sin efectos para la toxicidad del desarrollo embriofetal en conejos fue menor que en los humanos en el RHD.

Cuando se administró cannabidiol (75, 150 o 250 mg / kg / día) a ratas por vía oral durante el embarazo y la lactancia, disminución del crecimiento, retraso de la maduración sexual, cambios en el comportamiento neurológico (disminución de la actividad) y efectos adversos en el desarrollo de los órganos reproductivos masculinos (testículos pequeños en la descendencia adulta) y se observó fertilidad en la descendencia a la dosis media y alta. Estos efectos ocurrieron en ausencia de toxicidad materna. La dosis sin efecto para la toxicidad del desarrollo prenatal y posnatal en ratas se asoció con exposiciones a cannabidiol en plasma materno aproximadamente 9 y 5 veces mayores que en humanos con RHD de 20 y 25 mg / kg / día, respectivamente.

Lactancia

Resumen de riesgos

No hay datos sobre la presencia de cannabidiol o sus metabolitos en la leche materna, los efectos en el lactante amamantado o los efectos en la producción de leche. Los beneficios para el desarrollo y la salud de la lactancia materna deben considerarse junto con la necesidad clínica de la madre de tener CDB y cualquier posible efecto adverso sobre el lactante amamantado por el CDB o por la afección materna subyacente.

Uso pediátrico

La seguridad y la eficacia de la CDB para el tratamiento de las convulsiones asociadas con el SLG, SD o CTE se han establecido en pacientes de 1 año de edad y mayores. El uso de CBD en estas indicaciones está respaldado por estudios adecuados y bien controlados en pacientes de 2 años de edad y mayores con LGS y DS y en pacientes de 1 año de edad y mayores con TSC

No se ha establecido la seguridad y eficacia de CBD en pacientes pediátricos menores de 1 año.

Datos de animales juveniles

La administración de cannabidiol (dosis subcutáneas de 0 o 15 mg / kg en días postnatales (PND) 4-6 seguidos de la administración oral de 0, 100, 150 o 250 mg / kg en PND 7-77) a ratas juveniles durante 10 semanas resultó en aumento de peso corporal, retraso de la maduración sexual masculina, efectos del comportamiento neurológico (disminución de la

Acta No. 24 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



actividad locomotora y habituación auditiva de sobresalto), aumento de la densidad mineral ósea y vacuolación de hepatocitos hepáticos. No se estableció una dosis sin efecto. La dosis más baja que causa toxicidad para el desarrollo en ratas juveniles (15 sc / 100 po mg / kg) se asoció con exposiciones al cannabidiol (AUC) aproximadamente 15 y 8 veces mayores que en humanos con RHD de 20 y 25 mg / kg / día, respectivamente.

Uso geriátrico

Los ensayos clínicos de CBD en el tratamiento de SLG, SD y CTE no incluyeron pacientes mayores de 55 años para determinar si respondieron o no de pacientes más jóvenes. En general, la selección de dosis para un paciente anciano debe ser cautelosa, generalmente a partir del límite inferior del rango de dosificación, lo que refleja la mayor frecuencia de disminución de la función hepática, renal o cardíaca, y de la enfermedad concomitante u otro tratamiento farmacológico.

Insuficiencia hepática

Debido a un aumento en la exposición al CBD, los ajustes de dosis son necesarios en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave. La CBD no requiere ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve.

Abuso de drogas y dependencia

Sustancia controlada

Abuso

Los estudios relacionados con el abuso en animales muestran que el cannabidiol no produce respuestas conductuales similares a las de los cannabinoides, incluida la generalización del delta-9-tetrahidrocannabinol (THC) en un estudio de discriminación de drogas. El cannabidiol tampoco produce la autoadministración animal, lo que sugiere que no produce efectos gratificantes.

En un estudio de abuso humano, la administración aguda de cannabidiol a usuarios de drogas recreativas, adultos no dependientes a dosis terapéuticas y supra terapéuticas de 750, 1500 y 4500 mg en estado de ayuno (equivalente respectivamente a 10, 20 y 60 mg / kg en un adulto de 75 kg) produjo respuestas sobre medidas subjetivas positivas, tales como “droga me gusta” y “tomo droga de nuevo” que estaban dentro del rango aceptable de placebo. En contraste, 10 y 30 mg de dronabinol (THC sintético, Lista III) y 2 mg de alprazolam (Lista IV) produjeron grandes aumentos en las medidas subjetivas positivas en comparación con el placebo que fueron estadísticamente significativamente mayores que las producidas por el cannabidiol. En otros estudios clínicos de Fase 1 realizados con cannabidiol, no hubo informes de eventos adversos relacionados con el abuso.

Dependencia

En un estudio de dependencia física en humanos, la administración de cannabidiol 1500 mg / día (750 mg dos veces al día) a adultos durante 28 días no produjo signos ni síntomas de abstinencia durante un período de 6 semanas después de la interrupción del fármaco. Esto sugiere que el cannabidiol no produce dependencia física.

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:

Justificar la modificación de las indicaciones ya aceptadas, ampliación del grupo etario, uso en adyuvancia y limitación de uso en caso de falla de tratamientos previos. Para la nueva indicación convulsiones asociadas a complejo de esclerosis tuberosa (CET), debe allegar información completa del estudio GWPCARE6, pues solo allega resultados de la fase de extensión y no de la primera parte del estudio, motivo por el

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



cual no se puede hacer una evaluación del balance beneficio-riesgo en la indicación solicitada.

3.4.1.7 CLARITYNE® D REPETABS

Expediente : 1981354
Radicado : 20191178593 / 20201182545
Fecha : 06/10/2020
Interesado : Bayer S.A.

Composición:

Cada gragea contiene 5mg de Loratadina y 30mg de Clorhidrato de Fenilefrina

Forma farmacéutica: Gragea

Indicaciones: (Del Registro)

Está indicado como antihistamínico y descongestionante en rinitis alérgica.

Contraindicaciones:

Está contraindicado en pacientes que han demostrado sensibilidad o discrasia a sus componentes, a agentes adrenérgicos y a otros fármacos de estructura química similar. También está contraindicado en pacientes bajo tratamiento con inhibidores de la mao o dentro de los 14 días de haber suspendido su administración, y en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho, retención urinaria, hipertensión grave, enfermedad grave de arterias coronarias, úlcera péptica, durante un ataque de asma e hipertiroidismo. Este producto está contraindicado durante el embarazo y la lactancia.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020008413 emitido mediante Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.4.1.11, con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Modificación de condición de venta
- Información para prescribir versión 2.0 –Sep.2019 allegada mediante radicado 20191178593

Nueva condición de venta: Venta Libre

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que debido a que las indicaciones aprobadas para el producto de la referencia requieren de diagnóstico, manejo y seguimiento médico (alivio de los síntomas nasales y oculares de la rinitis alérgica estacional y perenne), éste medicamento debe mantener la condición de venta bajo prescripción; por tanto, ratifica el concepto del Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.4.1.11 conservando la condición de venta bajo prescripción para el producto en mención.

3.4.1.8 ZAVICEFTA

Expediente : 20157002
Radicado : 20201184323
Fecha : 08/10/2020
Interesado : Pfizer S.A.S

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Composición:

Cada vial contiene:

Ceftazidime pentahidrato equivalente a 2000 mg de Ceftazidime y
Avibactam sódico equivalente a 500 mg de Avibactam

Forma farmacéutica: Polvo estéril para reconstituir a Solución Inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Zavicefta® está indicado en adultos para el tratamiento alternativo de las siguientes infecciones:

- Infección intra-abdominal complicada (IIAC). Utilizar en combinación con metronidazol.
- Infección del tracto urinario complicada (ITUC), incluyendo pielonefritis. Neumonía adquirida en el hospital (NHA), incluyendo neumonía asociada a ventilador (NAV).

Contraindicaciones: (Del Registro)

Contraindicaciones: hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los excipientes. Hipersensibilidad a las cefalosporinas. Hipersensibilidad inmediata y grave (por ejemplo, reacción anafiláctica) a cualquier otro tipo de agente -lactámico (por ejemplo, penicilinas, monobactams y carbapenems).

Precauciones: diarrea asociada a *Clostridium difficile* pacientes con insuficiencia renal microorganismos no susceptibles interferencia no farmacológica prueba directa de antiglobulina (prueba dagt o coombs) seroconversión y riesgo potencial de anemia hemolítica dieta controlada de sodio.

Advertencias: como con todos los agentes -lactámicos, se han reportado reacciones de hipersensibilidad serias y en ocasiones fatales. En caso de reacciones de hipersensibilidad graves, el tratamiento con zavicefta® debe ser interrumpido de inmediato y deben iniciarse medidas de emergencia adecuadas. Antes de comenzar el tratamiento, se debe establecer si el paciente tiene antecedentes de reacciones graves de hipersensibilidad a ceftazidima, a otras cefalosporinas o a cualquier otro tipo de agente -lactámico-

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 basado en CDS v5+6_31Marzo2020_v1 allegado mediante radicado No. 20201184323
- Información para Prescribir basado en CDS v5+6_31Marzo2020_v1 allegado mediante radicado No. 20201184323

Nuevas indicaciones:

Zavicefta® está indicado en adultos, infantes desde los 3 meses en adelante, niños y adolescentes para el tratamiento alternativo de las siguientes infecciones:

- Infección intra-abdominal complicada (IIAc). Utilizar en combinación con metronidazol.
- Infección del tracto urinario complicada (ITUc), incluyendo pielonefritis.
- Neumonía adquirida en el hospital (NAH), incluyendo neumonía asociada a ventilador (NAV).

Tratamiento de pacientes con bacteremia que ocurre en asociación, o sospecha de estar asociada con IIAc, ITUc, NHA/ NAV.

Nueva dosificación / grupo etario:

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Posología en adultos con depuración de creatinina (CrCL > 50 ml / min)

La dosis recomendada de Zavicefta® es de 1 vial que contiene 2 g de ceftazidima y 0,5 g avibactam administrado por infusión intravenosa (IV) durante 2 horas. El intervalo de dosificación es de 8 horas. La duración del tratamiento se proporciona en la Tabla 1.

Duración del tratamiento en adultos.

Tabla 1. Resumen de la duración del tratamiento por indicación o condición

| Indicación | Duración del tratamiento |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Infección intra-abdominal complicada (IIAc) ^{a, b} | 5-14 días |
| Infección del tracto urinario complicada (ITUc), incluyendo pielonefritis ^b | 5-10 días ^c La duración total del tratamiento podría aumentarse a 14 días para pacientes con bacteriemia. |
| Neumonía adquirida en el hospital, incluyendo neumonía asociada a ventilador (NAH/NAV) ^b | 7-14 días |
| Bacteremia asociada o que se sospecha está asociada con las infecciones anteriores | La duración del tratamiento debe estar de acuerdo con el sitio de infección. |

^a Para usarse en combinación con metronidazol cuando se sabe o se sospecha que los patógenos anaeróbicos contribuyen al proceso infeccioso.

^b Para ser utilizado en combinación con un agente antibacteriano activo contra patógenos Gram-positivos cuando se sabe o se sospecha que estos contribuyen al proceso infeccioso

^c La duración del tratamiento incluye la administración intravenosa, más el tratamiento oral. El tiempo para cambiar de Zavicefta® intravenoso al tratamiento oral con otro antibiótico depende de la situación clínica, pero es normalmente después de unos 5 días (la duración mínima del tratamiento con ceftazidima-avibactam en los ensayos clínicos fue de 5 días).

La duración del tratamiento debe ser guiada por la gravedad de la infección, el patógeno(s) y la evolución clínica y bacteriológica del paciente.

Posología en pacientes pediátricos con depuración de creatinina (CrCL) > 50 ml/min/1,73 m²)

La dosis recomendada de Zavicefta® en pacientes pediátricos (de 3 meses a <18 años) se basa en la edad y el peso del paciente. Zavicefta® se administra cada 8 horas mediante infusión intravenosa durante 2 horas, consulte la Tabla 2. La duración de la terapia debe regirse por la gravedad, el sitio de la infección y el progreso clínico y bacteriológico del paciente.

Tabla 2 Dosis en pacientes pediátricos con CrCL > 50 ml / min / 1,73 m² *

| Tipo de Infección | Grupo etario | Dosis de ceftazidima /avibactam | Frecuencia | Tiempo de infusión | Duración del tratamiento |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|-------------------------------------------------------------|--------------|--------------------|------------------------------------------------------------------------|
| IIAc ^{a, b} O ITUc incluyendo pielonefritis ^b O NAH/NAV ^b | 6 meses a <18 años | 50 mg/kg/ 12,5 mg/kg hasta un máximo de 2 g/ 0,5 g | cada 8 horas | 2 horas | IIAc: 5-14 días ITUc ^c : 5-14 días NAH/NAV: 7-14 días |
| | 3 meses a < 6 meses | 40mg/kg/ 10mg/kg | cada 8 horas | 2 horas | |

^a Para usar en combinación con metronidazol cuando se sabe o se sospecha que los patógenos anaeróbicos contribuyen al proceso infeccioso.



^b Para ser utilizado en combinación con un agente antibacteriano activo contra patógenos grampositivos cuando se sabe o se sospecha que contribuyen al proceso infeccioso.

^c La duración del tratamiento incluye tratamiento intravenoso más oral.

* Calculado utilizando la fórmula de cabecera de Schwartz para pacientes pediátricos (ml/min/1,73 m²).

Poblaciones especiales

Pacientes de la tercera edad

No se considera necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada (≥ 65 años). El régimen de dosis debe ser ajustado si se presenta insuficiencia renal.

Pacientes con insuficiencia renal

El siguiente ajuste de dosis es recomendado en pacientes con insuficiencia renal.

Los ajustes de dosis de Zavicefta® para pacientes con una depuración de creatinina estimada de ≤ 50 mL/min se describen en la Tabla 3. La única información sobre la dosificación de Zavicefta® para pacientes que requieren diálisis se encuentra en la hemodiálisis intermitente. Para otros tipos de diálisis, se sugiere que la dosis/frecuencia de ceftazidima-avibactam siga las directrices locales del documento local del producto para dosificación de ceftazidima. Por ejemplo, para una dosis de 500 mg de ceftazidima la dosis de ceftazidima-avibactam sería 500 mg de ceftazidima/125 mg de avibactam.

Dosis en pacientes adultos y pediátricos con depuración de creatinina (CrCL) ≤ 50 mL/min

Tabla 3 Dosis recomendada para pacientes con insuficiencia renal (CrCL ≤ 50 mL/min)

| Grupo etario | CrCL (mL/min) ^a estimado | Dosis de ceftazidima/avibactam ^b | Frecuencia | Tiempo de infusión |
|---------------------------------------------|-------------------------------------------|---------------------------------------------------|---------------|--------------------|
| Adultos | 31-50 | 1 g/0,25 g | Cada 8 horas | 2 horas |
| | 16-30 | 0,75 g/0,1875 g | Cada 12 horas | |
| | 6 a 15 | | Cada 24 horas | |
| | ESRD incluso en hemodiálisis ^c | | Cada 48 horas | |
| Pacientes pediátricos de 2 años a <18 años. | 31-50 | 25 mg/kg/6,25 mg/kg hasta un máximo de 1 g/0,25 g | Cada 8 horas | 2 horas |
| | 16-30 | 18,75 mg/kg/4,75 mg/kg | Cada 12 horas | |
| | 6-15 | | Cada 24 horas | |
| | ESRD incluso en hemodiálisis ^c | hasta un máximo de 0,75 g/0,1875 g | Cada 48 horas | |

^a CrCL calculado con la fórmula de Cockcroft-Gault para adultos y con la fórmula de cabecera de Schwartz para pacientes pediátricos (mL/min /1,73 m²).

^b Las recomendaciones de dosis se basan en modelos PK.

^c Tanto ceftazidima como avibactam son hemodializables; por lo tanto, Zavicefta® debe administrarse después de la hemodiálisis el día que se realice.

Posología en pacientes pediátricos < 2 años con depuración de creatinina (CrCL) ≤ 50 mL/min/1,73 m²

No hay información suficiente para recomendar una pauta posológica para pacientes pediátricos < 2 años que tienen un CrCL ≤ 50 mL/min /1,73 m².

En pacientes con insuficiencia renal, se recomienda la monitorización regular de la depuración de creatinina estimado, ya que en algunos pacientes, especialmente al principio



del curso de su infección, el aclaramiento de creatinina estimado a partir de la creatinina sérica puede cambiar rápidamente.

Hemodiálisis

Tanto la ceftazidima como el avibactam son hemodializables; por tanto, Zavicefta® debe ser administrado después de la hemodiálisis en días de hemodiálisis.

Hemofiltración

No hay datos suficientes para realizar recomendaciones específicas de ajuste de dosis en pacientes sometidos a hemofiltración veno-venosa continua.

Diálisis peritoneal

No hay datos suficientes para realizar recomendaciones específicas de ajuste de dosis en pacientes sometidos a diálisis peritoneal.

Pacientes con insuficiencia hepática

No se considera necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática. Se recomienda un monitoreo clínico cuidadoso para la seguridad y la eficacia.

Pacientes pediátricos

La seguridad y eficacia en pacientes pediátricos < 18 años de edad aún no se ha establecido para NAH/NAV y se basa en la extrapolación.

No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos <3 meses.

Método de administración

Zavicefta® es administrado en adultos por infusión intravenosa durante 2 horas en un volumen de infusión apropiado. En pacientes pediátricos, la duración y el volumen de la infusión pueden ajustarse.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, únicamente así:

Nuevas indicaciones:

Zavicefta® está indicado en adultos, infantes desde los 3 meses en adelante, niños y adolescentes para el tratamiento alternativo de las siguientes infecciones:

- Infección intra-abdominal complicada (IIAc). Utilizar en combinación con metronidazol.
- Infección del tracto urinario complicada (ITUc), incluyendo pielonefritis.
- Neumonía adquirida en el hospital (NAH), incluyendo neumonía asociada a ventilador (NAV).

Uso

Para reducir el desarrollo de bacterias resistentes al medicamento y mantener la efectividad de Zavicefta® y otros medicamentos antibacterianos, Zavicefta® se debe utilizar solamente para tratar infecciones comprobadas o se sospecha fuertemente que son causadas por bacterias susceptibles. Cuando el cultivo y la información de susceptibilidad se encuentran disponibles, estos se deben considerar en la selección o modificación de la terapia antibacteriana. En ausencia de dichos datos, la

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



epidemiología local y los patrones de susceptibilidad pueden contribuir a la selección empírica de la terapia.

Nueva dosificación / grupo etario:

Posología en adultos con depuración de creatinina (CrCL > 50 ml / min):

La dosis recomendada de Zavicefta® es de 1 vial que contiene 2 g de ceftazidima y 0,5 g avibactam administrado por infusión intravenosa (IV) durante 2 horas. El intervalo de dosificación es de 8 horas. La duración del tratamiento se proporciona en la Tabla 1.

Duración del tratamiento en adultos:

Tabla 1. Resumen de la duración del tratamiento por indicación o condición

| Indicación | Duración del tratamiento |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Infección intra-abdominal complicada (IIAc) ^{a, b} | 5-14 días |
| Infección del tracto urinario complicada (ITUc), incluyendo pielonefritis ^b | 5-10 días ^c La duración total del tratamiento podría aumentarse a 14 días para pacientes con bacteriemia. |
| Neumonía adquirida en el hospital, incluyendo neumonía asociada a ventilador (NAH/NAV) ^b . | 7-14 días |

^a Para usarse en combinación con metronidazol cuando se sabe o se sospecha que los patógenos anaeróbicos contribuyen al proceso infeccioso.

^b Para ser utilizado en combinación con un agente antibacteriano activo contra patógenos Gram-positivos cuando se sabe o se sospecha que estos contribuyen al proceso infeccioso

^c La duración del tratamiento incluye la administración intravenosa, más el tratamiento oral. El tiempo para cambiar de Zavicefta® intravenoso al tratamiento oral con otro antibiótico depende de la situación clínica, pero es normalmente después de unos 5 días (la duración mínima del tratamiento con ceftazidima-avibactam en los ensayos clínicos fue de 5 días).

La duración del tratamiento debe ser guiada por la gravedad de la infección, el patógeno(s) y la evolución clínica y bacteriológica del paciente.

Posología en pacientes pediátricos con depuración de creatinina (CrCL) > 50 ml/min/1,73 m²):

La dosis recomendada de Zavicefta® en pacientes pediátricos (de 3 meses a < 18 años) se basa en la edad y el peso del paciente. Zavicefta® se administra cada 8 horas mediante infusión intravenosa durante 2 horas, consulte la Tabla 2. La duración de la terapia debe regirse por la gravedad, el sitio de la infección y el progreso clínico y bacteriológico del paciente.



Tabla 2 Dosis en pacientes pediátricos con CrCL > 50 ml / min / 1,73 m² *

| Tipo de Infección | Grupo etario | Dosis de ceftazidima /avibactam | Frecuencia | Tiempo de infusión | Duración del tratamiento |
|-----------------------------------------------------------------------------|---------------------|----------------------------------------------------------|--------------|--------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| IIAc ^{a,b} O ITUc incluyendo pielonefritis ^b O | 6 meses a <18 años | 50 mg/kg/ 12,5 mg/kg hasta un máximo de 2 g/ 0,5 g | cada 8 horas | 2 horas | IIAc: 5-14 días ITUc ^c : 5-14 días NAH/NAV: 7-14 días |
| NAH/NAV ^b | 3 meses a < 6 meses | 40mg/kg/ 10mg/kg | cada 8 horas | 2 horas | |

^a Para usar en combinación con metronidazol cuando se sabe o se sospecha que los patógenos anaeróbicos contribuyen al proceso infeccioso.

^b Para ser utilizado en combinación con un agente antibacteriano activo contra patógenos grampositivos cuando se sabe o se sospecha que contribuyen al proceso infeccioso.

^c La duración del tratamiento incluye tratamiento intravenoso más oral.

* Calculado utilizando la fórmula de cabecera de Schwartz para pacientes pediátricos (ml/min/1,73 m²).

Poblaciones especiales:

Pacientes de la tercera edad:

No se considera necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada (≥ 65 años). El régimen de dosis debe ser ajustado si se presenta insuficiencia renal.

Pacientes con insuficiencia renal:

El siguiente ajuste de dosis es recomendado en pacientes con insuficiencia renal.

Los ajustes de dosis de Zavicefta® para pacientes con una depuración de creatinina estimada de ≤50mL/min se describen en la Tabla 3. La única información sobre la dosificación de Zavicefta® para pacientes que requieren diálisis se encuentra en la hemodiálisis intermitente. Para otros tipos de diálisis, se sugiere que la dosis/frecuencia de ceftazidima-avibactam siga las directrices locales del documento local del producto para dosificación de ceftazidima. Por ejemplo, para una dosis de 500 mg de ceftazidima la dosis de ceftazidima-avibactam sería 500 mg de ceftazidima/125 mg de avibactam.



Dosis en pacientes adultos y pediátricos con depuración de creatinina (CrCL) ≤ 50 mL/min

Tabla 3 Dosis recomendada para pacientes con insuficiencia renal (CrCL ≤ 50 mL/min)

| Grupo etario | CrCl (mL/min) ^a estimado | Dosis de ceftazidima/avibactam ^b | Frecuencia | Tiempo de infusión |
|---------------------------------------------|-------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|---------------|--------------------|
| Adultos | 31-50 | 1 g/0,25 g | Cada 8 horas | 2 horas |
| | 16-30 | 0,75 g/0,1875 g | Cada 12 horas | |
| | 6 a 15 | | Cada 24 horas | |
| | ESRD incluso en hemodiálisis ^c | | Cada 48 horas | |
| Pacientes pediátricos de 2 años a <18 años. | 31-50 | 25 mg/kg/6,25 mg/kg hasta un máximo de 1 g/0,25 g | Cada 8 horas | 2 horas |
| | 16-30 | 18,75 mg/kg/4,75 mg/kg hasta un máximo de 0,75 g/0,1875 g | Cada 12 horas | |
| | 6-15 | | Cada 24 horas | |
| | ESRD incluso en hemodiálisis ^c | | Cada 48 horas | |

^a CrCl calculado con la fórmula de Cockcroft-Gault para adultos y con la fórmula de cabecera de Schwartz para pacientes pediátricos (mL/min /1,73 m²).

^b Las recomendaciones de dosis se basan en modelos PK.

^c Tanto ceftazidima como avibactam son hemodializables; por lo tanto, Zavicefta® debe administrarse después de la hemodiálisis el día que se realice.

Posología en pacientes pediátricos < 2 años con depuración de creatinina (CrCl) ≤ 50 mL/min/1,73 m²:

No hay información suficiente para recomendar una pauta posológica para pacientes pediátricos < 2 años que tienen un CrCL ≤ 50 mL/min /1,73 m².

En pacientes con insuficiencia renal, se recomienda la monitorización regular de la depuración de creatinina estimado, ya que, en algunos pacientes, especialmente al principio del curso de su infección, el aclaramiento de creatinina estimado a partir de la creatinina sérica puede cambiar rápidamente.

Hemodiálisis:

Tanto la ceftazidima como el avibactam son hemodializables; por tanto, Zavicefta® debe ser administrado después de la hemodiálisis en días de hemodiálisis.

Hemofiltración:

No hay datos suficientes para realizar recomendaciones específicas de ajuste de dosis en pacientes sometidos a hemofiltración veno-venosa continua.

Diálisis peritoneal:

No hay datos suficientes para realizar recomendaciones específicas de ajuste de dosis en pacientes sometidos a diálisis peritoneal.

Pacientes con insuficiencia hepática:

No se considera necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática. Se recomienda un monitoreo clínico cuidadoso para la seguridad y la eficacia.



Pacientes pediátricos:

La seguridad y eficacia en pacientes pediátricos < 18 años de edad aún no se ha establecido para NAH/NAV y se basa en la extrapolación.

No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos < 3 meses.

Método de administración:

Zavicefta® es administrado en adultos por infusión intravenosa durante 2 horas en un volumen de infusión apropiado. En pacientes pediátricos, la duración y el volumen de la infusión pueden ajustarse.

Adicionalmente, la Sala considera que debe ajustar el inserto e información para prescribir al presente concepto.

3.4.1.9. FERROVITAL NF

Expediente : 230049
Radicado : 20201186475
Fecha : 13/10/2020
Interesado : Tecnofar TQ S.A.S.

Composición:

Cada 100 mL de solución contiene:

200 mg de Gluconato ferroso equivalente a Hierro elemental
111 mg de Nicotinamida
58 mg de Piridoxina clorhidrato equivalente a Piridoxina (Vitamina B6)
21.4 mg de Tiamina clorhidrato equivalente a Tiamina (Vitamina B1)
11.2 mg de Riboflavina (Vitamina B2)

Forma farmacéutica: Solución

Indicaciones: (Del Registro)

Suplemento multivitaminico con hierro.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Hipersensibilidad a los componentes, úlcera gástrica, anastomosis gastrointestinal, estado de sobrecarga de hierro.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario

Nuevas indicaciones:

Tratamiento y prevención de la anemia.

Nueva dosificación / grupo etario:

Adultos: 15 mL al día. Esta dosis puede ser administrada en tres tomas de 5 mL a lo largo del día.

Niños mayores de 1 año: 10 mL al día. Esta dosis puede ser administrada en tres tomas de 5 mL a lo largo del día.

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que no se encuentran elementos que justifiquen la preparación en el uso solicitado. El interesado no allega estudios con productos que contengan la misma composición en la indicación solicitada, adicionalmente, propone una indicación para la cual basta con administrar solamente hierro y los demás componentes no son necesarios. La Sala considera que este producto no debe ser clasificado como medicamento por no cumplir con el criterio de ser útil para una condición de salud específica.

3.4.2. Medicamentos biológicos

3.4.2.1. KEYTRUDA® 100mg

Expediente : 20085509
Radicado : 20201165658
Fecha : 16/09/2020
Interesado : Merck Sharp & Dhome Colombia SAS

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

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Nuevas indicaciones:

Acta 11 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.4.2.7

Melanoma

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

Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas

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

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

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

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

Cáncer de Cabeza y Cuello

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

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Carcinoma Urotelial

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

Carcinoma de células renales

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

Contraindicaciones: (Del Registro)

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones:

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

Nuevas precauciones y advertencias:

Reacciones adversas mediadas inmunológicamente

Se han presentado reacciones adversas mediadas inmunológicamente, incluyendo casos severos y fatales, en pacientes que recibieron Keytruda. Reacciones adversas inmunomediadas, pueden ocurrir luego de la discontinuación del tratamiento. En los ensayos clínicos, la mayoría de las reacciones adversas mediadas inmunológicamente fueron reversibles y fueron manejadas con interrupciones de Keytruda, administración de corticoides y/o con tratamiento de apoyo. Reacciones adversas inmunomediadas que afectan mas de un sistema corporal, pueden ocurrir simultáneamente.

Cuando se sospechan reacciones adversas mediadas inmunológicamente, se debe garantizar una evaluación adecuada para confirmar la etiología o excluir otras causas. Con base en la severidad de la reacción adversa, suspender keytruda y considerar la administración de corticoides. Después de mejorar a grado 1 o menos, iniciar la disminución de corticoides y continuar la disminución gradual durante al menos 1 mes. Con base en datos limitados de los estudios clínicos en pacientes cuyas reacciones adversas relacionadas inmunológicamente no pudieron ser controladas con el uso de corticoides, puede considerarse la administración de otros inmunosupresores sistémicos. Reiniciar Keytruda si la reacción adversa permanece en grado 1 o menos después de la disminución gradual de corticoides. Si se produce otro episodio de reacción adversa severa, suspenda Keytruda permanentemente.

Neumonitis mediada inmunológicamente

Se reportó neumonitis (incluyendo los casos fatales) en pacientes que recibieron. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de neumonitis. Si se sospecha neumonitis, evaluar con imagenes radiográficas y excluir otras causas. Administrar corticoides para grado 2 o eventos mayores (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender keytruda en caso de neumonitis moderada (grado 2) y descontinuar permanentemente keytruda en neumonitis severa (grado 3), con riesgo para la vida (grado 4) o moderada recurrente (grado 2).

Colitis mediada inmunológicamente

Se ha reportado colitis en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de colitis y excluir otras causas. Administrar corticoides para los

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



eventos grado 2 o mayores (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender keytruda en caso de colitis moderada (grado 2) o colitis severa (grado 3) y discontinuar permanentemente keytruda en caso de colitis que ponga en riesgo la vida (grado 4).

Hepatitis mediada inmunológicamente

Se ha reportado hepatitis en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función hepática (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y como se indica con base en la evaluación clínica) y síntomas de hepatitis y excluir otras causas. Administrar corticoides (dosis inicial 0.5-1 mg/kg/día [para eventos grado 2] y 1-2 mg/kg/día [para eventos grado 3 o mayores] de prednisona o su equivalente, seguido de una reducción gradual de la dosis) y con base en la severidad de las elevaciones de las enzimas hepáticas, interrumpir o suspender Keytruda.

Nefritis mediada inmunológicamente

Se ha reportado nefritis en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función renal y excluir otras causas. Administrar corticoides para eventos grado 2 o mayores (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender keytruda en caso de nefritis moderada (grado 2) y discontinuar permanentemente Keytruda en caso de nefritis severa (grado 3) o que ponga en riesgo la vida (grado 4).

Endocrinopatías mediadas inmunológicamente

Se ha reportado hipofisitis en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de hipofisitis (incluyendo hipopituitarismo e insuficiencia suprarrenal secundaria) y excluir otras causas. Administrar corticoides para tratar la insuficiencia suprarrenal secundaria y hacer reemplazo hormonal según lo indicado clínicamente, suspender keytruda en caso de hipofisitis moderada (grado 2), interrumpir o suspender Keytruda en caso de hipofisitis severa (grado 3) o que ponga en riesgo la vida (grado 4).

Se ha reportado diabetes mellitus tipo 1, incluyendo cetoacidosis diabética, en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar hiperglucemia u otros signos y síntomas de diabetes. Administrar insulina para la diabetes tipo 1 y suspender keytruda en casos de hiperglucemia severa, hasta que se logre el control metabólico.

Se han reportado trastornos de la tiroides, incluyendo hipertiroidismo, hipotiroidismo y tiroiditis, en pacientes que reciben Keytruda y pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento; por tanto, se debe monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función tiroidea (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y según lo indicado en base a la evaluación clínica) y signos y síntomas clínicos de trastornos de la tiroides. El hipotiroidismo se puede manejar con terapia de reemplazo sin interrupción del tratamiento y sin corticoides. El hipertiroidismo puede manejarse sintomáticamente. Interrumpir o suspender Keytruda en caso de hipertiroidismo severo (grado 3) o que ponga en riesgo la vida (grado 4).

Se puede considerar la continuación de Keytruda en pacientes con endocrinopatía severa (grado 3) o que ponga en riesgo la vida (grado 4) que mejoran a grado 2 o menor y se controlan con reemplazo hormonal.

Reacciones cutáneas severas

En pacientes tratados con keytruda se han notificado reacciones cutáneas severas inmunomediadas. Monitorear a los pacientes por sospecha de reacciones cutáneas graves y excluir otras causas. Basándose en la severidad de la reacción adversa, suspender o discontinuar permanentemente Keytruda y administrar corticosteroides.



Se han notificado casos de síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y necrólisis epidérmica tóxica (TEN), algunos con resultado fatal, en pacientes tratados con Keytruda. Para signos o síntomas de SJS o TEN, interrumpir keytruda y dirigir al paciente a atención especializada para evaluación y tratamiento. Si se confirma SJS o TEN, discontinuar permanentemente Keytruda.

Otras reacciones adversas mediadas inmunológicamente

Las siguientes reacciones adversas adicionales mediadas inmunológicamente, clínicamente significativas, fueron reportadas en menos del 1% de los pacientes tratados con keytruda en Keynote-001, Keynote-002, Keynote-006 Y Keynote-010: uveítis, miositis, síndrome de Guillain-Barré, pancreatitis, encefalitis, sarcoidosis y síndrome miasténico/miastenia gravis (incluyendo exacerbación). En otros estudios clínicos con keytruda o en uso post-comercialización se reportó: miocarditis.

Casos de estas reacciones adversas inmunomediadas, algunas de las cuales fueron severas, han sido reportadas en estudios clínicos o en uso post-comercialización.

Reacciones adversas relacionadas con trasplante

El rechazo de trasplante de órganos sólidos ha sido reportado en el contexto post-comercialización en pacientes tratados con Keytruda. El tratamiento con Keytruda puede aumentar el riesgo de rechazo en receptores de trasplante de órganos sólidos. Considere el beneficio del tratamiento con Keytruda versus el riesgo de posible rechazo de órganos en estos pacientes.

Enfermedad aguda del injerto contra huésped (GVHD, por sus siglas en inglés), incluyendo GVHD fatal, ha sido reportado luego del tratamiento con Keytruda en pacientes con una historia de trasplante de células madre hematopoyéticas alogénicas (HSCT por sus siglas en inglés). Los pacientes que han experimentado gvhd después del procedimiento del trasplante pueden estar en mayor riesgo de GVHD luego del tratamiento con Keytruda. Considere el beneficio del tratamiento con Keytruda vs el riesgo del posible GVHD en pacientes con una historia de HSCT alogénica.

Enzimas hepáticas elevadas cuando keytruda se administra en combinación con axitinib para RCC

Cuando Keytruda se administra con axitinib, se han informado elevaciones superiores a las esperadas de los grados 3 y 4 de ALT y AST en pacientes con RCC avanzado. Monitoree las enzimas hepáticas antes del inicio y periódicamente durante todo el tratamiento. Considere un monitoreo más frecuente de las enzimas hepáticas en comparación a cuando los medicamentos se usan en monoterapia. Siga las pautas de manejo médico para ambos medicamentos.

Aumento de la mortalidad en pacientes con mieloma múltiple cuando keytruda se agrega a un análogo de talidomida y dexametasona

En dos ensayos clínicos aleatorizados, en pacientes con mieloma múltiple, la adición de keytruda a un análogo de la talidomida más dexametasona, un uso para el cual no está indicado el anticuerpo bloqueador de PD-1 o PD-L1, dio como resultado un aumento de la mortalidad. No se recomienda el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple con un anticuerpo bloqueador de PD-1 o PD-L1 en combinación con un análogo de la talidomida más dexametasona fuera de los ensayos clínicos controlados.

Reacciones relacionadas con la infusión

Se han reportado reacciones de infusión severas, incluyendo hipersensibilidad y anafilaxia, en 6 (0.2%) de los 2799 pacientes que reciben keytruda En Keynote-001, Keynote-002, Keynote-006 Y Keynote-010. En caso de reacciones severas a la infusión, suspender la infusión y discontinuar permanentemente Keytruda. Los pacientes con reacción leve o



moderada a la infusión pueden continuar recibiendo Keytruda con supervisión cercana; se puede considerar la premedicación con antipiréticos y antihistamínicos.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto 032020 allegado mediante radicado No. 20201165658
- Información para Prescribir 032020 allegado mediante radicado No. 20201165658

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

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

Carcinoma Urotelial

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

Carcinoma de células renales

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

Nueva dosificación:

Dosis y administración

General

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Selección de Pacientes

Para el tratamiento como agente único de Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas

Los pacientes para tratamiento de NSCLC avanzado o metastásico con KEYTRUDA, deben ser seleccionados de acuerdo a la presencia de expresión positiva de PDL1.

Dosis Recomendada

La dosis recomendada de KEYTRUDA es 200 mg administrado como una infusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas.

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

Para los pacientes con CCR tratados con KEYTRUDA en combinación con axitinib, consulte la información para prescribir con respecto a la dosis de axitinib. Cuando se usa en combinación con KEYTRUDA, se puede considerar un aumento 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 del melanoma, KEYTRUDA debe administrarse hasta por un año o hasta la recaída de la enfermedad o una toxicidad inaceptable.

Modificaciones de la dosis

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

Tabla 1: Modificaciones de Dosis Recomendadas

| Reacciones Adversas | Severidad | Modificación de la dosis |
|---------------------------|----------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|
| Neumonitis inmuno-mediada | Moderada (Grado 2) | Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1* |
| | Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4) o moderada recurrente (Grado 2) | Descontinuar permanentemente |
| Colitis Inmuno-mediada | Moderada o grave (Grados 2 o 3) | Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1* |
| | Que amenaza la vida (Grado 4) o grave recurrente (Grado 3) | Descontinuar permanentemente |
| Nefritis Inmuno-mediada | Moderada (Grado 2) | Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1* |
| | Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4) | Descontinuar permanentemente |



| | | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Endocrinopatías inmuno-mediadas | Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4) | Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1* Para pacientes con endocrinopatía grave (Grado 3) o que amenaza la vida (Grado 4) que mejora a Grado 2 o menor y es controlada con reemplazo hormonal, puede considerarse la continuación de KEYTRUDA. |
| Hepatitis inmuno-mediada Para las elevaciones de enzimas hepáticas en pacientes con CCR tratados con terapia de combinación, consulte las pautas de dosificación que se encuentran a continuación de esta tabla. | Aspartato aminotransferasa (AST) o alanina aminotransferasa (ALT) >3 a 5 veces el límite superior normal (LSN) o bilirrubina total >1.5 a 3 veces LSN | Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1* |
| | AST o ALT >5 veces LSN o bilirrubina total >3 veces LSN | Descontinuar permanentemente |
| | Para pacientes con metástasis hepáticas que inician tratamiento con elevación moderada (Grado 2) de AST o ALT, si AST o ALT incrementa $\geq 50\%$ con relación a su valor basal y dura ≥ 1 semana | Descontinuar permanentemente |
| Reacciones cutáneas inmuno-mediadas o síndrome de Stevens-Johnson (SJS) o necrólisis epidérmica tóxica (TEN) | Reacciones cutáneas graves (Grado 3) o sospecha de SJS o de TEN | Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1* |
| | Reacciones cutáneas graves (Grado 4) o SJS o TEN confirmados | Descontinuar permanentemente |
| Otras reacciones adversas inmuno-mediadas | Con base en la gravedad y tipo de reacción (Grado 2 o Grado 3) | Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1* |
| | Miocarditis grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4), encefalitis, o síndrome de Guillain-Barré. | Descontinuar permanentemente |
| | Que amenaza la vida (Grado 4) o grave recurrente (Grado 3) | Descontinuar permanentemente |
| Reacciones relacionadas con la infusión | Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4) | Descontinuar permanentemente |

Nota: los grados de toxicidad están de acuerdo con la Terminología Común para Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer, Versión 4.0 (NCI CTCAE v.4)

* Si la dosis de los corticosteroides no puede ser reducida a ≤ 10 mg de prednisona o equivalente por día dentro de 12 semanas o la toxicidad relacionada con el tratamiento no se resuelve a Grados 0-1 dentro de 12 semanas después de la última dosis de KEYTRUDA, entonces KEYTRUDA debe descontinuarse permanentemente.

En pacientes con CCR tratados con KEYTRUDA en combinación con axitinib:

- Si la ALT o la AST se incrementan ≥ 3 veces el LSN pero < 10 veces el LSN sin bilirrubina total concurrente ≥ 2 veces el LSN, suspender tanto KEYTRUDA como axitinib hasta que estas reacciones adversas se recuperen hasta los Grados 0-1. Considerar la posibilidad de un tratamiento con corticosteroides. Considerar un nuevo tratamiento con un solo medicamento o un nuevo tratamiento secuencial con ambos medicamentos después de la recuperación. Si se vuelve a tratar con axitinib, considerar la reducción de la dosis según la información de prescripción de axitinib.

- Si ALT o AST se incrementan ≥ 10 veces LSN o > 3 veces LSN con bilirrubina total concurrente ≥ 2 veces LSN, suspender permanentemente tanto KEYTRUDA como axitinib y considerar la terapia con corticosteroides.

Preparación y administración:

- Proteger de la luz. No congelar. No agitar.

Acta No. 24 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Equilibrar el vial de KEYTRUDA a temperatura ambiente.
- Antes de la dilución, el vial del líquido puede estar fuera de refrigeración (temperatura de 25°C o menos) hasta por 24 horas.
- Los medicamentos parenterales deben ser inspeccionados visualmente para detectar materias particuladas y decoloración antes de la administración. KEYTRUDA es una solución transparente a ligeramente opalescente, incolora a ligeramente amarilla. Desechar el vial si se observan partículas visibles.
- 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 mediante inversión suave.
- No congelar la solución para infusión.
- El producto no contiene conservantes. El medicamento diluido debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, las soluciones diluidas de la solución de KEYTRUDA se pueden conservar a temperatura ambiente por un periodo acumulativo de hasta 6 horas. Las soluciones diluidas de KEYTRUDA también se pueden conservar en refrigeración a una temperatura entre 2°C y 8°C; sin embargo, el tiempo total desde la dilución de KEYTRUDA hasta terminar la infusión no debe exceder 24 horas. Si se refrigera, permita que los viales y/o bolsas IV alcancen la temperatura ambiente antes de utilizarlas.
- Administrar la solución para infusión por vía intravenosa durante 30 minutos, utilizando una línea de infusión de baja unión a proteínas 0.2 a 5 µm, estéril, no pirogénica o adicionando un filtro.
- No administrar concomitantemente otros medicamentos a través de la misma línea de infusión.
- Desechar cualquier porción no utilizada del vial.

Pacientes Pediátricos

Todavía no se ha establecido la seguridad, ni la eficacia de KEYTRUDA en menores de 18 años de edad.

Pacientes Geriátricos

No se reportaron diferencias generales, en la seguridad o eficacia, entre pacientes de edad avanzada (65 años y más) y pacientes más jóvenes (menos de 65 años). No fue necesario ningún ajuste de dosis en esta población.

Insuficiencia Renal

No es necesario hacer ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. KEYTRUDA no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia renal severa.

Insuficiencia Hepática

No es necesario hacer ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. KEYTRUDA no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa.

Nuevas precauciones y advertencias:

Reacciones adversas mediadas inmunológicamente

Se han presentado reacciones adversas mediadas inmunológicamente, incluyendo casos severos y fatales, en pacientes que recibieron KEYTRUDA. Reacciones adversas inmunomediadas, pueden ocurrir luego de la discontinuación del tratamiento. En los ensayos clínicos, la mayoría de las reacciones adversas mediadas inmunológicamente fueron reversibles y fueron manejadas con interrupciones de KEYTRUDA, administración de corticoides y/o con tratamiento de apoyo. Reacciones adversas inmunomediadas que afectan más de un sistema corporal, pueden ocurrir simultáneamente.

Acta No. 24 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cuando se sospechan reacciones adversas mediadas inmunológicamente, se debe garantizar una evaluación adecuada para confirmar la etiología o excluir otras causas. Con base en la severidad de la reacción adversa, suspender KEYTRUDA y considerar la administración de corticoides. Después de mejorar a Grado 1 o menos, iniciar la disminución de corticoides y continuar la disminución gradual durante al menos 1 mes. Con base en datos limitados de los estudios clínicos en pacientes cuyas reacciones adversas relacionadas inmunológicamente no pudieron ser controladas con el uso de corticoides, puede considerarse la administración de otros inmunosupresores sistémicos. Reiniciar KEYTRUDA si la reacción adversa permanece en Grado 1 o menos después de la disminución gradual de corticoides. Si se produce otro episodio de reacción adversa severa, suspenda KEYTRUDA permanentemente.

Neumonitis mediada inmunológicamente

Se reportó neumonitis (incluyendo los casos fatales) en pacientes que recibieron KEYTRUDA. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de neumonitis. Si se sospecha neumonitis, evaluar con imágenes radiográficas y excluir otras causas. Administrar corticoides para Grado 2 o eventos mayores (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender KEYTRUDA en caso de neumonitis moderada (Grado 2) y discontinuar permanentemente KEYTRUDA en neumonitis severa (Grado 3), con riesgo para la vida (Grado 4) o moderada recurrente (Grado 2).

Colitis mediada inmunológicamente

Se ha reportado colitis en pacientes que reciben KEYTRUDA. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de colitis y excluir otras causas. Administrar corticoides para los eventos Grado 2 o mayores (dosis inicial de 1-2 mg/Kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender KEYTRUDA en caso de colitis moderada (Grado 2) o colitis severa (Grado 3) y discontinuar permanentemente KEYTRUDA en caso de colitis que ponga en riesgo la vida (Grado 4).

Hepatitis mediada inmunológicamente

Se ha reportado hepatitis en pacientes que reciben KEYTRUDA. Monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función hepática (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y como se indica con base en la evaluación clínica) y síntomas de hepatitis y excluir otras causas. Administrar corticoides (dosis inicial 0,5-1 mg/Kg/día [para eventos Grado 2] y 1-2 mg/Kg/día [para eventos Grado 3 o mayores] de prednisona o su equivalente, seguido de una reducción gradual de la dosis) y con base en la severidad de las elevaciones de las enzimas hepáticas, interrumpir o suspender KEYTRUDA.

Nefritis mediada inmunológicamente

Se ha reportado nefritis en pacientes que reciben KEYTRUDA. Monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función renal y excluir otras causas. Administrar corticoides para eventos Grado 2 o mayores (dosis inicial de 1-2 mg/Kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender KEYTRUDA en caso de nefritis moderada (Grado 2) y discontinuar permanentemente KEYTRUDA en caso de nefritis severa (Grado 3) o que ponga en riesgo la vida (Grado 4).

Endocrinopatías mediadas inmunológicamente

Se ha reportado insuficiencia suprarrenal (primaria y secundaria) en pacientes que reciben KEYTRUDA. También se ha reportado hipofisitis en pacientes que reciben KEYTRUDA. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de insuficiencia suprarrenal e hipofisitis (incluyendo hipopituitarismo) y excluir otras causas. Administrar corticoides para tratar la insuficiencia suprarrenal y hacer reemplazo hormonal según lo indicado clínicamente, suspender KEYTRUDA en caso de hipofisitis moderada (Grado 2), interrumpir



o suspender KEYTRUDA en caso de insuficiencia suprarrenal o hipofisitis severa (Grado 3) o que ponga en riesgo la vida (Grado 4).

Se ha reportado diabetes mellitus tipo 1, incluyendo cetoacidosis diabética, en pacientes que reciben KEYTRUDA. Monitorear a los pacientes para detectar hiperglucemia u otros signos y síntomas de diabetes. Administrar insulina para la diabetes tipo 1 y suspender KEYTRUDA en casos de hiperglucemia severa, hasta que se logre el control metabólico.

Se han reportado trastornos de la tiroides, incluyendo hipertiroidismo, hipotiroidismo y tiroiditis, en pacientes que reciben KEYTRUDA y pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento; por tanto, se debe monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función tiroidea (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y según lo indicado en base a la evaluación clínica) y signos y síntomas clínicos de trastornos de la tiroides. El hipotiroidismo se puede manejar con terapia de reemplazo sin interrupción del tratamiento y sin corticoides. El hipertiroidismo puede manejarse sintomáticamente. Interrumpir o suspender KEYTRUDA en caso de hipertiroidismo severo (Grado 3) o que ponga en riesgo la vida (Grado 4).

Se puede considerar la continuación de KEYTRUDA en pacientes con endocrinopatía severa (Grado 3) o que ponga en riesgo la vida (Grado 4) que mejoran a Grado 2 o menor y se controlan con reemplazo hormonal.

Reacciones cutáneas severas

En pacientes tratados con KEYTRUDA se han notificado reacciones cutáneas severas inmunomediadas. Monitorear a los pacientes por sospecha de reacciones cutáneas graves y excluir otras causas. Basándose en la severidad de la reacción adversa, suspender o discontinuar permanentemente KEYTRUDA y administrar corticosteroides.

Se han notificado casos de síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y necrólisis epidérmica tóxica (TEN), algunos con resultado fatal, en pacientes tratados con KEYTRUDA. Para signos o síntomas de SJS o TEN, interrumpir KEYTRUDA y dirigir al paciente a atención especializada para evaluación y tratamiento. Si se confirma SJS o TEN, discontinuar permanentemente KEYTRUDA.

Otras reacciones adversas mediadas inmunológicamente

Las siguientes reacciones adversas adicionales mediadas inmunológicamente, clínicamente significativas, fueron reportadas en menos del 1% de los pacientes tratados con KEYTRUDA en KEYNOTE-001, KEYNOTE-002, KEYNOTE-006 y KEYNOTE-010: uveítis, miositis, síndrome de Guillain-Barré, pancreatitis, encefalitis, sarcoidosis, síndrome miasténico/miastenia gravis (incluyendo exacerbación) y mielitis. En otros estudios clínicos con KEYTRUDA o en uso post-comercialización se reportó: miocarditis.

Casos de estas reacciones adversas inmunomediadas, algunas de las cuales fueron severas, han sido reportadas en estudios clínicos o en uso post-comercialización.

Reacciones adversas relacionadas con trasplante

El rechazo de trasplante de órganos sólidos ha sido reportado en el contexto post-comercialización en pacientes tratados con KEYTRUDA. El tratamiento con KEYTRUDA puede aumentar el riesgo de rechazo en receptores de trasplante de órganos sólidos. Considere el beneficio del tratamiento con KEYTRUDA versus el riesgo de posible rechazo de órganos en estos pacientes.

Enfermedad Aguda del injerto contra huésped (GVHD, por sus siglas en inglés), incluyendo GVHD fatal, ha sido reportado luego del tratamiento con KEYTRUDA en pacientes con una historia de trasplante de células madre hematopoyéticas alogénicas (HSCT por sus siglas en inglés). Los pacientes que han experimentado GVHD después del procedimiento del trasplante pueden estar en mayor riesgo de GVHD luego del tratamiento con KEYTRUDA.

Acta No. 24 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Considere el beneficio del tratamiento con KEYTRUDA vs el riesgo del posible GVHD en pacientes con una historia de HSCT alogénica.

Enzimas hepáticas elevadas cuando KEYTRUDA se administra en combinación con axitinib para RCC

Cuando KEYTRUDA se administra con axitinib, se han informado elevaciones superiores a las esperadas de los Grados 3 y 4 de ALT y AST en pacientes con CCR avanzado. Monitoree las enzimas hepáticas antes del inicio y periódicamente durante todo el tratamiento. Considere un monitoreo más frecuente de las enzimas hepáticas en comparación a cuando los medicamentos se usan en monoterapia. Siga las pautas de manejo médico para ambos medicamentos.

Aumento de la mortalidad en pacientes con mieloma múltiple cuando KEYTRUDA se agrega a un análogo de Talidomida y Dexametasona

En dos ensayos clínicos aleatorizados, en pacientes con mieloma múltiple, la adición de KEYTRUDA a un análogo de la Talidomida más Dexametasona, un uso para el cual no está indicado el anticuerpo bloqueador de PD-1 o PD-L1, dio como resultado un aumento de la mortalidad. No se recomienda el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple con un anticuerpo bloqueador de PD-1 o PD-L1 en combinación con un análogo de la Talidomida más Dexametasona fuera de los ensayos clínicos controlados.

Reacciones relacionadas con la infusión

Se han reportado reacciones de infusión severas, incluyendo hipersensibilidad y anafilaxia, en 6 (0.2%) de los 2799 pacientes que reciben KEYTRUDA en KEYNOTE-001, KEYNOTE-002, KEYNOTE-006 y KEYNOTE-010. En caso de reacciones severas a la infusión, suspender la infusión y discontinuar permanentemente KEYTRUDA. Los pacientes con reacción leve o moderada a la infusión pueden continuar recibiendo KEYTRUDA con supervisión cercana; se puede considerar la premedicación con antipiréticos y antihistamínicos.

Nuevas reacciones adversas:

Experiencia en los Ensayos Clínicos

La seguridad de KEYTRUDA fue evaluada en 2799 pacientes en estudios controlados y no controlados. La duración promedio del tratamiento fue de 4.2 meses (rango 1 día a 30.4 meses) incluyendo 1153 pacientes tratados durante seis meses o más y 600 pacientes tratados durante un año o más. KEYTRUDA fue discontinuado por reacciones adversas relacionadas con el tratamiento en el 5% de los pacientes. Los eventos adversos serios (EAS) relacionados con el tratamiento reportados hasta 90 días después de la última dosis se presentaron en el 10% de los pacientes que recibieron KEYTRUDA. De estos EAS relacionados con el tratamiento, los más comunes fueron neumonitis, colitis, diarrea y pirexia.

Reacciones adversas mediadas inmunológicamente:

Las reacciones adversas mediadas inmunológicamente se presentan en base a 2799 pacientes con melanoma y NSCLC. El perfil de seguridad fue generalmente similar para los pacientes con melanoma y NSCLC. La Tabla 2 presenta la incidencia de las reacciones adversas mediadas inmunológicamente de acuerdo al Grado que se produjeron en pacientes que recibieron KEYTRUDA.



Tabla 2: Reacciones Adversas Mediadas Inmunológicamente

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

* En pacientes con NSCLC no escamoso tratados con KEYTRUDA 200 mg en combinación con quimioterapia con pemetrexed y 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 insuficiencia suprarrenal fue de 5.3 meses (rango 26 días a 16.6 meses). No se alcanzó la mediana de la duración (rango 4 días a 1.9+ años). La insuficiencia suprarrenal llevó a la discontinuación de KEYTRUDA en 1 (<0.1%) paciente. La insuficiencia suprarrenal se resolvió en 5 pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición de la hipofisitis fue de 3.7 meses (rango 1 día a 11.9 meses). La mediana de la duración fue de 4.7 meses (rango 8+ días a 12.7 + meses). La hipofisitis condujo a discontinuación de KEYTRUDA en 4 pacientes (0.1%). La hipofisitis fue resuelta 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%) suspendió KEYTRUDA debido a hipotiroidismo.

Neumonitis: La mediana de tiempo hasta la aparición de neumonitis fue de 3.3 meses (rango 2 días a 19.3 meses). La mediana de la duración fue de 1.5 meses (rango 1 día a 17.2+ meses). La neumonitis condujo a la discontinuación de KEYTRUDA en 36 pacientes (1.3%). La neumonitis se resolvió en 55 pacientes.

Colitis: La mediana de tiempo hasta la aparición de colitis fue de 3.5 meses (rango 10 días a 16.2 meses). La mediana de la duración fue de 1.3 meses (rango 1 día a 8.7+ meses). La colitis condujo a discontinuación de KEYTRUDA en 15 pacientes (0.5%). La colitis se resolvió en 41 pacientes.

Hepatitis: La mediana de tiempo hasta la aparición de hepatitis fue de 1.3 meses (rango 8 días a 21.4 meses). La mediana de la duración fue de 1.8 meses (rango 8 días a 20.9+ meses). La hepatitis condujo a la discontinuación de KEYTRUDA en 6 pacientes (0.2%). La hepatitis se resolvió en 15 pacientes.

Nefritis: La mediana del tiempo hasta la aparición de la nefritis fue de 5.1 meses (rango 12 días a 12.8 meses). La mediana de duración fue de 3.3 meses (rango 12 días a 8.9+ meses). La nefritis condujo a la discontinuación de KEYTRUDA en 3 pacientes (0.1%). La nefritis se resolvió en 5 pacientes.

Otros eventos adversos

Melanoma

La tabla 3 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes con melanoma tratados con KEYTRUDA en KEYNOTE-006. Los eventos adversos más comunes (reportados en al menos el 15% de los pacientes) fueron artralgias y tos.



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

| Eventos Adversos | KEYTRUDA 10 mg/Kg cada 2 o 3 semanas n=555 | | Ipilimumab 3 mg/Kg cada 3 semanas n=256 | |
|--------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|--------------|-----------------------------------------------|--------------|
| | Todos los Grados (%) | Grado 3* (%) | Todos los Grados (%) | Grado 3* (%) |
| Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo | | | | |
| Artralgia | 18 | 0 | 10 | 1 |
| Dolor de espalda | 12 | 1 | 7 | 1 |
| Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos | | | | |
| Tos | 17 | 0 | 7 | 0 |
| Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo | | | | |
| Vitiligo | 11 | 0 | 2 | 0 |

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

La Tabla 4 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes con melanoma tratados con KEYTRUDA a una dosis de 2 mg/Kg en KEYNOTE-002. El evento adverso más común (reportado en al menos el 20% de los pacientes) fue prurito.

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

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

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

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

Melanoma Resecado

Entre los 1019 pacientes con melanoma resecado inscritos en KEYNOTE-054, las reacciones adversas fueron generalmente similares a las que ocurren 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 previamente tratados con NSCLC que recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE-010. El evento adverso más común (reportado en al menos el 15% de los pacientes) fue tos. Los eventos adversos que ocurrieron en pacientes con NSCLC no tratado previamente que



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

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

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

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

Terapia Combinada

La tabla 6 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 20% de los pacientes tratados con KEYTRUDA, pemetrexed y quimioterapia con platino en KEYNOTE-189. Los eventos adversos que ocurrieron en pacientes con NSCLC no tratados previamente que recibieron KEYTRUDA en combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel en KEYNOTE-407 fueron en general similares a los que ocurren en pacientes en KEYNOTE-189 con la excepción de alopecia (46%) y artralgia (21%).

Tabla 6: Eventos adversos que ocurrieron en $\geq 20\%$ de los pacientes que recibieron KEYTRUDA con quimioterapia con pemetrexed y platino y con una incidencia mayor que en pacientes que recibieron placebo con quimioterapia con pemetrexed y platino (diferencia entre los brazos $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grados 3-4]) (KEYNOTE-189)

| Eventos Adversos | KEYTRUDA + Pemetrexed + Quimioterapia con platino n=405 | | Placebo + Pemetrexed + Quimioterapia con platino n=202 | |
|-------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|---------------|--------------------------------------------------------------------|---------------|
| | Todos los grados* (%) | Grado 3-4 (%) | Todos los grados (%) | Grado 3-4 (%) |
| Trastornos Generales y Condiciones en el Sitio de Administración | | | | |
| Fatiga | 41 | 6 | 38 | 2.5 |
| Astenia | 20 | 6 | 24 | 3.5 |
| Desórdenes Gastrointestinales | | | | |
| Diarrea | 31 | 5 | 21 | 3.0 |
| Desórdenes de la Sangre y Sistema Linfático | | | | |
| Neutropenia | 27 | 16 | 24 | 12 |
| Desórdenes de la Piel y Tejido Subcutáneo | | | | |
| Rash | 20 | 1.7 | 11 | 1.5 |

* Clasificado por NCI CTCAE v4.03

Otros tipos de Cáncer

Monoterapia

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

Terapia de combinación

Carcinoma de células renales



Las reacciones adversas más comunes que ocurrieron en al menos el 20% de los pacientes no tratados previamente con RCC que recibieron KEYTRUDA y axitinib en KEYNOTE-426 fueron diarrea, hipertensión, fatiga, hipotiroidismo, disminución del apetito, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, náuseas, ALT aumentada, AST aumentada, disfonía, tos y estreñimiento.

En KEYNOTE-426, una incidencia mayor a la esperada de Grados 3 y 4 de ALT aumentada (20%) y AST aumentada (13%) se observó en pacientes no tratados previamente con CCR que recibieron KEYTRUDA en combinación con axitinib. El tiempo medio para el inicio de la ALT aumentada fue de 2,3 meses (rango: 7 días a 19,8 meses). En pacientes con ALT ≥ 3 veces LSN (Grados 2-4, n = 116), 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%) volvieron a someterse a tratamiento con KEYTRUDA (3%) o axitinib (31%) en monoterapia o con ambos (50%). De estos pacientes, el 55% no tuvo recurrencia de ALT > 3 veces el LSN, y de los pacientes con recurrencia de ALT > 3 veces el LSN, todos se recuperaron. No hubo eventos adversos hepáticos de Grado 5.

Experiencia post- comercialización

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

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: artritis.
Desórdenes oculares: Síndrome Vogt-Kayanagi-Harada.
Trastornos del sistema inmunitario: linfocitosis hemofagocítica

Nuevas interacciones:

No se ha realizado ningún estudio farmacocinético formal sobre la interacción farmacológica con KEYTRUDA. Dado que pembrolizumab se elimina de la circulación a través de catabolismo, se espera que no haya interacciones metabólicas entre medicamentos.

Se debe evitar el uso de corticoides sistémicos o inmunosupresores antes de iniciar el tratamiento con KEYTRUDA debido a su posible interferencia con la actividad farmacodinámica y la eficacia de KEYTRUDA. Sin embargo, los corticoides sistémicos y otros inmunosupresores pueden utilizarse después de iniciar KEYTRUDA para el tratamiento de reacciones adversas mediadas inmunológicamente. Los corticosteroides también pueden ser usados como pre-medicación, cuando KEYTRUDA se utiliza en combinación con quimioterapia, como profilaxis antiemética y/o para mitigar las reacciones adversas relacionadas con la quimioterapia.

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:

Allegar datos finales del desenlace supervivencia libre de recaída (DMSF) que, informa, se encontrarían disponibles a la fecha y datos más maduros de los desenlaces sobrevida global y sobrevida libre de progresión; y así mismo, un análisis detallado de efecto en calidad de vida, dado que, en un resumen presentado en un congreso se informa un ligero deterioro en las evaluaciones de calidad de vida.

3.4.2.2. DUPIXENT 300 mg

Expediente : 20152069
Radicado : 20191255055 / 20201166547
Fecha : 16/09/2020
Interesado : Sanofi-Aventis de Colombia S.A

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Composición:

Cada jeringa pre-llenada por 2 mL contiene 300 mg de Dupilumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

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

Contraindicaciones: (Del Registro)

Dupixent® está contraindicado en pacientes que tienen hipersensibilidad a dupilumab conocida o a alguno de sus excipientes.

Precauciones y advertencias:

Reacciones de hipersensibilidad

Si ocurre una reacción de hipersensibilidad sistémica, se debe suspender inmediatamente la administración de dupixent y se debe iniciar la terapia adecuada. Se ha informado un caso de reacción similar a la enfermedad del suero y un caso de reacción de enfermedad del suero, ambas consideradas graves, en estudios clínicos luego de la administración de Dupixent.

Se informó un caso de anafilaxia en el programa de desarrollo de asma después de la administración de Dupixent®.

Conjuntivitis

La conjuntivitis ocurrió con mayor frecuencia en pacientes con dermatitis atópica que recibieron Dupixent®. La mayoría de los pacientes con conjuntivitis se recuperaron o estuvieron en recuperación durante el período de tratamiento. En los pacientes con asma, la frecuencia de conjuntivitis fue baja y similar entre Dupixent® y el placebo. Los pacientes deben informar una nueva aparición o empeoramiento de los síntomas oculares a su proveedor de atención médica.

Condiciones eosinofílicas

Los pacientes que reciben tratamiento para asma pueden presentar eosinofilia sistémica grave que a veces presenta características clínicas de neumonía eosinofílica o vasculitis consistente con granulomatosis eosinofílica con poliangeítis, condiciones que a menudo se tratan con terapia sistémica con corticosteroides. Estos eventos generalmente, pero no siempre, pueden estar asociados con la reducción de la terapia con corticosteroides orales.

Los médicos deben estar atentos al rash vasculítico, empeoramiento de los síntomas pulmonares, complicaciones cardíacas y / o presentación de neuropatía en sus pacientes con eosinofilia. Se han notificado dos casos de neumonía eosinofílica y dos casos de vasculitis compatibles con granulomatosis eosinofílica con poliangeítis con Dupixent® en pacientes adultos que participaron en el programa de desarrollo de asma. No se ha establecido una asociación causal entre Dupixent® y estas condiciones.

Síntomas agudos de asma o enfermedad deteriorante

Dupixent® no debe usarse para tratar los síntomas agudos de asma o las exacerbaciones agudas. No use Dupixent® para tratar el broncoespasmo agudo o el estado asmático.

Reducción de la dosis de corticosteroides:

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Infeción por helmintos

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

Afecciones atópicas concomitantes

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia en afecciones alérgicas o atópicas, salvo la dermatitis atópica. Se debe aconsejar a los pacientes con afecciones atópicas comórbidas (como asma) que no ajusten su tratamiento sin consultar con sus médicos. Cuando se suspenda dupixent, considere los efectos potenciales en otras condiciones atópicas.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020010252 emitido mediante Acta No. 05 de 2020 segunda parte numeral 3.4.2.5, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto Versión CCDS V9.0 LRC 2.05.2019_Revisión Local: Septiembre 2020 allegada mediante radicado No. 20191255055
- Información para Prescribir Versión CCDS V9.0 LRC 2.05.2019_Revisión Local: Septiembre 2020 allegada mediante radicado No. 20191255055

Nuevas indicaciones:

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

Dermatitis atópica

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

Asma

Dupixent está indicado en adultos y adolescentes a partir de 12 años como tratamiento de mantenimiento adicional para el asma grave con inflamación de tipo 2 caracterizada por eosinófilos elevados en sangre y/o FeNO elevado, que no están adecuadamente controlados con corticosteroides inhalados (CEI) en dosis altas en combinación con otro medicamento para el tratamiento de mantenimiento.

Rinosinusitis crónica con poliposis nasal

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

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Nueva dosificación:

Posología y administración
General

Vía de administración
Dupixent® se administra mediante inyección subcutánea

Dermatitis atópica

Adultos

La dosis recomendada de Dupixent® para pacientes adultos es una dosis inicial de 600 mg (dos inyecciones de 300 mg), seguida por 300 mg administrados cada dos semanas.

Según la respuesta terapéutica individual, la dosis puede aumentar a 300 mg por semana.

Adolescentes

La dosis recomendada de Dupixent® en pacientes adolescentes de 12 a 17 años de edad se especifica en la tabla 1:

Tabla 1: Dosis de Dupixent® para administración subcutánea en pacientes adolescentes de 12 a 17 años de edad con dermatitis atópica

| Peso corporal del paciente | Dosis inicial | Dosis subsiguientes (cada 2 semanas) |
|----------------------------|----------------------------------|--------------------------------------|
| Menos de 60 Kg | 400 mg (2 inyecciones de 200 mg) | 200 mg |
| 60 kg o más | 600 mg (2 inyecciones de 300 mg) | 300 mg |

Dupixent® puede ser utilizado con o sin tratamiento tópico

Asma

La dosis recomendada de Dupixent® para adultos y adolescentes (de 12 años de edad y mayores) es:

Una dosis inicial de 400 mg (dos inyecciones de 200 mg) seguidos de 200 mg administrado cada dos semanas.

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

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

Rinosinusitis crónica con poliposis nasal

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

Dosis omitida:

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

Poblaciones Especiales

Pacientes pediátricos

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Dermatitis atópica

No se han establecido la seguridad ni la eficacia en pacientes pediátricos menores de 12 años con dermatitis atópica.

Asma

Todavía no se ha establecido la seguridad y la eficacia en pacientes pediátricos menores de 12 años con asma.

Rinosinusitis crónica con poliposis nasal

La RSCcPN por lo general no se produce en niños. La seguridad y la eficacia en pacientes pediátricos con RSCcPN menores de 18 años de edad no se han establecido.

Pacientes adultos mayores

No se recomienda ajustar la dosis para pacientes adultos mayores.

Insuficiencia hepática

No hay datos disponibles sobre pacientes con insuficiencia hepática.

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis para pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada. No hay datos disponibles sobre pacientes con insuficiencia renal grave.

Peso

No se recomienda ajustar la dosis según el peso corporal en pacientes de 12 años y mayores con asma ni en adultos con dermatitis atópica o RSCcPN.

En pacientes entre los 12 y 17 años con dermatitis atópica, la dosis recomendada es de 200 mg cada dos semanas (si el peso es menor a 60 kg) o de 300 mg (si el peso es mayor o igual a 60 kg.)

Administración

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

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

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

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

Se recomienda cambiar el lugar de inyección en cada aplicación.

Dupixent® no debe inyectarse sobre la piel sensible, dañada, o si tiene moretones o cicatrices.

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Nuevas precauciones o advertencias:

Advertencias y precauciones:

Reacciones de hipersensibilidad

Si ocurre una reacción de hipersensibilidad sistémica, se debe suspender inmediatamente la administración de Dupixent® y se debe iniciar la terapia adecuada. Se ha informado un caso de reacción similar a la enfermedad del suero y un caso de reacción de enfermedad del suero, ambas consideradas graves, en el programa de desarrollo de dermatitis atópica, luego de la administración de Dupixent®. Se informó un caso de anafilaxia en el programa de desarrollo de asma después de la administración de Dupixent®.

Conjuntivitis

La conjuntivitis se produjo con más frecuencia en pacientes con dermatitis atópica que recibieron Dupixent®. La mayoría de los pacientes con conjuntivitis se recuperaron o se estaban recuperando durante el período de tratamiento. En los pacientes con asma, la frecuencia de conjuntivitis fue baja y similar entre Dupixent® y el placebo. En pacientes con RSCcPN la frecuencia de conjuntivitis fue baja, aunque la frecuencia en el grupo Dupixent® fue mayor que en el grupo placebo. Los pacientes deben informar una nueva aparición o empeoramiento de los síntomas oculares a su proveedor de atención médica.

Condiciones Eosinofílicas

Los pacientes que reciben tratamiento para asma pueden presentar eosinofilia sistémica grave que a veces presenta características clínicas de neumonía eosinofílica o vasculitis consistente con granulomatosis eosinofílica con poliangeítis, condiciones que a menudo se tratan con terapia sistémica con corticosteroides. Estos eventos generalmente, pero no siempre, pueden estar asociados con la reducción de la terapia con corticosteroides orales. Los médicos deben estar atentos al rash vasculítico, empeoramiento de los síntomas pulmonares, complicaciones cardíacas y / o presentación de neuropatía en sus pacientes con eosinofilia. Se han notificado casos de neumonía eosinofílica en pacientes adultos que participaron en el programa de desarrollo de asma y casos de vasculitis compatibles con granulomatosis eosinofílica con poliangeítis (EGPA) con Dupixent® en pacientes adultos que participaron en el programa de desarrollo de asma, así como en pacientes adultos con asma comórbida en el programa de desarrollo de RSCcPN. No se ha establecido una asociación causal entre Dupixent® y estas condiciones.

Síntomas agudos de asma o enfermedad deteriorante

Dupixent® no debe usarse para tratar los síntomas agudos de asma o las exacerbaciones agudas. No use Dupixent® para tratar el broncoespasmo agudo o el estado asmático.

Reducción de la dosis de corticosteroides:

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

Infección por helmintos

Se excluyó la participación de pacientes con infecciones por helmintos conocidas en estudios clínicos. Se desconoce si Dupixent® influirá en la respuesta inmunitaria contra las infecciones por helmintos. Proporcione tratamiento a los pacientes con infecciones por helmintos preexistentes antes de iniciar la administración de Dupixent®. Si los pacientes se

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



infectan mientras reciben tratamiento con Dupixent® y no responden al tratamiento antihelmíntico, suspenda el tratamiento con Dupixent® hasta que se resuelva la infección.

Afecciones atópicas concomitantes

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

Nuevas reacciones adversas:

Dermatitis Atópica

Adultos

En la muestra agrupada de exposición general, se trataron con Dupixent® 2526 pacientes con dermatitis atópica en total en estudios clínicos controlados y sin controlar. De estos, 739 pacientes fueron expuestos durante 1 año por lo menos.

Se evaluó la seguridad de la monoterapia con Dupixent® durante la semana 16 según datos de tres estudios multicéntricos, aleatorizados, a doble ciego, controlados con placebo (SOLO 1, SOLO 2 y un estudio de fase 2 para determinar el rango de la dosis), que incluían 1564 pacientes adultos con dermatitis atópica (AD) de moderada a grave. La población del estudio tenía una media de edad de 38,2 años, el 41,1 % era de sexo femenino, el 67,9 % era de raza blanca, el 21,9 % era de raza asiática, el 7,1 % era de raza negra, y se informaron afecciones atópicas comórbidas, como asma (39,6 %), rinitis alérgica (49,0 %), alergia a alimentos (37,3 %) y conjuntivitis alérgica (23,1 %).

Se evaluó la seguridad de Dupixent® con corticosteroides tópicos (topical corticosteroids, TCS) concomitantes según datos de un estudio multicéntrico, aleatorizado, a doble ciego, controlado con placebo (CHRONOS). Se trató a un total de 740 pacientes durante un máximo de 52 semanas. La población del estudio tenía una media de edad de 37,1 años, el 39,7 % era de sexo femenino, el 66,2 % era de raza blanca, el 27,2 % era de raza asiática, el 4,6 % era de raza negra, y se informaron afecciones atópicas comórbidas como asma (39,3 %), rinitis alérgica (42,8 %), alergia a alimentos (33,4 %) y conjuntivitis alérgica (23,2 %).

En los estudios con monoterapia, la proporción de pacientes que suspendieron el tratamiento debido a eventos adversos fue del 1,9 % del grupo de 300 mg de Dupixent® Q2W (cada 2 semanas), del 1,5 % del grupo de 300 mg de Dupixent® QW (una vez por semana) y 1,9 % del grupo de placebo. Un paciente que recibía Dupixent® suspendió el tratamiento debido a una reacción adversa: conjuntivitis alérgica.

En el estudio con TCS concomitante, la proporción de pacientes que suspendieron el tratamiento debido a eventos adversos fue del 1,8 % del grupo de 300 mg de Dupixent® Q2W + TCS, del 2,9 % del grupo de 300 mg de Dupixent® QW + TCS y del 7,6 % del grupo de placebo + TCS. Tres pacientes que recibían Dupixent® suspendieron el tratamiento debido a una reacción adversa: una reacción en el lugar de la inyección (2 pacientes) y prurito ocular (1 paciente).

La Tabla 2 resume las reacciones adversas que ocurrieron en ≥ 1 % de los pacientes tratados con Dupixent® durante las primeras 16 semanas del tratamiento en estudios controlados con placebo.

Tabla 2: Reacciones adversas con Dupixent® que ocurrieron en ≥ 1 % de los pacientes con dermatitis atópica tratados hasta la semana 16 en estudios controlados con placebo



| Reacción adversa | Dupixent® Monoterapia ^a | | | Dupixent® + TCS ^b | | |
|----------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------|------------------------------|------------------------------------------|-----------------------------------------|
| | Placebo N = 517 n (%) | Dupixent® 300 mg Q2W N = 529 n (%) | Dupixent® 300 mg QW N = 518 n (%) | Placebo + TCS N = 315 n (%) | Dupixent® 300 mg Q2W + TCS N = 110 n (%) | Dupixent® 300 mg QW + TCS N = 315 n (%) |
| Reacciones en el lugar de la inyección | 28 (5,4 %) | 51 (9,6 %) | 72 (13,9 %) | 18 (5,7 %) | 11 (10,0 %) | 50 (15,9 %) |
| Conjuntivitis alérgica | 5 (1,0 %) | 16 (3,0 %) | 12 (2,3 %) | 10 (3,2 %) | 7 (6,4 %) | 22 (7,0 %) |
| Blefaritis | 1 (0,2 %) | 2 (0,4 %) | 6 (1,2 %) | 2 (0,6 %) | 5 (4,5 %) | 8 (2,5 %) |
| Conjuntivitis | 3 (0,6 %) | 21 (4,0 %) | 20 (3,9 %) | 1 (0,3 %) | 0 | 1 (0,3 %) |
| Herpes bucal | 8 (1,5 %) | 20 (3,8 %) | 13 (2,5 %) | 5 (1,6 %) | 3 (2,7 %) | 8 (2,5 %) |
| Prurito ocular | 1 (0,2 %) | 3 (0,6 %) | 2 (0,4 %) | 2 (0,6 %) | 2 (1,8 %) | 9 (2,9 %) |
| Conjuntivitis bacteriana | 2 (0,4 %) | 7 (1,3 %) | 8 (1,5 %) | 2 (0,6 %) | 1 (0,9 %) | 6 (1,9 %) |
| Ojo seco | 0 | 1 (0,2 %) | 6 (1,2 %) | 1 (0,3 %) | 2 (1,8 %) | 3 (1,0 %) |
| Herpes simple ^c | 4 (0,8 %) | 9 (1,7 %) | 4 (0,8 %) | 1 (0,3 %) | 1 (0,9 %) | 4 (1,3 %) |
| Eosinofilia | 2 (0,4 %) | 9 (1,7 %) | 1 (0,2 %) | 0 | 1 (0,9 %) | 1 (0,3 %) |

^a Datos de seguridad de un estudio de fase 2 para determinar el rango de la dosis, y de los estudios SOLO 1 y SOLO 2.

^b Datos de seguridad del estudio CHRONOS. Los pacientes recibían terapia de base con TCS.

^c En estudios clínicos, los casos de herpes simple eran mucocutáneos, por lo general de gravedad entre leve y moderada, y no incluyeron eccema herpético. Se informaron casos de eccema herpético por separado, y la incidencia fue más baja en pacientes tratados con Dupixent® en comparación con placebo.

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

Las reacciones adversas se describen por el sistema de clase de órgano y frecuencia usando la siguiente convención: Muy frecuente $\geq 10\%$; frecuente ≥ 1 y $\leq 10\%$; poco frecuente $\geq 0,1$ y < 1 %, rara $\geq 0,01$ y $< 0,1$ %; muy rara $< 0,01$ %; se desconoce *(no puede estimarse según los datos disponibles).

Tabla 3: Lista de reacciones adversas en estudios clínicos de dermatitis atópica^a

| Sistema de clase de órgano | Frecuencia | Reacción adversa |
|------------------------------------------------------------------|---------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Infecciones e infestaciones | Frecuente | Conjuntivitis (4%) Herpes oral (3,8%) Conjuntivitis bacteriana (1,9%) Herpes simple ^b (1,7%) |
| Trastornos sanguíneos y del sistema linfático. | Frecuente | Eosinofilia (1,7%) |
| Trastornos oculares | Frecuente | Conjuntivitis alérgica (7,0%) Prurito ocular (2,9%) Blefaritis (4,5%) Ojo seco (1,8%) |
| Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración | Muy frecuente | Reacción en el sitio de inyección (15,9%) |

Acta No. 24 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



^a Datos combinados de los estudios clínicos de monoterapia controlada con placebo (SOLO 1, SOLO 2 y fase 2, datos del estudio de rango de dosis) y estudio de terapia concomitante con TCS controlada con placebo (CHRONOS) en Dermatitis Atópica, pacientes expuestos a 300 mg cada dos semanas o 300 mg una vez a la semana, con o sin corticosteroides tópicos, hasta por 16 semanas.

^b En los estudios clínicos, los casos de herpes simple fueron mucocutáneos, generalmente de gravedad leve a moderada, y no incluye eczema herpético. Los casos de eccema herpético fueron reportados por separado y la incidencia fue numéricamente más baja en los pacientes tratados con Dupixent® en comparación con el placebo.

Adolescentes

La seguridad de Dupixent® se evaluó en un estudio de 250 pacientes de 12 a 17 años de edad con dermatitis atópica de moderada a severa (AD-1526). El perfil de seguridad de Dupixent® en estos pacientes en seguimiento hasta la semana 16 fue similar al perfil de seguridad de los estudios realizados en adultos con dermatitis atópica.

La seguridad a largo plazo de Dupixent® fue evaluada en un estudio de extensión abierto en pacientes entre 12 y 17 años de edad con dermatitis atópica de moderada a severa (AD-1434.) El perfil de seguridad de Dupixent® en pacientes en seguimiento hasta la semana 52 fue similar al perfil de seguridad observado en la semana 16 en el estudio AD-1526. El perfil de seguridad a largo plazo de Dupixent® observado en adolescentes fue consistente con el observado en adultos con dermatitis atópica.

Asma

Se evaluó un total de 2888 pacientes adolescentes y adultos con asma de moderada a grave en 3 estudios aleatorizados, controlados con placebo, multicéntricos de 24 a 52 semanas de duración (DRI12544, QUEST y VENTURE). De estos, 2678 tenían antecedentes de 1 o más exacerbaciones graves el año previo a la inscripción, a pesar del uso habitual de corticosteroides inhalados de medio a alto más un controlador adicional de (DRI12544 y QUEST). Se inscribió un total de 210 pacientes con asma dependiente de corticosteroides orales que recibían una dosis alta de corticosteroides inhalados más hasta dos controladores adicionales (VENTURE). La población de seguridad (DRI12544 y QUEST) tenía una media de edad de 48,1 años, el 63,4 % era de sexo femenino, el 81,9 % era de raza blanca, el 12,5 % eran asiáticos, el 4,4 % era de raza negra, el 76,9 % informó infecciones atópicas comórbidas tales como, rinitis alérgica (67,5 %), conjuntivitis alérgica (14,5 %), rinosinusitis crónica (17,3 %), poliposis nasal (12,3 %), dermatitis atópica (9,7 %) y alergia a los alimentos (8,5 %).

Dupixent® 200 mg o de 300 mg se administró por vía subcutánea cada dos semanas, tras una dosis inicial de 400 mg o 600 mg, respectivamente.

En los estudios DRI12544 y QUEST, la proporción de pacientes que suspendieron el tratamiento debido a eventos adversos fue del 3,2 % del grupo de 200 mg de Dupixent® Q2W, del 6,1 % del grupo de 300 mg de Dupixent® Q2W y del 4,3 % del grupo de placebo.

La tabla 4 resume las reacciones adversas que se produjeron con una frecuencia de al menos el 3 % de los pacientes tratados con Dupixent® y a mayor velocidad que en sus respectivos grupos de comparador en los estudios DRI12544 y QUEST.

La frecuencia de las reacciones adversas se describe en la siguiente convención: Muy frecuente ≥ 10 %; frecuente ≥ 1 y ≤ 10 %; poco frecuente $\geq 0,1$ y < 1 %, rara $\geq 0,01$ y $< 0,1$ %; muy rara $< 0,01$ %; se desconoce *(no puede estimarse según los datos disponibles).

Tabla 4. Reacciones adversas que se produjeron en ≥ 3 % de los grupos de Dupixent® en DRI12544 y QUEST



| Reacción adversa | DRI12544 y QUEST | | |
|-------------------------------------|------------------------------------------|------------------------------------------|---------------------------|
| | Dupixent 200 mg Q2W N=779 n (%) | Dupixent 300 mg Q2W N=788 n (%) | Placebo N=792 n (%) |
| Eritema en el lugar de la inyección | 97 (12,5 %) | 132 (16,8 %) | 47 (5,9 %) |
| Edema en el lugar de la inyección | 27 (3,5 %) | 48 (6,1 %) | 8 (1,0 %) |
| Prurito en el lugar de la inyección | 31 (4,0 %) | 43 (5,5 %) | 9 (1,1%) |

Tabla 5. Lista de reacciones adversas en estudios clínicos de asma

| Sistema de clase de órgano | Frecuencia | Reacción adversa |
|-----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración | Muy frecuente Frecuente Frecuente | Eritema en el sitio de inyección (14,6%) Edema en el sitio de inyección (4,8%) Prurito en el sitio de inyección (4,7%) |

Rinosinusitis crónica con poliposis nasal

Se evaluó a un total de 722 pacientes adultos con rinosinusitis crónica con poliposis nasal (RSCcPN) en 2 ensayos aleatorizados, controlados con placebo, multicéntricos de 24 a 52 semanas de duración (SINUS-24 y SINUS-52).

El grupo de seguridad consistió en datos de las primeras 24 semanas de tratamiento.

En el grupo de seguridad, la proporción de sujetos que interrumpieron el tratamiento debido a eventos adversos fue de 2,0 % del grupo de Dupixent® 300 mg C2S y 4,6 % del grupo de placebo.

En la Tabla 6 se resumen las reacciones adversas que se produjeron con una tasa de al menos el 1 % de los pacientes tratados con Dupixent® y con una tasa mayor que en sus respectivos grupos de comparador en SINUS-24 y SINUS-52.

Tabla 6: Reacciones adversas que se produjeron en ≥ 1 % del grupo de Dupixent® en SINUS-24 y SINUS-52 y mayor que el placebo (grupo de seguridad de 24 semanas)

| Reacción adversa | SINUS-24 y SINUS-52 | |
|-----------------------------------------------------|---------------------------------------------|-----------------------------|
| | Dupixent® 300 mg Q2W N = 440 n (%) | Placebo N = 282 n (%) |
| Reacciones en el lugar de la inyección ^a | 20 (4,5 %) | 6 (2,1 %) |
| Conjuntivitis | 6 (1,4 %) | 0 (0 %) |

^a Entre las reacciones en el lugar de la inyección se incluyen reacciones en el lugar de la inyección e hinchazón

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

Tabla 7. Lista de reacciones adversas en estudios clínicos de la RSCcPN

| Clasificación por órganos y sistemas | Frecuencia | Reacción adversa |
|-----------------------------------------------------------------|------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| Infecciones e infestaciones | Frecuente | Conjuntivitis (1,4 %) |
| Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración | Frecuente | Reacción en el lugar de inyección (3,4 %) Hinchazón en el lugar de inyección (1,4 %) |



Descripción de las reacciones adversas seleccionadas:

Hipersensibilidad

Se informó un caso de reacción de la enfermedad del suero y un caso de reacción similar de la enfermedad del suero, ambos considerados graves, en el programa de desarrollo de la dermatitis atópica después de la administración de Dupixent®. Se informó un caso de anafilaxia después de la administración de Dupixent en el programa de desarrollo del asma.

Eosinófilos

Los pacientes tratados con Dupixent® presentaron un mayor aumento inicial medio con respecto al basal en el recuento de eosinófilos en comparación con los pacientes tratados con placebo. Los recuentos de eosinófilos disminuyeron a los niveles casi basales durante el tratamiento del estudio.

La incidencia de eosinofilia emergente al tratamiento (≥ 500 células/mcL) fue similar en los grupos de Dupixent® y de placebo. Se informó eosinofilia emergentes al tratamiento (≥ 5.000 células/mcL) en < 2 % de los pacientes tratados con Dupixent® y $< 0,5$ % en pacientes tratados con placebo.

Infecciones

En dermatitis atópica, asma y RSCcPN, la tasa de infecciones graves fue similar entre los pacientes tratados con Dupixent® y los tratados con placebo.

No se observó un aumento en la incidencia general de infecciones o infecciones graves con Dupixent® en comparación con placebo en estudios clínicos de dermatitis atópica. Se informaron infecciones graves en el 0,5 % de los pacientes tratados con Dupixent® y en el 1,0 % de los pacientes tratados con placebo, en estudios clínicos con monoterapia de 16 semanas. Se informaron infecciones graves en el 0,2 % de los pacientes tratados con Dupixent® y en el 0,6 % de los pacientes tratados con placebo, en el estudio CHRONOS de 52 semanas.

No se observó ningún aumento en la incidencia global de infecciones con Dupixent® en comparación con el placebo en el grupo de seguridad para estudios clínicos de asma. En el grupo de seguridad de 24 semanas, se notificaron infecciones graves en el 1,0% de los pacientes tratados con Dupixent® y en el 1,1% de los pacientes tratados con placebo. En el estudio QUEST de 52 semanas, se notificaron infecciones graves en el 1,3% de los pacientes tratados con Dupixent® y en el 1,4% de los pacientes tratados con placebo.

No se observó un aumento en la incidencia general de infecciones con Dupixent® en comparación con placebo en el grupo de seguridad de los estudios clínicos de RSCcPN. En el grupo de seguridad de 24 semanas, se informaron infecciones graves en 0,7 % de los pacientes tratados con Dupixent® y en el 1,1 % de los pacientes tratados con placebo. En el estudio SINUS-52 de 52 semanas, se informaron infecciones graves en el 1,3 % de los pacientes tratados con Dupixent® y 1,3 % de los pacientes tratados con placebo.

Inmunogenicidad

Como con todas las proteínas terapéuticas, existe el potencial de inmunogenicidad con dupilumab.

Aproximadamente 5 % de los pacientes con dermatitis atópica, asma o RSCcPN que recibieron Dupixent® 300 mg cada dos semanas durante 52 semanas desarrolló anticuerpos contra el fármaco (anti-drug antibody, ADA) a dupilumab; aproximadamente 2 % mostró respuestas de ADA persistentes y de aproximadamente el 2 % tuvieron anticuerpos neutralizantes.

Aproximadamente el 9 % de los pacientes con asma que recibieron Dupixent® 200 mg cada dos semanas durante 52 semanas presentaron anticuerpos contra dupilumab;

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



aproximadamente el 4 % mostró respuestas de ADA persistentes y aproximadamente el 4 % tuvo anticuerpos neutralizantes.

Aproximadamente el 4 % de los pacientes con dermatitis atópica, asma o RSCcPN en los grupos de placebo en los estudios de 52 semanas fueron positivos para anticuerpos contra Dupixent®; aproximadamente el 2 % mostró respuestas de ADA persistentes y aproximadamente el 1 % tuvo anticuerpos neutralizantes.

En general, las respuestas de ADA no estuvieron asociadas con impacto en la exposición, la seguridad, o la eficacia de Dupixent®. Menos del 0,6 % de los pacientes que recibieron Dupixent® 300 mg dos veces por semana y menos del 1% de los pacientes que recibieron Dupixent® 200 mg dos veces por semana, presentó respuestas de ADA de títulos más altos, asociadas con disminución de la exposición y la eficacia. Además, hubo un paciente con enfermedad del suero y uno con reacción similar a la enfermedad del suero (< 0,1 %) asociado con altos niveles de ADA.

La incidencia observada de respuestas de ADA y actividad neutralizante persistentes, en el ensayo, depende en mayor medida de la sensibilidad y especificidad del ensayo usado. Además, la incidencia observada de la positividad de anticuerpos en un ensayo puede ser influenciada por varios factores, entre ellos, la metodología del ensayo, el manejo de la muestra, el tiempo de recolección de la muestra, los medicamentos concomitantes y el estado de la enfermedad subyacente del paciente en particular. Por estos motivos, la comparación de la incidencia de los anticuerpos contra Dupixent® y la incidencia de los anticuerpos contra otros productos puede ser engañosa.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado en respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB segunda parte numeral 3.4.2.5, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora no encuentra mérito para modificar las indicaciones aprobadas para el producto de la referencia. La Sala no recomienda la ampliación del grupo etario en la indicación asma, dado el insuficiente tamaño de muestra aportado en el estudio QUEST en la población 12-17 años. Por consiguiente, la información farmacológica para el producto de la referencia se aprueba únicamente así:

Nuevas indicaciones:

Dupilumab está indicado para las siguientes enfermedades inflamatorias tipo 2:

Dermatitis atópica:

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

Dupilumab puede ser utilizado solo o en combinación con la terapia tópica.

Asma:

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

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Rinosinusitis crónica con poliposis nasal (RSCcPN):

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

Nueva dosificación:

Posología y administración:

General:

Vía de administración: Dupixent® se administra mediante inyección subcutánea.

Dermatitis atópica:

Adultos:

La dosis recomendada de Dupixent® para pacientes adultos es una dosis inicial de 600 mg (dos inyecciones de 300 mg), seguida por 300 mg administrados cada dos semanas.

Según la respuesta terapéutica individual, la dosis puede aumentar a 300 mg por semana.

Adolescentes:

La dosis recomendada de Dupixent® en pacientes adolescentes de 12 a 17 años de edad se especifica en la tabla 1:

Tabla 1: Dosis de Dupixent® para administración subcutánea en pacientes adolescentes de 12 a 17 años de edad con dermatitis atópica

| Peso corporal del paciente | Dosis inicial | Dosis subsiguientes (cada 2 semanas) |
|----------------------------|----------------------------------|--------------------------------------|
| Menos de 60 Kg | 400 mg (2 inyecciones de 200 mg) | 200 mg |
| 60 kg o más | 600 mg (2 inyecciones de 300 mg) | 300 mg |

Dupilumab® puede ser utilizado con o sin tratamiento tópico.

Asma:

La dosis recomendada de Dupixent® para adultos es:

Una dosis inicial de 400 mg (dos inyecciones de 200 mg) seguidos de 200 mg administrado cada dos semanas.

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

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

Rinosinusitis crónica con poliposis nasal:



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

Dosis omitida:

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

Poblaciones Especiales:

Pacientes pediátricos:

Dermatitis atópica:

No se han establecido la seguridad ni la eficacia en pacientes pediátricos menores de 12 años con dermatitis atópica.

Rinosinusitis crónica con poliposis nasal:

La RSCcPN por lo general no se produce en niños. La seguridad y la eficacia en pacientes pediátricos con RSCcPN menores de 18 años de edad no se han establecido.

Pacientes adultos mayores: No se recomienda ajustar la dosis para pacientes adultos mayores.

Insuficiencia hepática: No hay datos disponibles sobre pacientes con insuficiencia hepática.

Insuficiencia renal: No es necesario ajustar la dosis para pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada. No hay datos disponibles sobre pacientes con insuficiencia renal grave.

Peso: No se recomienda ajustar la dosis según el peso corporal en pacientes con asma ni en adultos con dermatitis atópica o RSCcPN.

En pacientes entre los 12 y 17 años con dermatitis atópica, la dosis recomendada es de 200 mg cada dos semanas (si el peso es menor a 60 kg) o de 300 mg (si el peso es mayor o igual a 60 kg.)

Administración:

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

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

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

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

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se recomienda cambiar el lugar de inyección en cada aplicación.

Dupixent® no debe inyectarse sobre la piel sensible, dañada, o si tiene moretones o cicatrices.

Nuevas precauciones o advertencias:

Advertencias y precauciones:

Reacciones de hipersensibilidad:

Si ocurre una reacción de hipersensibilidad sistémica, se debe suspender inmediatamente la administración de Dupixent® y se debe iniciar la terapia adecuada. Se ha informado un caso de reacción similar a la enfermedad del suero y un caso de reacción de enfermedad del suero, ambas consideradas graves, en el programa de desarrollo de dermatitis atópica, luego de la administración de Dupixent®. Se informó un caso de anafilaxia en el programa de desarrollo de asma después de la administración de Dupixent®.

Conjuntivitis:

La conjuntivitis se produjo con más frecuencia en pacientes con dermatitis atópica que recibieron Dupixent®. La mayoría de los pacientes con conjuntivitis se recuperaron o se estaban recuperando durante el período de tratamiento. En los pacientes con asma, la frecuencia de conjuntivitis fue baja y similar entre Dupixent® y el placebo. En pacientes con RSCcPN la frecuencia de conjuntivitis fue baja, aunque la frecuencia en el grupo Dupixent® fue mayor que en el grupo placebo. Los pacientes deben informar una nueva aparición o empeoramiento de los síntomas oculares a su proveedor de atención médica.

Condiciones Eosinofílicas:

Los pacientes que reciben tratamiento para asma pueden presentar eosinofilia sistémica grave que a veces presenta características clínicas de neumonía eosinofílica o vasculitis consistente con granulomatosis eosinofílica con poliangeítis, condiciones que a menudo se tratan con terapia sistémica con corticosteroides. Estos eventos generalmente, pero no siempre, pueden estar asociados con la reducción de la terapia con corticosteroides orales. Los médicos deben estar atentos al rash vasculítico, empeoramiento de los síntomas pulmonares, complicaciones cardíacas y / o presentación de neuropatía en sus pacientes con eosinofilia. Se han notificado casos de neumonía eosinofílica en pacientes adultos que participaron en el programa de desarrollo de asma y casos de vasculitis compatibles con granulomatosis eosinofílica con poliangeítis (EGPA) con Dupixent® en pacientes adultos que participaron en el programa de desarrollo de asma, así como en pacientes adultos con asma comórbida en el programa de desarrollo de RSCcPN. No se ha establecido una asociación causal entre Dupixent® y estas condiciones.

Síntomas agudos de asma o enfermedad deteriorante:

Dupixent® no debe usarse para tratar los síntomas agudos de asma o las exacerbaciones agudas. No use Dupixent® para tratar el broncoespasmo agudo o el estado asmático.

Reducción de la dosis de corticosteroides:

No interrumpa bruscamente los corticosteroides sistémicos, tópicos o inhalados al inicio de la terapia con Dupixent®. Las reducciones en la dosis de corticosteroides, si corresponde, deben ser graduales y realizarse bajo la supervisión directa de un médico. La reducción en la dosis de corticosteroides puede estar asociada con

Acta No. 24 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



síntomas de abstinencia sistémica y / o desenmascarar afecciones previamente suprimidas por la terapia sistémica con corticosteroides.

Infeción por helmintos:

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

Afecciones atópicas concomitantes:

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

Nuevas reacciones adversas:

Dermatitis Atópica:

Adultos:

En la muestra agrupada de exposición general, se trataron con Dupixent® 2526 pacientes con dermatitis atópica en total en estudios clínicos controlados y sin controlar. De estos, 739 pacientes fueron expuestos durante 1 año por lo menos.

Se evaluó la seguridad de la monoterapia con Dupixent® durante la semana 16 según datos de tres estudios multicéntricos, aleatorizados, a doble ciego, controlados con placebo (SOLO 1, SOLO 2 y un estudio de fase 2 para determinar el rango de la dosis), que incluían 1564 pacientes adultos con dermatitis atópica (AD) de moderada a grave. La población del estudio tenía una media de edad de 38,2 años, el 41,1 % era de sexo femenino, el 67,9 % era de raza blanca, el 21,9 % era de raza asiática, el 7,1 % era de raza negra, y se informaron afecciones atópicas comórbidas, como asma (39,6 %), rinitis alérgica (49,0 %), alergia a alimentos (37,3 %) y conjuntivitis alérgica (23,1 %).

Se evaluó la seguridad de Dupixent® con corticosteroides tópicos (topical corticosteroids, TCS) concomitantes según datos de un estudio multicéntrico, aleatorizado, a doble ciego, controlado con placebo (CHRONOS). Se trató a un total de 740 pacientes durante un máximo de 52 semanas. La población del estudio tenía una media de edad de 37,1 años, el 39,7 % era de sexo femenino, el 66,2 % era de raza blanca, el 27,2 % era de raza asiática, el 4,6 % era de raza negra, y se informaron afecciones atópicas comórbidas como asma (39,3 %), rinitis alérgica (42,8 %), alergia a alimentos (33,4 %) y conjuntivitis alérgica (23,2 %).

En los estudios con monoterapia, la proporción de pacientes que suspendieron el tratamiento debido a eventos adversos fue del 1,9 % del grupo de 300 mg de Dupixent® Q2W (cada 2 semanas), del 1,5 % del grupo de 300 mg de Dupixent® QW (una vez por semana) y 1,9 % del grupo de placebo. Un paciente que recibía Dupixent® suspendió el tratamiento debido a una reacción adversa: conjuntivitis alérgica.

En el estudio con TCS concomitante, la proporción de pacientes que suspendieron el tratamiento debido a eventos adversos fue del 1,8 % del grupo de 300 mg de Dupixent® Q2W + TCS, del 2,9 % del grupo de 300 mg de Dupixent® QW + TCS y del 7,6 % del grupo de placebo + TCS. Tres pacientes que recibían Dupixent®



suspendieron el tratamiento debido a una reacción adversa: una reacción en el lugar de la inyección (2 pacientes) y prurito ocular (1 paciente).

La Tabla 2 resume las reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 1\%$ de los pacientes tratados con Dupixent® durante las primeras 16 semanas del tratamiento en estudios controlados con placebo.

Tabla 2: Reacciones adversas con Dupixent® que ocurrieron en $\geq 1\%$ de los pacientes con dermatitis atópica tratados hasta la semana 16 en estudios controlados con placebo

| Reacción adversa | Dupixent® Monoterapia ^a | | | Dupixent® + TCS ^b | | |
|----------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------|------------------------------|------------------------------------------|-----------------------------------------|
| | Placebo N = 517 n (%) | Dupixent® 300 mg Q2W N = 529 n (%) | Dupixent® 300 mg QW N = 518 n (%) | Placebo + TCS N = 315 n (%) | Dupixent® 300 mg Q2W + TCS N = 110 n (%) | Dupixent® 300 mg QW + TCS N = 315 n (%) |
| Reacciones en el lugar de la inyección | 28 (5,4 %) | 51 (9,6 %) | 72 (13,9 %) | 18 (5,7 %) | 11 (10,0 %) | 50 (15,9 %) |
| Conjuntivitis alérgica | 5 (1,0 %) | 16 (3,0 %) | 12 (2,3 %) | 10 (3,2 %) | 7 (6,4 %) | 22 (7,0 %) |
| Blefaritis | 1 (0,2 %) | 2 (0,4 %) | 6 (1,2 %) | 2 (0,6 %) | 5 (4,5 %) | 8 (2,5 %) |
| Conjuntivitis | 3 (0,6 %) | 21 (4,0 %) | 20 (3,9 %) | 1 (0,3 %) | 0 | 1 (0,3 %) |
| Herpes bucal | 8 (1,5 %) | 20 (3,8 %) | 13 (2,5 %) | 5 (1,6 %) | 3 (2,7 %) | 8 (2,5 %) |
| Prurito ocular | 1 (0,2 %) | 3 (0,6 %) | 2 (0,4 %) | 2 (0,6 %) | 2 (1,8 %) | 9 (2,9 %) |
| Conjuntivitis bacteriana | 2 (0,4 %) | 7 (1,3 %) | 8 (1,5 %) | 2 (0,6 %) | 1 (0,9 %) | 6 (1,9 %) |
| Ojo seco | 0 | 1 (0,2 %) | 6 (1,2 %) | 1 (0,3 %) | 2 (1,8 %) | 3 (1,0 %) |
| Herpes simple ^c | 4 (0,8 %) | 9 (1,7 %) | 4 (0,8 %) | 1 (0,3 %) | 1 (0,9 %) | 4 (1,3 %) |
| Eosinofilia | 2 (0,4 %) | 9 (1,7 %) | 1 (0,2 %) | 0 | 1 (0,9 %) | 1 (0,3 %) |

^a Datos de seguridad de un estudio de fase 2 para determinar el rango de la dosis, y de los estudios SOLO 1 y SOLO 2.

^b Datos de seguridad del estudio CHRONOS. Los pacientes recibían terapia de base con TCS.

^c En estudios clínicos, los casos de herpes simple eran mucocutáneos, por lo general de gravedad entre leve y moderada, y no incluyeron eccema herpético. Se informaron casos de eccema herpético por separado, y la incidencia fue más baja en pacientes tratados con Dupixent® en comparación con placebo.

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

Las reacciones adversas se describen por el sistema de clase de órgano y frecuencia usando la siguiente convención: Muy frecuente $\geq 10\%$; frecuente $\geq 1\%$ y $\leq 10\%$; poco frecuente $\geq 0,1\%$ y $< 1\%$, rara $\geq 0,01\%$ y $< 0,1\%$; muy rara $< 0,01\%$; se desconoce *(no puede estimarse según los datos disponibles).

Tabla 3: Lista de reacciones adversas en estudios clínicos de dermatitis atópica^a

| Sistema de clase de órgano | Frecuencia | Reacción adversa |
|------------------------------------------------------------------|---------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Infecciones e infestaciones | Frecuente | Conjuntivitis (4%) Herpes oral (3,8%) Conjuntivitis bacterial (1,9%) Herpes simple ^b (1,7%) |
| Trastornos sanguíneos y del sistema linfático. | Frecuente | Eosinofilia (1,7%) |
| Trastornos oculares | Frecuente | Conjuntivitis alérgica (7,0%) Prurito ocular (2,9%) Blefaritis (4,5%) Ojo seco (1,8%) |
| Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración | Muy frecuente | Reacción en el sitio de inyección (15,9%) |

^a Datos combinados de los estudios clínicos de monoterapia controlada con placebo (SOLO 1, SOLO 2 y fase 2, datos del estudio de rango de dosis) y estudio de terapia concomitante con TCS controlada con placebo (CHRONOS) en Dermatitis Atópica, pacientes expuestos a 300 mg cada dos semanas o 300 mg una vez a la semana, con o sin corticosteroides tópicos, hasta por 16 semanas.

^b En los estudios clínicos, los casos de herpes simple fueron mucocutáneos, generalmente de gravedad leve a moderada, y no incluye eczema herpético. Los casos de eczema herpético fueron reportados por separado y la incidencia fue numéricamente más baja en los pacientes tratados con Dupixent® en comparación con el placebo.

Adolescentes:

La seguridad de Dupixent® se evaluó en un estudio de 250 pacientes de 12 a 17 años de edad con dermatitis atópica de moderada a severa (AD-1526). El perfil de seguridad de Dupixent® en estos pacientes en seguimiento hasta la semana 16 fue similar al perfil de seguridad de los estudios realizados en adultos con dermatitis atópica.

La seguridad a largo plazo de Dupixent® fue evaluada en un estudio de extensión abierto en pacientes entre 12 y 17 años de edad con dermatitis atópica de moderada a severa (AD-1434.) El perfil de seguridad de Dupixent® en pacientes en seguimiento hasta la semana 52 fue similar al perfil de seguridad observado en la semana 16 en el estudio AD-1526. El perfil de seguridad a largo plazo de Dupixent® observado en adolescentes fue consistente con el observado en adultos con dermatitis atópica.

Asma:

Se evaluó un total de 2888 pacientes adolescentes y adultos con asma de moderada a grave en 3 estudios aleatorizados, controlados con placebo, multicéntricos de 24 a 52 semanas de duración (DRI12544, QUEST y VENTURE). De estos, 2678 tenían antecedentes de 1 o más exacerbaciones graves el año previo a la inscripción, a pesar del uso habitual de corticosteroides inhalados de medio a alto más un controlador adicional de (DRI12544 y QUEST). Se inscribió un total de 210 pacientes con asma dependiente de corticosteroides orales que recibían una dosis alta de corticosteroides inhalados más hasta dos controladores adicionales (VENTURE). La población de seguridad (DRI12544 y QUEST) tenía una media de edad de 48,1 años, el 63,4 % era de sexo femenino, el 81,9 % era de raza blanca, el 12,5 % eran asiáticos, el 4,4 % era de raza negra, el 76,9 % informó infecciones atópicas comórbidas tales como, rinitis alérgica (67,5 %), conjuntivitis alérgica (14,5 %), rinosinusitis crónica (17,3 %), poliposis nasal (12,3 %), dermatitis atópica (9,7 %) y alergia a los alimentos (8,5 %).

Dupixent® 200 mg o de 300 mg se administró por vía subcutánea cada dos semanas, tras una dosis inicial de 400 mg o 600 mg, respectivamente.



En los estudios DRI12544 y QUEST, la proporción de pacientes que suspendieron el tratamiento debido a eventos adversos fue del 3,2 % del grupo de 200 mg de Dupixent® Q2W, del 6,1 % del grupo de 300 mg de Dupixent® Q2W y del 4,3 % del grupo de placebo.

La tabla 4 resume las reacciones adversas que se produjeron con una frecuencia de al menos el 3 % de los pacientes tratados con Dupixent® y a mayor velocidad que en sus respectivos grupos de comparador en los estudios DRI12544 y QUEST.

La frecuencia de las reacciones adversas se describe en la siguiente convención: Muy frecuente ≥ 10 %; frecuente ≥ 1 y ≤ 10 %; poco frecuente $\geq 0,1$ y < 1 %, rara $\geq 0,01$ y $< 0,1$ %; muy rara $< 0,01$ %; se desconoce *(no puede estimarse según los datos disponibles).

Tabla 4. Reacciones adversas que se produjeron en ≥ 3 % de los grupos de Dupixent® en DRI12544 y QUEST

| Reacción adversa | DRI12544 y QUEST | | |
|-------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------|
| | Dupixent 200 mg Q2W N=779 n (%) | Dupixent 300 mg Q2W N=788 n (%) | Placebo N=792 n (%) |
| Eritema en el lugar de la inyección | 97 (12,5 %) | 132 (16,8 %) | 47 (5,9 %) |
| Edema en el lugar de la inyección | 27 (3,5 %) | 48 (6,1 %) | 8 (1,0 %) |
| Prurito en el lugar de la inyección | 31 (4,0 %) | 43 (5,5 %) | 9 (1,1 %) |

Tabla 5. Lista de reacciones adversas en estudios clínicos de asma

| Sistema de clase de órgano | Frecuencia | Reacción adversa |
|-----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración | Muy frecuente Frecuente Frecuente | Eritema en el sitio de inyección (14,6%) Edema en el sitio de inyección (4,8%) Prurito en el sitio de inyección (4,7%) |

Rinosinusitis crónica con poliposis nasal:

Se evaluó a un total de 722 pacientes adultos con rinosinusitis crónica con poliposis nasal (RSCcPN) en 2 ensayos aleatorizados, controlados con placebo, multicéntricos de 24 a 52 semanas de duración (SINUS-24 y SINUS-52).

El grupo de seguridad consistió en datos de las primeras 24 semanas de tratamiento.

En el grupo de seguridad, la proporción de sujetos que interrumpieron el tratamiento debido a eventos adversos fue de 2,0 % del grupo de Dupixent® 300 mg C2S y 4,6 % del grupo de placebo.

En la Tabla 6 se resumen las reacciones adversas que se produjeron con una tasa de al menos el 1 % de los pacientes tratados con Dupixent® y con una tasa mayor que en sus respectivos grupos de comparador en SINUS-24 y SINUS-52.

Tabla 6: Reacciones adversas que se produjeron en ≥ 1 % del grupo de Dupixent® en SINUS-24 y SINUS-52 y mayor que el placebo (grupo de seguridad de 24 semanas)

| Reacción adversa | SINUS-24 y SINUS-52 | |
|-----------------------------------------------------|------------------------------------------|-----------------------------|
| | Dupixent® 300 mg Q2W N = 440 n (%) | Placebo N = 282 n (%) |
| Reacciones en el lugar de la inyección ^a | 20 (4,5 %) | 6 (2,1 %) |

Acta No. 24 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



| | | |
|---------------|-----------|---------|
| Conjuntivitis | 6 (1,4 %) | 0 (0 %) |
|---------------|-----------|---------|

^a Entre las reacciones en el lugar de la inyección se incluyen reacciones en el lugar de la inyección e hinchazón

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

Tabla 7. Lista de reacciones adversas en estudios clínicos de la RSCcPN

| Clasificación por órganos y sistemas | Frecuencia | Reacción adversa |
|-----------------------------------------------------------------|------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| Infecciones e infestaciones | Frecuente | Conjuntivitis (1,4 %) |
| Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración | Frecuente | Reacción en el lugar de inyección (3,4 %) Hinchazón en el lugar de inyección (1,4 %) |

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas:

Hipersensibilidad:

Se informó un caso de reacción de la enfermedad del suero y un caso de reacción similar de la enfermedad del suero, ambos considerados graves, en el programa de desarrollo de la dermatitis atópica después de la administración de Dupixent®. Se informó un caso de anafilaxia después de la administración de Dupixent® en el programa de desarrollo del asma.

Eosinófilos:

Los pacientes tratados con Dupixent® presentaron un mayor aumento inicial medio con respecto al basal en el recuento de eosinófilos en comparación con los pacientes tratados con placebo. Los recuentos de eosinófilos disminuyeron a los niveles casi basales durante el tratamiento del estudio.

La incidencia de eosinofilia emergente al tratamiento (≥ 500 células/mcL) fue similar en los grupos de Dupixent® y de placebo. Se informó eosinofilia emergentes al tratamiento (≥ 5.000 células/mcL) en < 2 % de los pacientes tratados con Dupixent® y $< 0,5$ % en pacientes tratados con placebo.

Infecciones:

En dermatitis atópica, asma y RSCcPN, la tasa de infecciones graves fue similar entre los pacientes tratados con Dupixent® y los tratados con placebo.

No se observó un aumento en la incidencia general de infecciones o infecciones graves con Dupixent® en comparación con placebo en estudios clínicos de dermatitis atópica. Se informaron infecciones graves en el 0,5 % de los pacientes tratados con Dupixent® y en el 1,0 % de los pacientes tratados con placebo, en estudios clínicos con monoterapia de 16 semanas. Se informaron infecciones graves en el 0,2 % de los pacientes tratados con Dupixent® y en el 0,6 % de los pacientes tratados con placebo, en el estudio CHRONOS de 52 semanas.

No se observó ningún aumento en la incidencia global de infecciones con Dupixent® en comparación con el placebo en el grupo de seguridad para estudios clínicos de asma. En el grupo de seguridad de 24 semanas, se notificaron infecciones graves en el 1,0% de los pacientes tratados con Dupixent® y en el 1,1% de los pacientes tratados con placebo. En el estudio QUEST de 52 semanas, se notificaron infecciones graves en el 1,3% de los pacientes tratados con Dupixent® y en el 1,4% de los pacientes tratados con placebo.



No se observó un aumento en la incidencia general de infecciones con Dupixent® en comparación con placebo en el grupo de seguridad de los estudios clínicos de RSCcPN. En el grupo de seguridad de 24 semanas, se informaron infecciones graves en 0,7 % de los pacientes tratados con Dupixent® y en el 1,1 % de los pacientes tratados con placebo. En el estudio SINUS-52 de 52 semanas, se informaron infecciones graves en el 1,3 % de los pacientes tratados con Dupixent® y 1,3 % de los pacientes tratados con placebo.

Inmunogenicidad

Como con todas las proteínas terapéuticas, existe el potencial de inmunogenicidad con dupilumab.

Aproximadamente 5 % de los pacientes con dermatitis atópica, asma o RSCcPN que recibieron Dupixent® 300 mg cada dos semanas durante 52 semanas desarrolló anticuerpos contra el fármaco (anti-drug antibody, ADA) a dupilumab; aproximadamente 2 % mostró respuestas de ADA persistentes y de aproximadamente el 2 % tuvieron anticuerpos neutralizantes.

Aproximadamente el 9 % de los pacientes con asma que recibieron Dupixent® 200 mg cada dos semanas durante 52 semanas presentaron anticuerpos contra dupilumab; aproximadamente el 4 % mostró respuestas de ADA persistentes y aproximadamente el 4 % tuvo anticuerpos neutralizantes.

Aproximadamente el 4 % de los pacientes con dermatitis atópica, asma o RSCcPN en los grupos de placebo en los estudios de 52 semanas fueron positivos para anticuerpos contra Dupixent®; aproximadamente el 2 % mostró respuestas de ADA persistentes y aproximadamente el 1 % tuvo anticuerpos neutralizantes.

En general, las respuestas de ADA no estuvieron asociadas con impacto en la exposición, la seguridad, o la eficacia de Dupixent®. Menos del 0,6 % de los pacientes que recibieron Dupixent® 300 mg dos veces por semana y menos del 1% de los pacientes que recibieron Dupixent® 200 mg dos veces por semana, presentó respuestas de ADA de títulos más altos, asociadas con disminución de la exposición y la eficacia. Además, hubo un paciente con enfermedad del suero y uno con reacción similar a la enfermedad del suero (< 0,1 %) asociado con altos niveles de ADA.

La incidencia observada de respuestas de ADA y actividad neutralizante persistentes, en el ensayo, depende en mayor medida de la sensibilidad y especificidad del ensayo usado. Además, la incidencia observada de la positividad de anticuerpos en un ensayo puede ser influenciada por varios factores, entre ellos, la metodología del ensayo, el manejo de la muestra, el tiempo de recolección de la muestra, los medicamentos concomitantes y el estado de la enfermedad subyacente del paciente en particular. Por estos motivos, la comparación de la incidencia de los anticuerpos contra Dupixent® y la incidencia de los anticuerpos contra otros productos puede ser engañosa.

La Sala recomienda negar el inserto e información para prescribir, por cuanto no se ajustan al presente concepto.

3.4.2.3 PRALUENT® 75 mg/mL SOLUCION INYECTABLE

Expediente : 20117604
Radicado : 20201168764
Fecha : 18/09/2020
Interesado : Sanofi Aventis De Colombia S.A

Composición:
Cada mL contiene 75 mg de Alirocumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Acta No. 24 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Indicaciones: (Del Registro)

PRALUENT® está indicado como terapia complementaria a la dieta en pacientes adultos con:

- Hipercolesterolemia familiar heterocigota.
- Enfermedad cardiovascular aterosclerótica Manifiesta (ECVAS manifiesta) quienes se encuentran en tratamiento con las dosis máximas toleradas de estatinas (como monoterapia o en combinación con otras terapias modificadoras de lípidos) y que no han alcanzado las metas de colesterol LDL, o son intolerantes a las estatinas o para quienes las estatinas están contraindicadas. El efecto de Praluent no ha sido establecido en la morbimortalidad cardiovascular.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a alirocumab o a cualquiera de los excipientes. Para contraindicaciones relacionadas con el uso concomitante de estatinas u otra terapia modificadora de lípidos (TML), consulte su respectiva información prescriptiva vigente.

Precauciones y advertencias:

Precauciones: se han reportado reacciones alérgicas generales, incluyendo prurito, así como reacciones alérgicas raras y a veces serias, como hipersensibilidad, eczema numular, urticaria y vasculitis por hipersensibilidad en estudios clínicos. Si se presentan signos o síntomas de reacciones alérgicas serias, se debe discontinuar el tratamiento con praluent® e iniciar el tratamiento sintomático apropiado.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inseto Praluent versión CCDS V.5_LRC 06-Apr-2018 + CCDS V.6_LRC 13-June-2018 + CCDS V.7_LRC 20-June-2019. Revisión local: Mayo 2020 allegado mediante radicado No. 20201168764
- Información para prescribir Praluent versión CCDS V.5_LRC 06-Apr-2018 + CCDS V.6_LRC 13-June-2018 + CCDS V.7_LRC 20-June-2019. Revisión local: Mayo 2020 allegado mediante radicado No. 20201168764

Nuevas indicaciones:

Praluent® está indicado para:

Prevención de eventos cardiovasculares:

Praluent está indicado para reducir el riesgo de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y angina inestable que requiere hospitalización en adultos con enfermedad cardiovascular establecida.

Enfermedad cardiovascular aterosclerótica:

Praluent® está indicado como terapia complementaria a la dieta en pacientes adultos con enfermedad cardiovascular aterosclerótica, quienes se encuentran en tratamiento con las dosis máximas toleradas de estatinas (Como monoterapia o en combinación con otras terapias modificadoras de lípidos) y que no han alcanzado las metas de colesterol LDL, o son intolerantes a las estatinas o para quienes las estatinas están contraindicadas.

Hipercolesterolemia familiar heterocigota:

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Praluent® está indicado como terapia complementaria a la dieta en pacientes adultos con hipercolesterolemia familiar heterocigota, quienes se encuentran en tratamiento con las dosis máximas toleradas de estatinas (Como monoterapia o en combinación con otras terapias modificadoras de lípidos) y que no han alcanzado las metas de colesterol LDL, o son intolerantes a las estatinas o para quienes las estatinas están contraindicadas.

Nuevas Precauciones y Advertencias:

Se han reportado reacciones alérgicas generales, incluyendo prurito, así como reacciones alérgicas raras y a veces serias, como hipersensibilidad, eczema numular, urticaria y vasculitis por hipersensibilidad en estudios clínicos. Se ha reportado angioedema en el marco de post-comercialización. Si se presentan signos o síntomas de reacciones alérgicas serias, se debe discontinuar el tratamiento con Praluent® e iniciar el tratamiento sintomático apropiado.

Nuevas reacciones adversas:

La siguiente clasificación de frecuencia del CIOMS es utilizada:

Muy frecuente $\geq 10\%$;

Frecuente ≥ 1 y $< 10\%$;

Poco Frecuente $\geq 0,1$ y $< 1\%$;

Rara $\geq 0,01$ y $< 0,1\%$;

Muy rara $< 0,01\%$;

No conocida (la frecuencia no puede estimarse por los datos disponibles).

Los datos de seguridad descritos a continuación reflejan la exposición de 3340 pacientes (3451 pacientes-año de exposición), la mayoría con riesgo cardiovascular alto o muy alto a alirocumab, tratados con alirocumab a una dosis de 75 y/o 150 mg, administrada por vía subcutánea una vez cada 2 semanas (C/2Sem), para una duración de tratamiento de hasta 18 meses (incluyendo 2408 pacientes expuestos alirocumab durante al menos 52 semanas y 639 pacientes expuestos al alirocumab durante al menos 76 semanas). Los datos de seguridad se basan en los resultados consolidados de nueve estudios controlados con placebo (cuatro estudios de fase 2 y cinco de fase 3, todos en pacientes en tratamiento de base con estatinas) y cinco estudios de fase 3 controlados con ezetimibe (tres estudios en pacientes en tratamiento de base con estatinas).

En diez ensayos controlados fase 3, que incluyeron pacientes con hipercolesterolemia primaria y dislipidemia mixta, las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 1\%$ de los pacientes tratados con Praluent®) fueron reacciones locales en el sitio de la inyección, signos y síntomas del tracto respiratorio superior y prurito.

Las reacciones adversas más frecuentes que llevaron a la discontinuación del tratamiento en pacientes tratados con Praluent® fueron reacciones locales en el sitio de la inyección.

El perfil de seguridad de Praluent® en el estudio ODYSSEY OUTCOMES (un estudio de desenlaces cardiovasculares a largo plazo) fue consistente con el perfil de seguridad general descrito en los ensayos controlados de fase 3.

No se observó ninguna diferencia en el perfil de seguridad entre las dos dosis de Praluent® (75 mg C/2Sem y 150 mg C/2Sem) utilizadas en el programa de estudios fase 3.

En estudios controlados fase 3 en hipercolesterolemia primaria y dislipidemia mixta, 1158 pacientes (34,7%) tratados con Praluent® tenían ≥ 65 años de edad y 241 pacientes (7,2%) tratados con Praluent® tenían ≥ 75 años de edad. En el estudio de desenlaces cardiovasculares, 2505 pacientes tratados con PRALUENT tenían ≥ 65 años de edad y 493 pacientes tratados con PRALUENT tenían ≥ 75 años de edad. No hubo diferencias significativas observadas en la seguridad y eficacia con el aumento de la edad.

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Lista tabulada de reacciones adversas:

La Tabla 1 lista las reacciones adversas reportadas en un análisis conjunto de los datos de los ensayos controlados de fase 3 agrupados y de los resultados del estudio ODYSSEY OUTCOMES. Las frecuencias para todos los eventos se calcularon en función de su incidencia en los datos agrupados de los ensayos clínicos de fase 3:

Tabla 2 - Reacciones Adversas reportadas con Praluent® los datos agrupados de los estudios controlados fase 3 y el estudio ODYSSEY OUTCOMES

| Clasificación por sistemas | Muy frecuente | Frecuente | Poco frecuente | Raro | Muy raro |
|--------------------------------------------------------------------------|---------------|-----------------------------------------------------|----------------|-------------------------------------------------------|----------|
| <i>Trastornos del sistema inmunológico</i> | | | | Hipersensibilidad Vasculitis por hipersensibilidad | |
| <i>Trastornos del sistema respiratorio, torácico y mediastínico</i> | | Signos y síntomas del tracto respiratorio superior* | | | |
| <i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i> | | Prurito | | Urticaria Eczema numular | |
| <i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i> | | Reacciones en la zona de inyección** | | | |

* Incluyendo dolor principalmente orofaríngeo, rinorrea, estornudos.

** Incluyendo eritema/enrojecimiento, prurito, edema, dolor/sensibilidad

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Reacciones locales en el sitio de la inyección:

Las reacciones locales en el sitio de la inyección, incluyendo eritema/enrojecimiento, prurito, edema, dolor/sensibilidad, se reportaron en el 6,1% de los pacientes tratados con alirocumab vs. 4,1% en el grupo de control. La mayoría de las reacciones en el sitio de la inyección fueron transitorias y de intensidad leve. La tasa de discontinuación debido a las reacciones locales en el sitio de la inyección fue comparable entre los dos grupos (0,2% para alirocumab vs. 0,3% para el control). En el estudio de desenlaces cardiovasculares (ODYSSEY OUTCOMES), las reacciones en el sitio de inyección también ocurrieron con mayor frecuencia en pacientes tratados con alirocumab que en pacientes tratados con placebo (3.8% alirocumab, 2.1% placebo).

Reacciones alérgicas generales

Las reacciones alérgicas generales se reportaron con más frecuencia en el grupo de alirocumab que en el grupo control, principalmente debido a una diferencia en la incidencia del prurito. Los casos observados de prurito fueron típicamente leves y transitorios.

Además, se han reportado reacciones alérgicas raras y a veces serias, como hipersensibilidad, eczema numular, urticaria y vasculitis por hipersensibilidad en los estudios clínicos controlados. En el estudio de desenlaces cardiovasculares (ODYSSEY OUTCOMES), las reacciones alérgicas generales fueron similares en pacientes tratados con alirocumab y en pacientes tratados con placebo (7,9% alirocumab 7,8% placebo). No se observaron diferencias en la incidencia de prurito.

Estudio de dosificación cada 4 semanas



El perfil de seguridad en pacientes tratados con un régimen de dosificación de 300 mg una vez cada 4 semanas (mensualmente) fue similar al perfil de seguridad descrito para el programa de estudios clínicos con un régimen de dosificación de cada 2 semanas, excepto por una tasa más alta de reacciones locales en el sitio de inyección. Se reportaron reacciones locales en el sitio de inyección con una frecuencia de 16,6% en el brazo en el grupo con dosificación de 300mg una vez cada 4 semanas y del 7,9% en el grupo placebo.

Los pacientes en el grupo de tratamiento con alirocumab 300 mg cada 4 semanas recibieron inyecciones alternadas de placebo para mantener el cegamiento con respecto a la frecuencia de inyección.

Excluyendo las reacciones en el sitio de inyección (RSI) que ocurrieron después de estas inyecciones de placebo, la frecuencia de RSI fue del 11,8%. La tasa de interrupción por reacciones en el lugar de inyección fue del 0,7% en el tratamiento de 300 mg una vez cada 4 semanas en brazo y 0% en el grupo placebo.

Valores bajos de LDL-C

Aunque las consecuencias adversas de niveles muy bajos de LDL-C no se identificaron en ensayos con alirocumab, los efectos a largo plazo de niveles muy bajos de LDL-C son desconocidos. En estudios genéticos publicados, así como en ensayos clínicos y de observación con terapias hipolipemiantes, se ha asociado un mayor riesgo de aparición de diabetes con niveles más bajos de LDL-C.

Eventos cardiovasculares (CV)

En el análisis de los datos consolidados de estudios fase 3, los eventos CV emergentes del tratamiento confirmados por adjudicación, (muerte por cardiopatía coronaria (MCC), infarto de miocardio, accidente cerebrovascular isquémico, angina inestable que necesitó hospitalización, hospitalización por insuficiencia cardíaca congestiva y revascularización), se reportaron en 110 (3,5%) pacientes en el grupo de alirocumab y 53 (3,0%) pacientes en el grupo de control (placebo o control activo) con HR = 1,08 (IC 95%, 0,78 a 1,50). Los MACE [eventos adversos cardiovasculares mayores ("MACE+", es decir: muerte por enfermedad coronaria, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular isquémico y angina inestable que necesita hospitalización)], confirmados mediante adjudicación, se reportaron en 52 de los 3182 pacientes (1,6 %) del grupo de alirocumab y en 33 de los 1792 pacientes (1,8 %) del grupo de control (placebo o control activo); HR=0,81 (IC 95 %: de 0,52 a 1,25).

En los análisis finales predefinidos del estudio LONG TERM, los acontecimientos CV aparecidos durante el tratamiento confirmados mediante adjudicación se produjeron en 72 de los 1550 pacientes (4,6 %) del grupo de alirocumab y en 40 de los 788 pacientes (5,1 %) del grupo de placebo; Los MACE+ confirmados por adjudicación se notificaron en 27 de los 1550 pacientes (el 1,7 %) del grupo de alirocumab y en 26 de los 788 pacientes el (3,3 %) del grupo de placebo. Los cocientes de riesgo se calcularon a posteriori; para todos los acontecimientos CV, HR=0,91 (IC 95 %: de 0,62 a 1,34); para MACE+, HR=0,52 (IC 95 %: de 0,31 a 0,90).

Mortalidad por todas las causas

La mortalidad por todas las causas en los estudios de fase 3 fue de 0,6% (20 de 3182 pacientes) en el grupo de alirocumab y 0,9% (17 de 1792 pacientes) en el grupo de control. Las causas primarias de la muerte en la mayoría de estos pacientes fueron eventos CV.

Inmunogenicidad/Anticuerpos anti-medicamentos (ADA)

Al igual que todas las proteínas terapéuticas, Alirocumab tiene un potencial inmunogénico. En el estudio ODYSSEY OUTCOMES, se detectaron Anticuerpos Anti-medicamento (ADA) en un 5,5% de los pacientes tratados con alirocumab 75 mg y/o 150 mg cada 2 semanas (Q2W) después de iniciado el tratamiento en comparación con el 1,6% de los pacientes tratados con placebo, la mayoría de estas fueron respuestas transitorias. Se observaron



respuestas persistentes de ADA en el 0,7% de los pacientes tratados con alirocumab y en el 0,4% de los pacientes tratados con placebo. Se observaron respuestas de anticuerpos neutralizantes (NAb) en el 0,5% de los pacientes tratados con alirocumab y en <0,1% de los pacientes tratados con placebo.

Los títulos de anticuerpos antimedicamentos, incluidos los de anticuerpos neutralizantes (NAb), fueron bajos y no parecieron tener un impacto clínicamente significativo en la eficacia o seguridad de alirocumab, excepto por haberse presentado una mayor tasa de reacciones en el sitio de inyección en pacientes con ADA emergentes durante el tratamiento en comparación con pacientes con títulos negativos de ADA (7.5% vs 3.6%). Se desconocen las consecuencias a largo plazo del tratamiento continuo con alirocumab en pacientes con títulos positivos de ADA.

En un grupo de diez estudios controlados con placebo y pacientes tratados con alirocumab 75 mg y / o 150 mg Q2W, así como en otro un estudio clínico de pacientes tratados con alirocumab 75 mg Q2W o 300 mg cada 4 semanas (incluido algunos pacientes con ajuste de la dosis a 150 mg Q2W), la incidencia de detección de ADA y NAb fue similar a los resultados del estudio ODYSSEY OUTCOMES descrito anteriormente.

Los datos de inmunogenicidad son altamente dependientes de la sensibilidad y especificidad del ensayo, así como de otros factores. Además, la incidencia observada de positividad de anticuerpos en un estudio puede estar influenciada por varios factores, incluyendo manejo de muestras, programa de colección de muestras, medicaciones concomitantes y enfermedad subyacente. Por estas razones, la comparación de la incidencia de anticuerpos AAD con la incidencia de ADA contra otros productos puede ser engañosa.

Experiencia post-comercialización

Las siguientes reacciones adversas se han notificado durante el uso posterior a la aprobación de Praluent®. Las reacciones adversas se derivan de reportes espontáneos y, por lo tanto, la frecuencia es "desconocida" (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración:

- Sensación parecida a la gripe.

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo:

- Angioedema

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora ratifica el concepto del Acta No. 01 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.4.2.4, en la que 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 la mortalidad. Adicionalmente, hacer solo mención a un beneficio clínico sin mencionar la magnitud de este beneficio y sin mencionar los riesgos y sus magnitudes, induce a una interpretación equivocada de los beneficios y riesgos de utilizar una intervención farmacológica. La Sala considera que el lugar para colocar los beneficios y riesgos con sus respectivas magnitudes es el ítem de estudios clínicos.

La Sala precisa que las consecuencias de los tratamientos no deben estar incluidas en las indicaciones y que éstas pueden ser reivindicadas en otro tipo de información, tal como los datos de estudios clínicos. La Sala considera que no expresar el posible resultado en cuanto a reducción cardiovascular y disminución de la mortalidad no limita el uso del medicamento en quienes lo necesitan, puesto que el paciente per sé

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



que lo requiere como hipolipemiante se puede beneficiar de las consecuencias esperadas del tratamiento.

La Sala continuará en su tarea para que en las indicaciones no se reivindicuen 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.

Por tanto, la Sala recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, únicamente así:

Enfermedad cardiovascular aterosclerótica:

Alirocumab está indicado como terapia complementaria a la dieta en pacientes adultos con enfermedad cardiovascular aterosclerótica, quienes se encuentran en tratamiento con las dosis máximas toleradas de estatinas (Como monoterapia o en combinación con otras terapias modificadoras de lípidos) y que no han alcanzado las metas de colesterol LDL, o son intolerantes a las estatinas o para quienes las estatinas están contraindicadas.

Hipercolesterolemia familiar heterocigota:

Alirocumab está indicado como terapia complementaria a la dieta en pacientes adultos con hipercolesterolemia familiar heterocigota, quienes se encuentran en tratamiento con las dosis máximas toleradas de estatinas (Como monoterapia o en combinación con otras terapias modificadoras de lípidos) y que no han alcanzado las metas de colesterol LDL, o son intolerantes a las estatinas o para quienes las estatinas están contraindicadas.

Nuevas Precauciones y Advertencias:

Se han reportado reacciones alérgicas generales, incluyendo prurito, así como reacciones alérgicas raras y a veces serias, como hipersensibilidad, eczema numular, urticaria y vasculitis por hipersensibilidad en estudios clínicos. Se ha reportado angioedema en el marco de post-comercialización. Si se presentan signos o síntomas de reacciones alérgicas serias, se debe discontinuar el tratamiento con Praluent® e iniciar el tratamiento sintomático apropiado.

Nuevas reacciones adversas:

La siguiente clasificación de frecuencia del CIOMS es utilizada:

Muy frecuente $\geq 10\%$;

Frecuente ≥ 1 y $< 10\%$;

Poco Frecuente $\geq 0,1$ y $< 1\%$;

Rara $\geq 0,01$ y $< 0,1\%$;

Muy rara $< 0,01\%$;

No conocida (la frecuencia no puede estimarse por los datos disponibles).

Los datos de seguridad descritos a continuación reflejan la exposición de 3340 pacientes (3451 pacientes-año de exposición), la mayoría con riesgo cardiovascular alto o muy alto a alirocumab, tratados con alirocumab a una dosis de 75 y/o 150 mg, administrada por vía subcutánea una vez cada 2 semanas (C/2Sem), para una duración de tratamiento de hasta 18 meses (incluyendo 2408 pacientes expuestos alirocumab durante al menos 52 semanas y 639 pacientes expuestos al alirocumab durante al menos 76 semanas). Los datos de seguridad se basan en los resultados consolidados de nueve estudios controlados con placebo (cuatro estudios de fase 2 y cinco de fase 3, todos en pacientes en tratamiento de base con estatinas) y cinco

Acta No. 24 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



estudios de fase 3 controlados con ezetimibe (tres estudios en pacientes en tratamiento de base con estatinas).

En diez ensayos controlados fase 3, que incluyeron pacientes con hipercolesterolemia primaria y dislipidemia mixta, las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 1\%$ de los pacientes tratados con Praluent®) fueron reacciones locales en el sitio de la inyección, signos y síntomas del tracto respiratorio superior y prurito.

Las reacciones adversas más frecuentes que llevaron a la discontinuación del tratamiento en pacientes tratados con Praluent® fueron reacciones locales en el sitio de la inyección.

El perfil de seguridad de Praluent® en el estudio ODYSSEY OUTCOMES (un estudio de desenlaces cardiovasculares a largo plazo) fue consistente con el perfil de seguridad general descrito en los ensayos controlados de fase 3.

No se observó ninguna diferencia en el perfil de seguridad entre las dos dosis de Praluent® (75 mg C/2Sem y 150 mg C/2Sem) utilizadas en el programa de estudios fase 3.

En estudios controlados fase 3 en hipercolesterolemia primaria y dislipidemia mixta, 1158 pacientes (34,7%) tratados con Praluent® tenían ≥ 65 años de edad y 241 pacientes (7,2%) tratados con Praluent® tenían ≥ 75 años de edad. En el estudio de desenlaces cardiovasculares, 2505 pacientes tratados con PRALUENT tenían ≥ 65 años de edad y 493 pacientes tratados con PRALUENT tenían ≥ 75 años de edad. No hubo diferencias significativas observadas en la seguridad y eficacia con el aumento de la edad.

Lista tabulada de reacciones adversas:

La Tabla 1 lista las reacciones adversas reportadas en un análisis conjunto de los datos de los ensayos controlados de fase 3 agrupados y de los resultados del estudio ODYSSEY OUTCOMES. Las frecuencias para todos los eventos se calcularon en función de su incidencia en los datos agrupados de los ensayos clínicos de fase 3:

Tabla 2 - Reacciones Adversas reportadas con Praluent® los datos agrupados de los estudios controlados fase 3 y el estudio ODYSSEY OUTCOMES

| Clasificación por sistemas | Muy frecuente | Frecuente | Poco frecuente | Raro | Muy raro |
|--------------------------------------------------------------------------|---------------|-----------------------------------------------------|----------------|-------------------------------------------------------|----------|
| <i>Trastornos del sistema inmunológico</i> | | | | Hipersensibilidad Vasculitis por hipersensibilidad | |
| <i>Trastornos del sistema respiratorio, torácico y mediastínico</i> | | Signos y síntomas del tracto respiratorio superior* | | | |
| <i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i> | | Prurito | | Urticaria Eczema numular | |
| <i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i> | | Reacciones en la zona de inyección** | | | |

* Incluyendo dolor principalmente orofaríngeo, rinorrea, estornudos.

** Incluyendo eritema/enrojecimiento, prurito, edema, dolor/sensibilidad



Descripción de las reacciones adversas seleccionadas:

Reacciones locales en el sitio de la inyección:

Las reacciones locales en el sitio de la inyección, incluyendo eritema/enrojecimiento, prurito, edema, dolor/sensibilidad, se reportaron en el 6,1% de los pacientes tratados con alirocumab vs. 4,1% en el grupo de control. La mayoría de las reacciones en el sitio de la inyección fueron transitorias y de intensidad leve. La tasa de discontinuación debido a las reacciones locales en el sitio de la inyección fue comparable entre los dos grupos (0,2% para alirocumab vs. 0,3% para el control). En el estudio de desenlaces cardiovasculares (ODYSSEY OUTCOMES), las reacciones en el sitio de inyección también ocurrieron con mayor frecuencia en pacientes tratados con alirocumab que en pacientes tratados con placebo (3,8% alirocumab, 2,1% placebo).

Reacciones alérgicas generales:

Las reacciones alérgicas generales se reportaron con más frecuencia en el grupo de alirocumab que en el grupo control, principalmente debido a una diferencia en la incidencia del prurito. Los casos observados de prurito fueron típicamente leves y transitorios.

Además, se han reportado reacciones alérgicas raras y a veces serias, como hipersensibilidad, eczema numular, urticaria y vasculitis por hipersensibilidad en los estudios clínicos controlados. En el estudio de desenlaces cardiovasculares (ODYSSEY OUTCOMES), las reacciones alérgicas generales fueron similares en pacientes tratados con alirocumab y en pacientes tratados con placebo (7,9% alirocumab 7,8% placebo). No se observaron diferencias en la incidencia de prurito.

Estudio de dosificación cada 4 semanas:

El perfil de seguridad en pacientes tratados con un régimen de dosificación de 300 mg una vez cada 4 semanas (mensualmente) fue similar al perfil de seguridad descrito para el programa de estudios clínicos con un régimen de dosificación de cada 2 semanas, excepto por una tasa más alta de reacciones locales en el sitio de inyección. Se reportaron reacciones locales en el sitio de inyección con una frecuencia de 16,6% en el brazo en el grupo con dosificación de 300mg una vez cada 4 semanas y del 7,9% en el grupo placebo.

Los pacientes en el grupo de tratamiento con alirocumab 300 mg cada 4 semanas recibieron inyecciones alternadas de placebo para mantener el cegamiento con respecto a la frecuencia de inyección.

Excluyendo las reacciones en el sitio de inyección (RSI) que ocurrieron después de estas inyecciones de placebo, la frecuencia de RSI fue del 11,8%. La tasa de interrupción por reacciones en el lugar de inyección fue del 0,7% en el tratamiento de 300 mg una vez cada 4 semanas en brazo y 0% en el grupo placebo.

Valores bajos de LDL-C:

Aunque las consecuencias adversas de niveles muy bajos de LDL-C no se identificaron en ensayos con alirocumab, los efectos a largo plazo de niveles muy bajos de LDL-C son desconocidos. En estudios genéticos publicados, así como en ensayos clínicos y de observación con terapias hipolipemiantes, se ha asociado un mayor riesgo de aparición de diabetes con niveles más bajos de LDL-C.

Eventos cardiovasculares (CV):

En el análisis de los datos consolidados de estudios fase 3, los eventos CV emergentes del tratamiento confirmados por adjudicación, (muerte por cardiopatía

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



coronaria (MCC), infarto de miocardio, accidente cerebrovascular isquémico, angina inestable que necesitó hospitalización, hospitalización por insuficiencia cardíaca congestiva y revascularización), se reportaron en 110 (3,5%) pacientes en el grupo de alirocumab y 53 (3,0%) pacientes en el grupo de control (placebo o control activo) con HR = 1,08 (IC 95%, 0,78 a 1,50). Los MACE [eventos adversos cardiovasculares mayores (“MACE+”, es decir: muerte por enfermedad coronaria, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular isquémico y angina inestable que necesita hospitalización)], confirmados mediante adjudicación, se reportaron en 52 de los 3182 pacientes (1,6 %) del grupo de alirocumab y en 33 de los 1792 pacientes (1,8 %) del grupo de control (placebo o control activo); HR=0,81 (IC 95 %: de 0,52 a 1,25).

En los análisis finales predefinidos del estudio LONG TERM, los acontecimientos CV aparecidos durante el tratamiento confirmados mediante adjudicación se produjeron en 72 de los 1550 pacientes (4,6 %) del grupo de alirocumab y en 40 de los 788 pacientes (5,1 %) del grupo de placebo; Los MACE+ confirmados por adjudicación se notificaron en 27 de los 1550 pacientes (el 1,7 %) del grupo de alirocumab y en 26 de los 788 pacientes el (3,3 %) del grupo de placebo. Los cocientes de riesgo se calcularon a posteriori; para todos los acontecimientos CV, HR=0,91 (IC 95 %: de 0,62 a 1,34); para MACE+, HR=0,52 (IC 95 %: de 0,31 a 0,90).

Mortalidad por todas las causas:

La mortalidad por todas las causas en los estudios de fase 3 fue de 0,6% (20 de 3182 pacientes) en el grupo de alirocumab y 0,9% (17 de 1792 pacientes) en el grupo de control. Las causas primarias de la muerte en la mayoría de estos pacientes fueron eventos CV.

Inmunogenicidad/Anticuerpos anti-medicamentos (ADA):

Al igual que todas las proteínas terapéuticas, Alirocumab tiene un potencial inmunogénico. En el estudio ODYSSEY OUTCOMES, se detectaron Anticuerpos Anti-medicamento (ADA) en un 5,5% de los pacientes tratados con alirocumab 75 mg y/o 150 mg cada 2 semanas (Q2W) después de iniciado el tratamiento en comparación con el 1,6% de los pacientes tratados con placebo, la mayoría de estas fueron respuestas transitorias. Se observaron respuestas persistentes de ADA en el 0,7% de los pacientes tratados con alirocumab y en el 0,4% de los pacientes tratados con placebo. Se observaron respuestas de anticuerpos neutralizantes (NAb) en el 0,5% de los pacientes tratados con alirocumab y en <0,1% de los pacientes tratados con placebo.

Los títulos de anticuerpos antimedamentos, incluidos los de anticuerpos neutralizantes (NAb), fueron bajos y no parecieron tener un impacto clínicamente significativo en la eficacia o seguridad de alirocumab, excepto por haberse presentado una mayor tasa de reacciones en el sitio de inyección en pacientes con ADA emergentes durante el tratamiento en comparación con pacientes con títulos negativos de ADA (7.5% vs 3.6%). Se desconocen las consecuencias a largo plazo del tratamiento continuo con alirocumab en pacientes con títulos positivos de ADA.

En un grupo de diez estudios controlados con placebo y pacientes tratados con alirocumab 75 mg y / o 150 mg Q2W, así como en otro un estudio clínico de pacientes tratados con alirocumab 75 mg Q2W o 300 mg cada 4 semanas (incluido algunos pacientes con ajuste de la dosis a 150 mg Q2W), la incidencia de detección de ADA y NAb fue similar a los resultados del estudio ODYSSEY OUTCOMES descrito anteriormente.

Los datos de inmunogenicidad son altamente dependientes de la sensibilidad y especificidad del ensayo, así como de otros factores. Además, la incidencia observada de positividad de anticuerpos en un estudio puede estar influenciada por varios factores, incluyendo manejo de muestras, programa de colección de muestras, medicaciones concomitantes y enfermedad subyacente. Por estas razones, la

Acta No. 24 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



comparación de la incidencia de anticuerpos AAD con la incidencia de ADA contra otros productos puede ser engañosa.

Experiencia post-comercialización:

Las siguientes reacciones adversas se han notificado durante el uso posterior a la aprobación de Praluent®. Las reacciones adversas se derivan de reportes espontáneos y, por lo tanto, la frecuencia es "desconocida" (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración:

- Sensación parecida a la gripe.

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo:

- Angioedema

Por último, la Sala considera que debe ajustar el inserto e información para prescribir al presente concepto.

3.4.2.4 BLINCYTO® 38,5 mcg/VIAL

Expediente : 20112074
Radicado : 20191146653 / 20201137397
Fecha : 10/08/2020
Interesado : Amgen Biotecnológica S.A.S.

Composición:

Cada vial reconstituido (3,08mL) contiene Blinatumomab 38,5 mcg

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Nuevas indicaciones:

Adultos:

Blinicyto está indicado para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) de precursores de células B en pacientes adultos en recaída o refractaria.

Pediatría:

Blinicyto está indicado para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) de precursores de células B en pacientes pediátricos a partir de 1 año de edad con una segunda recaída o refractarios a la terapia convencional.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Hipersensibilidad. Blinicyto está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a blinatumomab u otro componente de la formulación del producto.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020006060 emitido mediante Acta No. 16 de 2019, numeral 3.4.2.7 con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación y administración
- Modificación de reacciones adversas

Acta No. 24 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Información para prescribir versión 3 de Junio de 2020 allegado mediante radicado No. 20201137397
- Inserto versión 3 de Junio de 2020 allegado mediante radicado No. 20201137397

Nuevas indicaciones:

Indicaciones Terapéuticas

Adultos:

Blinicyto está indicado para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) de precursores de células B en pacientes adultos en recaída o refractaria.

Pediatría:

Blinicyto está indicado para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) de precursores de células B en pacientes pediátricos a partir de 1 año de edad con una segunda recaída o refractarios a la terapia convencional.

Blinicyto está indicado para el tratamiento de leucemia linfoblástica aguda (LLA) de precursores de células B con enfermedad mínima residual (EMR) positiva.

Nueva dosificación / grupo etario:

Dosis y Administración

Tratamiento de LLA de Precursores de Células B en Recaída o Refractaria

Se recomienda la hospitalización como mínimo durante los primeros 9 días del primer ciclo y durante los primeros 2 días del segundo ciclo. Para todos los siguientes inicios de ciclo y para el reinicio (p. ej., si el tratamiento es interrumpido por 4 o más horas), se recomienda la supervisión de un profesional de la salud o la hospitalización.

Las bolsas para infusión de Blinicyto deben prepararse para su infusión durante 24 horas, 48 horas, 72 horas, o 96 horas.

Dosis

Blinicyto se administra como una infusión intravenosa continua administrada a una velocidad de flujo constante utilizando una bomba de infusión. Un ciclo del tratamiento corresponde a 28 días (4 semanas) de infusión continua seguida por un intervalo libre de tratamiento de 14 días (2 semanas). Los pacientes pueden recibir 2 ciclos de tratamiento de inducción seguido de 3 ciclos adicionales del tratamiento de consolidación de Blinicyto.

El tratamiento de mantenimiento de hasta 4 ciclos adicionales se puede suministrar después del tratamiento de consolidación.

Ver la Tabla 1 para la dosis diaria recomendada según el peso del paciente. Los pacientes que pesan más o igual a 45 kg reciben una dosis fija, y para los pacientes que pesan menos de 45 kg, la dosis se calcula mediante el área de superficie corporal (ASC) del paciente.

Tabla 1. Dosis Recomendada de Blinicyto Para la LLA de Precursores de células B en Recaída o Refractaria



| Ciclo | El Peso del Paciente es Mayor o Igual a 45 kg (Dosis Fija) | El Peso del Paciente es Menor a 45 kg (dosis con base en la ASC) |
|--------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|
| <u>Ciclo 1 de Inducción</u> | | |
| Días 1 al 7 | 9 mcg/día | 5 mcg/m ² /día (no exceder 9 mcg/día) |
| Días 8 al 28 | 28 mcg/día | 15 mcg/m ² /día (no exceder 28 mcg/día) |
| Días 29 al 42 | Intervalo de 14 días libre de tratamiento | Intervalo de 14 días libre de tratamiento |
| <u>Ciclo 2 de Inducción</u> | | |
| Días 1 al 28 | 28 mcg/día | 15 mcg/m ² /día (no exceder 28 mcg/día) |
| Días 29 al 42 | Intervalo de 14 días libre de tratamiento | Intervalo de 14 días libre de tratamiento |
| <u>Ciclos 3 al 5 de Consolidación</u> | | |
| Días 1 al 28 | 28 mcg/día | 15 mcg/m ² /día (no exceder 28 mcg/día) |
| Días 29 al 42 | Intervalo de 14 días libre de tratamiento | Intervalo de 14 días libre de tratamiento |
| <u>Ciclos 6 al 9 de Terapia de Mantenimiento</u> | | |
| Días 1 al 28 | 28 mcg/día | 15 mcg/m ² /día (no exceder 28 mcg/día) |
| Días 29 al 84 | Intervalo de 56 días libre de tratamiento | Intervalo de 56 días libre de tratamiento |

Premedicación y Recomendaciones Médicas Adicionales

Se recomienda profilaxis con quimioterapia intratecal antes y durante el tratamiento con Blincyto para prevenir la recaída de LLA en sistema nervioso central.

Las recomendaciones de premedicación adicionales son las siguientes:

| Grupo de Pacientes | Premedicación |
|--------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Adultos | Premedicar con dexametasona 20 mg intravenosa 1 hora antes de la primera dosis de cada ciclo de Blincyto. |
| Pediátricos | Premedicar con dexametasona 10 mg/m ² (no exceder 20 mg) oral o intravenosa 6 a 12 horas antes de comenzar Blincyto (ciclo 1, día 1), seguido de premedicación con dexametasona 5 mg/m ² oral o intravenosa dentro de los 30 minutos del inicio de Blincyto (ciclo 1, día 1). |



Tratamiento en la Fase Previa para Pacientes con Alta Carga Tumoral

Tratar con dexametasona (sin exceder 24 mg/día) aquellos pacientes con recuentos $\geq 50\%$ de blastos leucémicos en médula ósea o $> 15.000/\text{microlitro}$ de blastos leucémicos en sangre periférica.

Tratamiento de LLA de precursores de células B con EMR positiva

Se recomienda la hospitalización como mínimo durante los primeros 3 días del primer ciclo y los primeros 2 días del segundo ciclo. Para todos los ciclos de inicio y reinicio posteriores (p. ej., si el tratamiento es interrumpido durante 4 horas o más), se recomienda la supervisión de un profesional de la salud o la hospitalización.

Las bolsas de infusión Blincyto se deben mezclar para infundir durante 24 horas, 48 horas, 72 horas o 96 horas.

Dosis

Blincyto se administra como una infusión intravenosa continua, administrada a una velocidad de flujo constante utilizando una bomba de infusión. Un solo ciclo de tratamiento es de 28 días (4 semanas) de infusión continua, seguido de un intervalo libre de tratamiento de 14 días (2 semanas). Los pacientes pueden recibir 1 ciclo de tratamiento de inducción seguido de 3 ciclos adicionales de tratamiento de consolidación de Blincyto.

Ver la Tabla 2 para la dosis diaria recomendada.

Tabla 2. Dosis Recomendada de Blincyto Para LLA de Precursores de células B con EMR positiva

| Peso del Paciente | Ciclo(s) de Tratamiento | |
|-----------------------------|-------------------------|-------------------------------------------|
| | Días 1-28 | Días 29-42 |
| 45 kg o más (dosis fija) | 28 mcg/day | Intervalo libre de tratamiento de 14 días |

Premedicación y Recomendaciones Médicas Adicionales

Se recomienda profilaxis con quimioterapia intratecal antes y después de cada terapia con Blincyto para prevenir la recaída de LLA en sistema nervioso central.

| Grupo de Pacientes | Premedicación |
|--------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Adultos | Premedicar con prednisona 100 mg vía intravenosa o su equivalente (p. ej. dexametasona 16 mg) 1 hora antes de la primera dosis de cada ciclo de Blincyto. |

Ajustes de Dosis

Si la interrupción después de un evento adverso no es mayor a 7 días, continúe el mismo ciclo hasta completar un total de 28 días de infusión incluyendo los días previos y posteriores a la interrupción en ese ciclo. Si una interrupción debido a un evento adverso es mayor a 7 días, inicie un nuevo ciclo.



| Toxicidad | Grado* | Pacientes Que Pesan 45 kg o Más | Pacientes Que Pesan Menos de 45 kg |
|---------------------------------------------------|----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Síndrome de Liberación de Citoquinas (SLC) | Grado 3 | Interrumpa Blincyto hasta su resolución, luego reinicie Blincyto a 9 mcg/día. Escale a 28 mcg/día después de 7 días si la toxicidad no se vuelve a presentar. | Interrumpa Blincyto hasta su resolución, luego reinicie Blincyto a 5 mcg/m ² /día. Escale a 15 mcg/m ² /día después de 7 días si la toxicidad no se vuelve a presentar. |
| | Grado 4 | Suspenda Blincyto permanentemente. | |
| Eventos Neurológicos | Convulsiones | Suspenda Blincyto de forma permanente si se presenta más de una convulsión. | |
| | Grado 3 | Interrumpa Blincyto hasta no más del Grado 1 (leve) y por al menos 3 días, luego reinicie Blincyto a 9 mcg/día. Escalar a 28 mcg/día después de 7 días si la toxicidad no se vuelve a presentar. Para reiniciar, medique previamente con 24 mg de dexametasona y disminuya progresivamente durante 4 días. Como profilaxis secundaria, considere medicamentos anticonvulsivantes apropiados. Si la toxicidad se produjo con 9 mcg/día, o si la toxicidad requiere más de 7 días para resolverse, suspenda Blincyto permanentemente. | Interrumpa Blincyto hasta no más del Grado 1 (leve) y por al menos 3 días, luego reinicie Blincyto a 5 mcg/m ² /día. Escalar a 15 mcg/m ² /día después de 7 días si la toxicidad no se vuelve a presentar. Considere medicamentos anticonvulsivantes apropiados. Si la toxicidad se produjo con 5 mcg/m ² /día, o si la toxicidad requiere más de 7 días para resolverse, suspenda Blincyto permanentemente. |
| | Grado 4 | Suspenda Blincyto permanentemente. | |
| Otras Reacciones Adversas Clínicamente Relevantes | Grado 3 (Excluyendo Infecciones) | Interrumpa Blincyto hasta no más de Grado 1 (leve), y luego reinicie Blincyto a 9 mcg/día. Escale a 28 mcg/día después de 7 días si la toxicidad no se vuelve a presentar. | Interrumpa Blincyto hasta no más de Grado 1 (leve), y luego reinicie Blincyto a 5 mcg/m ² /día. Escale a 15 mcg/m ² /día después de 7 días si la toxicidad no se vuelve a presentar. |
| | Grado 4 | Considere suspender Blincyto permanentemente. | |

* Basado en los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos (CTCAE). Grado 3 es severo, y Grado 4 amenaza la vida.

Consideraciones Especiales de Preparación

Es muy importante que se sigan las instrucciones para la preparación (incluyendo el mezclado) y la administración que se suministran en esta sección para reducir los errores en la medicación (incluyendo sub-dosificación y sobredosis)

Cambio de la bolsa IV

La bolsa IV debe ser cambiada por un profesional de la salud por razones de esterilidad. La elección entre 24 horas, 48 horas, 72 horas o 96 horas para la duración de la infusión la debe hacer el médico tratante considerando la frecuencia de los cambios de la bolsa de infusión.

Para la administración, reconstitución, y preparación de Blincyto:

- Ver la sección 4.2.7 para la infusión durante 24 horas, 48 horas, 72 horas o 96 horas utilizando Cloruro de Sodio al 0,9%.

Acta No. 24 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Preparación Aséptica

Se debe observar estrictamente una técnica aséptica cuando se prepare la solución para infusión debido a que los viales de Blincyto no contienen conservantes antimicrobianos. Para evitar una contaminación accidental, prepare Blincyto de acuerdo a los estándares asépticos, que incluyen más no están limitados a:

- Realizarlo bajo condiciones asépticas por personal entrenado de acuerdo con las normas de buenas prácticas especialmente con respecto a la preparación aséptica de productos parenterales.
- Prepararlo en una cabina de flujo laminar o cámara de seguridad biológica teniendo en cuenta las precauciones estándar de la manipulación segura de agentes intravenosos.

Contenido del Empaque

1 empaque de Blincyto incluye 1 vial de Blincyto y 1 vial de Solución Estabilizante IV.

- No utilice la Solución Estabilizante IV para reconstituir Blincyto. Se suministra una Solución Estabilizante IV con el empaque de Blincyto y se utiliza para cubrir la bolsa IV antes de la adición de Blincyto reconstituido para evitar la adhesión de Blincyto a las bolsas IV y a los tubos IV.
- Se puede requerir más de 1 empaque de Blincyto para preparar algunas de las dosis prescritas.

Información de Incompatibilidad

Blincyto es incompatible con dietilhexilftalato (DEHP, por sus siglas en inglés) debido a la posibilidad de formación de partículas, dando lugar a una solución turbia.

- Utilice bolsas de infusión/casetes de bombeo de poliolefina, PVC sin DEHP, o etilvinilacetato (EVA).
- Utilice tubos IV de poliolefina, PVC sin DEHP o EVA.

24 Horas, 48 Horas, 72 Horas o 96 Horas de Infusión de Blincyto

Administración

- Administre Blincyto como una infusión intravenosa continua a una tasa de flujo constante mediante una bomba de infusión. La bomba debe ser programable, bloqueable, no elástica, y debe tener una alarma.
- Las bolsas de infusión de Blincyto preparadas se deben infundir durante 24 horas, 48 horas, 72 horas, o 96 horas.
- El volumen inicial (270 mL) es mayor que el volumen administrado al paciente (240 mL) que se utilizará para purgar el tubo IV y para asegurar que el paciente reciba la dosis completa de Blincyto.
- Infunda la solución de Blincyto de acuerdo con las instrucciones de la etiqueta en la bolsa preparada a una de las siguientes tasas de infusión constantes:
 - Tasa de infusión de 10 mL/hora para una duración de 24 horas, ó
 - Tasa de infusión de 5 mL/hora para una duración de 48 horas
 - Tasa de infusión de 3,3 mL/hora para una duración de 72 horas
 - Tasa de infusión de 2,5 mL/hora para una duración de 96 horas

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- La solución de Blincyto se debe administrar utilizando tubos IV que contengan un filtro en línea, estéril, no pirogénico, con baja unión a las proteínas, de 0,2 micras.
- Nota Importante: No lave la línea de infusión de Blincyto o el catéter intravenoso, especialmente cuando se estén cambiando las bolsas de infusión. Lavar cuando se están cambiando las bolsas o cuando se finaliza una infusión puede resultar en un exceso de dosificación y las complicaciones del mismo. Cuando se administre mediante un catéter venoso multilumen, Blincyto se debe infundir a través de un lumen exclusivo.
- Al final de la infusión, cualquier solución de Blincyto que no se utilizó en la bolsa IV y los tubos IV deben ser desechados conforme con los requisitos locales.

Reconstitución de Blincyto

1. Agregue 3 mL de Agua Estéril para Inyección libre de conservantes dirigiendo el agua a lo largo de las paredes del vial de Blincyto y no de forma directa en el polvo liofilizado (lo que resulta en una concentración final de Blincyto de 12,5 mcg/mL).
 - No reconstituya Blincyto con la Solución Estabilizante IV.
2. Gire suavemente con movimientos circulares el recipiente para evitar el exceso de espuma. No agitar.
3. Inspeccione visualmente la solución reconstituida para detectar partículas y alteración en la coloración durante la reconstitución y antes de la infusión. La solución resultante deberá ser entre transparente y ligeramente opalescente, entre incolora y ligeramente amarilla. No utilizar si la solución está turbia o precipitada.

Preparación de Bolsa de Infusión de Blincyto para Infusión en 24, 48, 72 o 96 Horas

Verifique la dosis prescrita y la duración de la infusión de cada bolsa de infusión de Blincyto. Para minimizar errores, utilice los volúmenes específicos descritos en las Tablas 2 a 4 para preparar la bolsa de infusión de Blincyto.

- Tabla 3 para pacientes que pesan 45 kg o más.
 - Tablas 4 y 5 para pacientes que pesan menos de 45 kg.
1. Agregue asépticamente 270 mL de Cloruro de Sodio al 0,9% a la bolsa IV.
 2. Transfiera asépticamente 5,5 mL de la Solución Estabilizante IV a la bolsa IV que contiene Cloruro de Sodio al 0,9%. Mezcle suavemente los contenidos de la bolsa para evitar la formación de espuma. Deseche el vial que contiene la Solución Estabilizante IV que no se utilizó.
 3. Transfiera asépticamente Blincyto reconstituido en la bolsa IV que contiene Cloruro de Sodio al 0,9% y Solución Estabilizante IV. Mezcle suavemente los contenidos de la bolsa para evitar la formación de espuma.
 - Consulte las Tablas 2 a 4 para el volumen específico de Blincyto reconstituido.
 4. Bajo condiciones asépticas, conecte el tubo IV a la bolsa IV con un filtro estéril en línea de 0,2 micras.
 - Asegúrese de que el tubo IV es compatible con la bomba de infusión.
 5. Remueva el aire de la bolsa IV. Esto es particularmente importante cuando se utiliza una bomba de infusión ambulatoria. Purgue el tubo IV solo con la solución preparada para infusión. No lo purgue con Cloruro de Sodio al 0,9%.

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



6. Almacene entre 2°C a 8°C si no lo utiliza de forma inmediata.

Tabla 3. Para Pacientes que Pesan 45 kg o Más: Volúmenes para Agregar a la Bolsa IV

| Cloruro de Sodio al 0,9% (volumen inicial) | | | 270 mL |
|--------------------------------------------|-------------------------|------------------|-------------------------|
| Solución Estabilizante IV | | | 5,5 mL |
| Dosis | Duración de la Infusión | Tasa de Infusión | Blinicyto Reconstituido |
| 9 mcg/día | 24 horas | 10 mL/hora | 0,83 mL |
| | 48 horas | 5 mL/hora | 1,7 mL |
| | 72 horas | 3,3 mL/hora | 2,5 mL |
| | 96 horas | 2,5 mL/hora | 3,3 mL ^a |
| 28 mcg/día | 24 horas | 10 mL/hora | 2,6 mL |
| | 48 horas | 5 mL/hora | 5,2 mL ^a |
| | 72 horas | 3,3 mL/hora | 8,0 mL ^b |
| | 96 horas | 2,5 mL/hora | 10,7 mL ^c |

- a. Se requieren 2 empaques de Blincyto para la preparación de una dosis de 9 mcg/día infundida durante 96 horas a una tasa de 2,5 mL/hora y dosis de 28 mcg/día durante 48 horas a una tasa de 5 mL/hora.
- b. Se requieren 3 empaques de Blincyto para la preparación de una dosis de 28 mcg/día infundida durante 72 horas a una tasa de 3,3 mL/hora.
- c. Se requieren 4 empaques de Blincyto para la preparación de una dosis de 28 mcg/día infundida durante 96 horas a una tasa de 2,5 mL/hora.



Tabla 4. Para Pacientes Que Pesan Menos de 45 kg: Volúmenes para Agregar a la Bolsa IV para la Dosis de 5 mcg/m²/día

| Cloruro de Sodio al 0,9% (volumen inicial) | | | | 270 mL |
|---------------------------------------------------|-------------------------|------------------|---------------------------|------------------------|
| Solución Estabilizante IV | | | | 5,5 mL |
| Dosis | Duración de la Infusión | Tasa de Infusión | ASC (m ²) | Blincyto Reconstituido |
| 5 mcg/m ² /día | 24 horas | 10 mL/hora | 1,50 a 1,59 | 0,70 mL |
| | | | 1,40 a 1,49 | 0,66 mL |
| | | | 1,30 a 1,39 | 0,61 mL |
| | | | 1,20 a 1,29 | 0,56 mL |
| | | | 1,10 a 1,19 | 0,52 mL |
| | | | 1,00 a 1,09 | 0,47 mL |
| | | | 0,90 a 0,99 | 0,43 mL |
| | | | 0,80 a 0,89 | 0,38 mL |
| | | | 0,70 a 0,79 | 0,33 mL |
| | | | 0,60 a 0,69 | 0,29 mL |
| | | | 0,50 a 0,59 | 0,24 mL |
| | | | 0,40 a 0,49 | 0,20 mL |
| | | | 5 mcg/m ² /día | 48 horas |
| 1,40 a 1,49 | 1,3 mL | | | |
| 1,30 a 1,39 | 1,2 mL | | | |
| 1,20 a 1,29 | 1,1 mL | | | |
| 1,10 a 1,19 | 1,0 mL | | | |
| 1,00 a 1,09 | 0,94 mL | | | |
| 0,90 a 0,99 | 0,85 mL | | | |
| 0,80 a 0,89 | 0,76 mL | | | |
| 0,70 a 0,79 | 0,67 mL | | | |
| 0,60 a 0,69 | 0,57 mL | | | |
| 0,50 a 0,59 | 0,48 mL | | | |
| 0,40 a 0,49 | 0,39 mL | | | |
| 5 mcg/m ² /día | 72 horas | 3,3 mL/hora | | |
| | | | 1,40 a 1,49 | 2,0 mL |
| | | | 1,30 a 1,39 | 1,8 mL |
| | | | 1,20 a 1,29 | 1,7 mL |
| | | | 1,10 a 1,19 | 1,6 mL |
| | | | 1,00 a 1,09 | 1,4 mL |
| | | | 0,90 a 0,99 | 1,3 mL |
| | | | 0,80 a 0,89 | 1,1 mL |
| | | | 0,70 a 0,79 | 1,0 mL |
| | | | 0,60 a 0,69 | 0,86 mL |
| | | | 0,50 a 0,59 | 0,72 mL |
| | | | 0,40 a 0,49 | 0,59 mL |
| | | | 5 mcg/m ² /día | 96 horas |
| 1,40 a 1,49 | 2,6 mL | | | |
| 1,30 a 1,39 | 2,4 mL | | | |
| 1,20 a 1,29 | 2,3 mL | | | |
| 1,10 a 1,19 | 2,1 mL | | | |
| 1,00 a 1,09 | 1,9 mL | | | |
| 0,90 a 0,99 | 1,7 mL | | | |
| 0,80 a 0,89 | 1,5 mL | | | |
| 0,70 a 0,79 | 1,3 mL | | | |
| 0,60 a 0,69 | 1,2 mL | | | |
| 0,50 a 0,59 | 0,97 mL | | | |
| 0,40 a 0,49 | 0,78 mL | | | |

Tabla 5. Para Pacientes Que Pesan Menos de 45 kg: Volúmenes a Agregar en la Bolsa IV para la Dosis de 15 mcg/m²/día

| | |
|---------------------------------------------------|--------|
| Cloruro de Sodio al 0,9% (volumen inicial) | 270 mL |
| Solución Estabilizante IV | 5,5 mL |

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



| Dosis | Duración de la Infusión | Tasa de Infusión | ASC (m ²) | Blinicyto Reconstituido |
|----------------------------|-------------------------|------------------|-----------------------|-------------------------|
| 15 mcg/m ² /día | 24 horas | 10 mL/hora | 1,50 a 1,59 | 2,1 mL |
| | | | 1,40 a 1,49 | 2,0 mL |
| | | | 1,30 a 1,39 | 1,8 mL |
| | | | 1,20 a 1,29 | 1,7 mL |
| | | | 1,10 a 1,19 | 1,6 mL |
| | | | 1,00 a 1,09 | 1,4 mL |
| | | | 0,90 a 0,99 | 1,3 mL |
| | | | 0,80 a 0,89 | 1,1 mL |
| | | | 0,70 a 0,79 | 1,0 mL |
| | | | 0,60 a 0,69 | 0,86 mL |
| | | | 0,50 a 0,59 | 0,72 mL |
| | | | 0,40 a 0,49 | 0,59 mL |
| 15 mcg/m ² /día | 48 horas | 5 mL/hora | 1,50 a 1,59 | 4,2 mL ^a |
| | | | 1,40 a 1,49 | 3,9 mL ^a |
| | | | 1,30 a 1,39 | 3,7 mL ^a |
| | | | 1,20 a 1,29 | 3,4 mL ^a |
| | | | 1,10 a 1,19 | 3,1 mL ^a |
| | | | 1,00 a 1,09 | 2,8 mL |
| | | | 0,90 a 0,99 | 2,6 mL |
| | | | 0,80 a 0,89 | 2,3 mL |
| | | | 0,70 a 0,79 | 2,0 mL |
| | | | 0,60 a 0,69 | 1,7 mL |
| | | | 0,50 a 0,59 | 1,4 mL |
| | | | 0,40 a 0,49 | 1,2 mL |
| 15 mcg/m ² /día | 72 horas | 3,3 mL/hora | 1,50 a 1,59 | 6,3 mL ^b |
| | | | 1,40 a 1,49 | 5,9 mL ^b |
| | | | 1,30 a 1,39 | 5,5 mL ^c |
| | | | 1,20 a 1,29 | 5,1 mL ^c |
| | | | 1,10 a 1,19 | 4,7 mL ^c |
| | | | 1,00 a 1,09 | 4,2 mL ^c |
| | | | 0,90 a 0,99 | 3,8 mL ^c |
| | | | 0,80 a 0,89 | 3,4 mL ^c |
| | | | 0,70 a 0,79 | 3,0 mL ^c |
| | | | 0,60 a 0,69 | 2,6 mL |
| | | | 0,50 a 0,59 | 2,2 mL |
| | | | 0,40 a 0,49 | 1,8 mL |
| 15 mcg/m ² /día | 96 horas | 2,5 mL/hora | 1,50 a 1,59 | 8,4 mL ^d |
| | | | 1,40 a 1,49 | 7,9 mL ^d |
| | | | 1,30 a 1,39 | 7,3 mL ^d |
| | | | 1,20 a 1,29 | 6,8 mL ^d |
| | | | 1,10 a 1,19 | 6,2 mL ^d |
| | | | 1,00 a 1,09 | 5,7 mL ^d |
| | | | 0,90 a 0,99 | 5,1 mL ^e |
| | | | 0,80 a 0,89 | 4,6 mL ^e |
| | | | 0,70 a 0,79 | 4,0 mL ^e |
| | | | 0,60 a 0,69 | 3,4 mL ^e |
| | | | 0,50 a 0,59 | 2,9 mL ^e |
| | | | 0,40 a 0,49 | 2,3 mL |

- a. Se requieren 2 empaques de Blincyto para la preparación de una dosis de 15 mcg/m²/día infundida durante 48 horas a una tasa de 5 mL/hora para pacientes con una ASC mayor a 1,09 m².
- b. Se requieren 3 empaques de Blincyto para la preparación de una dosis de 15 mcg/m²/día infundida durante 72 horas a una tasa de 3,3 mL/hora para pacientes con una ASC mayor a 1,39 m².
- c. Se requieren 2 empaques de Blincyto para la preparación de una dosis de 15 mcg/m²/día infundida durante 72 horas a una tasa de 3,3 mL/hora para pacientes con una ASC de 0,70 m² a 1,39 m².
- d. Se requieren 3 empaques de Blincyto para la preparación de una dosis de 15 mcg/m²/día infundida durante 96 horas a una tasa de 2,5 mL/hora para pacientes con una ASC mayor a 0,99 m².
- e. Se requieren 2 empaques de Blincyto para la preparación de una dosis de 15 mcg/m²/día infundida durante 96 horas a una tasa de 2,5 mL/hora para pacientes con una ASC de 0,50 m² a 0,99 m².

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Nuevas reacciones adversas

Ensayos Clínicos.

Pivotales

Leucemia Linfoblástica Aguda de Precursores de células B en Recaída o Refractaria en Pacientes Adultos

Las reacciones adversas descritas en la siguiente tabla reflejan la experiencia del estudio clínico en Fase III, aleatorizado, abierto en pacientes adultos con LLA de precursores de células B en recaída o refractaria con cromosoma Filadelfia negativo (Estudio 1).

La frecuencia se expresa en categoría CIOMS [p. ej., Muy Frecuente ($\geq 10\%$), Frecuente ($\geq 1\%$ y $< 10\%$), no frecuente ($\geq 0,1\%$ y $< 1\%$), raro ($\geq 0,01\%$ y $< 0,1\%$), muy raro ($< 0,01\%$)].

| Reacción Adversa | Blincyto (N = 267) | | | | | Quimioterapia de Cuidado Estándar (SOC, por sus siglas en inglés) (N = 109) | | | |
|--------------------------------------------------------------------------|-----------------------|------------------------------|-------------------------|-------------------|----------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|-------------------|----------------------------|
| | Frecuencia CIOMS | Cualquier Grado* n (%) | Grado 3- 4* n (%) | Grado 5* n (%) | Eventos Serios n (%) | Cualquier Grado* n (%) | Grado 3- 4* n (%) | Grado 5* n (%) | Eventos Serios n (%) |
| Trastornos del sistema linfático y de la sangre | | | | | | | | | |
| Anemia ¹ | Muy Frecuente | 73 (27,3) | 56 (21,0) | 0 (0) | 1 (0,4) | 46 (42,2) | 38 (34,9) | 0 (0) | 0 (0) |
| Neutropenia febril | Muy Frecuente | 64 (24,0) | 57 (21,3) | 0 (0) | 23 (8,6) | 43 (39,4) | 38 (34,9) | 0 (0) | 12 (11,0) |
| Trombocitopenia ² | Muy Frecuente | 64 (24,0) | 50 (18,7) | 0 (0) | 1 (0,4) | 45 (41,3) | 43 (39,4) | 0 (0) | 1 (0,9) |
| Neutropenia ³ | Muy Frecuente | 62 (23,2) | 56 (21,0) | 0 (0) | 2 (0,7) | 42 (38,5) | 38 (34,9) | 0 (0) | 2 (1,8) |
| Leucopenia ⁴ | Frecuente | 23 (8,6) | 19 (7,1) | 0 (0) | 1 (0,4) | 10 (9,2) | 10 (9,2) | 0 (0) | 1 (0,9) |
| Leucocitosis ⁵ | Frecuente | 14 (5,2) | 5 (1,9) | 1 (0,4) | 4 (1,5) | 1 (0,9) | 1 (0,9) | 0 (0) | 0 (0) |
| Linfadenopatía | Frecuente | 6 (2,2) | 1 (0,4) | 0 (0) | 1 (0,4) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| Linfopenia ⁶ | Frecuente | 5 (1,9) | 4 (1,5) | 0 (0) | 0 (0) | 4 (3,7) | 4 (3,7) | 0 (0) | 0 (0) |
| Histiocitosis hematófaga | Frecuente | 4 (1,5) | 4 (1,5) | 0 (0) | 3 (1,1) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| Trastornos cardíacos | | | | | | | | | |
| Taquicardia ⁷ | Muy Frecuente | 35 (13,1) | 3 (1,1) | 0 (0) | 0 (0) | 16 (14,7) | 1 (0,9) | 0 (0) | 1 (0,9) |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | | | | | | | | | |
| Pirexia ⁸ | Muy Frecuente | 161 (60,3) | 19 (7,1) | 0 (0) | 16 (6,0) | 49 (45,0) | 5 (4,6) | 0 (0) | 1 (0,9) |
| Edema ⁹ | Muy Frecuente | 46 (17,2) | 3 (1,1) | 0 (0) | 1 (0,4) | 19 (17,4) | 1 (0,9) | 0 (0) | 0 (0) |
| Escalofríos | Frecuente | 19 (7,1) | 1 (0,4) | 0 (0) | 0 (0) | 12 (11,0) | 3 (2,8) | 0 (0) | 0 (0) |
| Dolor torácico ¹⁰ | Frecuente | 18 (6,7) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (0,4) | 10 (9,2) | 2 (1,8) | 0 (0) | 0 (0) |
| Dolor | Frecuente | 16 (6,0) | 6 (2,2) | 0 (0) | 0 (0) | 6 (5,5) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| Trastornos hepatobiliares | | | | | | | | | |
| Hiperbilirrubinemia ¹¹ | Frecuente | 20 (7,5) | 10 (3,7) | 0 (0) | 2 (0,7) | 11 (10,1) | 4 (3,7) | 0 (0) | 0 (0) |
| Trastornos del sistema inmunológico | | | | | | | | | |
| Síndrome de liberación de citoquinas | Muy Frecuente | 38 (14,2) | 9 (3,4) | 0 (0) | 7 (2,6) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| Hipersensibilidad | Frecuente | 5 (1,9) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (0,9) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| Tormenta de citoquinas | No frecuente | 1 (0,4) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| Infecciones e infestaciones | | | | | | | | | |
| Infecciones - patógenos no especificados | Muy Frecuente | 116 (43,4) | 47 (17,6) | 22 (8,2) | 50 (18,7) | 56 (51,4) | 34 (31,2) | 8 (7,3) | 19 (17,4) |
| Trastornos infecciosos bacterianos | Muy Frecuente | 56 (21,0) | 26 (9,7) | 3 (1,1) | 20 (7,5) | 36 (33,0) | 21 (19,3) | 2 (1,8) | 8 (7,3) |



| Reacción Adversa | Blincyto (N = 267) | | | | | Quimioterapia de Cuidado Estándar (SOC, por sus siglas en inglés) (N = 109) | | | |
|----------------------------------------------------------------|-----------------------|------------------------------|-------------------------|-------------------|----------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|-------------------|----------------------------|
| | Frecuencia CIOMS | Cualquier Grado* n (%) | Grado 3- 4* n (%) | Grado 5* n (%) | Eventos Serios n (%) | Cualquier Grado* n (%) | Grado 3- 4* n (%) | Grado 5* n (%) | Eventos Serios n (%) |
| Trastornos infecciosos virales | Muy Frecuente | 43 (16,1) | 7 (2,6) | 0 (0) | 4 (1,5) | 17 (15,6) | 1 (0,9) | 0 (0) | 1 (0,9) |
| Trastornos infecciosos fúngicos | Muy Frecuente | 34 (12,7) | 12 (4,5) | 5 (1,9) | 10 (3,7) | 18 (16,5) | 9 (8,3) | 3 (2,8) | 8 (7,3) |
| Lesión, intoxicación y complicaciones de procedimientos | | | | | | | | | |
| Reacciones relacionadas con la infusión ¹² | Muy Frecuente | 91 (34,1) | 9 (3,4) | 0 (0) | 0 (0) | 9 (8,3) | 1 (0,9) | 0 (0) | 0 (0) |
| Sobredosis | Frecuente | 8 (3,0) | 0 (0) | 0 (0) | 8 (3,0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| Sobredosis accidental | Frecuente | 3 (1,1) | 3 (1,1) | 0 (0) | 3 (1,1) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| Investigaciones | | | | | | | | | |
| Aumento de enzimas hepáticas ¹³ | Muy Frecuente | 45 (16,9) | 26 (9,7) | 0 (0) | 1 (0,4) | 16 (14,7) | 12 (11,0) | 0 (0) | 0 (0) |
| Disminución de inmunoglobinas ¹⁴ | Frecuente | 26 (9,7) | 7 (2,6) | 0 (0) | 0 (0) | 2 (1,8) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| Aumento de peso | Frecuente | 8 (3,0) | 1 (0,4) | 0 (0) | 1 (0,4) | 4 (3,7) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| Aumento en la fosfatasa alcalina en sangre | Frecuente | 7 (2,6) | 3 (1,1) | 0 (0) | 0 (0) | 4 (3,7) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | | | | | | | | | |
| Síndrome de lisis tumoral | Frecuente | 10 (3,7) | 8 (3,0) | 0 (0) | 3 (1,1) | 1 (0,9) | 1 (0,9) | 0 (0) | 0 (0) |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo | | | | | | | | | |
| Dolor de espalda | Muy Frecuente | 35 (13,1) | 4 (1,5) | 0 (0) | 2 (0,7) | 10 (9,2) | 2 (1,8) | 0 (0) | 0 (0) |
| Dolor óseo | Muy Frecuente | 30 (11,2) | 6 (2,2) | 0 (0) | 3 (1,1) | 8 (7,3) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| Dolor en extremidad | Frecuente | 25 (9,4) | 3 (1,1) | 0 (0) | 0 (0) | 8 (7,3) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| Trastornos del sistema nervioso | | | | | | | | | |
| Cefalea | Muy Frecuente | 77 (28,8) | 1 (0,4) | 0 (0) | 0 (0) | 32 (29,4) | 3 (2,8) | 0 (0) | 0 (0) |
| Temblores | Frecuente | 26 (9,7) | 1 (0,4) | 0 (0) | 1 (0,4) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| Mareo | Frecuente | 18 (6,7) | 1 (0,4) | 0 (0) | 0 (0) | 8 (7,3) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| Somnolencia | Frecuente | 14 (5,2) | 3 (1,1) | 0 (0) | 1 (0,4) | 1 (0,9) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| Parestesia | Frecuente | 13 (4,9) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (0,4) | 1 (0,9) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| Hipoestesia | Frecuente | 7 (2,6) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (0,4) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| Deterioro de la memoria | Frecuente | 5 (1,9) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| Convulsiones | Frecuente | 5 (1,9) | 2 (0,7) | 0 (0) | 1 (0,4) | 4 (3,7) | 3 (2,8) | 0 (0) | 1 (0,9) |
| Afasia | Frecuente | 4 (1,5) | 1 (0,4) | 0 (0) | 3 (1,1) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| Trastorno cognitivo | Frecuente | 4 (1,5) | 2 (0,7) | 0 (0) | 1 (0,4) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



| Reacción Adversa | Blincyto (N = 267) | | | | | Quimioterapia de Cuidado Estándar (SOC, por sus siglas en inglés) (N = 109) | | | |
|-------------------------------------------------------------|-----------------------|------------------------------|-------------------------|-------------------|----------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|-------------------|----------------------------|
| | Frecuencia CIOMS | Cualquier Grado* n (%) | Grado 3- 4* n (%) | Grado 5* n (%) | Eventos Serios n (%) | Cualquier Grado* n (%) | Grado 3- 4* n (%) | Grado 5* n (%) | Eventos Serios n (%) |
| Encefalopatía | Frecuente | 4 (1,5) | 4 (1,5) | 0 (0) | 4 (1,5) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| Trastorno del habla | No frecuente | 1 (0,4) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| Trastornos psiquiátricos | | | | | | | | | |
| Insomnio | Muy Frecuente | 28 (10,5) | 1 (0,4) | 0 (0) | 0 (0) | 10 (9,2) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| Estado de confusión | Frecuente | 9 (3,4) | 3 (1,1) | 0 (0) | 0 (0) | 3 (2,8) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| Desorientación | Frecuente | 4 (1,5) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino | | | | | | | | | |
| Tos | Muy Frecuente | 39 (14,6) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 6 (5,5) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| Disnea ¹⁵ | Frecuente | 24 (9,0) | 6 (2,2) | 3 (1,1) | 5 (1,9) | 13 (11,9) | 1 (0,9) | 2 (1,8) | 2 (1,8) |
| Tos productiva | Frecuente | 11 (4,1) | 1 (0,4) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (0,9) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| Trastornos de la piel y tejido subcutáneo | | | | | | | | | |
| Erupción ¹⁶ | Muy Frecuente | 38 (14,2) | 2 (0,7) | 0 (0) | 0 (0) | 22 (20,2) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| Trastornos vasculares | | | | | | | | | |
| Hipotensión ¹⁷ | Muy Frecuente | 33 (12,4) | 3 (1,1) | 0 (0) | 0 (0) | 13 (11,9) | 3 (2,8) | 0 (0) | 2 (1,8) |
| Hipertensión ¹⁸ | Frecuente | 18 (6,7) | 5 (1,9) | 0 (0) | 0 (0) | 9 (8,3) | 2 (1,8) | 0 (0) | 0 (0) |
| Ruborización | Frecuente | 6 (2,2) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (0,9) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |

* Calificación basada en los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos (CTCAE) del Instituto Nacional de Cáncer (NCI), versión 4.0.

- Anemia incluye anemia y disminución de la hemoglobina.
- Trombocitopenia incluye disminución del conteo de plaquetas y trombocitopenia.
- Neutropenia incluye neutropenia y disminución del conteo de neutrófilos.
- Leucopenia incluye leucopenia y disminución del conteo de glóbulos blancos.
- Leucocitosis incluye leucocitosis y aumento del conteo de glóbulos blancos.
- Linfopenia incluye disminución del conteo de linfocitos y linfopenia.
- Taquicardia incluye taquicardia sinusal, taquicardia supraventricular, y taquicardia.
- Pirexia incluye aumento de la temperatura corporal y pirexia.
- Edema incluye edema facial, edema generalizado, edema, y edema periférico.
- Dolor de pecho incluye molestias en el pecho, dolor de pecho, dolor de pecho musculoesquelético, y dolor de pecho no cardíaco.

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



11. Hiperbilirrubinemia incluye aumento de la bilirrubina en sangre e hiperbilirrubinemia.
12. Las reacciones relacionadas con la infusión es un término compuesto que incluye el término reacción relacionada con la infusión y los siguientes eventos que se presentan dentro de las primeras 48 horas de infusión y el evento que dura ≤ 2 días: pirexia, síndrome de liberación de citoquinas, hipotensión, mialgia, lesión renal aguda, hipertensión, y erupción eritematosa.
13. El aumento de las enzimas hepáticas incluye aumento de la alanina aminotransferasa, aumento de la aspartato aminotransferasa, aumento de gamma glutamil transferasa, aumento de la enzima hepática, y aumento de las transaminasas.
14. La disminución de las inmunoglobulinas incluye disminución de la inmunoglobulina G en sangre, disminución de las globulinas, hipogammaglobulinemia, hipoglobulinemia, y disminución de las inmunoglobulinas.
15. Disnea incluye insuficiencia respiratoria aguda, disnea, disnea de esfuerzo, insuficiencia respiratoria, y sibilancias.
16. La erupción incluye eritema, erupción, erupción eritematosa, erupción generalizada, erupción macular, erupción maculopapular, y erupción pruriginosa.
17. La hipotensión incluye disminución de la presión arterial e hipotensión.
18. La hipertensión incluye aumento de la presión arterial e hipertensión.

El perfil de reacciones adversas en los pacientes tratados con Blincyto en este estudio fue similar en tipo a los que se observaron en los estudios en Fase I/II de un solo brazo; se observó Síndrome de Fuga Capilar en un paciente en el estudio en Fase II de un solo brazo (Estudio 2).

LLA de Precursores de células B en Recaída o Refractaria y EMR positiva en Pacientes Adultos

El perfil de reacciones adversas en los pacientes con LLA de precursores de células B en recaída o refractaria con cromosoma Filadelfia positivo (Estudio 4) y LLA con EMR positiva (Estudio 5) tratados con Blincyto fue similar en su tipo a las observadas en el estudio Fase III, aleatorizado, etiqueta abierta (Estudio 1).

Leucemia Linfoblástica Aguda de Precursores de células B en Recaída o Refractaria en Pacientes Pediátricos

Las reacciones adversas en pacientes pediátricos tratados con Blincyto fueron similares en tipo a los que se observaron en pacientes adultos.

Las reacciones adversas que fueron observadas más frecuentemente en la población pediátrica comparados con la población adulta ($\geq 10\%$ de diferencia) (Estudio 1) fueron:



| Reacción Adversa | Blincyto (N = 70) | |
|-----------------------------------------------------------------------|-------------------------|---------------------------|
| | Frecuencia <i>CIOMS</i> | Cualquier Grado* n (%) |
| Trastornos sanguíneos y del sistema linfático | | |
| Anemia ¹ | Muy Frecuente | 29 (41,4) |
| Trombocitopenia ² | Muy Frecuente | 24 (34,3) |
| Leucopenia ³ | Muy Frecuente | 17 (24,3) |
| Trastornos generales y condiciones del sitio de administración | | |
| Pirexia ⁴ | Muy Frecuente | 56 (80) |
| Lesiones, sobredosis y complicaciones procedimentales | | |
| Reacciones asociadas a la infusión ⁵ | Muy Frecuente | 34 (48,6) |
| Investigaciones | | |
| Incremento del peso | Muy Frecuente | 12 (17,1) |
| Desórdenes vasculares | | |
| Hipertensión ⁶ | Muy Frecuente | 18 (25,7) |

* Calificación basada en Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos (CTCAE) del NCI versión 4.0.

¹ Anemia incluye anemia y disminución de hemoglobina.

² Trombocitopenia incluye conteo plaquetario reducido y trombocitopenia.

³ Leucopenia incluye leucopenia y conteo reducido de glóbulos blancos.

⁴ Pirexia incluye temperatura corporal aumentada y pirexia.

⁵ Reacciones asociadas a la infusión es un término compuesto que incluye reacción asociada a la infusión y eventos subsecuentes que ocurran en las 48 horas de infusión y eventos que duren hasta ≤ 2 días: pirexia, síndrome de liberación de citoquinas, hipotensión, mialgia, lesión renal aguda, hipertensión y erupción eritematosa.

⁶ Hipertensión incluye presión sanguínea aumentada e hipertensión.

Experiencia Posterior a la Comercialización

La frecuencia se expresa en categoría *CIOMS* [p. ej., Muy Frecuente ($\geq 10\%$), Frecuente ($\geq 1\%$ y $< 10\%$), no frecuente ($\geq 0,1\%$ y $< 1\%$), raro ($\geq 0,01\%$ y $< 0,1\%$), muy raro ($< 0,01\%$)].

| Reacción Adversa | Frecuencia | Naturaleza/Severidad/Seriedad |
|----------------------------------------|--------------|-------------------------------------------------------------------|
| Trastornos gastrointestinales | | |
| Pancreatitis | No frecuente | Se han reportado eventos serios, que amenazan la vida y fatales*. |
| Trastornos del sistema nervioso | | |
| Trastornos de Nervios Craneales** | No frecuente | Se han notificado eventos serios. |

* Ver Advertencias y Precauciones Especiales de Uso (4.4.9).

** Término del Grupo de Alto Nivel (HLGT, por sus siglas en inglés).

Inmunogenicidad

Al igual que con todas las proteínas terapéuticas, existe potencial de inmunogenicidad. La inmunogenicidad de Blincyto se ha evaluado utilizando tecnología de detección de inmunoensayo de electroquimioluminiscencia (ECL) para detección de anticuerpos de unión antiblincatumomab. En aquellos pacientes cuyos sueros fueron positivos en el

Acta No. 24 de 2020 SEMNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



inmunoensayo, se realizó un ensayo biológico *in vitro* para detectar los anticuerpos neutralizantes.

En estudios clínicos de pacientes adultos tratados con Blincyto, menos del 2% tuvieron resultados positivos para anticuerpos antiblinatumomab. De los pacientes que desarrollaron anticuerpos antiblinatumomab, la mayoría tuvo actividad neutralizante *in vitro*. La formación de anticuerpos antiblinatumomab puede afectar la farmacocinética de Blincyto.

No se detectaron anticuerpos antiblinatumomab en estudios clínicos de pacientes pediátricos con LLA en recaída o refractaria tratados con Blincyto.

En caso de sospechar formación de anticuerpos antiblinatumomab clínicamente significativa, contacte a Amgen Biotecnológica S.A.S., para discutir la prueba de anticuerpos.

La detección de la formación de anticuerpos antiblinatumomab es altamente dependiente de la sensibilidad y la especificidad del ensayo. Adicionalmente, la incidencia de positividad para anticuerpos observada (incluyendo anticuerpos neutralizantes) en un ensayo puede estar influenciada por múltiples factores, incluyendo la metodología del ensayo, el manejo de la muestra, el momento de recolección de la muestra, los medicamentos concomitantes, y la enfermedad subyacente. Por estas razones, la comparación de la incidencia de anticuerpos contra blinatumomab con la incidencia de anticuerpos contra otros productos podría inducir a error.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada en respuesta al Auto No. 2020006060 emitido con base en el concepto del Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.4.2.7, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora acepta las aclaraciones del interesado y recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- **Modificación de indicaciones**
- **Modificación de dosificación y administración**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Información para prescribir versión 3 de Junio de 2020 allegado mediante radicado No. 20201137397**
- **Inserto versión 3 de Junio de 2020 allegado mediante radicado No. 20201137397**

Nuevas indicaciones:

Indicaciones Terapéuticas

Adultos:

Blinatumomab está indicado para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) de precursores de células B en pacientes adultos en recaída o refractaria.

Pediatría:

Blinatumomab está indicado para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) de precursores de células B en pacientes pediátricos a partir de 1 año de edad con una segunda recaída o refractarios a la terapia convencional.

Blinatumomab está indicado para el tratamiento de leucemia linfoblástica aguda (LLA) de precursores de células B con enfermedad mínima residual (EMR) positiva.

Nueva dosificación / grupo etario:

Dosis y Administración:

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tratamiento de LLA de Precursores de Células B en Recaída o Refractaria:

Se recomienda la hospitalización como mínimo durante los primeros 9 días del primer ciclo y durante los primeros 2 días del segundo ciclo. Para todos los siguientes inicios de ciclo y para el reinicio (p. ej., si el tratamiento es interrumpido por 4 o más horas), se recomienda la supervisión de un profesional de la salud o la hospitalización.

Las bolsas para infusión de Blincyto deben prepararse para su infusión durante 24 horas, 48 horas, 72 horas, o 96 horas.

Dosis:

Blincyto se administra como una infusión intravenosa continua administrada a una velocidad de flujo constante utilizando una bomba de infusión. Un ciclo del tratamiento corresponde a 28 días (4 semanas) de infusión continua seguida por un intervalo libre de tratamiento de 14 días (2 semanas). Los pacientes pueden recibir 2 ciclos de tratamiento de inducción seguido de 3 ciclos adicionales del tratamiento de consolidación de Blincyto.

El tratamiento de mantenimiento de hasta 4 ciclos adicionales se puede suministrar después del tratamiento de consolidación.

Ver la Tabla 1 para la dosis diaria recomendada según el peso del paciente. Los pacientes que pesan más o igual a 45 kg reciben una dosis fija, y para los pacientes que pesan menos de 45 kg, la dosis se calcula mediante el área de superficie corporal (ASC) del paciente.

Tabla 1. Dosis Recomendada de Blincyto Para la LLA de Precursores de células B en Recaída o Refractaria



| Ciclo | El Peso del Paciente es Mayor o Igual a 45 kg (Dosis Fija) | El Peso del Paciente es Menor a 45 kg (dosis con base en la ASC) |
|---------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|
| <u>Ciclo 1 de Inducción</u> | | |
| Días 1 al 7 | 9 mcg/día | 5 mcg/m ² /día (no exceder 9 mcg/día) |
| Días 8 al 28 | 28 mcg/día | 15 mcg/m ² /día (no exceder 28 mcg/día) |
| Días 29 al 42 | Intervalo de 14 días libre de tratamiento | Intervalo de 14 días libre de tratamiento |
| <u>Ciclo 2 de Inducción</u> | | |
| Días 1 al 28 | 28 mcg/día | 15 mcg/m ² /día (no exceder 28 mcg/día) |
| Días 29 al 42 | Intervalo de 14 días libre de tratamiento | Intervalo de 14 días libre de tratamiento |
| <u>Ciclos 3 al 5 de Consolidación</u> | | |
| Días 1 al 28 | 28 mcg/día | 15 mcg/m ² /día (no exceder 28 mcg/día) |
| Días 29 al 42 | Intervalo de 14 días libre de tratamiento | Intervalo de 14 días libre de tratamiento |
| <u>Ciclos 6 al 9 de Terapia de Mantenimiento</u> | | |
| Días 1 al 28 | 28 mcg/día | 15 mcg/m ² /día (no exceder 28 mcg/día) |
| Días 29 al 84 | Intervalo de 56 días libre de tratamiento | Intervalo de 56 días libre de tratamiento |

Premedicación y Recomendaciones Médicas Adicionales:

Se recomienda profilaxis con quimioterapia intratecal antes y durante el tratamiento con Blincyto para prevenir la recaída de LLA en sistema nervioso central.

Las recomendaciones de premedicación adicionales son las siguientes:

| Grupo de Pacientes | Premedicación |
|--------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Adultos | Premedicar con dexametasona 20 mg intravenosa 1 hora antes de la primera dosis de cada ciclo de Blincyto. |
| Pediátricos | Premedicar con dexametasona 10 mg/m ² (no exceder 20 mg) oral o intravenosa 6 a 12 horas antes de comenzar Blincyto (ciclo 1, día 1), seguido de premedicación con dexametasona 5 mg/m ² oral o intravenosa dentro de los 30 minutos del inicio de Blincyto (ciclo 1, día 1). |

Acta No. 24 de 2020 SEMNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tratamiento en la Fase Previa para Pacientes con Alta Carga Tumoral:

Tratar con dexametasona (sin exceder 24 mg/día) aquellos pacientes con recuentos $\geq 50\%$ de blastos leucémicos en médula ósea o $> 15.000/\text{microlitro}$ de blastos leucémicos en sangre periférica.

Tratamiento de LLA de precursores de células B con EMR positiva:

Se recomienda la hospitalización como mínimo durante los primeros 3 días del primer ciclo y los primeros 2 días del segundo ciclo. Para todos los ciclos de inicio y reinicio posteriores (p. ej., si el tratamiento es interrumpido durante 4 horas o más), se recomienda la supervisión de un profesional de la salud o la hospitalización.

Las bolsas de infusión Blincyto se deben mezclar para infundir durante 24 horas, 48 horas, 72 horas o 96 horas.

Dosis:

Blincyto se administra como una infusión intravenosa continua, administrada a una velocidad de flujo constante utilizando una bomba de infusión. Un solo ciclo de tratamiento es de 28 días (4 semanas) de infusión continua, seguido de un intervalo libre de tratamiento de 14 días (2 semanas). Los pacientes pueden recibir 1 ciclo de tratamiento de inducción seguido de 3 ciclos adicionales de tratamiento de consolidación de Blincyto.

Ver la Tabla 2 para la dosis diaria recomendada.

Tabla 2. Dosis Recomendada de Blincyto Para LLA de Precursores de células B con EMR positiva

| Peso del Paciente | Ciclo(s) de Tratamiento | |
|-----------------------------|-------------------------|-------------------------------------------|
| | Días 1-28 | Días 29-42 |
| 45 kg o más (dosis fija) | 28 mcg/day | Intervalo libre de tratamiento de 14 días |

Premedicación y Recomendaciones Médicas Adicionales:

Se recomienda profilaxis con quimioterapia intratecal antes y después de cada terapia con Blincyto para prevenir la recaída de LLA en sistema nervioso central.

| Grupo de Pacientes | Premedicación |
|--------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Adultos | Premedicar con prednisona 100 mg vía intravenosa o su equivalente (p. ej. dexametasona 16 mg) 1 hora antes de la primera dosis de cada ciclo de Blincyto. |

Ajustes de Dosis:

Si la interrupción después de un evento adverso no es mayor a 7 días, continúe el mismo ciclo hasta completar un total de 28 días de infusión incluyendo los días previos y posteriores a la interrupción en ese ciclo. Si una interrupción debido a un evento adverso es mayor a 7 días, inicie un nuevo ciclo.



| Toxicidad | Grado* | Pacientes Que Pesan 45 kg o Más | Pacientes Que Pesan Menos de 45 kg |
|---------------------------------------------------|----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Síndrome de Liberación de Citoquinas (SLC) | Grado 3 | Interrumpa Blincyto hasta su resolución, luego reinicie Blincyto a 9 mcg/día. Escale a 28 mcg/día después de 7 días si la toxicidad no se vuelve a presentar. | Interrumpa Blincyto hasta su resolución, luego reinicie Blincyto a 5 mcg/m ² /día. Escale a 15 mcg/m ² /día después de 7 días si la toxicidad no se vuelve a presentar. |
| | Grado 4 | Suspenda Blincyto permanentemente. | |
| Eventos Neurológicos | Convulsiones | Suspenda Blincyto de forma permanente si se presenta más de una convulsión. | |
| | Grado 3 | Interrumpa Blincyto hasta no más del Grado 1 (leve) y por al menos 3 días, luego reinicie Blincyto a 9 mcg/día. Escalar a 28 mcg/día después de 7 días si la toxicidad no se vuelve a presentar. Para reiniciar, medique previamente con 24 mg de dexametasona y disminuya progresivamente durante 4 días. Como profilaxis secundaria, considere medicamentos anticonvulsivantes apropiados. Si la toxicidad se produjo con 9 mcg/día, o si la toxicidad requiere más de 7 días para resolverse, suspenda Blincyto permanentemente. | Interrumpa Blincyto hasta no más del Grado 1 (leve) y por al menos 3 días, luego reinicie Blincyto a 5 mcg/m ² /día. Escalar a 15 mcg/m ² /día después de 7 días si la toxicidad no se vuelve a presentar. Considere medicamentos anticonvulsivantes apropiados. Si la toxicidad se produjo con 5 mcg/m ² /día, o si la toxicidad requiere más de 7 días para resolverse, suspenda Blincyto permanentemente. |
| | Grado 4 | Suspenda Blincyto permanentemente. | |
| Otras Reacciones Adversas Clínicamente Relevantes | Grado 3 (Excluyendo Infecciones) | Interrumpa Blincyto hasta no más de Grado 1 (leve), y luego reinicie Blincyto a 9 mcg/día. Escale a 28 mcg/día después de 7 días si la toxicidad no se vuelve a presentar. | Interrumpa Blincyto hasta no más de Grado 1 (leve), y luego reinicie Blincyto a 5 mcg/m ² /día. Escale a 15 mcg/m ² /día después de 7 días si la toxicidad no se vuelve a presentar. |
| | Grado 4 | Considere suspender Blincyto permanentemente. | |

* Basado en los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos (CTCAE). Grado 3 es severo, y Grado 4 amenaza la vida.

Consideraciones Especiales de Preparación:

Es muy importante que se sigan las instrucciones para la preparación (incluyendo el mezclado) y la administración que se suministran en esta sección para reducir los errores en la medicación (incluyendo sub-dosificación y sobredosis)

Cambio de la bolsa IV:

La bolsa IV debe ser cambiada por un profesional de la salud por razones de esterilidad.

La elección entre 24 horas, 48 horas, 72 horas o 96 horas para la duración de la infusión la debe hacer el médico tratante considerando la frecuencia de los cambios de la bolsa de infusión.

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Para la administración, reconstitución, y preparación de Blincyto:

- Ver la sección 4.2.7 para la infusión durante 24 horas, 48 horas, 72 horas o 96 horas utilizando Cloruro de Sodio al 0,9%.

Preparación Aséptica:

Se debe observar estrictamente una técnica aséptica cuando se prepare la solución para infusión debido a que los viales de Blincyto no contienen conservantes antimicrobianos. Para evitar una contaminación accidental, prepare Blincyto de acuerdo a los estándares asépticos, que incluyen más no están limitados a:

- Realizarlo bajo condiciones asépticas por personal entrenado de acuerdo con las normas de buenas prácticas especialmente con respecto a la preparación aséptica de productos parenterales.
- Prepararlo en una cabina de flujo laminar o cámara de seguridad biológica teniendo en cuenta las precauciones estándar de la manipulación segura de agentes intravenosos.

Contenido del Empaque:

- 1 empaque de Blincyto incluye 1 vial de Blincyto y 1 vial de Solución Estabilizante IV.
- No utilice la Solución Estabilizante IV para reconstituir Blincyto. Se suministra una Solución Estabilizante IV con el empaque de Blincyto y se utiliza para cubrir la bolsa IV antes de la adición de Blincyto reconstituido para evitar la adhesión de Blincyto a las bolsas IV y a los tubos IV.
 - Se puede requerir más de 1 empaque de Blincyto para preparar algunas de las dosis prescritas.

Información de Incompatibilidad:

Blincyto es incompatible con dietilhexilftalato (DEHP, por sus siglas en inglés) debido a la posibilidad de formación de partículas, dando lugar a una solución turbia.

- Utilice bolsas de infusión/casetes de bombeo de poliolefina, PVC sin DEHP, o etilvinilacetato (EVA).
- Utilice tubos IV de poliolefina, PVC sin DEHP o EVA.

24 Horas, 48 Horas, 72 Horas o 96 Horas de Infusión de Blincyto:

Administración:

- Administre Blincyto como una infusión intravenosa continua a una tasa de flujo constante mediante una bomba de infusión. La bomba debe ser programable, bloqueable, no elastomérica, y debe tener una alarma.
- Las bolsas de infusión de Blincyto preparadas se deben infundir durante 24 horas, 48 horas, 72 horas, o 96 horas.
- El volumen inicial (270 mL) es mayor que el volumen administrado al paciente (240 mL) que se utilizará para purgar el tubo IV y para asegurar que el paciente reciba la dosis completa de Blincyto.
- Infunda la solución de Blincyto de acuerdo con las instrucciones de la etiqueta en la bolsa preparada a una de las siguientes tasas de infusión constantes:
 - Tasa de infusión de 10 mL/hora para una duración de 24 horas, ó
 - Tasa de infusión de 5 mL/hora para una duración de 48 horas
 - Tasa de infusión de 3,3 mL/hora para una duración de 72 horas
 - Tasa de infusión de 2,5 mL/hora para una duración de 96 horas

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- La solución de Blincyto se debe administrar utilizando tubos IV que contengan un filtro en línea, estéril, no pirogénico, con baja unión a las proteínas, de 0,2 micras.
- **Nota Importante:** No lave la línea de infusión de Blincyto o el catéter intravenoso, especialmente cuando se estén cambiando las bolsas de infusión. Lavar cuando se están cambiando las bolsas o cuando se finaliza una infusión puede resultar en un exceso de dosificación y las complicaciones del mismo. Cuando se administre mediante un catéter venoso multilumen, Blincyto se debe infundir a través de un lumen exclusivo.
- Al final de la infusión, cualquier solución de Blincyto que no se utilizó en la bolsa IV y los tubos IV deben ser desechados conforme con los requisitos locales.

Reconstitución de Blincyto:

1. Agregue 3 mL de Agua Estéril para Inyección libre de conservantes dirigiendo el agua a lo largo de las paredes del vial de Blincyto y no de forma directa en el polvo liofilizado (lo que resulta en una concentración final de Blincyto de 12,5 mcg/mL).
- No reconstituya Blincyto con la Solución Estabilizante IV.
2. Gire suavemente con movimientos circulares el recipiente para evitar el exceso de espuma. No agitar.
 3. Inspeccione visualmente la solución reconstituida para detectar partículas y alteración en la coloración durante la reconstitución y antes de la infusión. La solución resultante deberá ser entre transparente y ligeramente opalescente, entre incolora y ligeramente amarilla. No utilizar si la solución está turbia o precipitada.

Preparación de Bolsa de Infusión de Blincyto para Infusión en 24, 48, 72 o 96 Horas:

Verifique la dosis prescrita y la duración de la infusión de cada bolsa de infusión de Blincyto. Para minimizar errores, utilice los volúmenes específicos descritos en las Tablas 2 a 4 para preparar la bolsa de infusión de Blincyto.

- Tabla 3 para pacientes que pesan 45 kg o más.
 - Tablas 4 y 5 para pacientes que pesan menos de 45 kg.
1. Agregue asépticamente 270 mL de Cloruro de Sodio al 0,9% a la bolsa IV.
 2. Transfiera asépticamente 5,5 mL de la Solución Estabilizante IV a la bolsa IV que contiene Cloruro de Sodio al 0,9%. Mezcle suavemente los contenidos de la bolsa para evitar la formación de espuma. Deseche el vial que contiene la Solución Estabilizante IV que no se utilizó.
 3. Transfiera asépticamente Blincyto reconstituido en la bolsa IV que contiene Cloruro de Sodio al 0,9% y Solución Estabilizante IV. Mezcle suavemente los contenidos de la bolsa para evitar la formación de espuma.
- Consulte las Tablas 2 a 4 para el volumen específico de Blincyto reconstituido.
4. Bajo condiciones asépticas, conecte el tubo IV a la bolsa IV con un filtro estéril en línea de 0,2 micras.
 - Asegúrese de que el tubo IV es compatible con la bomba de infusión.
 5. Remueva el aire de la bolsa IV. Esto es particularmente importante cuando se utiliza una bomba de infusión ambulatoria. Purgue el tubo IV solo con la solución preparada para infusión. No lo purgue con Cloruro de Sodio al 0,9%.
 6. Almacene entre 2°C a 8°C si no lo utiliza de forma inmediata.



Tabla 3. Para Pacientes que Pesan 45 kg o Más: Volúmenes para Agregar a la Bolsa IV

| Cloruro de Sodio al 0,9% (volumen inicial) | | | 270 mL |
|--------------------------------------------|-------------------------|------------------|-------------------------|
| Solución Estabilizante IV | | | 5,5 mL |
| Dosis | Duración de la Infusión | Tasa de Infusión | Blinicyto Reconstituido |
| 9 mcg/día | 24 horas | 10 mL/hora | 0,83 mL |
| | 48 horas | 5 mL/hora | 1,7 mL |
| | 72 horas | 3,3 mL/hora | 2,5 mL |
| | 96 horas | 2,5 mL/hora | 3,3 mL ^a |
| 28 mcg/día | 24 horas | 10 mL/hora | 2,6 mL |
| | 48 horas | 5 mL/hora | 5,2 mL ^a |
| | 72 horas | 3,3 mL/hora | 8,0 mL ^b |
| | 96 horas | 2,5 mL/hora | 10,7 mL ^c |

- a. Se requieren 2 empaques de Blincyto para la preparación de una dosis de 9 mcg/día infundida durante 96 horas a una tasa de 2,5 mL/hora y dosis de 28 mcg/día durante 48 horas a una tasa de 5 mL/hora.
- b. Se requieren 3 empaques de Blincyto para la preparación de una dosis de 28 mcg/día infundida durante 72 horas a una tasa de 3,3 mL/hora.
- c. Se requieren 4 empaques de Blincyto para la preparación de una dosis de 28 mcg/día infundida durante 96 horas a una tasa de 2,5 mL/hora.



Tabla 4. Para Pacientes Que Pesan Menos de 45 kg: Volúmenes para Agregar a la Bolsa IV para la Dosis de 5 mcg/m²/día

| Cloruro de Sodio al 0,9% (volumen inicial) | | | | 270 mL |
|--------------------------------------------|-------------------------|------------------|---------------------------|------------------------|
| Solución Estabilizante IV | | | | 5,5 mL |
| Dosis | Duración de la Infusión | Tasa de Infusión | ASC (m ²) | Blincyto Reconstituido |
| 5 mcg/m ² /día | 24 horas | 10 mL/hora | 1,50 a 1,59 | 0,70 mL |
| | | | 1,40 a 1,49 | 0,66 mL |
| | | | 1,30 a 1,39 | 0,61 mL |
| | | | 1,20 a 1,29 | 0,56 mL |
| | | | 1,10 a 1,19 | 0,52 mL |
| | | | 1,00 a 1,09 | 0,47 mL |
| | | | 0,90 a 0,99 | 0,43 mL |
| | | | 0,80 a 0,89 | 0,38 mL |
| | | | 0,70 a 0,79 | 0,33 mL |
| | | | 0,60 a 0,69 | 0,29 mL |
| | | | 0,50 a 0,59 | 0,24 mL |
| | | | 0,40 a 0,49 | 0,20 mL |
| | | | 5 mcg/m ² /día | 48 horas |
| 1,40 a 1,49 | 1,3 mL | | | |
| 1,30 a 1,39 | 1,2 mL | | | |
| 1,20 a 1,29 | 1,1 mL | | | |
| 1,10 a 1,19 | 1,0 mL | | | |
| 1,00 a 1,09 | 0,94 mL | | | |
| 0,90 a 0,99 | 0,85 mL | | | |
| 0,80 a 0,89 | 0,76 mL | | | |
| 0,70 a 0,79 | 0,67 mL | | | |
| 0,60 a 0,69 | 0,57 mL | | | |
| 0,50 a 0,59 | 0,48 mL | | | |
| 0,40 a 0,49 | 0,39 mL | | | |
| 5 mcg/m ² /día | 72 horas | 3,3 mL/hora | | |
| | | | 1,40 a 1,49 | 2,0 mL |
| | | | 1,30 a 1,39 | 1,8 mL |
| | | | 1,20 a 1,29 | 1,7 mL |
| | | | 1,10 a 1,19 | 1,6 mL |
| | | | 1,00 a 1,09 | 1,4 mL |
| | | | 0,90 a 0,99 | 1,3 mL |
| | | | 0,80 a 0,89 | 1,1 mL |
| | | | 0,70 a 0,79 | 1,0 mL |
| | | | 0,60 a 0,69 | 0,86 mL |
| | | | 0,50 a 0,59 | 0,72 mL |
| | | | 0,40 a 0,49 | 0,59 mL |
| | | | 5 mcg/m ² /día | 96 horas |
| 1,40 a 1,49 | 2,6 mL | | | |
| 1,30 a 1,39 | 2,4 mL | | | |
| 1,20 a 1,29 | 2,3 mL | | | |
| 1,10 a 1,19 | 2,1 mL | | | |
| 1,00 a 1,09 | 1,9 mL | | | |
| 0,90 a 0,99 | 1,7 mL | | | |
| 0,80 a 0,89 | 1,5 mL | | | |
| 0,70 a 0,79 | 1,3 mL | | | |
| 0,60 a 0,69 | 1,2 mL | | | |
| 0,50 a 0,59 | 0,97 mL | | | |
| 0,40 a 0,49 | 0,78 mL | | | |

Tabla 5. Para Pacientes Que Pesan Menos de 45 kg: Volúmenes a Agregar en la Bolsa IV para la Dosis de 15 mcg/m²/día

| | |
|--------------------------------------------|--------|
| Cloruro de Sodio al 0,9% (volumen inicial) | 270 mL |
| Solución Estabilizante IV | 5,5 mL |

Acta No. 24 de 2020 SEMNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



| Dosis | Duración de la Infusión | Tasa de Infusión | ASC (m ²) | Blinicyto Reconstituido |
|----------------------------|-------------------------|------------------|-----------------------|-------------------------|
| 15 mcg/m ² /día | 24 horas | 10 mL/hora | 1,50 a 1,59 | 2,1 mL |
| | | | 1,40 a 1,49 | 2,0 mL |
| | | | 1,30 a 1,39 | 1,8 mL |
| | | | 1,20 a 1,29 | 1,7 mL |
| | | | 1,10 a 1,19 | 1,6 mL |
| | | | 1,00 a 1,09 | 1,4 mL |
| | | | 0,90 a 0,99 | 1,3 mL |
| | | | 0,80 a 0,89 | 1,1 mL |
| | | | 0,70 a 0,79 | 1,0 mL |
| | | | 0,60 a 0,69 | 0,86 mL |
| | | | 0,50 a 0,59 | 0,72 mL |
| 15 mcg/m ² /día | 48 horas | 5 mL/hora | 1,50 a 1,59 | 4,2 mL ^a |
| | | | 1,40 a 1,49 | 3,9 mL ^a |
| | | | 1,30 a 1,39 | 3,7 mL ^a |
| | | | 1,20 a 1,29 | 3,4 mL ^a |
| | | | 1,10 a 1,19 | 3,1 mL ^a |
| | | | 1,00 a 1,09 | 2,8 mL |
| | | | 0,90 a 0,99 | 2,6 mL |
| | | | 0,80 a 0,89 | 2,3 mL |
| | | | 0,70 a 0,79 | 2,0 mL |
| | | | 0,60 a 0,69 | 1,7 mL |
| | | | 0,50 a 0,59 | 1,4 mL |
| 15 mcg/m ² /día | 72 horas | 3,3 mL/hora | 1,50 a 1,59 | 6,3 mL ^b |
| | | | 1,40 a 1,49 | 5,9 mL ^b |
| | | | 1,30 a 1,39 | 5,5 mL ^c |
| | | | 1,20 a 1,29 | 5,1 mL ^c |
| | | | 1,10 a 1,19 | 4,7 mL ^c |
| | | | 1,00 a 1,09 | 4,2 mL ^c |
| | | | 0,90 a 0,99 | 3,8 mL ^c |
| | | | 0,80 a 0,89 | 3,4 mL ^c |
| | | | 0,70 a 0,79 | 3,0 mL ^c |
| | | | 0,60 a 0,69 | 2,6 mL |
| | | | 0,50 a 0,59 | 2,2 mL |
| 15 mcg/m ² /día | 96 horas | 2,5 mL/hora | 1,50 a 1,59 | 8,4 mL ^d |
| | | | 1,40 a 1,49 | 7,9 mL ^d |
| | | | 1,30 a 1,39 | 7,3 mL ^d |
| | | | 1,20 a 1,29 | 6,8 mL ^d |
| | | | 1,10 a 1,19 | 6,2 mL ^d |
| | | | 1,00 a 1,09 | 5,7 mL ^d |
| | | | 0,90 a 0,99 | 5,1 mL ^e |
| | | | 0,80 a 0,89 | 4,6 mL ^e |
| | | | 0,70 a 0,79 | 4,0 mL ^e |
| | | | 0,60 a 0,69 | 3,4 mL ^e |
| | | | 0,50 a 0,59 | 2,9 mL ^e |
| 0,40 a 0,49 | 2,3 mL | | | |

- a. Se requieren 2 empaques de Blincyto para la preparación de una dosis de 15 mcg/m²/día infundida durante 48 horas a una tasa de 5 mL/hora para pacientes con una ASC mayor a 1,09 m².
- b. Se requieren 3 empaques de Blincyto para la preparación de una dosis de 15 mcg/m²/día infundida durante 72 horas a una tasa de 3,3 mL/hora para pacientes con una ASC mayor a 1,39 m².
- c. Se requieren 2 empaques de Blincyto para la preparación de una dosis de 15 mcg/m²/día infundida durante 72 horas a una tasa de 3,3 mL/hora para pacientes con una ASC de 0,70 m² a 1,39 m².
- d. Se requieren 3 empaques de Blincyto para la preparación de una dosis de 15 mcg/m²/día infundida durante 96 horas a una tasa de 2,5 mL/hora para pacientes con una ASC mayor a 0,99 m².
- e. Se requieren 2 empaques de Blincyto para la preparación de una dosis de 15 mcg/m²/día infundida durante 96 horas a una tasa de 2,5 mL/hora para pacientes con una ASC de 0,50 m² a 0,99 m².

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

**Nuevas reacciones adversas:****Ensayos Clínicos.****Pivotaes:****Leucemia Linfoblástica Aguda de Precusores de células B en Recaída o Refractaria en Pacientes Adultos:**

Las reacciones adversas descritas en la siguiente tabla reflejan la experiencia del estudio clínico en Fase III, aleatorizado, abierto en pacientes adultos con LLA de precursores de células B en recaída o refractaria con cromosoma Filadelfia negativo (Estudio 1).

La frecuencia se expresa en categoría CIOMS [p. ej., Muy Frecuente ($\geq 10\%$), Frecuente ($\geq 1\%$ y $< 10\%$), no frecuente ($\geq 0,1\%$ y $< 1\%$), raro ($\geq 0,01\%$ y $< 0,1\%$), muy raro ($< 0,01\%$)].

| Reacción Adversa | Blincyto (N = 267) | | | | | Quimioterapia de Cuidado Estándar (SOC, por sus siglas en inglés) (N = 109) | | | |
|--------------------------------------------------------------------------|-----------------------|------------------------------|-------------------------|-------------------|----------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|-------------------|----------------------------|
| | Frecuencia CIOMS | Cualquier Grado* n (%) | Grado 3- 4* n (%) | Grado 5* n (%) | Eventos Serios n (%) | Cualquier Grado* n (%) | Grado 3- 4* n (%) | Grado 5* n (%) | Eventos Serios n (%) |
| Trastornos del sistema linfático y de la sangre | | | | | | | | | |
| Anemia ¹ | Muy Frecuente | 73 (27,3) | 56 (21,0) | 0 (0) | 1 (0,4) | 46 (42,2) | 38 (34,9) | 0 (0) | 0 (0) |
| Neutropenia febril | Muy Frecuente | 64 (24,0) | 57 (21,3) | 0 (0) | 23 (8,6) | 43 (39,4) | 38 (34,9) | 0 (0) | 12 (11,0) |
| Trombocitopenia ² | Muy Frecuente | 64 (24,0) | 50 (18,7) | 0 (0) | 1 (0,4) | 45 (41,3) | 43 (39,4) | 0 (0) | 1 (0,9) |
| Neutropenia ³ | Muy Frecuente | 62 (23,2) | 56 (21,0) | 0 (0) | 2 (0,7) | 42 (38,5) | 38 (34,9) | 0 (0) | 2 (1,8) |
| Leucopenia ⁴ | Frecuente | 23 (8,6) | 19 (7,1) | 0 (0) | 1 (0,4) | 10 (9,2) | 10 (9,2) | 0 (0) | 1 (0,9) |
| Leucocitosis ⁵ | Frecuente | 14 (5,2) | 5 (1,9) | 1 (0,4) | 4 (1,5) | 1 (0,9) | 1 (0,9) | 0 (0) | 0 (0) |
| Linfadenopatía | Frecuente | 6 (2,2) | 1 (0,4) | 0 (0) | 1 (0,4) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| Linfopenia ⁶ | Frecuente | 5 (1,9) | 4 (1,5) | 0 (0) | 0 (0) | 4 (3,7) | 4 (3,7) | 0 (0) | 0 (0) |
| Histiocitosis hematófágica | Frecuente | 4 (1,5) | 4 (1,5) | 0 (0) | 3 (1,1) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| Trastornos cardíacos | | | | | | | | | |
| Taquicardia ⁷ | Muy Frecuente | 35 (13,1) | 3 (1,1) | 0 (0) | 0 (0) | 16 (14,7) | 1 (0,9) | 0 (0) | 1 (0,9) |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | | | | | | | | | |
| Pirexia ⁸ | Muy Frecuente | 161 (60,3) | 19 (7,1) | 0 (0) | 16 (6,0) | 49 (45,0) | 5 (4,6) | 0 (0) | 1 (0,9) |
| Edema ⁹ | Muy Frecuente | 46 (17,2) | 3 (1,1) | 0 (0) | 1 (0,4) | 19 (17,4) | 1 (0,9) | 0 (0) | 0 (0) |
| Escalofríos | Frecuente | 19 (7,1) | 1 (0,4) | 0 (0) | 0 (0) | 12 (11,0) | 3 (2,8) | 0 (0) | 0 (0) |
| Dolor torácico ¹⁰ | Frecuente | 18 (6,7) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (0,4) | 10 (9,2) | 2 (1,8) | 0 (0) | 0 (0) |
| Dolor | Frecuente | 16 (6,0) | 6 (2,2) | 0 (0) | 0 (0) | 6 (5,5) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| Trastornos hepato biliares | | | | | | | | | |
| Hiperbilirrubinemia ¹¹ | Frecuente | 20 (7,5) | 10 (3,7) | 0 (0) | 2 (0,7) | 11 (10,1) | 4 (3,7) | 0 (0) | 0 (0) |
| Trastornos del sistema inmunológico | | | | | | | | | |
| Síndrome de liberación de citoquinas | Muy Frecuente | 38 (14,2) | 9 (3,4) | 0 (0) | 7 (2,6) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| Hipersensibilidad | Frecuente | 5 (1,9) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (0,9) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| Tormenta de citoquinas | No frecuente | 1 (0,4) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| Infecciones e infestaciones | | | | | | | | | |
| Infecciones - patógenos no especificados | Muy Frecuente | 116 (43,4) | 47 (17,6) | 22 (8,2) | 50 (18,7) | 56 (51,4) | 34 (31,2) | 8 (7,3) | 19 (17,4) |

Acta No. 24 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



| Reacción Adversa | Blincyto (N = 267) | | | | | Quimioterapia de Cuidado Estándar (SOC, por sus siglas en inglés) (N = 109) | | | |
|----------------------------------------------------------------|-----------------------|------------------------------|-------------------------|-------------------|----------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|-------------------|----------------------------|
| | Frecuencia CIOMS | Cualquier Grado* n (%) | Grado 3- 4* n (%) | Grado 5* n (%) | Eventos Serios n (%) | Cualquier Grado* n (%) | Grado 3- 4* n (%) | Grado 5* n (%) | Eventos Serios n (%) |
| Trastornos infecciosos bacterianos | Muy Frecuente | 56 (21,0) | 26 (9,7) | 3 (1,1) | 20 (7,5) | 36 (33,0) | 21 (19,3) | 2 (1,8) | 8 (7,3) |
| Trastornos infecciosos virales | Muy Frecuente | 43 (16,1) | 7 (2,6) | 0 (0) | 4 (1,5) | 17 (15,6) | 1 (0,9) | 0 (0) | 1 (0,9) |
| Trastornos infecciosos fúngicos | Muy Frecuente | 34 (12,7) | 12 (4,5) | 5 (1,9) | 10 (3,7) | 18 (16,5) | 9 (8,3) | 3 (2,8) | 8 (7,3) |
| Lesión, intoxicación y complicaciones de procedimientos | | | | | | | | | |
| Reacciones relacionadas con la infusión ¹² | Muy Frecuente | 91 (34,1) | 9 (3,4) | 0 (0) | 0 (0) | 9 (8,3) | 1 (0,9) | 0 (0) | 0 (0) |
| Sobredosis | Frecuente | 8 (3,0) | 0 (0) | 0 (0) | 8 (3,0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| Sobredosis accidental | Frecuente | 3 (1,1) | 3 (1,1) | 0 (0) | 3 (1,1) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| Investigaciones | | | | | | | | | |
| Aumento de enzimas hepáticas ¹³ | Muy Frecuente | 45 (16,9) | 26 (9,7) | 0 (0) | 1 (0,4) | 16 (14,7) | 12 (11,0) | 0 (0) | 0 (0) |
| Disminución de inmunoglobinas ¹⁴ | Frecuente | 26 (9,7) | 7 (2,6) | 0 (0) | 0 (0) | 2 (1,8) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| Aumento de peso | Frecuente | 8 (3,0) | 1 (0,4) | 0 (0) | 1 (0,4) | 4 (3,7) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| Aumento en la fosfatasa alcalina en sangre | Frecuente | 7 (2,6) | 3 (1,1) | 0 (0) | 0 (0) | 4 (3,7) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | | | | | | | | | |
| Síndrome de lisis tumoral | Frecuente | 10 (3,7) | 8 (3,0) | 0 (0) | 3 (1,1) | 1 (0,9) | 1 (0,9) | 0 (0) | 0 (0) |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo | | | | | | | | | |
| Dolor de espalda | Muy Frecuente | 35 (13,1) | 4 (1,5) | 0 (0) | 2 (0,7) | 10 (9,2) | 2 (1,8) | 0 (0) | 0 (0) |
| Dolor óseo | Muy Frecuente | 30 (11,2) | 6 (2,2) | 0 (0) | 3 (1,1) | 8 (7,3) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| Dolor en extremidad | Frecuente | 25 (9,4) | 3 (1,1) | 0 (0) | 0 (0) | 8 (7,3) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| Trastornos del sistema nervioso | | | | | | | | | |
| Cefalea | Muy Frecuente | 77 (28,8) | 1 (0,4) | 0 (0) | 0 (0) | 32 (29,4) | 3 (2,8) | 0 (0) | 0 (0) |
| Temblor | Frecuente | 26 (9,7) | 1 (0,4) | 0 (0) | 1 (0,4) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| Mareo | Frecuente | 18 (6,7) | 1 (0,4) | 0 (0) | 0 (0) | 8 (7,3) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| Somnolencia | Frecuente | 14 (5,2) | 3 (1,1) | 0 (0) | 1 (0,4) | 1 (0,9) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| Parestesia | Frecuente | 13 (4,9) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (0,4) | 1 (0,9) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| Hipoestesia | Frecuente | 7 (2,6) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (0,4) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| Deterioro de la memoria | Frecuente | 5 (1,9) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| Convulsiones | Frecuente | 5 (1,9) | 2 (0,7) | 0 (0) | 1 (0,4) | 4 (3,7) | 3 (2,8) | 0 (0) | 1 (0,9) |

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



| Reacción Adversa | Blincyto (N = 267) | | | | | Quimioterapia de Cuidado Estándar (SOC, por sus siglas en inglés) (N = 109) | | | |
|-------------------------------------------------------------|-----------------------|------------------------------|-------------------------|-------------------|----------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|-------------------|----------------------------|
| | Frecuencia CIOMS | Cualquier Grado* n (%) | Grado 3- 4* n (%) | Grado 5* n (%) | Eventos Serios n (%) | Cualquier Grado* n (%) | Grado 3- 4* n (%) | Grado 5* n (%) | Eventos Serios n (%) |
| Afasia | Frecuente | 4 (1,5) | 1 (0,4) | 0 (0) | 3 (1,1) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| Trastorno cognitivo | Frecuente | 4 (1,5) | 2 (0,7) | 0 (0) | 1 (0,4) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| Encefalopatía | Frecuente | 4 (1,5) | 4 (1,5) | 0 (0) | 4 (1,5) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| Trastorno del habla | No frecuente | 1 (0,4) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| <i>Trastornos psiquiátricos</i> | | | | | | | | | |
| Insomnio | Muy Frecuente | 28 (10,5) | 1 (0,4) | 0 (0) | 0 (0) | 10 (9,2) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| Estado de confusión | Frecuente | 9 (3,4) | 3 (1,1) | 0 (0) | 0 (0) | 3 (2,8) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| Desorientación | Frecuente | 4 (1,5) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| <i>Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino</i> | | | | | | | | | |
| Tos | Muy Frecuente | 39 (14,6) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 6 (5,5) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| Disnea ¹⁵ | Frecuente | 24 (9,0) | 6 (2,2) | 3 (1,1) | 5 (1,9) | 13 (11,9) | 1 (0,9) | 2 (1,8) | 2 (1,8) |
| Tos productiva | Frecuente | 11 (4,1) | 1 (0,4) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (0,9) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| <i>Trastornos de la piel y tejido subcutáneo</i> | | | | | | | | | |
| Erupción ¹⁶ | Muy Frecuente | 38 (14,2) | 2 (0,7) | 0 (0) | 0 (0) | 22 (20,2) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| <i>Trastornos vasculares</i> | | | | | | | | | |
| Hipotensión ¹⁷ | Muy Frecuente | 33 (12,4) | 3 (1,1) | 0 (0) | 0 (0) | 13 (11,9) | 3 (2,8) | 0 (0) | 2 (1,8) |
| Hipertensión ¹⁸ | Frecuente | 18 (6,7) | 5 (1,9) | 0 (0) | 0 (0) | 9 (8,3) | 2 (1,8) | 0 (0) | 0 (0) |
| Ruborización | Frecuente | 6 (2,2) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (0,9) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |

* Calificación basada en los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos (CTCAE) del Instituto Nacional de Cáncer (NCI), versión 4.0.

1. Anemia incluye anemia y disminución de la hemoglobina.
2. Trombocitopenia incluye disminución del conteo de plaquetas y trombocitopenia.
3. Neutropenia incluye neutropenia y disminución del conteo de neutrófilos.
4. Leucopenia incluye leucopenia y disminución del conteo de glóbulos blancos.
5. Leucocitosis incluye leucocitosis y aumento del conteo de glóbulos blancos.
6. Linfopenia incluye disminución del conteo de linfocitos y linfopenia.
7. Taquicardia incluye taquicardia sinusal, taquicardia supraventricular, y taquicardia.
8. Pirexia incluye aumento de la temperatura corporal y pirexia.
9. Edema incluye edema facial, edema generalizado, edema, y edema periférico.
10. Dolor de pecho incluye molestias en el pecho, dolor de pecho, dolor de pecho musculoesquelético, y dolor de pecho no cardíaco.

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



11. **Hiperbilirrubinemia incluye aumento de la bilirrubina en sangre e hiperbilirrubinemia.**
12. **Las reacciones relacionadas con la infusión es un término compuesto que incluye el término reacción relacionada con la infusión y los siguientes eventos que se presentan dentro de las primeras 48 horas de infusión y el evento que dura ≤ 2 días: pirexia, síndrome de liberación de citoquinas, hipotensión, mialgia, lesión renal aguda, hipertensión, y erupción eritematosa.**
13. **El aumento de las enzimas hepáticas incluye aumento de la alanina aminotransferasa, aumento de la aspartato aminotransferasa, aumento de gamma glutamil transferasa, aumento de la enzima hepática, y aumento de las transaminasas.**
14. **La disminución de las inmunoglobulinas incluye disminución de la inmunoglobulina G en sangre, disminución de las globulinas, hipogammaglobulinemia, hipoglobulinemia, y disminución de las inmunoglobulinas.**
15. **Disnea incluye insuficiencia respiratoria aguda, disnea, disnea de esfuerzo, insuficiencia respiratoria, y sibilancias.**
16. **La erupción incluye eritema, erupción, erupción eritematosa, erupción generalizada, erupción macular, erupción maculopapular, y erupción pruriginosa.**
17. **La hipotensión incluye disminución de la presión arterial e hipotensión.**
18. **La hipertensión incluye aumento de la presión arterial e hipertensión.**

El perfil de reacciones adversas en los pacientes tratados con Blincyto en este estudio fue similar en tipo a los que se observaron en los estudios en Fase I/II de un solo brazo; se observó Síndrome de Fuga Capilar en un paciente en el estudio en Fase II de un solo brazo (Estudio 2).

LLA de Precursores de células B en Recaída o Refractaria y EMR positiva en Pacientes Adultos:

El perfil de reacciones adversas en los pacientes con LLA de precursores de células B en recaída o refractaria con cromosoma Filadelfia positivo (Estudio 4) y LLA con EMR positiva (Estudio 5) tratados con Blincyto fue similar en su tipo a las observadas en el estudio Fase III, aleatorizado, etiqueta abierta (Estudio 1).

Leucemia Linfoblástica Aguda de Precursores de células B en Recaída o Refractaria en Pacientes Pediátricos

Las reacciones adversas en pacientes pediátricos tratados con Blincyto fueron similares en tipo a los que se observaron en pacientes adultos.

Las reacciones adversas que fueron observadas más frecuentemente en la población pediátrica comparados con la población adulta ($\geq 10\%$ de diferencia) (Estudio 1) fueron:



| Reacción Adversa | Blincyto (N = 70) | |
|-----------------------------------------------------------------------|-------------------------|---------------------------|
| | Frecuencia <i>CIOMS</i> | Cualquier Grado* n (%) |
| Trastornos sanguíneos y del sistema linfático | | |
| Anemia ¹ | Muy Frecuente | 29 (41,4) |
| Trombocitopenia ² | Muy Frecuente | 24 (34,3) |
| Leucopenia ³ | Muy Frecuente | 17 (24,3) |
| Trastornos generales y condiciones del sitio de administración | | |
| Pirexia ⁴ | Muy Frecuente | 56 (80) |
| Lesiones, sobredosis y complicaciones procedimentales | | |
| Reacciones asociadas a la infusión ⁵ | Muy Frecuente | 34 (48,6) |
| Investigaciones | | |
| Incremento del peso | Muy Frecuente | 12 (17,1) |
| Desórdenes vasculares | | |
| Hipertensión ⁶ | Muy Frecuente | 18 (25,7) |

* Calificación basada en Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos (CTCAE) del NCI/versión 4.0.

¹ Anemia incluye anemia y disminución de hemoglobina.

² Trombocitopenia incluye conteo plaquetario reducido y trombocitopenia.

³ Leucopenia incluye leucopenia y conteo reducido de glóbulos blancos.

⁴ Pirexia incluye temperatura corporal aumentada y pirexia.

⁵ Reacciones asociadas a la infusión es un término compuesto que incluye reacción asociada a la infusión y eventos subsecuentes que ocurran en las 48 horas de infusión y eventos que duren hasta ≤ 2 días: pirexia, síndrome de liberación de citoquinas, hipotensión, mialgia, lesión renal aguda, hipertensión y erupción eritematosa.

⁶ Hipertensión incluye presión sanguínea aumentada e hipertensión.

Experiencia Posterior a la Comercialización:

La frecuencia se expresa en categoría *CIOMS* [p. ej., Muy Frecuente ($\geq 10\%$), Frecuente ($\geq 1\%$ y $< 10\%$), no frecuente ($\geq 0,1\%$ y $< 1\%$), raro ($\geq 0,01\%$ y $< 0,1\%$), muy raro ($< 0,01\%$)].

| Reacción Adversa | Frecuencia | Naturaleza/Severidad/Seriedad |
|----------------------------------------|--------------|-------------------------------------------------------------------|
| Trastornos gastrointestinales | | |
| Pancreatitis | No frecuente | Se han reportado eventos serios, que amenazan la vida y fatales*. |
| Trastornos del sistema nervioso | | |
| Trastornos de Nervios Craneales** | No frecuente | Se han notificado eventos serios. |

* Ver Advertencias y Precauciones Especiales de Uso (4.4.9).

** Término del Grupo de Alto Nivel (HLGT, por sus siglas en inglés).

Inmunogenicidad:

Al igual que con todas las proteínas terapéuticas, existe potencial de inmunogenicidad. La inmunogenicidad de Blincyto se ha evaluado utilizando

Acta No. 24 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



tecnología de detección de inmunoensayo de electroquimioluminiscencia (*ECL*) para detección de anticuerpos de unión anti**blinatumomab**. En aquellos pacientes cuyos sueros fueron positivos en el inmunoensayo, se realizó un ensayo biológico *in vitro* para detectar los anticuerpos neutralizantes.

En estudios clínicos de pacientes adultos tratados con **Blinicyto**, menos del 2% tuvieron resultados positivos para anticuerpos anti**blinatumomab**. De los pacientes que desarrollaron anticuerpos anti**blinatumomab**, la mayoría tuvo actividad neutralizante *in vitro*. La formación de anticuerpos anti**blinatumomab** puede afectar la farmacocinética de **Blinicyto**.

No se detectaron anticuerpos anti**blinatumomab** en estudios clínicos de pacientes pediátricos con LLA en recaída o refractaria tratados con **Blinicyto**.

En caso de sospechar formación de anticuerpos anti**blinatumomab** clínicamente significativa, contacte a **Amgen Biotecnológica S.A.S.**, para discutir la prueba de anticuerpos.

La detección de la formación de anticuerpos anti**blinatumomab** es altamente dependiente de la sensibilidad y la especificidad del ensayo. Adicionalmente, la incidencia de positividad para anticuerpos observada (incluyendo anticuerpos neutralizantes) en un ensayo puede estar influenciada por múltiples factores, incluyendo la metodología del ensayo, el manejo de la muestra, el momento de recolección de la muestra, los medicamentos concomitantes, y la enfermedad subyacente. Por estas razones, la comparación de la incidencia de anticuerpos contra **blinatumomab** con la incidencia de anticuerpos contra otros productos podría inducir a error.

3.4.2.5 OPDIVO® 100 mg/10 mL

Expediente : 20091924
Radicado : 20201153398
Fecha : 01/09/2020
Interesado : Bristol Myers Squibb de Colombia S.A.

Composición:

Cada vial de solución inyectable para infusión intravenosa contiene 100mg de Nivolumab

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas

Opdivo® está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) que muestra progresión durante o después de la quimioterapia basada en platino. previo a recibir Opdivo® los pacientes con mutaciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber presentado progresión de la enfermedad con una terapia aprobada para estas mutaciones.

Melanoma irresecable o metastásico

Opdivo® como monoterapia o en combinación con ipilimumab está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma avanzado (irresecable o metastásico) en adultos.

tratamiento adyuvante del melanoma

Opdivo® está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma estadio iiib/iiic y iv con alto riesgo de recurrencia, que han sido sometidos a resección completa.

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Carcinoma avanzado de células renales

Opdivo® está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de células renales (RCC, por sus siglas en inglés) que han recibido terapia anti-angiogénica previa.

Opdivo® en combinación con ipilimumab, está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de células renales (RCC, por sus siglas en inglés) con riesgo intermedio o alto que no han recibido tratamiento previo.

Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (SCCHN)

Opdivo está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (SCCHN, por sus siglas en inglés) recurrente o metastásico que han sufrido progresión de la enfermedad durante o luego de una terapia basada en platino

Contraindicaciones: (Del Registro)

Contraindicaciones: Opdivotm (nivolumab) está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad previamente demostrada a nivolumab o a cualquier componente del producto.

Nuevas precauciones y advertencias

Neumonitis mediada por la respuesta inmune

Opdivo puede causar neumonitis mediada por la respuesta inmune, que se define por requerir el uso de corticosteroides sin una etiología alternativa clara. Se han informado casos mortales.

Monitorear a los pacientes en busca de signos y síntomas de neumonitis a través de imágenes radiográficas. Administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona para los casos de neumonitis moderada (grado 2) o más severa (grado 3-4), seguido por la reducción gradual de los corticosteroides. Discontinuar Opdivo en forma permanente en caso de neumonitis severa (grado 3) o potencialmente mortal (grado 4), y suspender Opdivo hasta la resolución en caso de neumonitis moderada (grado 2).

Opdivo como monoterapia

En pacientes que recibieron Opdivo como monoterapia, se produjo neumonitis mediada por la respuesta inmune en el 3,1% (61/1994) de los pacientes. La mediana del tiempo hasta el inicio de la neumonitis mediada por la respuesta inmune fue de 3,5 meses (rango: 1 día a 22,3 meses). La neumonitis mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente de Opdivo en el 1,1%, y a la suspensión de Opdivo en el 1,3% de los pacientes. Aproximadamente el 89% de los pacientes con neumonitis recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 26 días (rango: 1 día a 6 meses). Se produjo la resolución completa de los síntomas luego de la disminución gradual de los corticosteroides en el 67% de los pacientes. Aproximadamente el 8% de los pacientes tuvieron recurrencia de la neumonitis tras la reiniciación de Opdivo.

Opdivo con ipilimumab

En pacientes que recibieron Opdivo con ipilimumab, se produjo neumonitis mediada por la respuesta inmune en el 6% (25/407) de los pacientes. La mediana del tiempo hasta el inicio de la neumonitis mediada por la respuesta inmune fue de 1,6 meses (rango: 24 días a 10,1 meses). La neumonitis mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente o a la suspensión de Opdivo con ipilimumab en el 2,2% y 3,7% de los pacientes, respectivamente.

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Aproximadamente el 84% de los pacientes con neumonitis recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 30 días (rango: 5 días a 11,8 meses). Se produjo la resolución completa en el 68% de los pacientes.

Aproximadamente el 13% de los pacientes tuvieron recurrencia de la neumonitis tras la reiniciación de opdivo con ipilimumab.

Colitis mediada por la respuesta inmune

Opdivo puede causar colitis mediada por la respuesta inmune, definida por la necesidad de usar corticosteroides sin una etiología alternativa clara.

Monitorear a los pacientes en busca de signos y síntomas de colitis. Administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona, seguido por la reducción gradual de los corticosteroides en caso de colitis severa (grado 3) o con potencialmente mortal (grado 4).

Administrar corticosteroides en una dosis de 0,5 a 1 mg/kg/día de equivalentes de prednisona, seguido por la disminución gradual de los corticosteroides en caso de colitis moderada (grado 2) de más de 5 días de duración; si se produce un empeoramiento o no se registra mejoría a pesar de haber iniciado los corticosteroides, aumentar la dosis a 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona.

Suspender Opdivo por colitis moderada o severa (grado 2 o 3). Discontinuar permanentemente opdivo en caso de colitis potencialmente mortal (grado 4) o colitis recurrente tras reiniciar Opdivo.

Cuando se administra en combinación con ipilimumab, suspender opdivo e ipilimumab por colitis moderada (grado 2). Discontinuar permanentemente opdivo e ipilimumab en caso de colitis severa o potencialmente mortal (grado 3 o 4), o por colitis recurrente.

Opdivo como monoterapia

En pacientes que recibieron Opdivo como monoterapia, se produjo colitis mediada por la respuesta inmune en el 2,9% (58/1994) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 5,3 meses (rango: 2 días a 20,9 meses). La colitis mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente de opdivo en el 0,7% y a la suspensión de opdivo en el 1% de los pacientes. Aproximadamente el 91% de los pacientes con colitis recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 23 días (rango: 1 día a 9,3 meses). Cuatro pacientes requirieron la adición de infliximab a los corticosteroides en altas dosis. Se produjo la resolución completa en el 74% de los pacientes.

Aproximadamente el 16% de los pacientes tuvieron recurrencia de colitis tras la reiniciación de opdivo.

Opdivo con ipilimumab

En pacientes que recibieron Opdivo con ipilimumab, se produjo colitis mediada por la respuesta inmune en el 26% (107/407) de los pacientes, incluidos tres casos mortales. La mediana del tiempo hasta el inicio de la colitis mediada por la respuesta inmune fue de 1,6 meses (rango: 3 días a 15,2 meses). La colitis mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente o a la suspensión de opdivo con ipilimumab en el 16% y 7% de los pacientes, respectivamente.

Aproximadamente el 96% de los pacientes con colitis recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 1,1 meses (rango: 1 día a 12 meses). Aproximadamente el 23% de los



pacientes requirieron la adición de infliximab a los corticosteroides en altas dosis. Se produjo la resolución completa en el 75% de los pacientes.

Aproximadamente el 28% de los pacientes tuvieron recurrencia de la colitis tras la reiniciación de opdivo con ipilimumab.

Hepatitis mediada por la respuesta inmune

Opdivo puede causar hepatitis mediada por la respuesta inmune, definida por la necesidad de usar corticosteroides sin una etiología alternativa clara. Monitorear a los pacientes por anomalías en las pruebas hepáticas antes del tratamiento y periódicamente durante el tratamiento. Administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona, seguido por la disminución gradual de los corticosteroides, en caso de elevación de transaminasas severa (grado 3) o potencialmente mortal (grado 4), con o sin elevación concomitante de la bilirrubina total. Administrar corticosteroides en una dosis de 0,5 a 1 mg/kg/día de equivalentes de prednisona en caso de elevación de transaminasas moderada (grado 2).

Suspender opdivo en caso de hepatitis mediada por la respuesta inmune moderada (grado 2) y discontinuar permanentemente opdivo en casos severos (grado 3) o con riesgo de muerte (grado 4).

Opdivo como monoterapia

En pacientes que recibieron opdivo como monoterapia, se produjo hepatitis mediada por la respuesta inmune en el 1,8% (35/1994) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 3,3 meses (rango: 6 días a 9 meses). La hepatitis mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente de opdivo en el 0,7% y a la suspensión de opdivo en el 1% de los pacientes. Todos los pacientes con hepatitis recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona) durante una mediana de 23 días (rango: 1 día a 2 meses).

Dos pacientes requirieron la adición de ácido micofenólico a los corticosteroides en altas dosis. Se produjo la resolución completa en el 74% de los pacientes. Aproximadamente el 29% de los pacientes tuvieron recurrencia de la hepatitis tras la reiniciación de opdivo.

Opdivo con ipilimumab

En pacientes que recibieron opdivo con ipilimumab, se produjo hepatitis mediada por la respuesta inmune en el 13% (51/407) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,1 meses (rango: 15 días a 11 meses). La hepatitis mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente o a la suspensión de opdivo con ipilimumab en el 6% y el 5% de los pacientes, respectivamente. Aproximadamente el 92% de los pacientes con hepatitis recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 1,1 meses (rango: 1 día a 13,2 meses). Se produjo la resolución completa en el 75% de los pacientes. Aproximadamente el 11% de los pacientes tuvieron recurrencia de la hepatitis tras la reiniciación de opdivo con ipilimumab.

Endocrinopatías mediadas por la respuesta inmune

Hipofisitis

Opdivo puede causar hipofisitis mediada por la respuesta inmune. Monitorear a los pacientes en busca de signos y síntomas de hipofisitis. Administrar terapia de reemplazo hormonal, según esté clínicamente indicado, y corticosteroides en una dosis de 1 mg/kg/día de equivalentes de prednisona, seguido por la disminución gradual de los corticosteroides, en caso de hipofisitis moderada (grado 2) o mayor. Suspender opdivo por hipofisitis moderada (grado 2) o severa (grado 3). Discontinuar permanentemente opdivo por hipofisitis potencialmente mortal (grado 4).

Acta No. 24 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En pacientes que recibieron opdivo como monoterapia, se produjo hipofisitis en el 0,6% (12/1994) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 4,9 meses (rango: 1,4 a 11 meses). La hipofisitis condujo a la discontinuación permanente de opdivo en el 0,1% y a la suspensión de opdivo en el 0,2% de los pacientes. Aproximadamente el 67% de los pacientes con hipofisitis recibieron terapia de reemplazo hormonal, y el 33% recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 14 días (rango: 5 a 26 días).

En pacientes que recibieron opdivo con ipilimumab, se produjo hipofisitis en el 9% (36/407) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,7 meses (rango: 27 días a 5,5 meses). La hipofisitis condujo a la discontinuación permanente o a la suspensión de opdivo con ipilimumab en el 1,0% y el 3,9% de los pacientes, respectivamente. Aproximadamente el 75% de los pacientes con hipofisitis recibieron terapia de reemplazo hormonal, y el 56% recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 19 días (rango: 1 día a 2,0 meses).

Insuficiencia adrenal

Opdivo puede causar insuficiencia adrenal mediada por la respuesta inmune. Monitorear a los pacientes en busca de signos y síntomas de insuficiencia adrenal. Administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona, seguido por la disminución gradual de los corticosteroides, en caso de insuficiencia adrenal severa (grado 3) o potencialmente mortal (grado 4). Suspender opdivo en caso de insuficiencia adrenal moderada (grado 2), y discontinuar permanentemente opdivo en caso de insuficiencia adrenal severa (grado 3) o potencialmente mortal (grado 4).

En pacientes que recibieron opdivo con ipilimumab, se produjo insuficiencia adrenal en el 5% (21/407) de los pacientes, y la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 3,0 meses (rango: 21 días a 9,4 meses). La insuficiencia adrenal condujo a la discontinuación permanente o a la suspensión de opdivo con ipilimumab en el 0,5% y el 1,7% de los pacientes, respectivamente.

Aproximadamente el 57% de los pacientes con insuficiencia adrenal recibieron terapia de reemplazo hormonal, y el 33% recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 9 días (rango: 1 día a 2,7 meses).

Hipotiroidismo e hipertiroidismo

Opdivo puede causar trastornos tiroideos autoinmunes. Monitorear la función tiroidea antes y periódicamente durante el tratamiento con opdivo. Administrar terapia de reemplazo hormonal en caso de hipotiroidismo. Iniciar tratamiento médico para el control del hipertiroidismo. No hay ajustes de dosis recomendados de opdivo para hipotiroidismo o hipertiroidismo.

En pacientes que recibieron Opdivo como monoterapia, se produjo hipotiroidismo o tiroiditis que condujo a hipotiroidismo en el 9% (171/1994) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,9 meses (rango: 1 día a 16,6 meses). Aproximadamente el 79% de los pacientes con hipotiroidismo recibieron levotiroxina, y el 4% también requirieron corticosteroides. Se produjo la resolución en el 35% de los pacientes.

Se produjo hipertiroidismo en el 2,7% (54/1994) de los pacientes que recibieron opdivo como monoterapia; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 1,5 meses (rango: 1 día a 14,2 meses).

Aproximadamente el 26% de los pacientes con hipertiroidismo recibieron metimazol, el 9% recibieron carbimazol, el 4% recibieron propiltiouracilo, y el 9% recibieron corticosteroides. Se produjo la resolución en el 76% de los pacientes.



En pacientes que recibieron opdivo con ipilimumab, se produjo hipotiroidismo o tiroiditis que condujo a hipotiroidismo en el 22% (89/407) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,1 meses (rango: 1 día a 10,1 meses). Aproximadamente el 73% de los pacientes con hipotiroidismo o tiroiditis recibieron levotiroxina. Se produjo la resolución en el 45% de los pacientes.

Se produjo hipertiroidismo en el 8% (34/407) de los pacientes que recibieron opdivo con ipilimumab: la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 23 días (rango: 3 días a 3,7 meses). Aproximadamente el 29% de los pacientes con hipertiroidismo recibieron metimazol, y el 24% recibieron carbimazol. Se produjo la resolución en el 94% de los pacientes.

Diabetes mellitus tipo 1

Opdivo puede causar diabetes mellitus tipo 1. Monitorear a los pacientes para detectar la aparición de hiperglucemia. Suspender opdivo en caso de hiperglucemia severa (grado 3) hasta alcanzar el control metabólico. Discontinuar opdivo en forma permanente en caso de hiperglucemia con riesgo de muerte (grado 4).

En pacientes que recibieron opdivo como monoterapia, se produjo diabetes en el 0,9% (17/1994) de los pacientes, incluidos dos casos de cetoacidosis diabética. La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 4,4 meses (rango: 15 días a 22 meses).

En pacientes que recibieron opdivo con ipilimumab, se produjo diabetes en el 1,5% (6/407) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,5 meses (rango: 1,3 a 4,4 meses).

Opdivo con ipilimumab se suspendió en un paciente y se discontinuó permanentemente en un segundo paciente que desarrolló diabetes.

Nefritis y disfunción renal mediadas por la respuesta inmune

Opdivo puede causar nefritis mediada por la respuesta inmune, definida como disfunción renal o aumento de creatinina ≥ 2 , requisito de corticosteroides y ausencia de una etiología alternativa clara. Monitorear a los pacientes para detectar una elevación de la creatinina sérica antes y periódicamente durante el tratamiento. Administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona, seguido por la disminución gradual de los corticosteroides en caso de aumento de creatinina sérica potencialmente mortal (grado 4).

Administrar corticosteroides en una dosis de 0,5 a 1 mg/kg/día de equivalentes de prednisona en caso de aumento de creatinina sérica moderado (grado 2) o severo (grado 3); si el cuadro empeora o no se produce una mejoría, aumentar la dosis de corticosteroides a 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona.

Suspender Opdivo en caso de aumento de creatinina sérica moderado (grado 2) o severo (grado 3). Discontinuar permanentemente opdivo en caso de aumento de creatinina sérica potencialmente mortal (grado 4).

Opdivo como monoterapia

En pacientes que recibieron Opdivo como monoterapia, se produjo nefritis y disfunción renal mediadas por la respuesta inmune en el 1,2% (23/1994) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 4,6 meses (rango: 23 días a 12,3 meses). La nefritis y disfunción renal mediadas por la respuesta inmune condujeron a la discontinuación permanente de opdivo en el 0,3% y a la suspensión de opdivo en el 0,8% de los pacientes. Todos los pacientes recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 21 días (rango: 1 día a 15,4 meses). Se produjo la resolución completa en el 48% de los pacientes. Ningún paciente presentó recurrencia de nefritis o disfunción renal tras la reiniciación de Opdivo.



Opdivo con ipilimumab

En pacientes que recibieron opdivo con ipilimumab, se produjo nefritis y disfunción renal mediadas por la respuesta inmune en el 2,2% (9/407) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,7 meses (rango: 9 días a 7,9 meses). La nefritis y disfunción renal mediadas por la respuesta inmune condujeron a la discontinuación permanente o a la suspensión de opdivo con ipilimumab en el 0,7% y el 0,5% de los pacientes, respectivamente. Aproximadamente el 67% de los pacientes recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 13,5 días (rango: 1 día a 1,1 meses). Se produjo la resolución completa en todos los pacientes. Dos pacientes reiniciaron opdivo con ipilimumab, sin recurrencia de la nefritis o disfunción renal.

Reacciones adversas dérmicas mediadas por la respuesta inmune

Opdivo puede causar erupción mediada por la respuesta inmune, incluido síndrome de stevens-johnson (SJS) y necrólisis epidérmica tóxica (TEN), algunos casos con desenlace mortal. En caso de signos o síntomas de sjs o ten, suspender opdivo y remitir al paciente para recibir atención especializada para su evaluación y tratamiento. Si se confirma SJS o TEN, discontinuar Opdivo en forma permanente.

En caso de erupción mediada por la respuesta inmune, administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona, seguido por la disminución gradual de los corticosteroides, en caso de erupción severa (grado 3) o potencialmente mortal (grado 4).

Suspender opdivo en caso de erupción severa (grado 3) y discontinuar permanentemente opdivo en caso de erupción potencialmente mortal (grado 4).

Opdivo como monoterapia

En pacientes que recibieron opdivo como monoterapia, se produjo erupción mediada por la respuesta inmune en el 9% (171/1994) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,8 meses (rango: <1 día a 25,8 meses). La erupción mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente de opdivo en el 0,3% y a la suspensión de opdivo en el 0,8% de los pacientes. Aproximadamente el 16% de los pacientes con erupción recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 12 días (rango: 1 día a 8,9 meses), y el 85% recibieron corticosteroides tópicos. Se produjo la resolución completa en el 48% de los pacientes. Se produjo la recurrencia de la erupción en el 1,4% de los pacientes que reiniciaron opdivo tras la resolución de la erupción.

Opdivo con ipilimumab

En pacientes que recibieron opdivo con ipilimumab, se produjo erupción mediada por la respuesta inmune en el 22,6% (92/407) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 18 días (rango: 1 día a 9,7 meses). La erupción mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente o a la suspensión de opdivo con ipilimumab en el 0,5% y el 3,9% de los pacientes, respectivamente. Aproximadamente el 17% de los pacientes con erupción recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 14 días (rango: 2 días a 4,7 meses). Se produjo la resolución completa en el 47% de los pacientes. Aproximadamente el 6% de los pacientes que reiniciaron opdivo e ipilimumab tras la resolución presentaron recurrencia de la erupción.

Encefalitis mediada por la respuesta inmune

Opdivo puede causar encefalitis mediada por la respuesta inmune, sin una etiología alternativa clara. La evaluación de pacientes con síntomas neurológicos puede incluir, entre



otras cosas, consulta con un neurólogo, estudio por resonancia magnética del cerebro y punción lumbar.

Suspender Opdivo en pacientes con signos o síntomas neurológicos de inicio reciente moderados a severos, y evaluar para descartar causas infecciosas u otras causas de deterioro neurológico moderado a severo. Si se descartan otras etiologías, administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona para pacientes con encefalitis mediada por la respuesta inmune, seguido por la disminución gradual de los corticosteroides.

Discontinuar permanentemente opdivo por encefalitis mediada por la respuesta.

Opdivo como monoterapia

En los pacientes que recibieron Opdivo como monoterapia, se produjo encefalitis en el 0,2% (3/1994). Se produjo encefalitis límbica fatal en un paciente luego de 7,2 meses de exposición a pesar de la discontinuación de opdivo y la administración de corticosteroides. En los otros dos pacientes, se produjo encefalitis post-trasplante de células madre hematopoyéticas (HSCT, por sus siglas en inglés) alogénico.

Opdivo con ipilimumab

Se produjo encefalitis en un paciente que recibió opdivo con ipilimumab (0,2%) luego de 1,7 meses de exposición.

Otras reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune

Opdivo puede causar otras reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune clínicamente significativas. Pueden ocurrir reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune luego de la discontinuación de la terapia con opdivo. Para cualquier presunta reacción adversa mediada por la respuesta inmune, excluir otras causas. En función de la severidad de la reacción adversa, discontinuar permanentemente o suspender opdivo, administrar corticosteroides en altas dosis y, si corresponde, iniciar terapia de reemplazo hormonal. Tras la mejoría hasta alcanzar el grado 1 o menor, disminuir los corticosteroides gradualmente y continuar con dicha disminución durante al menos 1 mes. Considerar reiniciar opdivo luego de completar la disminución gradual de los corticosteroides, según la severidad del evento.

En los ensayos clínicos de opdivo administrado como monoterapia o en combinación con ipilimumab, se produjeron las siguientes reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune, clínicamente significativas, algunas con resultado mortal, en menos del 1,0% de los pacientes que recibieron opdivo: miocarditis, rabdomiólisis, miositis, uveítis, iritis, pancreatitis, parálisis facial y del nervio abducens, desmielinización, polimialgia reumática, neuropatía autoinmune, síndrome de guillain-barré, hipopituitarismo, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, gastritis, duodenitis, sarcoidosis, linfadenitis necrotizante histiocítica (linfadenitis de kikuchi), disfunción motriz, vasculitis y síndrome miasténico.

En el caso de que la uveítis ocurriera junto con otras reacciones adversas inmunomediadas, considere un síndrome tipo vogt-koyanagi-harada, que se ha observado en pacientes que reciben opdivo u opdivo en combinación con ipilimumab y pueden requerir tratamiento con esteroides sistémicos para reducir el riesgo de pérdida permanente de la visión.

Reacciones a la infusión

Opdivo puede causar reacciones severas a la infusión, que se han reportado en menos del 1,0% de los pacientes en los ensayos clínicos. Discontinuar opdivo en pacientes con reacciones a la infusión severas o potencialmente mortales. Interrumpir o demorar la velocidad de infusión en pacientes con reacciones a la infusión leves o moderadas.

Opdivo como monoterapia

Acta No. 24 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En los pacientes que recibieron opdivo como monoterapia, se produjeron reacciones relacionadas con la infusión en el 6,4% (127/1994) de los pacientes.

Opdivo con ipilimumab

En los pacientes que recibieron opdivo con ipilimumab, se produjeron reacciones relacionadas con la infusión en el 2,5% (10/407) de los pacientes.

Complicaciones del HSCT alogénico tras opdivo

Se produjeron complicaciones, incluidos eventos fatales, en pacientes que recibieron hsct alogénico tras recibir opdivo. Se evaluaron los resultados en 17 pacientes de los ensayos checkmate-205 y checkmate-039 que fueron sometidos a HSCT alogénico tras discontinuar opdivo (15 con condicionamiento de intensidad reducida y 2 con acondicionamiento mieloablatoivo). La mediana de la edad al momento del hsct fue de 33 (rango: 18 a 56), y se había administrado una mediana de 9 dosis de opdivo (rango: 4 a 16). Seis de 17 pacientes (35%) murieron a raíz de complicaciones del HSCT alogénico después de recibir opdivo. Cinco muertes se produjeron en el contexto de enfermedad de injerto versus huésped (GVHD) severa o refractaria. Se reportó GVHD aguda de grado 3 o mayor en 5/17 pacientes (29%). Se reportó gvhd hiperaguda, definida como GVHD ocurrida dentro de los 14 días luego de la infusión de células madre, en 2 pacientes (20%). Se reportó síndrome febril que requirió esteroides, sin una causa infecciosa identificada, en seis pacientes (35%) dentro de las primeras 6 semanas post-trasplante, con cinco pacientes que respondieron a los esteroides. Se reportaron dos casos de encefalitis: un caso de encefalitis linfocítica de grado 3 sin una causa infecciosa identificada, que se produjo y se resolvió con esteroides, y un caso de encefalitis presuntamente de origen viral de grado 3 que se resolvió con tratamiento antiviral. Se produjo enfermedad veno-oclusiva (VOD) hepática en un paciente, quien recibió HSCT alogénico con condicionamiento de intensidad reducida, y murió por GVHD y falla multi-orgánica.

Otros casos de VOD hepática tras el HSCT alogénico con condicionamiento de intensidad reducida también se han reportado en pacientes con linfoma que recibieron un anticuerpo bloqueador del receptor de PD-1 antes del trasplante. También se han reportado casos de GVHD hiperaguda fatal.

Estas complicaciones podrían ocurrir, a pesar de la terapia interviniente, entre el bloqueo de pd-1 y el hsct alogénico.

Seguir a los pacientes de cerca para obtener evidencia temprana de complicaciones relacionadas con el trasplante, tales como GVHD hiperaguda, GVHD aguda severa (grado 3 a 4), síndrome febril que requiere esteroides, VOD hepática, y otras reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune, e intervenir prontamente.

Toxicidad embriofetal

Sobre la base de su mecanismo de acción y los datos de estudios en animales, opdivo puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. En los estudios de reproducción en animales, la administración de nivolumab a monos *Cynomolgus* desde el comienzo de la organogénesis hasta el parto dio como resultado un aumento de los abortos y las muertes prematuras de la cría. Advertir a las mujeres embarazadas sobre el potencial riesgo para el feto.

Aconsejar a las mujeres en edad fértil que usen un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento con un régimen que contiene opdivo y durante al menos 5 meses después de la última dosis de opdivo.

Uso en poblaciones específicas

Embarazo

Acta No. 24 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Resumen del riesgo

Sobre la base de su mecanismo de acción y los datos de estudios realizados en animales, opdivo puede causar daño fetal cuando es administrado a una mujer embarazada. En los estudios de reproducción animal, la administración de nivolumab a monos cynomolgus desde el inicio de la organogénesis hasta el parto dio como resultado un aumento de los abortos y las muertes prematuras de la cría. Se sabe que la IgG4 humana atraviesa la barrera placentaria, y el nivolumab es una inmunoglobulina G4 (IgG4); por lo tanto, nivolumab tiene el potencial de ser transmitido de la madre al feto en desarrollo. Los efectos de opdivo probablemente sean mayores durante el segundo y el tercer trimestre del embarazo. No se dispone de datos en humanos que informen sobre el riesgo asociado con el fármaco. Advertir a las mujeres en edad fértil sobre el riesgo potencial para el feto.

Se desconoce el riesgo de referencia de defectos graves del nacimiento y aborto espontáneo para la población indicada; sin embargo, el riesgo de referencia en la población general de EE.UU. De defectos graves del nacimiento es del 2% a 4% y de aborto espontáneo es del 15% a 20% de los embarazos clínicamente reconocidos.

Datos

Datos en animales

Una función central de la vía PD-1/PD-L1 es preservar el embarazo, manteniendo la tolerancia inmune materna al feto. Se ha demostrado en modelos murinos de embarazo que el bloqueo de la señalización de pd-l1 altera la tolerancia al feto y aumenta los casos de pérdida del feto. Los efectos de nivolumab sobre el desarrollo prenatal y postnatal fueron evaluados en monos que recibieron nivolumab dos veces por semana desde el inicio de la organogénesis hasta el parto, a niveles de exposición entre 9 y 42 veces mayores que aquellos observados con la dosis clínica de 3 mg/kg de nivolumab (sobre la base del auc). La administración de nivolumab dio como resultado un aumento no relacionado con la dosis de los abortos espontáneos y un aumento de las muertes neonatales. Sobre la base de su mecanismo de acción, la exposición fetal a nivolumab puede aumentar el riesgo de desarrollar trastornos mediados por la respuesta inmune o de alterar la respuesta inmune normal, y se han informado trastornos mediados por la respuesta inmune en ratones PD-1 knockout. En las crías sobrevivientes de monos cynomolgus tratados con nivolumab (18 de 32, en comparación con 11 de 16 crías expuestas al vehículo), no hubo malformaciones evidentes ni efectos sobre los parámetros de neuroconducta, inmunológicos o de patología clínica durante el período postnatal de 6 meses.

Mujeres en período de lactancia

Resumen del riesgo

Se desconoce si opdivo está presente en la leche humana. Dado que muchos fármacos, incluidos los anticuerpos, se excretan en la leche humana y debido al potencial de reacciones adversas serias en los lactantes a raíz de opdivo, se debe advertir a las mujeres que discontinúen la lactancia durante el tratamiento con opdivo.

Hombres y mujeres en edad fértil

Anticoncepción

En función de su mecanismo de acción, opdivo puede causar daño fetal cuando es administrado a una mujer embarazada [véase uso en poblaciones específicas (8.1)]. Indicar a las mujeres en edad fértil que deben usar un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento con opdivo y durante al menos 5 meses luego de la última dosis de opdivo.

Uso pediátrico

Acta No. 24 de 2020 SEMNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se ha establecido la seguridad y la efectividad de opdivo en pacientes pediátricos de menos de 18 años de edad.

Uso geriátrico

De los 1359 pacientes randomizados para recibir opdivo como monoterapia en los ensayos checkmate-017, checkmate-057, checkmate-066, checkmate-025, y checkmate-067, 39% tenía 65 años de edad o más, y el 9% tenía 75 años o más. No se reportaron diferencias generales en la seguridad ni la efectividad entre pacientes geriátricos y pacientes más jóvenes.

En el estudio checkmate-238 (tratamiento adyuvante del melanoma), el 26% de los pacientes tenían 65 años de edad o más, y el 3% tenían 75 años de edad o más. No se informaron diferencias generales en la seguridad o la efectividad entre pacientes geriátricos y pacientes más jóvenes.

Los ensayos checkmate-037, checkmate-205, checkmate-039 y checkmate- 141 no incluyeron suficiente cantidad de pacientes de 65 años de edad o más para determinar si responden de manera diferente a los pacientes más jóvenes.

De los 314 pacientes randomizados para recibir opdivo administrado con ipilimumab en el checkmate-067, el 41% tenía 65 años de edad o más, y el 11% tenía 75 años de edad o más.

No se reportaron diferencias generales en la seguridad ni la efectividad entre pacientes geriátricos y pacientes más jóvenes

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas

Nuevas indicaciones:

Cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas

OPDIVO® está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) que muestra progresión durante o después de la quimioterapia basada en platino. Previo a recibir OPDIVO® los pacientes con mutaciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber presentado progresión de la enfermedad con una terapia aprobada para estas mutaciones.

Melanoma irresecable o metastásico

Opdivo® como monoterapia o en combinación con ipilimumab está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma avanzado (irresecable o metastásico) en adultos.

Tratamiento adyuvante del melanoma

OPDIVO® está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma estadio IIIB/IIIC y IV con alto riesgo de recurrencia, que han sido sometidos a resección completa.

Carcinoma avanzado de células renales



OPDIVO® está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de células renales (RCC, por sus siglas en inglés) que han recibido terapia anti-angiogénica previa. OPDIVO® en combinación con ipilimumab, está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de células renales (RCC, por sus siglas en inglés) con riesgo intermedio o alto que no han recibido tratamiento previo.

Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (SCCHN)

Opdivo está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (SCCHN, por sus siglas en inglés) recurrente o metastásico que han sufrido progresión de la enfermedad durante o luego de una terapia basada en platino.

Cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico o recurrente

OPDIVO® en combinación con ipilimumab y 2 ciclos de quimioterapia con doblete de platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) metastásico o recurrente, sin aberraciones tumorales genómicas EGFR o ALK

Nueva dosificación

Dosis recomendada de OPDIVO para el tratamiento en primera línea del cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico o recurrente:

OPDIVO 360 mg administrado como infusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas, ipilimumab 1 mg/kg administrado como infusión intravenosa durante 30 minutos cada 6 semanas y quimioterapia con doblete de platino según histología cada 3 semanas durante 2 ciclos. OPDIVO en combinación con ipilimumab se administra hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o hasta 2 años en pacientes sin progresión de la enfermedad

Nuevas precauciones y advertencias

Neumonitis mediada por la respuesta inmune

OPDIVO puede causar neumonitis mediada por la respuesta inmune, que se define por requerir el uso de corticosteroides sin una etiología alternativa clara. Se han informado casos mortales. Monitorear a los pacientes en busca de signos y síntomas de neumonitis a través de imágenes radiográficas. Administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona para los casos de neumonitis moderada (Grado 2) o más severa (Grado 3-4), seguido por la reducción gradual de los corticosteroides. Discontinuar OPDIVO en forma permanente en caso de neumonitis severa (Grado 3) o potencialmente mortal (Grado 4), y suspender OPDIVO hasta la resolución en caso de neumonitis moderada (Grado 2).

OPDIVO como monoterapia

En pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, se produjo neumonitis mediada por la respuesta inmune en el 3,1% (61/1994) de los pacientes. La mediana del tiempo hasta el inicio de la neumonitis mediada por la respuesta inmune fue de 3,5 meses (rango: 1 día a 22,3 meses). La neumonitis mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO en el 1,1%, y a la suspensión de OPDIVO en el 1,3% de los pacientes. Aproximadamente el 89% de los pacientes con neumonitis recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 26 días (rango: 1 día a 6 meses). Se produjo la resolución completa de los síntomas luego de la disminución gradual de los corticosteroides en el 67% de los pacientes. Aproximadamente el 8% de los pacientes tuvieron recurrencia de la neumonitis tras la reiniciación de OPDIVO.

OPDIVO con ipilimumab

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En pacientes que recibieron OPDIVO con ipilimumab, se produjo neumonitis mediada por la respuesta inmune en el 6% (25/407) de los pacientes. La mediana del tiempo hasta el inicio de la neumonitis mediada por la respuesta inmune fue de 1,6 meses (rango: 24 días a 10,1 meses). La neumonitis mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente o a la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 2,2% y 3,7% de los pacientes, respectivamente. Aproximadamente el 84% de los pacientes con neumonitis recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 30 días (rango: 5 días a 11,8 meses). Se produjo la resolución completa en el 68% de los pacientes. Aproximadamente el 13% de los pacientes tuvieron recurrencia de la neumonitis tras la reiniciación de OPDIVO con ipilimumab.

Colitis mediada por la respuesta inmune

OPDIVO puede causar colitis mediada por la respuesta inmune, definida por la necesidad de usar corticosteroides sin una etiología alternativa clara. Monitorear a los pacientes en busca de signos y síntomas de colitis. Administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona, seguido por la reducción gradual de los corticosteroides en caso de colitis severa (Grado 3) o con potencialmente mortal (Grado 4). Administrar corticosteroides en una dosis de 0,5 a 1 mg/kg/día de equivalentes de prednisona, seguido por la disminución gradual de los corticosteroides en caso de colitis moderada (Grado 2) de más de 5 días de duración; si se produce un empeoramiento o no se registra mejoría a pesar de haber iniciado los corticosteroides, aumentar la dosis a 1 - 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona. Suspender OPDIVO por colitis moderada o severa (Grado 2 o 3). Discontinuar permanentemente OPDIVO en caso de colitis potencialmente mortal (Grado 4) o colitis recurrente tras reiniciar OPDIVO.

Cuando se administra en combinación con ipilimumab, suspender OPDIVO e ipilimumab por colitis moderada (Grado 2). Discontinuar permanentemente OPDIVO e ipilimumab en caso de colitis severa o potencialmente mortal (Grado 3 o 4), o por colitis recurrente.

OPDIVO como monoterapia

En pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, se produjo colitis mediada por la respuesta inmune en el 2,9% (58/1994) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 5,3 meses (rango: 2 días a 20,9 meses). La colitis mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO en el 0,7% y a la suspensión de OPDIVO en el 1% de los pacientes. Aproximadamente el 91% de los pacientes con colitis recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 23 días (rango: 1 día a 9,3 meses). Cuatro pacientes requirieron la adición de infliximab a los corticosteroides en altas dosis. Se produjo la resolución completa en el 74% de los pacientes. Aproximadamente el 16% de los pacientes tuvieron recurrencia de colitis tras la reiniciación de OPDIVO.

OPDIVO con ipilimumab

En pacientes que recibieron OPDIVO con ipilimumab, se produjo colitis mediada por la respuesta inmune en el 26% (107/407) de los pacientes, incluidos tres casos mortales. La mediana del tiempo hasta el inicio de la colitis mediada por la respuesta inmune fue de 1,6 meses (rango: 3 días a 15,2 meses). La colitis mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente o a la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 16% y 7% de los pacientes, respectivamente. Aproximadamente el 96% de los pacientes con colitis recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 1,1 meses (rango: 1 día a 12 meses). Aproximadamente el 23% de los pacientes requirieron la adición de infliximab a los corticosteroides en altas dosis. Se produjo la resolución completa en el 75% de los pacientes. Aproximadamente el 28% de los pacientes tuvieron recurrencia de la colitis tras la reiniciación de OPDIVO con ipilimumab.

Hepatitis mediada por la respuesta inmune

Acta No. 24 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



OPDIVO puede causar hepatitis mediada por la respuesta inmune, definida por la necesidad de usar corticosteroides sin una etiología alternativa clara. Monitorear a los pacientes por anomalías en las pruebas hepáticas antes del tratamiento y periódicamente durante el tratamiento. Administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona, seguido por la disminución gradual de los corticosteroides, en caso de elevación de transaminasas severa (Grado 3) o potencialmente mortal (Grado 4), con o sin elevación concomitante de la bilirrubina total. Administrar corticosteroides en una dosis de 0,5 a 1 mg/kg/día de equivalentes de prednisona en caso de elevación de transaminasas moderada (Grado 2). Suspender OPDIVO en caso de hepatitis mediada por la respuesta inmune moderada (Grado 2) y discontinuar permanentemente OPDIVO en casos severos (Grado 3) o con riesgo de muerte (Grado 4).

OPDIVO como monoterapia

En pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, se produjo hepatitis mediada por la respuesta inmune en el 1,8% (35/1994) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 3,3 meses (rango: 6 días a 9 meses). La hepatitis mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO en el 0,7% y a la suspensión de OPDIVO en el 1% de los pacientes. Todos los pacientes con hepatitis recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona) durante una mediana de 23 días (rango: 1 día a 2 meses). Dos pacientes requirieron la adición de ácido micofenólico a los corticosteroides en altas dosis. Se produjo la resolución completa en el 74% de los pacientes. Aproximadamente el 29% de los pacientes tuvieron recurrencia de la hepatitis tras la reiniciación de OPDIVO.

OPDIVO con ipilimumab

En pacientes que recibieron OPDIVO con ipilimumab, se produjo hepatitis mediada por la respuesta inmune en el 13% (51/407) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,1 meses (rango: 15 días a 11 meses). La hepatitis mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente o a la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 6% y el 5% de los pacientes, respectivamente. Aproximadamente el 92% de los pacientes con hepatitis recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 1,1 meses (rango: 1 día a 13,2 meses). Se produjo la resolución completa en el 75% de los pacientes. Aproximadamente el 11% de los pacientes tuvieron recurrencia de la hepatitis tras la reiniciación de OPDIVO con ipilimumab.

Endocrinopatías mediadas por la respuesta inmune

Hipofisitis

OPDIVO puede causar hipofisitis mediada por la respuesta inmune. Monitorear a los pacientes en busca de signos y síntomas de hipofisitis. Administrar terapia de reemplazo hormonal, según esté clínicamente indicado, y corticosteroides en una dosis de 1 mg/kg/día de equivalentes de prednisona, seguido por la disminución gradual de los corticosteroides, en caso de hipofisitis moderada (Grado 2) o mayor. Suspender OPDIVO por hipofisitis moderada (Grado 2) o severa (Grado 3). Discontinuar permanentemente OPDIVO por hipofisitis potencialmente mortal (Grado 4).

En pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, se produjo hipofisitis en el 0,6% (12/1994) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 4,9 meses (rango: 1,4 a 11 meses). La hipofisitis condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO en el 0,1% y a la suspensión de OPDIVO en el 0,2% de los pacientes. Aproximadamente el 67% de los pacientes con hipofisitis recibieron terapia de reemplazo hormonal, y el 33% recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 14 días (rango: 5 a 26 días).

En pacientes que recibieron OPDIVO con ipilimumab, se produjo hipofisitis en el 9% (36/407) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,7 meses (rango:



27 días a 5,5 meses). La hipofisitis condujo a la discontinuación permanente o a la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 1,0% y el 3,9% de los pacientes, respectivamente. Aproximadamente el 75% de los pacientes con hipofisitis recibieron terapia de reemplazo hormonal, y el 56% recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 19 días (rango: 1 día a 2,0 meses).

Insuficiencia adrenal

OPDIVO puede causar insuficiencia adrenal mediada por la respuesta inmune. Monitorear a los pacientes en busca de signos y síntomas de insuficiencia adrenal. Administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona, seguido por la disminución gradual de los corticosteroides, en caso de insuficiencia adrenal severa (Grado 3) o potencialmente mortal (Grado 4). Suspender OPDIVO en caso de insuficiencia adrenal moderada (Grado 2), y discontinuar permanentemente OPDIVO en caso de insuficiencia adrenal severa (Grado 3) o potencialmente mortal (Grado 4).

En pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, se produjo insuficiencia adrenal en el 1% (20/1994) de los pacientes, y la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 4,3 meses (rango: 15 días a 21 meses). La insuficiencia adrenal condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO en el 0,1% y a la suspensión de OPDIVO en el 0,5% de los pacientes.

Aproximadamente el 85% de los pacientes con insuficiencia adrenal recibieron terapia de reemplazo hormonal, y el 25% recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 11 días (rango: 1 día a 1 mes).

En pacientes que recibieron OPDIVO con ipilimumab, se produjo insuficiencia adrenal en el 5% (21/407) de los pacientes, y la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 3,0 meses (rango: 21 días a 9,4 meses). La insuficiencia adrenal condujo a la discontinuación permanente o a la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 0,5% y el 1,7% de los pacientes, respectivamente. Aproximadamente el 57% de los pacientes con insuficiencia adrenal recibieron terapia de reemplazo hormonal, y el 33% recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 9 días (rango: 1 día a 2,7 meses).

Hipotiroidismo e hipertiroidismo

OPDIVO puede causar trastornos tiroideos autoinmunes. Monitorear la función tiroidea antes y periódicamente durante el tratamiento con OPDIVO. Administrar terapia de reemplazo hormonal en caso de hipotiroidismo. Iniciar tratamiento médico para el control del hipertiroidismo. No hay ajustes de dosis recomendados de OPDIVO para hipotiroidismo o hipertiroidismo.

En pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, se produjo hipotiroidismo o tiroiditis que condujo a hipotiroidismo en el 9% (171/1994) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,9 meses (rango: 1 día a 16,6 meses).

Aproximadamente el 79% de los pacientes con hipotiroidismo recibieron levotiroxina, y el 4% también requirieron corticosteroides. Se produjo la resolución en el 35% de los pacientes. Se produjo hipertiroidismo en el 2,7% (54/1994) de los pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 1,5 meses (rango: 1 día a 14,2 meses). Aproximadamente el 26% de los pacientes con hipertiroidismo recibieron metimazol, el 9% recibieron carbimazol, el 4% recibieron propiltiouracilo, y el 9% recibieron corticosteroides. Se produjo la resolución en el 76% de los pacientes.

En pacientes que recibieron OPDIVO con ipilimumab, se produjo hipotiroidismo o tiroiditis que condujo a hipotiroidismo en el 22% (89/407) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,1 meses (rango: 1 día a 10,1 meses). Aproximadamente el 73% de



los pacientes con hipotiroidismo o tiroiditis recibieron levotiroxina. Se produjo la resolución en el 45% de los pacientes.

Se produjo hipertiroidismo en el 8% (34/407) de los pacientes que recibieron OPDIVO con ipilimumab: la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 23 días (rango: 3 días a 3,7 meses). Aproximadamente el 29% de los pacientes con hipertiroidismo recibieron metimazol, y el 24% recibieron carbimazol. Se produjo la resolución en el 94% de los pacientes.

Diabetes mellitus tipo 1

OPDIVO puede causar diabetes mellitus tipo 1. Monitorear a los pacientes para detectar la aparición de hiperglucemia. Suspender OPDIVO en caso de hiperglucemia severa (Grado 3) hasta alcanzar el control metabólico. Discontinuar OPDIVO en forma permanente en caso de hiperglucemia con riesgo de muerte (Grado 4).

En pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, se produjo diabetes en el 0,9% (17/1994) de los pacientes, incluidos dos casos de cetoacidosis diabética. La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 4,4 meses (rango: 15 días a 22 meses). En pacientes que recibieron OPDIVO con ipilimumab, se produjo diabetes en el 1,5% (6/407) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,5 meses (rango: 1,3 a 4,4 meses). OPDIVO con ipilimumab se suspendió en un paciente y se discontinuó permanentemente en un segundo paciente que desarrolló diabetes.

Nefritis y disfunción renal mediadas por la respuesta inmune

OPDIVO puede causar nefritis mediada por la respuesta inmune, definida como disfunción renal o aumento de creatinina \geq grado 2, requisito de corticosteroides y ausencia de una etiología alternativa clara. Monitorear a los pacientes para detectar una elevación de la creatinina sérica antes y periódicamente durante el tratamiento. Administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona, seguido por la disminución gradual de los corticosteroides en caso de aumento de creatinina sérica potencialmente mortal (Grado 4). Administrar corticosteroides en una dosis de 0,5 a 1 mg/kg/día de equivalentes de prednisona en caso de aumento de creatinina sérica moderado (Grado 2) o severo (Grado 3); si el cuadro empeora o no se produce una mejoría, aumentar la dosis de corticosteroides a 1 - 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona.

Suspender OPDIVO en caso de aumento de creatinina sérica moderado (Grado 2) o severo (Grado 3). Discontinuar permanentemente OPDIVO en caso de aumento de creatinina sérica potencialmente mortal (Grado 4).

OPDIVO como monoterapia

En pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, se produjo nefritis y disfunción renal mediadas por la respuesta inmune en el 1,2% (23/1994) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 4,6 meses (rango: 23 días a 12,3 meses). La nefritis y disfunción renal mediadas por la respuesta inmune condujeron a la discontinuación permanente de OPDIVO en el 0,3% y a la suspensión de OPDIVO en el 0,8% de los pacientes. Todos los pacientes recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 21 días (rango: 1 día a 15,4 meses). Se produjo la resolución completa en el 48% de los pacientes. Ningún paciente presentó recurrencia de nefritis o disfunción renal tras la reiniciación de OPDIVO.

OPDIVO con ipilimumab

En pacientes que recibieron OPDIVO con ipilimumab, se produjo nefritis y disfunción renal mediadas por la respuesta inmune en el 2,2% (9/407) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,7 meses (rango: 9 días a 7,9 meses). La nefritis y disfunción renal mediadas por la respuesta inmune condujeron a la discontinuación permanente o a la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 0,7% y el 0,5% de los pacientes, respectivamente. Aproximadamente el 67% de los pacientes recibieron altas dosis de



corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 13,5 días (rango: 1 día a 1,1 meses). Se produjo la resolución completa en todos los pacientes. Dos pacientes reiniciaron OPDIVO con ipilimumab, sin recurrencia de la nefritis o disfunción renal.

Reacciones adversas dérmicas mediadas por la respuesta inmune

OPDIVO puede causar erupción mediada por la respuesta inmune, incluido síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y necrólisis epidérmica tóxica (TEN), algunos casos con desenlace mortal. En caso de signos o síntomas de SJS o TEN, suspender OPDIVO y remitir al paciente para recibir atención especializada para su evaluación y tratamiento. Si se confirma SJS o TEN, discontinuar OPDIVO en forma permanente.

En caso de erupción mediada por la respuesta inmune, administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona, seguido por la disminución gradual de los corticosteroides, en caso de erupción severa (Grado 3) o potencialmente mortal (Grado 4). Suspender OPDIVO en caso de erupción severa (Grado 3) y discontinuar permanentemente OPDIVO en caso de erupción potencialmente mortal (Grado 4).

OPDIVO como monoterapia

En pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, se produjo erupción mediada por la respuesta inmune en el 9% (171/1994) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,8 meses (rango: <1 día a 25,8 meses). La erupción mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO en el 0,3% y a la suspensión de OPDIVO en el 0,8% de los pacientes. Aproximadamente el 16% de los pacientes con erupción recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 12 días (rango: 1 día a 8,9 meses), y el 85% recibieron corticosteroides tópicos. Se produjo la resolución completa en el 48% de los pacientes. Se produjo la recurrencia de la erupción en el 1,4% de los pacientes que reiniciaron OPDIVO tras la resolución de la erupción.

OPDIVO con ipilimumab

En pacientes que recibieron OPDIVO con ipilimumab, se produjo erupción mediada por la respuesta inmune en el 22,6% (92/407) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 18 días (rango: 1 día a 9,7 meses). La erupción mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente o a la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 0,5% y el 3,9% de los pacientes, respectivamente.

Aproximadamente el 17% de los pacientes con erupción recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 14 días (rango: 2 días a 4,7 meses). Se produjo la resolución completa en el 47% de los pacientes. Aproximadamente el 6% de los pacientes que reiniciaron OPDIVO con ipilimumab tras la resolución presentaron recurrencia de la erupción.

Encefalitis mediada por la respuesta inmune

OPDIVO puede causar encefalitis mediada por la respuesta inmune, sin una etiología alternativa clara. La evaluación de pacientes con síntomas neurológicos puede incluir, entre otras cosas, consulta con un neurólogo, estudio por resonancia magnética del cerebro y punción lumbar. Suspender OPDIVO en pacientes con signos o síntomas neurológicos de inicio reciente moderados a severos, y evaluar para descartar causas infecciosas u otras causas de deterioro neurológico moderado a severo. Si se descartan otras etiologías, administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona para pacientes con encefalitis mediada por la respuesta inmune, seguido por la disminución gradual de los corticosteroides. Discontinuar permanentemente OPDIVO por encefalitis mediada por la respuesta inmune.

OPDIVO como monoterapia

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En los pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, se produjo encefalitis en el 0,2% (3/1994). Se produjo encefalitis límbica fatal en un paciente luego de 7,2 meses de exposición a pesar de la discontinuación de OPDIVO y la administración de corticosteroides. En los otros dos pacientes, se produjo encefalitis post-trasplante de células madre hematopoyéticas (HSCT por sus siglas en inglés) alogénico.

OPDIVO con ipilimumab

Se produjo encefalitis en un paciente que recibió OPDIVO con ipilimumab (0,2%) luego de 1,7 meses de exposición.

Otras reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune

OPDIVO puede causar otras reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune clínicamente significativas. Pueden ocurrir reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune luego de la discontinuación de la terapia con OPDIVO. Para cualquier presunta reacción adversa mediada por la respuesta inmune, excluir otras causas. En función de la severidad de la reacción adversa, discontinuar permanentemente o suspender OPDIVO, administrar corticosteroides en altas dosis y, si corresponde, iniciar terapia de reemplazo hormonal. Tras la mejoría hasta alcanzar el Grado 1 o menor, disminuir los corticosteroides gradualmente y continuar con dicha disminución durante al menos 1 mes. Considerar reiniciar OPDIVO luego de completar la disminución gradual de los corticosteroides, según la severidad del evento.

En los ensayos clínicos de OPDIVO administrado como monoterapia o en combinación con ipilimumab, se produjeron las siguientes reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune, clínicamente significativas en menos del 1,0% de los pacientes que recibieron OPDIVO: uveítis, iritis, pancreatitis, parálisis facial y del nervio abducens, desmielinización, polimialgia reumática, neuropatía autoinmune, síndrome de Guillain-Barré, hipopituitarismo, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, gastritis, duodenitis, sarcoidosis, linfadenitis necrotizante histiocítica (linfadenitis de Kikuchi), miositis, miocarditis, rabiomíolisis, disfunción motriz, vasculitis y síndrome miasténico.

Reacciones a la infusión

OPDIVO puede causar reacciones severas a la infusión, que se han reportado en menos del 1,0% de los pacientes en los ensayos clínicos. Discontinuar OPDIVO en pacientes con reacciones a la infusión severas o potencialmente mortales. Interrumpir o demorar la velocidad de infusión en pacientes con reacciones a la infusión leves o moderadas.

OPDIVO como monoterapia

En los pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, se produjeron reacciones relacionadas con la infusión en el 6,4% (127/1994) de los pacientes.

OPDIVO con ipilimumab

En los pacientes que recibieron OPDIVO con ipilimumab, se produjeron reacciones relacionadas con la infusión en el 2,5% (10/407) de los pacientes.

Complicaciones del HSCT alogénico tras OPDIVO

Se produjeron complicaciones, incluidos eventos fatales, en pacientes que recibieron HSCT alogénico tras recibir OPDIVO. Se evaluaron los resultados en 17 pacientes de los Ensayos 8 y 9 que fueron sometidos a HSCT alogénico tras discontinuar OPDIVO (15 con condicionamiento de intensidad reducida y 2 con acondicionamiento mieloablativo). La mediana de la edad al momento del HSCT fue de 33 (rango: 18 a 56), y se había administrado una mediana de 9 dosis de OPDIVO (rango: 4 a 16). Seis de 17 pacientes (35%) murieron a raíz de complicaciones del HSCT alogénico después de recibir OPDIVO. Cinco muertes se produjeron en el contexto de enfermedad de injerto versus huésped

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



(GVHD) severa o refractaria. Se reportó GVHD aguda de Grado 3 o mayor en 5/17 pacientes (29%). Se reportó GVHD hiperaguda, definida como GVHD ocurrida dentro de los 14 días luego de la infusión de células madre, en 2 pacientes (20%). Se reportó síndrome febril que requirió esteroides, sin una causa infecciosa identificada, en seis pacientes (35%) dentro de las primeras 6 semanas post-trasplante, con cinco pacientes que respondieron a los esteroides. Se reportaron dos casos de encefalitis: un caso de encefalitis linfocítica de Grado 3 sin una causa infecciosa identificada, que se produjo y se resolvió con esteroides, y un caso de encefalitis presuntamente de origen viral de Grado 3 que se resolvió con tratamiento antiviral. Se produjo enfermedad veno-oclusiva (VOD) hepática en un paciente, quien recibió HSCT alogénico con condicionamiento de intensidad reducida, y murió por GVHD y falla multi-orgánica.

Otros casos de VOD hepática tras el HSCT alogénico con condicionamiento de intensidad reducida también se han reportado en pacientes con linfoma que recibieron un anticuerpo bloqueador del receptor de PD1 antes del trasplante. También se han reportado casos de GVHD hiperaguda fatal. Estas complicaciones podrían ocurrir, a pesar de la terapia interviniente, entre el bloqueo de PD-1 y el HSCT alogénico.

Seguir a los pacientes de cerca para obtener evidencia temprana de complicaciones relacionadas con el trasplante, tales como GVHD hiperaguda, GVHD aguda severa (Grado 3 a 4), síndrome febril que requiere esteroides, VOD hepática, y otras reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune, e intervenir prontamente.

Toxicidad embriofetal

Sobre la base de su mecanismo de acción y los datos de estudios en animales, OPDIVO puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. En los estudios de reproducción en animales, la administración de nivolumab a monos cynomolgus desde el comienzo de la organogénesis hasta el parto dio como resultado un aumento de los abortos y las muertes prematuras de la cría. Advertir a las mujeres embarazadas sobre el potencial riesgo para el feto. Aconsejar a las mujeres en edad fértil que usen un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento con un régimen que contiene OPDIVO y durante al menos 5 meses después de la última dosis de OPDIVO

La incidencia y la gravedad de la neumonitis mediada por la respuesta inmune en pacientes con NSCLC metastásico o recurrente tratados con nivolumab 360 mg cada 3 semanas en combinación con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas y 2 ciclos de quimioterapia con doblete de platino fueron comparables con el tratamiento con nivolumab en combinación con ipilimumab.

Nuevas reacciones adversas

Las reacciones adversas serias más frecuentes que se presentaron en los pacientes fueron neumonía, diarrea, neutropenia febril, anemia, lesión renal aguda, dolor musculoesquelético, disnea, neumonitis, e insuficiencia respiratoria. Se produjeron reacciones adversas mortales que incluyeron toxicidad hepática, insuficiencia renal aguda, septicemia, neumonitis, diarrea con hipopotasemia, y hemoptisis masiva en el contexto de trombocitopenia. Las reacciones adversas más comunes que llevaron a la discontinuación de la terapia fueron fatiga, dolor musculoesquelético, náuseas, diarrea, erupción cutánea, disminución del apetito, constipación y prurito.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- **Modificación de indicaciones**
- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de precauciones y advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Nuevas indicaciones:

Cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas:

Nivolumab está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) que muestra progresión durante o después de la quimioterapia basada en platino. Previo a recibir Nivolumab los pacientes con mutaciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber presentado progresión de la enfermedad con una terapia aprobada para estas mutaciones.

Melanoma irresecable o metastásico:

Nivolumab como monoterapia o en combinación con ipilimumab está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma avanzado (irresecable o metastásico) en adultos.

Tratamiento adyuvante del melanoma:

Nivolumab está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma estadio IIIB/IIIC y IV con alto riesgo de recurrencia, que han sido sometidos a resección completa.

Carcinoma avanzado de células renales:

Nivolumab está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de células renales (RCC, por sus siglas en inglés) que han recibido terapia anti-angiogénica previa. Nivolumab en combinación con ipilimumab, está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de células renales (RCC, por sus siglas en inglés) con riesgo intermedio o alto que no han recibido tratamiento previo.

Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (SCCHN):

Nivolumab está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (SCCHN, por sus siglas en inglés) recurrente o metastásico que han sufrido progresión de la enfermedad durante o luego de una terapia basada en platino.

Cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico o recurrente:

Nivolumab en combinación con ipilimumab y 2 ciclos de quimioterapia con doblete de platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) metastásico o recurrente, sin aberraciones tumorales genómicas EGFR o ALK.

Nueva dosificación:

Dosis recomendada de OPDIVO para el tratamiento en primera línea del cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico o recurrente:

OPDIVO 360 mg administrado como infusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas, ipilimumab 1 mg/kg administrado como infusión intravenosa durante 30 minutos cada 6 semanas y quimioterapia con doblete de platino según histología cada 3 semanas durante 2 ciclos. OPDIVO en combinación con ipilimumab se administra hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o hasta 2 años en pacientes sin progresión de la enfermedad

Nuevas precauciones y advertencias:

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Neumonitis mediada por la respuesta inmune:

OPDIVO puede causar neumonitis mediada por la respuesta inmune, que se define por requerir el uso de corticosteroides sin una etiología alternativa clara. Se han informado casos mortales. Monitorear a los pacientes en busca de signos y síntomas de neumonitis a través de imágenes radiográficas. Administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona para los casos de neumonitis moderada (Grado 2) o más severa (Grado 3-4), seguido por la reducción gradual de los corticosteroides. Discontinuar OPDIVO en forma permanente en caso de neumonitis severa (Grado 3) o potencialmente mortal (Grado 4), y suspender OPDIVO hasta la resolución en caso de neumonitis moderada (Grado 2).

OPDIVO como monoterapia:

En pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, se produjo neumonitis mediada por la respuesta inmune en el 3,1% (61/1994) de los pacientes. La mediana del tiempo hasta el inicio de la neumonitis mediada por la respuesta inmune fue de 3,5 meses (rango: 1 día a 22,3 meses). La neumonitis mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO en el 1,1%, y a la suspensión de OPDIVO en el 1,3% de los pacientes. Aproximadamente el 89% de los pacientes con neumonitis recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 26 días (rango: 1 día a 6 meses). Se produjo la resolución completa de los síntomas luego de la disminución gradual de los corticosteroides en el 67% de los pacientes. Aproximadamente el 8% de los pacientes tuvieron recurrencia de la neumonitis tras la reiniciación de OPDIVO.

OPDIVO con ipilimumab:

En pacientes que recibieron OPDIVO con ipilimumab, se produjo neumonitis mediada por la respuesta inmune en el 6% (25/407) de los pacientes. La mediana del tiempo hasta el inicio de la neumonitis mediada por la respuesta inmune fue de 1,6 meses (rango: 24 días a 10,1 meses). La neumonitis mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente o a la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 2,2% y 3,7% de los pacientes, respectivamente. Aproximadamente el 84% de los pacientes con neumonitis recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 30 días (rango: 5 días a 11,8 meses). Se produjo la resolución completa en el 68% de los pacientes. Aproximadamente el 13% de los pacientes tuvieron recurrencia de la neumonitis tras la reiniciación de OPDIVO con ipilimumab.

Colitis mediada por la respuesta inmune:

OPDIVO puede causar colitis mediada por la respuesta inmune, definida por la necesidad de usar corticosteroides sin una etiología alternativa clara. Monitorear a los pacientes en busca de signos y síntomas de colitis. Administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona, seguido por la reducción gradual de los corticosteroides en caso de colitis severa (Grado 3) o potencialmente mortal (Grado 4). Administrar corticosteroides en una dosis de 0,5 a 1 mg/kg/día de equivalentes de prednisona, seguido por la disminución gradual de los corticosteroides en caso de colitis moderada (Grado 2) de más de 5 días de duración; si se produce un empeoramiento o no se registra mejoría a pesar de haber iniciado los corticosteroides, aumentar la dosis a 1 - 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona. Suspender OPDIVO por colitis moderada o severa (Grado 2 o 3). Discontinuar permanentemente OPDIVO en caso de colitis potencialmente mortal (Grado 4) o colitis recurrente tras reiniciar OPDIVO.

Cuando se administra en combinación con ipilimumab, suspender OPDIVO e ipilimumab por colitis moderada (Grado 2). Discontinuar permanentemente OPDIVO

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



e ipilimumab en caso de colitis severa o potencialmente mortal (Grado 3 o 4), o por colitis recurrente.

OPDIVO como monoterapia:

En pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, se produjo colitis mediada por la respuesta inmune en el 2,9% (58/1994) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 5,3 meses (rango: 2 días a 20,9 meses). La colitis mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO en el 0,7% y a la suspensión de OPDIVO en el 1% de los pacientes. Aproximadamente el 91% de los pacientes con colitis recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 23 días (rango: 1 día a 9,3 meses). Cuatro pacientes requirieron la adición de infliximab a los corticosteroides en altas dosis. Se produjo la resolución completa en el 74% de los pacientes. Aproximadamente el 16% de los pacientes tuvieron recurrencia de colitis tras la reiniciación de OPDIVO.

OPDIVO con ipilimumab:

En pacientes que recibieron OPDIVO con ipilimumab, se produjo colitis mediada por la respuesta inmune en el 26% (107/407) de los pacientes, incluidos tres casos mortales. La mediana del tiempo hasta el inicio de la colitis mediada por la respuesta inmune fue de 1,6 meses (rango: 3 días a 15,2 meses). La colitis mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente o a la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 16% y 7% de los pacientes, respectivamente. Aproximadamente el 96% de los pacientes con colitis recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 1,1 meses (rango: 1 día a 12 meses). Aproximadamente el 23% de los pacientes requirieron la adición de infliximab a los corticosteroides en altas dosis. Se produjo la resolución completa en el 75% de los pacientes. Aproximadamente el 28% de los pacientes tuvieron recurrencia de la colitis tras la reiniciación de OPDIVO con ipilimumab.

Hepatitis mediada por la respuesta inmune:

OPDIVO puede causar hepatitis mediada por la respuesta inmune, definida por la necesidad de usar corticosteroides sin una etiología alternativa clara. Monitorear a los pacientes por anomalías en las pruebas hepáticas antes del tratamiento y periódicamente durante el tratamiento. Administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona, seguido por la disminución gradual de los corticosteroides, en caso de elevación de transaminasas severa (Grado 3) o potencialmente mortal (Grado 4), con o sin elevación concomitante de la bilirrubina total. Administrar corticosteroides en una dosis de 0,5 a 1 mg/kg/día de equivalentes de prednisona en caso de elevación de transaminasas moderada (Grado 2). Suspender OPDIVO en caso de hepatitis mediada por la respuesta inmune moderada (Grado 2) y discontinuar permanentemente OPDIVO en casos severos (Grado 3) o con riesgo de muerte (Grado 4).

OPDIVO como monoterapia:

En pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, se produjo hepatitis mediada por la respuesta inmune en el 1,8% (35/1994) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 3,3 meses (rango: 6 días a 9 meses). La hepatitis mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO en el 0,7% y a la suspensión de OPDIVO en el 1% de los pacientes. Todos los pacientes con hepatitis recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona) durante una mediana de 23 días (rango: 1 día a 2 meses). Dos pacientes requirieron la adición de ácido micofenólico a los corticosteroides en altas dosis. Se produjo la resolución completa en el 74% de los



pacientes. Aproximadamente el 29% de los pacientes tuvieron recurrencia de la hepatitis tras la reiniciación de OPDIVO.

OPDIVO con ipilimumab:

En pacientes que recibieron OPDIVO con ipilimumab, se produjo hepatitis mediada por la respuesta inmune en el 13% (51/407) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,1 meses (rango: 15 días a 11 meses). La hepatitis mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente o a la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 6% y el 5% de los pacientes, respectivamente. Aproximadamente el 92% de los pacientes con hepatitis recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 1,1 meses (rango: 1 día a 13,2 meses). Se produjo la resolución completa en el 75% de los pacientes. Aproximadamente el 11% de los pacientes tuvieron recurrencia de la hepatitis tras la reiniciación de OPDIVO con ipilimumab.

Endocrinopatías mediadas por la respuesta inmune:

Hipofisitis:

OPDIVO puede causar hipofisitis mediada por la respuesta inmune. Monitorear a los pacientes en busca de signos y síntomas de hipofisitis. Administrar terapia de reemplazo hormonal, según esté clínicamente indicado, y corticosteroides en una dosis de 1 mg/kg/día de equivalentes de prednisona, seguido por la disminución gradual de los corticosteroides, en caso de hipofisitis moderada (Grado 2) o mayor. Suspender OPDIVO por hipofisitis moderada (Grado 2) o severa (Grado 3). Discontinuar permanentemente OPDIVO por hipofisitis potencialmente mortal (Grado 4).

En pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, se produjo hipofisitis en el 0,6% (12/1994) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 4,9 meses (rango: 1,4 a 11 meses). La hipofisitis condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO en el 0,1% y a la suspensión de OPDIVO en el 0,2% de los pacientes. Aproximadamente el 67% de los pacientes con hipofisitis recibieron terapia de reemplazo hormonal, y el 33% recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 14 días (rango: 5 a 26 días).

En pacientes que recibieron OPDIVO con ipilimumab, se produjo hipofisitis en el 9% (36/407) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,7 meses (rango: 27 días a 5,5 meses). La hipofisitis condujo a la discontinuación permanente o a la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 1,0% y el 3,9% de los pacientes, respectivamente. Aproximadamente el 75% de los pacientes con hipofisitis recibieron terapia de reemplazo hormonal, y el 56% recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 19 días (rango: 1 día a 2,0 meses).

Insuficiencia adrenal:

OPDIVO puede causar insuficiencia adrenal mediada por la respuesta inmune. Monitorear a los pacientes en busca de signos y síntomas de insuficiencia adrenal. Administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona, seguido por la disminución gradual de los corticosteroides, en caso de insuficiencia adrenal severa (Grado 3) o potencialmente mortal (Grado 4). Suspender OPDIVO en caso de insuficiencia adrenal moderada (Grado 2), y discontinuar permanentemente OPDIVO en caso de insuficiencia adrenal severa (Grado 3) o potencialmente mortal (Grado 4).

En pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, se produjo insuficiencia adrenal en el 1% (20/1994) de los pacientes, y la mediana del tiempo hasta el inicio



fue de 4,3 meses (rango: 15 días a 21 meses). La insuficiencia adrenal condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO en el 0,1% y a la suspensión de OPDIVO en el 0,5% de los pacientes.

Aproximadamente el 85% de los pacientes con insuficiencia adrenal recibieron terapia de reemplazo hormonal, y el 25% recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 11 días (rango: 1 día a 1 mes).

En pacientes que recibieron OPDIVO con ipilimumab, se produjo insuficiencia adrenal en el 5% (21/407) de los pacientes, y la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 3,0 meses (rango: 21 días a 9,4 meses). La insuficiencia adrenal condujo a la discontinuación permanente o a la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 0,5% y el 1,7% de los pacientes, respectivamente. Aproximadamente el 57% de los pacientes con insuficiencia adrenal recibieron terapia de reemplazo hormonal, y el 33% recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 9 días (rango: 1 día a 2,7 meses).

Hipotiroidismo e hipertiroidismo:

OPDIVO puede causar trastornos tiroideos autoinmunes. Monitorear la función tiroidea antes y periódicamente durante el tratamiento con OPDIVO. Administrar terapia de reemplazo hormonal en caso de hipotiroidismo. Iniciar tratamiento médico para el control del hipertiroidismo. No hay ajustes de dosis recomendados de OPDIVO para hipotiroidismo o hipertiroidismo.

En pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, se produjo hipotiroidismo o tiroiditis que condujo a hipotiroidismo en el 9% (171/1994) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,9 meses (rango: 1 día a 16,6 meses).

Aproximadamente el 79% de los pacientes con hipotiroidismo recibieron levotiroxina, y el 4% también requirieron corticosteroides. Se produjo la resolución en el 35% de los pacientes. Se produjo hipertiroidismo en el 2,7% (54/1994) de los pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 1,5 meses (rango: 1 día a 14,2 meses). Aproximadamente el 26% de los pacientes con hipertiroidismo recibieron metimazol, el 9% recibieron carbimazol, el 4% recibieron propiltiouracilo, y el 9% recibieron corticosteroides. Se produjo la resolución en el 76% de los pacientes.

En pacientes que recibieron OPDIVO con ipilimumab, se produjo hipotiroidismo o tiroiditis que condujo a hipotiroidismo en el 22% (89/407) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,1 meses (rango: 1 día a 10,1 meses). Aproximadamente el 73% de los pacientes con hipotiroidismo o tiroiditis recibieron levotiroxina. Se produjo la resolución en el 45% de los pacientes.

Se produjo hipertiroidismo en el 8% (34/407) de los pacientes que recibieron OPDIVO con ipilimumab: la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 23 días (rango: 3 días a 3,7 meses). Aproximadamente el 29% de los pacientes con hipertiroidismo recibieron metimazol, y el 24% recibieron carbimazol. Se produjo la resolución en el 94% de los pacientes.

Diabetes mellitus tipo 1:

OPDIVO puede causar diabetes mellitus tipo 1. Monitorear a los pacientes para detectar la aparición de hiperglucemia. Suspender OPDIVO en caso de hiperglucemia severa (Grado 3) hasta alcanzar el control metabólico. Discontinuar OPDIVO en forma permanente en caso de hiperglucemia con riesgo de muerte (Grado 4).

En pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, se produjo diabetes en el 0,9% (17/1994) de los pacientes, incluidos dos casos de cetoacidosis diabética. La



mediana del tiempo hasta el inicio fue de 4,4 meses (rango: 15 días a 22 meses). En pacientes que recibieron OPDIVO con ipilimumab, se produjo diabetes en el 1,5% (6/407) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,5 meses (rango: 1,3 a 4,4 meses). OPDIVO con ipilimumab se suspendió en un paciente y se discontinuó permanentemente en un segundo paciente que desarrolló diabetes.

Nefritis y disfunción renal mediadas por la respuesta inmune:

OPDIVO puede causar nefritis mediada por la respuesta inmune, definida como disfunción renal o aumento de creatinina \geq Grado 2, requisito de corticosteroides y ausencia de una etiología alternativa clara. Monitorear a los pacientes para detectar una elevación de la creatinina sérica antes y periódicamente durante el tratamiento. Administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona, seguido por la disminución gradual de los corticosteroides en caso de aumento de creatinina sérica potencialmente mortal (Grado 4). Administrar corticosteroides en una dosis de 0,5 a 1 mg/kg/día de equivalentes de prednisona en caso de aumento de creatinina sérica moderado (Grado 2) o severo (Grado 3); si el cuadro empeora o no se produce una mejoría, aumentar la dosis de corticosteroides a 1 - 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona.

Suspender OPDIVO en caso de aumento de creatinina sérica moderado (Grado 2) o severo (Grado 3). Discontinuar permanentemente OPDIVO en caso de aumento de creatinina sérica potencialmente mortal (Grado 4).

OPDIVO como monoterapia:

En pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, se produjo nefritis y disfunción renal mediadas por la respuesta inmune en el 1,2% (23/1994) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 4,6 meses (rango: 23 días a 12,3 meses). La nefritis y disfunción renal mediadas por la respuesta inmune condujeron a la discontinuación permanente de OPDIVO en el 0,3% y a la suspensión de OPDIVO en el 0,8% de los pacientes. Todos los pacientes recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 21 días (rango: 1 día a 15,4 meses). Se produjo la resolución completa en el 48% de los pacientes. Ningún paciente presentó recurrencia de nefritis o disfunción renal tras la reiniciación de OPDIVO.

OPDIVO con ipilimumab:

En pacientes que recibieron OPDIVO con ipilimumab, se produjo nefritis y disfunción renal mediadas por la respuesta inmune en el 2,2% (9/407) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,7 meses (rango: 9 días a 7,9 meses). La nefritis y disfunción renal mediadas por la respuesta inmune condujeron a la discontinuación permanente o a la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 0,7% y el 0,5% de los pacientes, respectivamente. Aproximadamente el 67% de los pacientes recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 13,5 días (rango: 1 día a 1,1 meses). Se produjo la resolución completa en todos los pacientes. Dos pacientes reiniciaron OPDIVO con ipilimumab, sin recurrencia de la nefritis o disfunción renal.

Reacciones adversas dérmicas mediadas por la respuesta inmune:

OPDIVO puede causar erupción mediada por la respuesta inmune, incluido síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y necrólisis epidérmica tóxica (TEN), algunos casos con desenlace mortal. En caso de signos o síntomas de SJS o TEN, suspender OPDIVO y remitir al paciente para recibir atención especializada para su evaluación y tratamiento. Si se confirma SJS o TEN, discontinuar OPDIVO en forma permanente.

En caso de erupción mediada por la respuesta inmune, administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona, seguido por la



disminución gradual de los corticosteroides, en caso de erupción severa (Grado 3) o potencialmente mortal (Grado 4). Suspender OPDIVO en caso de erupción severa (Grado 3) y discontinuar permanentemente OPDIVO en caso de erupción potencialmente mortal (Grado 4).

OPDIVO como monoterapia:

En pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, se produjo erupción mediada por la respuesta inmune en el 9% (171/1994) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,8 meses (rango: <1 día a 25,8 meses). La erupción mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO en el 0,3% y a la suspensión de OPDIVO en el 0,8% de los pacientes. Aproximadamente el 16% de los pacientes con erupción recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 12 días (rango: 1 día a 8,9 meses), y el 85% recibieron corticosteroides tópicos. Se produjo la resolución completa en el 48% de los pacientes. Se produjo la recurrencia de la erupción en el 1,4% de los pacientes que reiniciaron OPDIVO tras la resolución de la erupción.

OPDIVO con ipilimumab:

En pacientes que recibieron OPDIVO con ipilimumab, se produjo erupción mediada por la respuesta inmune en el 22,6% (92/407) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 18 días (rango: 1 día a 9,7 meses). La erupción mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente o a la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 0,5% y el 3,9% de los pacientes, respectivamente.

Aproximadamente el 17% de los pacientes con erupción recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 14 días (rango: 2 días a 4,7 meses). Se produjo la resolución completa en el 47% de los pacientes. Aproximadamente el 6% de los pacientes que reiniciaron OPDIVO e ipilimumab tras la resolución presentaron recurrencia de la erupción.

Encefalitis mediada por la respuesta inmune:

OPDIVO puede causar encefalitis mediada por la respuesta inmune, sin una etiología alternativa clara. La evaluación de pacientes con síntomas neurológicos puede incluir, entre otras cosas, consulta con un neurólogo, estudio por resonancia magnética del cerebro y punción lumbar. Suspender OPDIVO en pacientes con signos o síntomas neurológicos de inicio reciente moderados a severos, y evaluar para descartar causas infecciosas u otras causas de deterioro neurológico moderado a severo. Si se descartan otras etiologías, administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona para pacientes con encefalitis mediada por la respuesta inmune, seguido por la disminución gradual de los corticosteroides. Discontinuar permanentemente OPDIVO por encefalitis mediada por la respuesta inmune.

OPDIVO como monoterapia:

En los pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, se produjo encefalitis en el 0,2% (3/1994). Se produjo encefalitis límbica fatal en un paciente luego de 7,2 meses de exposición a pesar de la discontinuación de OPDIVO y la administración de corticosteroides. En los otros dos pacientes, se produjo encefalitis post-trasplante de células madre hematopoyéticas (HSCT por sus siglas en inglés) alogénico.

OPDIVO con ipilimumab:

Se produjo encefalitis en un paciente que recibió OPDIVO con ipilimumab (0,2%) luego de 1,7 meses de exposición.



Otras reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune:

OPDIVO puede causar otras reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune clínicamente significativas. Pueden ocurrir reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune luego de la discontinuación de la terapia con OPDIVO. Para cualquier presunta reacción adversa mediada por la respuesta inmune, excluir otras causas. En función de la severidad de la reacción adversa, discontinuar permanentemente o suspender OPDIVO, administrar corticosteroides en altas dosis y, si corresponde, iniciar terapia de reemplazo hormonal. Tras la mejoría hasta alcanzar el Grado 1 o menor, disminuir los corticosteroides gradualmente y continuar con dicha disminución durante al menos 1 mes. Considerar reiniciar OPDIVO luego de completar la disminución gradual de los corticosteroides, según la severidad del evento.

En los ensayos clínicos de OPDIVO administrado como monoterapia o en combinación con ipilimumab, se produjeron las siguientes reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune, clínicamente significativas en menos del 1,0% de los pacientes que recibieron OPDIVO: uveítis, iritis, pancreatitis, parálisis facial y del nervio abducens, desmielinización, polimialgia reumática, neuropatía autoinmune, síndrome de Guillain-Barré, hipopituitarismo, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, gastritis, duodenitis, sarcoidosis, linfadenitis necrotizante histiocítica (linfadenitis de Kikuchi), miositis, miocarditis, rabdomiólisis, disfunción motriz, vasculitis y síndrome miasténico.

Reacciones a la infusión:

OPDIVO puede causar reacciones severas a la infusión, que se han reportado en menos del 1,0% de los pacientes en los ensayos clínicos. Discontinuar OPDIVO en pacientes con reacciones a la infusión severas o potencialmente mortales. Interrumpir o demorar la velocidad de infusión en pacientes con reacciones a la infusión leves o moderadas.

OPDIVO como monoterapia:

En los pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, se produjeron reacciones relacionadas con la infusión en el 6,4% (127/1994) de los pacientes.

OPDIVO con ipilimumab:

En los pacientes que recibieron OPDIVO con ipilimumab, se produjeron reacciones relacionadas con la infusión en el 2,5% (10/407) de los pacientes.

Complicaciones del HSCT alogénico tras OPDIVO:

Se produjeron complicaciones, incluidos eventos fatales, en pacientes que recibieron HSCT alogénico tras recibir OPDIVO. Se evaluaron los resultados en 17 pacientes de los Ensayos 8 y 9 que fueron sometidos a HSCT alogénico tras discontinuar OPDIVO (15 con condicionamiento de intensidad reducida y 2 con acondicionamiento mieloablatoivo). La mediana de la edad al momento del HSCT fue de 33 (rango: 18 a 56), y se había administrado una mediana de 9 dosis de OPDIVO (rango: 4 a 16). Seis de 17 pacientes (35%) murieron a raíz de complicaciones del HSCT alogénico después de recibir OPDIVO. Cinco muertes se produjeron en el contexto de enfermedad de injerto versus huésped (GVHD) severa o refractaria. Se reportó GVHD aguda de Grado 3 o mayor en 5/17 pacientes (29%). Se reportó GVHD hiperaguda, definida como GVHD ocurrida dentro de los 14 días luego de la infusión de células madre, en 2 pacientes (20%). Se reportó síndrome febril que requirió esteroides, sin una causa infecciosa identificada, en seis pacientes (35%) dentro de las primeras 6 semanas post-trasplante, con cinco pacientes que respondieron a los esteroides. Se reportaron dos casos de encefalitis: un caso de encefalitis linfocítica de Grado 3 sin una causa infecciosa identificada, que se produjo y se resolvió con esteroides, y un



caso de encefalitis presuntamente de origen viral de Grado 3 que se resolvió con tratamiento antiviral. Se produjo enfermedad veno-oclusiva (VOD) hepática en un paciente, quien recibió HSCT alogénico con condicionamiento de intensidad reducida, y murió por GVHD y falla multi-orgánica.

Otros casos de VOD hepática tras el HSCT alogénico con condicionamiento de intensidad reducida también se han reportado en pacientes con linfoma que recibieron un anticuerpo bloqueador del receptor de PD1 antes del trasplante. También se han reportado casos de GVHD hiperaguda fatal. Estas complicaciones podrían ocurrir, a pesar de la terapia interviniente, entre el bloqueo de PD-1 y el HSCT alogénico.

Seguir a los pacientes de cerca para obtener evidencia temprana de complicaciones relacionadas con el trasplante, tales como GVHD hiperaguda, GVHD aguda severa (Grado 3 a 4), síndrome febril que requiere esteroides, VOD hepática, y otras reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune, e intervenir prontamente.

Toxicidad embriofetal:

Sobre la base de su mecanismo de acción y los datos de estudios en animales, OPDIVO puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. En los estudios de reproducción en animales, la administración de nivolumab a monos cynomolgus desde el comienzo de la organogénesis hasta el parto dio como resultado un aumento de los abortos y las muertes prematuras de la cría. Advertir a las mujeres embarazadas sobre el potencial riesgo para el feto. Aconsejar a las mujeres en edad fértil que usen un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento con un régimen que contiene OPDIVO y durante al menos 5 meses después de la última dosis de OPDIVO

La incidencia y la gravedad de la neumonitis mediada por la respuesta inmune en pacientes con NSCLC metastásico o recurrente tratados con nivolumab 360 mg cada 3 semanas en combinación con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas y 2 ciclos de quimioterapia con doblete de platino fueron comparables con el tratamiento con nivolumab en combinación con ipilimumab.

Nuevas reacciones adversas:

Las reacciones adversas serias más frecuentes que se presentaron en los pacientes fueron neumonía, diarrea, neutropenia febril, anemia, lesión renal aguda, dolor musculoesquelético, disnea, neumonitis, e insuficiencia respiratoria. Se produjeron reacciones adversas mortales que incluyeron toxicidad hepática, insuficiencia renal aguda, septicemia, neumonitis, diarrea con hipopotasemia, y hemoptisis masiva en el contexto de trombocitopenia. Las reacciones adversas más comunes que llevaron a la discontinuación de la terapia fueron fatiga, dolor musculoesquelético, náuseas, diarrea, erupción cutánea, disminución del apetito, constipación y prurito.

3.4.2.6 OPDIVO® 40 mg/4 mL

Expediente : 20108161
Radicado : 20201170434
Fecha : 22/09/2020
Interesado : Bristol Myers Squibb de Colombia S.A.

Composición:

Cada vial de solución inyectable para infusión intravenosa contiene 40mg de Nivolumab

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Acta No. 24 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas

Opdivo® está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) que muestra progresión durante o después de la quimioterapia basada en platino. Previo a recibir Opdivo® los pacientes con mutaciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber presentado progresión de la enfermedad con una terapia aprobada para estas mutaciones.

Melanoma irresecable o metastásico

Opdivo® como monoterapia o en combinación con ipilimumab está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma avanzado (irresecable o metastásico) en adultos.

Tratamiento adyuvante del melanoma

Opdivo® está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma estadio iiib/iiic y iv con alto riesgo de recurrencia, que han sido sometidos a resección completa.

Carcinoma avanzado de células renales

Opdivo® está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de células renales (RCC, por sus siglas en inglés) que han recibido terapia anti-angiogénica previa.

Opdivo® en combinación con ipilimumab, está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de células renales (RCC, por sus siglas en inglés) con riesgo intermedio o alto que no han recibido tratamiento previo.

Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (SCCHN)

Opdivo está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (SCCHN, por sus siglas en inglés) recurrente o metastásico que han sufrido progresión de la enfermedad durante o luego de una terapia basada en platino.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Contraindicaciones: opdivo™ (nivolumab) está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad previamente demostrada a nivolumab o a cualquier componente del producto.

Nuevas precauciones y advertencias

Neumonitis mediada por la respuesta inmune

Opdivo puede causar neumonitis mediada por la respuesta inmune, que se define por requerir el uso de corticosteroides sin una etiología alternativa clara. Se han informado casos mortales.

Monitorear a los pacientes en busca de signos y síntomas de neumonitis a través de imágenes radiográficas. Administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona para los casos de neumonitis moderada (grado 2) o más severa (grado 3-4), seguido por la reducción gradual de los corticosteroides. Discontinuar opdivo en forma permanente en caso de neumonitis severa (grado 3) o potencialmente mortal (grado 4), y suspender opdivo hasta la resolución en caso de neumonitis moderada (grado 2).

Opdivo como monoterapia

En pacientes que recibieron opdivo como monoterapia, se produjo neumonitis mediada por la respuesta inmune en el 3,1% (61/1994) de los pacientes. La mediana del tiempo hasta el inicio de la neumonitis mediada por la respuesta inmune fue de 3,5 meses (rango: 1 día a

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



22,3 meses). La neumonitis mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente de opdivo en el 1,1%, y a la suspensión de opdivo en el 1,3% de los pacientes. Aproximadamente el 89% de los pacientes con neumonitis recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 26 días (rango: 1 día a 6 meses). Se produjo la resolución completa de los síntomas luego de la disminución gradual de los corticosteroides en el 67% de los pacientes. Aproximadamente el 8% de los pacientes tuvieron recurrencia de la neumonitis tras la reiniciación de opdivo.

Opdivo con ipilimumab

En pacientes que recibieron opdivo con ipilimumab, se produjo neumonitis mediada por la respuesta inmune en el 6% (25/407) de los pacientes. La mediana del tiempo hasta el inicio de la neumonitis mediada por la respuesta inmune fue de 1,6 meses (rango: 24 días a 10,1 meses). La neumonitis mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente o a la suspensión de opdivo con ipilimumab en el 2,2% y 3,7% de los pacientes, respectivamente.

Aproximadamente el 84% de los pacientes con neumonitis recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 30 días (rango: 5 días a 11,8 meses). Se produjo la resolución completa en el 68% de los pacientes.

Aproximadamente el 13% de los pacientes tuvieron recurrencia de la neumonitis tras la reiniciación de opdivo con ipilimumab.

Colitis mediada por la respuesta inmune

Opdivo puede causar colitis mediada por la respuesta inmune, definida por la necesidad de usar corticosteroides sin una etiología alternativa clara.

Monitorear a los pacientes en busca de signos y síntomas de colitis. Administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona, seguido por la reducción gradual de los corticosteroides en caso de colitis severa (grado 3) o con potencialmente mortal (grado 4).

Administrar corticosteroides en una dosis de 0,5 a 1 mg/kg/día de equivalentes de prednisona, seguido por la disminución gradual de los corticosteroides en caso de colitis moderada (grado 2) de más de 5 días de duración; si se produce un empeoramiento o no se registra mejoría a pesar de haber iniciado los corticosteroides, aumentar la dosis a 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona.

Suspender opdivo por colitis moderada o severa (grado 2 o 3). Discontinuar permanentemente opdivo en caso de colitis potencialmente mortal (grado 4) o colitis recurrente tras reiniciar opdivo.

Cuando se administra en combinación con ipilimumab, suspender opdivo e ipilimumab por colitis moderada (grado 2). Discontinuar permanentemente opdivo e ipilimumab en caso de colitis severa o potencialmente mortal (grado 3 o 4), o por colitis recurrente.

Opdivo como monoterapia

En pacientes que recibieron opdivo como monoterapia, se produjo colitis mediada por la respuesta inmune en el 2,9% (58/1994) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 5,3 meses (rango: 2 días a 20,9 meses). La colitis mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente de opdivo en el 0,7% y a la suspensión de opdivo en el 1% de los pacientes. Aproximadamente el 91% de los pacientes con colitis recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 23 días (rango: 1 día a 9,3 meses). Cuatro pacientes



requirieron la adición de infliximab a los corticosteroides en altas dosis. Se produjo la resolución completa en el 74% de los pacientes.

Aproximadamente el 16% de los pacientes tuvieron recurrencia de colitis tras la reiniciación de opdivo.

Opdivo con ipilimumab

En pacientes que recibieron opdivo con ipilimumab, se produjo colitis mediada por la respuesta inmune en el 26% (107/407) de los pacientes, incluidos tres casos mortales. La mediana del tiempo hasta el inicio de la colitis mediada por la respuesta inmune fue de 1,6 meses (rango: 3 días a 15,2 meses). La colitis mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente o a la suspensión de opdivo con ipilimumab en el 16% y 7% de los pacientes, respectivamente.

Aproximadamente el 96% de los pacientes con colitis recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 1,1 meses (rango: 1 día a 12 meses). Aproximadamente el 23% de los pacientes requirieron la adición de infliximab a los corticosteroides en altas dosis. Se produjo la resolución completa en el 75% de los pacientes.

Aproximadamente el 28% de los pacientes tuvieron recurrencia de la colitis tras la reiniciación de opdivo con ipilimumab.

Hepatitis mediada por la respuesta inmune

Opdivo puede causar hepatitis mediada por la respuesta inmune, definida por la necesidad de usar corticosteroides sin una etiología alternativa clara. Monitorear a los pacientes por anomalías en las pruebas hepáticas antes del tratamiento y periódicamente durante el tratamiento. Administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona, seguido por la disminución gradual de los corticosteroides, en caso de elevación de transaminasas severa (grado 3) o potencialmente mortal (grado 4), con o sin elevación concomitante de la bilirrubina total. Administrar corticosteroides en una dosis de 0,5 a 1 mg/kg/día de equivalentes de prednisona en caso de elevación de transaminasas moderada (grado 2).

Suspender opdivo en caso de hepatitis mediada por la respuesta inmune moderada (grado 2) y discontinuar permanentemente opdivo en casos severos (grado 3) o con riesgo de muerte (grado 4).

Opdivo como monoterapia

En pacientes que recibieron opdivo como monoterapia, se produjo hepatitis mediada por la respuesta inmune en el 1,8% (35/1994) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 3,3 meses (rango: 6 días a 9 meses). La hepatitis mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente de opdivo en el 0,7% y a la suspensión de opdivo en el 1% de los pacientes. Todos los pacientes con hepatitis recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona) durante una mediana de 23 días (rango: 1 día a 2 meses).

Dos pacientes requirieron la adición de ácido micofenólico a los corticosteroides en altas dosis. Se produjo la resolución completa en el 74% de los pacientes. Aproximadamente el 29% de los pacientes tuvieron recurrencia de la hepatitis tras la reiniciación de opdivo.

Opdivo con ipilimumab

En pacientes que recibieron opdivo con ipilimumab, se produjo hepatitis mediada por la respuesta inmune en el 13% (51/407) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,1 meses (rango: 15 días a 11 meses). La hepatitis mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente o a la suspensión de opdivo con ipilimumab en el



6% y el 5% de los pacientes, respectivamente. Aproximadamente el 92% de los pacientes con hepatitis recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 1,1 meses (rango: 1 día a 13,2 meses). Se produjo la resolución completa en el 75% de los pacientes. Aproximadamente el 11% de los pacientes tuvieron recurrencia de la hepatitis tras la reiniciación de opdivo con ipilimumab.

Endocrinopatías mediadas por la respuesta inmune

Hipofisitis

Opdivo puede causar hipofisitis mediada por la respuesta inmune. Monitorear a los pacientes en busca de signos y síntomas de hipofisitis. Administrar terapia de reemplazo hormonal, según esté clínicamente indicado, y corticosteroides en una dosis de 1 mg/kg/día de equivalentes de prednisona, seguido por la disminución gradual de los corticosteroides, en caso de hipofisitis moderada (grado 2) o mayor. Suspender opdivo por hipofisitis moderada (grado 2) o severa (grado 3). Discontinuar permanentemente opdivo por hipofisitis potencialmente mortal (grado 4).

En pacientes que recibieron opdivo como monoterapia, se produjo hipofisitis en el 0,6% (12/1994) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 4,9 meses (rango: 1,4 a 11 meses). La hipofisitis condujo a la discontinuación permanente de opdivo en el 0,1% y a la suspensión de opdivo en el 0,2% de los pacientes. Aproximadamente el 67% de los pacientes con hipofisitis recibieron terapia de reemplazo hormonal, y el 33% recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 14 días (rango: 5 a 26 días).

En pacientes que recibieron opdivo con ipilimumab, se produjo hipofisitis en el 9% (36/407) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,7 meses (rango: 27 días a 5,5 meses). La hipofisitis condujo a la discontinuación permanente o a la suspensión de opdivo con ipilimumab en el 1,0% y el 3,9% de los pacientes, respectivamente. Aproximadamente el 75% de los pacientes con hipofisitis recibieron terapia de reemplazo hormonal, y el 56% recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 19 días (rango: 1 día a 2,0 meses).

Insuficiencia adrenal

Opdivo puede causar insuficiencia adrenal mediada por la respuesta inmune. Monitorear a los pacientes en busca de signos y síntomas de insuficiencia adrenal. Administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona, seguido por la disminución gradual de los corticosteroides, en caso de insuficiencia adrenal severa (grado 3) o potencialmente mortal (grado 4). Suspender opdivo en caso de insuficiencia adrenal moderada (grado 2), y discontinuar permanentemente opdivo en caso de insuficiencia adrenal severa (grado 3) o potencialmente mortal (grado 4).

En pacientes que recibieron opdivo con ipilimumab, se produjo insuficiencia adrenal en el 5% (21/407) de los pacientes, y la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 3,0 meses (rango: 21 días a 9,4 meses). La insuficiencia adrenal condujo a la discontinuación permanente o a la suspensión de opdivo con ipilimumab en el 0,5% y el 1,7% de los pacientes, respectivamente.

Aproximadamente el 57% de los pacientes con insuficiencia adrenal recibieron terapia de reemplazo hormonal, y el 33% recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 9 días (rango: 1 día a 2,7 meses).

Hipotiroidismo e hipertiroidismo

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Opdivo puede causar trastornos tiroideos autoinmunes. Monitorear la función tiroidea antes y periódicamente durante el tratamiento con opdivo. Administrar terapia de reemplazo hormonal en caso de hipotiroidismo. Iniciar tratamiento médico para el control del hipertiroidismo. No hay ajustes de dosis recomendados de opdivo para hipotiroidismo o hipertiroidismo.

En pacientes que recibieron opdivo como monoterapia, se produjo hipotiroidismo o tiroiditis que condujo a hipotiroidismo en el 9% (171/1994) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,9 meses (rango: 1 día a 16,6 meses). Aproximadamente el 79% de los pacientes con hipotiroidismo recibieron levotiroxina, y el 4% también requirieron corticosteroides. Se produjo la resolución en el 35% de los pacientes.

Se produjo hipertiroidismo en el 2,7% (54/1994) de los pacientes que recibieron opdivo como monoterapia; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 1,5 meses (rango: 1 día a 14,2 meses).

Aproximadamente el 26% de los pacientes con hipertiroidismo recibieron metimazol, el 9% recibieron carbimazol, el 4% recibieron propiltiouracilo, y el 9% recibieron corticosteroides. Se produjo la resolución en el 76% de los pacientes.

En pacientes que recibieron opdivo con ipilimumab, se produjo hipotiroidismo o tiroiditis que condujo a hipotiroidismo en el 22% (89/407) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,1 meses (rango: 1 día a 10,1 meses). Aproximadamente el 73% de los pacientes con hipotiroidismo o tiroiditis recibieron levotiroxina. Se produjo la resolución en el 45% de los pacientes.

Se produjo hipertiroidismo en el 8% (34/407) de los pacientes que recibieron opdivo con ipilimumab: la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 23 días (rango: 3 días a 3,7 meses). Aproximadamente el 29% de los pacientes con hipertiroidismo recibieron metimazol, y el 24% recibieron carbimazol. Se produjo la resolución en el 94% de los pacientes.

Diabetes mellitus tipo 1

Opdivo puede causar diabetes mellitus tipo 1. Monitorear a los pacientes para detectar la aparición de hiperglucemia. Suspender opdivo en caso de hiperglucemia severa (grado 3) hasta alcanzar el control metabólico. Discontinuar opdivo en forma permanente en caso de hiperglucemia con riesgo de muerte (grado 4).

En pacientes que recibieron opdivo como monoterapia, se produjo diabetes en el 0,9% (17/1994) de los pacientes, incluidos dos casos de cetoacidosis diabética. La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 4,4 meses (rango: 15 días a 22 meses).

En pacientes que recibieron opdivo con ipilimumab, se produjo diabetes en el 1,5% (6/407) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,5 meses (rango: 1,3 a 4,4 meses).

Opdivo con ipilimumab se suspendió en un paciente y se discontinuó permanentemente en un segundo paciente que desarrolló diabetes.

Nefritis y disfunción renal mediadas por la respuesta inmune

Opdivo puede causar nefritis mediada por la respuesta inmune, definida como disfunción renal o aumento de creatinina \geq grado 2, requisito de corticosteroides y ausencia de una etiología alternativa clara. Monitorear a los pacientes para detectar una elevación de la creatinina sérica antes y periódicamente durante el tratamiento. Administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona, seguido por la disminución gradual de los corticosteroides en caso de aumento de creatinina sérica potencialmente mortal (grado 4).



Administrar corticosteroides en una dosis de 0,5 a 1 mg/kg/día de equivalentes de prednisona en caso de aumento de creatinina sérica moderado (grado 2) o severo (grado 3); si el cuadro empeora o no se produce una mejoría, aumentar la dosis de corticosteroides a 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona.

Suspender opdivo en caso de aumento de creatinina sérica moderado (grado 2) o severo (grado 3). Discontinuar permanentemente opdivo en caso de aumento de creatinina sérica potencialmente mortal (grado 4).

Opdivo como monoterapia

En pacientes que recibieron opdivo como monoterapia, se produjo nefritis y disfunción renal mediadas por la respuesta inmune en el 1,2% (23/1994) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 4,6 meses (rango: 23 días a 12,3 meses). La nefritis y disfunción renal mediadas por la respuesta inmune condujeron a la discontinuación permanente de opdivo en el 0,3% y a la suspensión de opdivo en el 0,8% de los pacientes. Todos los pacientes recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 21 días (rango: 1 día a 15,4 meses). Se produjo la resolución completa en el 48% de los pacientes. Ningún paciente presentó recurrencia de nefritis o disfunción renal tras la reiniciación de opdivo.

Opdivo con ipilimumab

En pacientes que recibieron opdivo con ipilimumab, se produjo nefritis y disfunción renal mediadas por la respuesta inmune en el 2,2% (9/407) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,7 meses (rango: 9 días a 7,9 meses). La nefritis y disfunción renal mediadas por la respuesta inmune condujeron a la discontinuación permanente o a la suspensión de opdivo con ipilimumab en el 0,7% y el 0,5% de los pacientes, respectivamente. Aproximadamente el 67% de los pacientes recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 13,5 días (rango: 1 día a 1,1 meses). Se produjo la resolución completa en todos los pacientes. Dos pacientes reiniciaron opdivo con ipilimumab, sin recurrencia de la nefritis o disfunción renal.

Reacciones adversas dérmicas mediadas por la respuesta inmune

Opdivo puede causar erupción mediada por la respuesta inmune, incluido síndrome de stevens-johnson (SJS) y necrólisis epidérmica tóxica (TEN), algunos casos con desenlace mortal. En caso de signos o síntomas de sjs o ten, suspender opdivo y remitir al paciente para recibir atención especializada para su evaluación y tratamiento. Si se confirma sjs o ten, discontinuar opdivo en forma permanente.

En caso de erupción mediada por la respuesta inmune, administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona, seguido por la disminución gradual de los corticosteroides, en caso de erupción severa (grado 3) o potencialmente mortal (grado 4).

Suspender opdivo en caso de erupción severa (grado 3) y discontinuar permanentemente opdivo en caso de erupción potencialmente mortal (grado 4).

Opdivo como monoterapia

En pacientes que recibieron opdivo como monoterapia, se produjo erupción mediada por la respuesta inmune en el 9% (171/1994) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,8 meses (rango: <1 día a 25,8 meses). La erupción mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente de opdivo en el 0,3% y a la suspensión de opdivo en el 0,8% de los pacientes. Aproximadamente el 16% de los pacientes con erupción recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 12 días (rango: 1 día a 8,9 meses), y el 85% recibieron corticosteroides tópicos. Se produjo la resolución completa en el 48% de los

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



pacientes. Se produjo la recurrencia de la erupción en el 1,4% de los pacientes que reiniciaron opdivo tras la resolución de la erupción.

Opdivo con ipilimumab

En pacientes que recibieron opdivo con ipilimumab, se produjo erupción mediada por la respuesta inmune en el 22,6% (92/407) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 18 días (rango: 1 día a 9,7 meses). La erupción mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente o a la suspensión de opdivo con ipilimumab en el 0,5% y el 3,9% de los pacientes, respectivamente. Aproximadamente el 17% de los pacientes con erupción recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 14 días (rango: 2 días a 4,7 meses). Se produjo la resolución completa en el 47% de los pacientes. Aproximadamente el 6% de los pacientes que reiniciaron opdivo e ipilimumab tras la resolución presentaron recurrencia de la erupción.

Encefalitis mediada por la respuesta inmune

Opdivo puede causar encefalitis mediada por la respuesta inmune, sin una etiología alternativa clara. La evaluación de pacientes con síntomas neurológicos puede incluir, entre otras cosas, consulta con un neurólogo, estudio por resonancia magnética del cerebro y punción lumbar.

Suspender opdivo en pacientes con signos o síntomas neurológicos de inicio reciente moderados a severos, y evaluar para descartar causas infecciosas u otras causas de deterioro neurológico moderado a severo. Si se descartan otras etiologías, administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona para pacientes con encefalitis mediada por la respuesta inmune, seguido por la disminución gradual de los corticosteroides.

Discontinuar permanentemente opdivo por encefalitis mediada por la respuesta.

Opdivo como monoterapia

En los pacientes que recibieron opdivo como monoterapia, se produjo encefalitis en el 0,2% (3/1994). Se produjo encefalitis límbica fatal en un paciente luego de 7,2 meses de exposición a pesar de la discontinuación de opdivo y la administración de corticosteroides. En los otros dos pacientes, se produjo encefalitis post-trasplante de células madre hematopoyéticas (HSCT, por sus siglas en inglés) alogénico.

Opdivo con ipilimumab

Se produjo encefalitis en un paciente que recibió opdivo con ipilimumab (0,2%) luego de 1,7 meses de exposición.

Otras reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune

Opdivo puede causar otras reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune clínicamente significativas. Pueden ocurrir reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune luego de la discontinuación de la terapia con opdivo. Para cualquier presunta reacción adversa mediada por la respuesta inmune, excluir otras causas. En función de la severidad de la reacción adversa, discontinuar permanentemente o suspender opdivo, administrar corticosteroides en altas dosis y, si corresponde, iniciar terapia de reemplazo hormonal. Tras la mejoría hasta alcanzar el grado 1 o menor, disminuir los corticosteroides gradualmente y continuar con dicha disminución durante al menos 1 mes. Considerar reiniciar opdivo luego de completar la disminución gradual de los corticosteroides, según la severidad del evento.

En los ensayos clínicos de opdivo administrado como monoterapia o en combinación con ipilimumab, se produjeron las siguientes reacciones adversas mediadas por la respuesta



inmune, clínicamente significativas, algunas con resultado mortal, en menos del 1,0% de los pacientes que recibieron opdivo: miocarditis, rabdomiólisis, miositis, uveítis, iritis, pancreatitis, parálisis facial y del nervio abducens, desmielinización, polimialgia reumática, neuropatía autoinmune, síndrome de guillain-barré, hipopituitarismo, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, gastritis, duodenitis, sarcoidosis, linfadenitis necrotizante histiocítica (linfadenitis de Kikuchi), disfunción motriz, vasculitis y síndrome miasténico.

En el caso de que la uveítis ocurriera junto con otras reacciones adversas inmunomediadas, considere un síndrome tipo vogt-koyanagi-harada, que se ha observado en pacientes que reciben opdivo u opdivo en combinación con ipilimumab y pueden requerir tratamiento con esteroides sistémicos para reducir el riesgo de pérdida permanente de la visión.

Reacciones a la infusión

Opdivo puede causar reacciones severas a la infusión, que se han reportado en menos del 1,0% de los pacientes en los ensayos clínicos. Discontinuar opdivo en pacientes con reacciones a la infusión severas o potencialmente mortales. Interrumpir o demorar la velocidad de infusión en pacientes con reacciones a la infusión leves o moderadas.

Opdivo como monoterapia

En los pacientes que recibieron opdivo como monoterapia, se produjeron reacciones relacionadas con la infusión en el 6,4% (127/1994) de los pacientes.

Opdivo con ipilimumab

En los pacientes que recibieron opdivo con ipilimumab, se produjeron reacciones relacionadas con la infusión en el 2,5% (10/407) de los pacientes.

Complicaciones del HSCT alogénico tras opdivo

Se produjeron complicaciones, incluidos eventos fatales, en pacientes que recibieron HSCT alogénico tras recibir opdivo. Se evaluaron los resultados en 17 pacientes de los ensayos checkmate-205 y checkmate-039 que fueron sometidos a HSCT alogénico tras discontinuar opdivo (15 con condicionamiento de intensidad reducida y 2 con acondicionamiento mieloablativo). La mediana de la edad al momento del hsct fue de 33 (rango: 18 a 56), y se había administrado una mediana de 9 dosis de opdivo (rango: 4 a 16). Seis de 17 pacientes (35%) murieron a raíz de complicaciones del HSCT alogénico después de recibir opdivo. Cinco muertes se produjeron en el contexto de enfermedad de injerto versus huésped (GVHD) severa o refractaria. Se reportó GVHD aguda de grado 3 o mayor en 5/17 pacientes (29%). Se reportó GVHD hiperaguda, definida como GVHD ocurrida dentro de los 14 días luego de la infusión de células madre, en 2 pacientes (20%). Se reportó síndrome febril que requirió esteroides, sin una causa infecciosa identificada, en seis pacientes (35%) dentro de las primeras 6 semanas post-trasplante, con cinco pacientes que respondieron a los esteroides. Se reportaron dos casos de encefalitis: un caso de encefalitis linfocítica de grado 3 sin una causa infecciosa identificada, que se produjo y se resolvió con esteroides, y un caso de encefalitis presuntamente de origen viral de grado 3 que se resolvió con tratamiento antiviral. Se produjo enfermedad veno-oclusiva (VOD) hepática en un paciente, quien recibió HSCT alogénico con condicionamiento de intensidad reducida, y murió por GVHD y falla multi-orgánica.

Otros casos de VOD hepática tras el HSCT alogénico con condicionamiento de intensidad reducida también se han reportado en pacientes con linfoma que recibieron un anticuerpo bloqueador del receptor de PD-1 antes del trasplante. También se han reportado casos de GVHD hiperaguda fatal.

Estas complicaciones podrían ocurrir, a pesar de la terapia interviniente, entre el bloqueo de PD-1 y el HSCT alogénico.

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Seguir a los pacientes de cerca para obtener evidencia temprana de complicaciones relacionadas con el trasplante, tales como GVHD hiperaguda, GVHD aguda severa (grado 3 a 4), síndrome febril que requiere esteroides, VOD hepática, y otras reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune, e intervenir prontamente.

Toxicidad embriofetal

Sobre la base de su mecanismo de acción y los datos de estudios en animales, opdivo puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. En los estudios de reproducción en animales, la administración de nivolumab a monos *Cynomolgus* desde el comienzo de la organogénesis hasta el parto dio como resultado un aumento de los abortos y las muertes prematuras de la cría. Advertir a las mujeres embarazadas sobre el potencial riesgo para el feto.

Aconsejar a las mujeres en edad fértil que usen un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento con un régimen que contiene opdivo y durante al menos 5 meses después de la última dosis de opdivo.

Uso en poblaciones específicas

Embarazo

Resumen del riesgo

Sobre la base de su mecanismo de acción y los datos de estudios realizados en animales, opdivo puede causar daño fetal cuando es administrado a una mujer embarazada. En los estudios de reproducción animal, la administración de nivolumab a monos *cynomolgus* desde el inicio de la organogénesis hasta el parto dio como resultado un aumento de los abortos y las muertes prematuras de la cría. Se sabe que la IgG4 humana atraviesa la barrera placentaria, y el nivolumab es una inmunoglobulina G4 (IgG4); por lo tanto, nivolumab tiene el potencial de ser transmitido de la madre al feto en desarrollo. Los efectos de opdivo probablemente sean mayores durante el segundo y el tercer trimestre del embarazo. No se dispone de datos en humanos que informen sobre el riesgo asociado con el fármaco. Advertir a las mujeres en edad fértil sobre el riesgo potencial para el feto.

Se desconoce el riesgo de referencia de defectos graves del nacimiento y aborto espontáneo para la población indicada; sin embargo, el riesgo de referencia en la población general de ee.uu. De defectos graves del nacimiento es del 2% a 4% y de aborto espontáneo es del 15% a 20% de los embarazos clínicamente reconocidos.

Datos

Datos en animales

Una función central de la vía PD-1/PD-L1 es preservar el embarazo, manteniendo la tolerancia inmune materna al feto. Se ha demostrado en modelos murinos de embarazo que el bloqueo de la señalización de PD-L1 altera la tolerancia al feto y aumenta los casos de pérdida del feto. Los efectos de nivolumab sobre el desarrollo prenatal y postnatal fueron evaluados en monos que recibieron nivolumab dos veces por semana desde el inicio de la organogénesis hasta el parto, a niveles de exposición entre 9 y 42 veces mayores que aquellos observados con la dosis clínica de 3 mg/kg de nivolumab (sobre la base del AUC). La administración de nivolumab dio como resultado un aumento no relacionado con la dosis de los abortos espontáneos y un aumento de las muertes neonatales. Sobre la base de su mecanismo de acción, la exposición fetal a nivolumab puede aumentar el riesgo de desarrollar trastornos mediados por la respuesta inmune o de alterar la respuesta inmune normal, y se han informado trastornos mediados por la respuesta inmune en ratones PD-1 knockout. En las crías sobrevivientes de monos *cynomolgus* tratados con nivolumab (18 de 32, en comparación con 11 de 16 crías expuestas al vehículo), no hubo malformaciones evidentes ni efectos sobre los parámetros de neuroconducta, inmunológicos o de patología clínica durante el período postnatal de 6 meses.

Acta No. 24 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Mujeres en período de lactancia

Resumen del riesgo

Se desconoce si opdivo está presente en la leche humana. Dado que muchos fármacos, incluidos los anticuerpos, se excretan en la leche humana y debido al potencial de reacciones adversas serias en los lactantes a raíz de opdivo, se debe advertir a las mujeres que discontinúen la lactancia durante el tratamiento con opdivo.

Hombres y mujeres en edad fértil

Anticoncepción

En función de su mecanismo de acción, opdivo puede causar daño fetal cuando es administrado a una mujer embarazada [véase uso en poblaciones específicas (8.1)]. Indicar a las mujeres en edad fértil que deben usar un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento con opdivo y durante al menos 5 meses luego de la última dosis de opdivo.

Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad y la efectividad de opdivo en pacientes pediátricos de menos de 18 años de edad.

Uso geriátrico

De los 1359 pacientes randomizados para recibir opdivo como monoterapia en los ensayos checkmate-017, checkmate-057, checkmate-066, checkmate-025, y checkmate-067, 39% tenía 65 años de edad o más, y el 9% tenía 75 años o más. No se reportaron diferencias generales en la seguridad ni la efectividad entre pacientes geriátricos y pacientes más jóvenes.

En el estudio checkmate-238 (tratamiento adyuvante del melanoma), el 26% de los pacientes tenían 65 años de edad o más, y el 3% tenían 75 años de edad o más. No se informaron diferencias generales en la seguridad o la efectividad entre pacientes geriátricos y pacientes más jóvenes.

Los ensayos checkmate-037, checkmate-205, checkmate-039 y checkmate- 141 no incluyeron suficiente cantidad de pacientes de 65 años de edad o más para determinar si responden de manera diferente a los pacientes más jóvenes.

De los 314 pacientes randomizados para recibir opdivo administrado con ipilimumab en el checkmate-067, el 41% tenía 65 años de edad o más, y el 11% tenía 75 años de edad o más.

No se reportaron diferencias generales en la seguridad ni la efectividad entre pacientes geriátricos y pacientes más jóvenes

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas

Nuevas indicaciones:

Cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



OPDIVO® está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) que muestra progresión durante o después de la quimioterapia basada en platino. Previo a recibir OPDIVO® los pacientes con mutaciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber presentado progresión de la enfermedad con una terapia aprobada para estas mutaciones.

Melanoma irresecable o metastásico

Opdivo® como monoterapia o en combinación con ipilimumab está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma avanzado (irresecable o metastásico) en adultos.

Tratamiento adyuvante del melanoma

OPDIVO® está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma estadio IIIB/IIIC y IV con alto riesgo de recurrencia, que han sido sometidos a resección completa.

Carcinoma avanzado de células renales

OPDIVO® está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de células renales (RCC, por sus siglas en inglés) que han recibido terapia anti-angiogénica previa. OPDIVO® en combinación con ipilimumab, está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de células renales (RCC, por sus siglas en inglés) con riesgo intermedio o alto que no han recibido tratamiento previo.

Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (SCCHN)

Opdivo está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (SCCHN, por sus siglas en inglés) recurrente o metastásico que han sufrido progresión de la enfermedad durante o luego de una terapia basada en platino.

Cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico o recurrente

OPDIVO® en combinación con ipilimumab y 2 ciclos de quimioterapia con doblete de platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) metastásico o recurrente, sin aberraciones tumorales genómicas EGFR o ALK

Nueva dosificación

Dosis recomendada de OPDIVO para el tratamiento en primera línea del cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico o recurrente:

OPDIVO 360 mg administrado como infusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas, ipilimumab 1 mg/kg administrado como infusión intravenosa durante 30 minutos cada 6 semanas y quimioterapia con doblete de platino según histología cada 3 semanas durante 2 ciclos. OPDIVO en combinación con ipilimumab se administra hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o hasta 2 años en pacientes sin progresión de la enfermedad

Nuevas precauciones y advertencias

Neumonitis mediada por la respuesta inmune

OPDIVO puede causar neumonitis mediada por la respuesta inmune, que se define por requerir el uso de corticosteroides sin una etiología alternativa clara. Se han informado casos mortales. Monitorear a los pacientes en busca de signos y síntomas de neumonitis a través de imágenes radiográficas. Administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona para los casos de neumonitis moderada (Grado 2) o más severa (Grado 3-4), seguido por la reducción gradual de los corticosteroides.

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Discontinuar OPDIVO en forma permanente en caso de neumonitis severa (Grado 3) o potencialmente mortal (Grado 4), y suspender OPDIVO hasta la resolución en caso de neumonitis moderada (Grado 2).

OPDIVO como monoterapia

En pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, se produjo neumonitis mediada por la respuesta inmune en el 3,1% (61/1994) de los pacientes. La mediana del tiempo hasta el inicio de la neumonitis mediada por la respuesta inmune fue de 3,5 meses (rango: 1 día a 22,3 meses). La neumonitis mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO en el 1,1%, y a la suspensión de OPDIVO en el 1,3% de los pacientes. Aproximadamente el 89% de los pacientes con neumonitis recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 26 días (rango: 1 día a 6 meses). Se produjo la resolución completa de los síntomas luego de la disminución gradual de los corticosteroides en el 67% de los pacientes. Aproximadamente el 8% de los pacientes tuvieron recurrencia de la neumonitis tras la reiniciación de OPDIVO.

OPDIVO con ipilimumab

En pacientes que recibieron OPDIVO con ipilimumab, se produjo neumonitis mediada por la respuesta inmune en el 6% (25/407) de los pacientes. La mediana del tiempo hasta el inicio de la neumonitis mediada por la respuesta inmune fue de 1,6 meses (rango: 24 días a 10,1 meses). La neumonitis mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente o a la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 2,2% y 3,7% de los pacientes, respectivamente. Aproximadamente el 84% de los pacientes con neumonitis recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 30 días (rango: 5 días a 11,8 meses). Se produjo la resolución completa en el 68% de los pacientes. Aproximadamente el 13% de los pacientes tuvieron recurrencia de la neumonitis tras la reiniciación de OPDIVO con ipilimumab.

Colitis mediada por la respuesta inmune

OPDIVO puede causar colitis mediada por la respuesta inmune, definida por la necesidad de usar corticosteroides sin una etiología alternativa clara. Monitorear a los pacientes en busca de signos y síntomas de colitis. Administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona, seguido por la reducción gradual de los corticosteroides en caso de colitis severa (Grado 3) o con potencialmente mortal (Grado 4). Administrar corticosteroides en una dosis de 0,5 a 1 mg/kg/día de equivalentes de prednisona, seguido por la disminución gradual de los corticosteroides en caso de colitis moderada (Grado 2) de más de 5 días de duración; si se produce un empeoramiento o no se registra mejoría a pesar de haber iniciado los corticosteroides, aumentar la dosis a 1 - 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona. Suspender OPDIVO por colitis moderada o severa (Grado 2 o 3). Discontinuar permanentemente OPDIVO en caso de colitis potencialmente mortal (Grado 4) o colitis recurrente tras reiniciar OPDIVO.

Cuando se administra en combinación con ipilimumab, suspender OPDIVO e ipilimumab por colitis moderada (Grado 2). Discontinuar permanentemente OPDIVO e ipilimumab en caso de colitis severa o potencialmente mortal (Grado 3 o 4), o por colitis recurrente.

OPDIVO como monoterapia

En pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, se produjo colitis mediada por la respuesta inmune en el 2,9% (58/1994) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 5,3 meses (rango: 2 días a 20,9 meses). La colitis mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO en el 0,7% y a la suspensión de OPDIVO en el 1% de los pacientes. Aproximadamente el 91% de los pacientes con colitis recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 23 días (rango: 1 día a 9,3 meses). Cuatro pacientes



requirieron la adición de infliximab a los corticosteroides en altas dosis. Se produjo la resolución completa en el 74% de los pacientes. Aproximadamente el 16% de los pacientes tuvieron recurrencia de colitis tras la reiniciación de OPDIVO.

OPDIVO con ipilimumab

En pacientes que recibieron OPDIVO con ipilimumab, se produjo colitis mediada por la respuesta inmune en el 26% (107/407) de los pacientes, incluidos tres casos mortales. La mediana del tiempo hasta el inicio de la colitis mediada por la respuesta inmune fue de 1,6 meses (rango: 3 días a 15,2 meses). La colitis mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente o a la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 16% y 7% de los pacientes, respectivamente. Aproximadamente el 96% de los pacientes con colitis recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 1,1 meses (rango: 1 día a 12 meses). Aproximadamente el 23% de los pacientes requirieron la adición de infliximab a los corticosteroides en altas dosis. Se produjo la resolución completa en el 75% de los pacientes. Aproximadamente el 28% de los pacientes tuvieron recurrencia de la colitis tras la reiniciación de OPDIVO con ipilimumab.

Hepatitis mediada por la respuesta inmune

OPDIVO puede causar hepatitis mediada por la respuesta inmune, definida por la necesidad de usar corticosteroides sin una etiología alternativa clara. Monitorear a los pacientes por anomalías en las pruebas hepáticas antes del tratamiento y periódicamente durante el tratamiento. Administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona, seguido por la disminución gradual de los corticosteroides, en caso de elevación de transaminasas severa (Grado 3) o potencialmente mortal (Grado 4), con o sin elevación concomitante de la bilirrubina total. Administrar corticosteroides en unadosis de 0,5 a 1 mg/kg/día de equivalentes de prednisona en caso de elevación de transaminasas moderada (Grado 2). Suspender OPDIVO en caso de hepatitis mediada por la respuesta inmune moderada (Grado 2) y discontinuar permanentemente OPDIVO en casos severos (Grado 3) o con riesgo de muerte (Grado 4).

OPDIVO como monoterapia

En pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, se produjo hepatitis mediada por la respuesta inmune en el 1,8% (35/1994) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 3,3 meses (rango: 6 días a 9 meses). La hepatitis mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO en el 0,7% y a la suspensión de OPDIVO en el 1% de los pacientes. Todos los pacientes con hepatitis recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona) durante una mediana de 23 días (rango: 1 día a 2 meses). Dos pacientes requirieron la adición de ácido micofenólico a los corticosteroides en altas dosis. Se produjo la resolución completa en el 74% de los pacientes. Aproximadamente el 29% de los pacientes tuvieron recurrencia de la hepatitis tras la reiniciación de OPDIVO.

OPDIVO con ipilimumab

En pacientes que recibieron OPDIVO con ipilimumab, se produjo hepatitis mediada por la respuesta inmune en el 13% (51/407) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,1 meses (rango: 15 días a 11 meses). La hepatitis mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente o a la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 6% y el 5% de los pacientes, respectivamente. Aproximadamente el 92% de los pacientes con hepatitis recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 1,1 meses (rango: 1 día a 13,2 meses). Se produjo la resolución completa en el 75% de los pacientes. Aproximadamente el 11% de los pacientes tuvieron recurrencia de la hepatitis tras la reiniciación de OPDIVO con ipilimumab.

Endocrinopatías mediadas por la respuesta inmune

Acta No. 24 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Hipofisitis

OPDIVO puede causar hipofisitis mediada por la respuesta inmune. Monitorear a los pacientes en busca de signos y síntomas de hipofisitis. Administrar terapia de reemplazo hormonal, según esté clínicamente indicado, y corticosteroides en una dosis de 1 mg/kg/día de equivalentes de prednisona, seguido por la disminución gradual de los corticosteroides, en caso de hipofisitis moderada (Grado 2) o mayor. Suspender OPDIVO por hipofisitis moderada (Grado 2) o severa (Grado 3). Discontinuar permanentemente OPDIVO por hipofisitis potencialmente mortal (Grado 4).

En pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, se produjo hipofisitis en el 0,6% (12/1994) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 4,9 meses (rango: 1,4 a 11 meses). La hipofisitis condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO en el 0,1% y a la suspensión de OPDIVO en el 0,2% de los pacientes. Aproximadamente el 67% de los pacientes con hipofisitis recibieron terapia de reemplazo hormonal, y el 33% recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 14 días (rango: 5 a 26 días).

En pacientes que recibieron OPDIVO con ipilimumab, se produjo hipofisitis en el 9% (36/407) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,7 meses (rango: 27 días a 5,5 meses). La hipofisitis condujo a la discontinuación permanente o a la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 1,0% y el 3,9% de los pacientes, respectivamente. Aproximadamente el 75% de los pacientes con hipofisitis recibieron terapia de reemplazo hormonal, y el 56% recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 19 días (rango: 1 día a 2,0 meses).

Insuficiencia adrenal

OPDIVO puede causar insuficiencia adrenal mediada por la respuesta inmune. Monitorear a los pacientes en busca de signos y síntomas de insuficiencia adrenal. Administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona, seguido por la disminución gradual de los corticosteroides, en caso de insuficiencia adrenal severa (Grado 3) o potencialmente mortal (Grado 4). Suspender OPDIVO en caso de insuficiencia adrenal moderada (Grado 2), y discontinuar permanentemente OPDIVO en caso de insuficiencia adrenal severa (Grado 3) o potencialmente mortal (Grado 4).

En pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, se produjo insuficiencia adrenal en el 1% (20/1994) de los pacientes, y la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 4,3 meses (rango: 15 días a 21 meses). La insuficiencia adrenal condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO en el 0,1% y a la suspensión de OPDIVO en el 0,5% de los pacientes.

Aproximadamente el 85% de los pacientes con insuficiencia adrenal recibieron terapia de reemplazo hormonal, y el 25% recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 11 días (rango: 1 día a 1 mes).

En pacientes que recibieron OPDIVO con ipilimumab, se produjo insuficiencia adrenal en el 5% (21/407) de los pacientes, y la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 3,0 meses (rango: 21 días a 9,4 meses). La insuficiencia adrenal condujo a la discontinuación permanente o a la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 0,5% y el 1,7% de los pacientes, respectivamente. Aproximadamente el 57% de los pacientes con insuficiencia adrenal recibieron terapia de reemplazo hormonal, y el 33% recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 9 días (rango: 1 día a 2,7 meses).

Hipotiroidismo e hipertiroidismo

OPDIVO puede causar trastornos tiroideos autoinmunes. Monitorear la función tiroidea antes y periódicamente durante el tratamiento con OPDIVO. Administrar terapia de



reemplazo hormonal en caso de hipotiroidismo. Iniciar tratamiento médico para el control del hipertiroidismo. No hay ajustes de dosis recomendados de OPDIVO para hipotiroidismo o hipertiroidismo.

En pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, se produjo hipotiroidismo o tiroiditis que condujo a hipotiroidismo en el 9% (171/1994) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,9 meses (rango: 1 día a 16,6 meses).

Aproximadamente el 79% de los pacientes con hipotiroidismo recibieron levotiroxina, y el 4% también requirieron corticosteroides. Se produjo la resolución en el 35% de los pacientes. Se produjo hipertiroidismo en el 2,7% (54/1994) de los pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 1,5 meses (rango: 1 día a 14,2 meses). Aproximadamente el 26% de los pacientes con hipertiroidismo recibieron metimazol, el 9% recibieron carbimazol, el 4% recibieron propiltiouracilo, y el 9% recibieron corticosteroides. Se produjo la resolución en el 76% de los pacientes.

En pacientes que recibieron OPDIVO con ipilimumab, se produjo hipotiroidismo o tiroiditis que condujo a hipotiroidismo en el 22% (89/407) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,1 meses (rango: 1 día a 10,1 meses). Aproximadamente el 73% de los pacientes con hipotiroidismo o tiroiditis recibieron levotiroxina. Se produjo la resolución en el 45% de los pacientes.

Se produjo hipertiroidismo en el 8% (34/407) de los pacientes que recibieron OPDIVO con ipilimumab: la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 23 días (rango: 3 días a 3,7 meses). Aproximadamente el 29% de los pacientes con hipertiroidismo recibieron metimazol, y el 24% recibieron carbimazol. Se produjo la resolución en el 94% de los pacientes.

Diabetes mellitus tipo 1

OPDIVO puede causar diabetes mellitus tipo 1. Monitorear a los pacientes para detectar la aparición de hiperglucemia. Suspender OPDIVO en caso de hiperglucemia severa (Grado 3) hasta alcanzar el control metabólico. Discontinuar OPDIVO en forma permanente en caso de hiperglucemia con riesgo de muerte (Grado 4).

En pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, se produjo diabetes en el 0,9% (17/1994) de los pacientes, incluidos dos casos de cetoacidosis diabética. La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 4,4 meses (rango: 15 días a 22 meses). En pacientes que recibieron OPDIVO con ipilimumab, se produjo diabetes en el 1,5% (6/407) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,5 meses (rango: 1,3 a 4,4 meses). OPDIVO con ipilimumab se suspendió en un paciente y se discontinuó permanentemente en un segundo paciente que desarrolló diabetes.

Nefritis y disfunción renal mediadas por la respuesta inmune

OPDIVO puede causar nefritis mediada por la respuesta inmune, definida como disfunción renal o aumento de creatinina \geq Grado 2, requisito de corticosteroides y ausencia de una etiología alternativa clara. Monitorear a los pacientes para detectar una elevación de la creatinina sérica antes y periódicamente durante el tratamiento. Administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona, seguido por la disminución gradual de los corticosteroides en caso de aumento de creatinina sérica potencialmente mortal (Grado 4). Administrar corticosteroides en una dosis de 0,5 a 1 mg/kg/día de equivalentes de prednisona en caso de aumento de creatinina sérica moderado (Grado 2) o severo (Grado 3); si el cuadro empeora o no se produce una mejoría, aumentar la dosis de corticosteroides a 1 - 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona.

Suspender OPDIVO en caso de aumento de creatinina sérica moderado (Grado 2) o severo (Grado 3). Discontinuar permanentemente OPDIVO en caso de aumento de creatinina sérica potencialmente mortal (Grado 4).

OPDIVO como monoterapia

Acta No. 24 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, se produjo nefritis y disfunción renal mediadas por la respuesta inmune en el 1,2% (23/1994) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 4,6 meses (rango: 23 días a 12,3 meses). La nefritis y disfunción renal mediadas por la respuesta inmune condujeron a la discontinuación permanente de OPDIVO en el 0,3% y a la suspensión de OPDIVO en el 0,8% de los pacientes. Todos los pacientes recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 21 días (rango: 1 día a 15,4 meses). Se produjo la resolución completa en el 48% de los pacientes. Ningún paciente presentó recurrencia de nefritis o disfunción renal tras la reiniciación de OPDIVO.

OPDIVO con ipilimumab

En pacientes que recibieron OPDIVO con ipilimumab, se produjo nefritis y disfunción renal mediadas por la respuesta inmune en el 2,2% (9/407) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,7 meses (rango: 9 días a 7,9 meses). La nefritis y disfunción renal mediadas por la respuesta inmune condujeron a la discontinuación permanente o a la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 0,7% y el 0,5% de los pacientes, respectivamente. Aproximadamente el 67% de los pacientes recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 13,5 días (rango: 1 día a 1,1 meses). Se produjo la resolución completa en todos los pacientes. Dos pacientes reiniciaron OPDIVO con ipilimumab, sin recurrencia de la nefritis o disfunción renal.

Reacciones adversas dérmicas mediadas por la respuesta inmune

OPDIVO puede causar erupción mediada por la respuesta inmune, incluido síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y necrólisis epidérmica tóxica (TEN), algunos casos con desenlace mortal. En caso de signos o síntomas de SJS o TEN, suspender OPDIVO y remitir al paciente para recibir atención especializada para su evaluación y tratamiento. Si se confirma SJS o TEN, discontinuar OPDIVO en forma permanente.

En caso de erupción mediada por la respuesta inmune, administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona, seguido por la disminución gradual de los corticosteroides, en caso de erupción severa (Grado 3) o potencialmente mortal (Grado 4). Suspender OPDIVO en caso de erupción severa (Grado 3) y discontinuar permanentemente OPDIVO en caso de erupción potencialmente mortal (Grado 4).

OPDIVO como monoterapia

En pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, se produjo erupción mediada por la respuesta inmune en el 9% (171/1994) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,8 meses (rango: <1 día a 25,8 meses). La erupción mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO en el 0,3% y a la suspensión de OPDIVO en el 0,8% de los pacientes. Aproximadamente el 16% de los pacientes con erupción recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 12 días (rango: 1 día a 8,9 meses), y el 85% recibieron corticosteroides tópicos. Se produjo la resolución completa en el 48% de los pacientes. Se produjo la recurrencia de la erupción en el 1,4% de los pacientes que reiniciaron OPDIVO tras la resolución de la erupción.

OPDIVO con ipilimumab

En pacientes que recibieron OPDIVO con ipilimumab, se produjo erupción mediada por la respuesta inmune en el 22,6% (92/407) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 18 días (rango: 1 día a 9,7 meses). La erupción mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente o a la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 0,5% y el 3,9% de los pacientes, respectivamente.

Aproximadamente el 17% de los pacientes con erupción recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una



mediana de 14 días (rango: 2 días a 4,7 meses). Se produjo la resolución completa en el 47% de los pacientes. Aproximadamente el 6% de los pacientes que reiniciaron OPDIVO e ipilimumab tras la resolución presentaron recurrencia de la erupción.

Encefalitis mediada por la respuesta inmune

OPDIVO puede causar encefalitis mediada por la respuesta inmune, sin una etiología alternativa clara. La evaluación de pacientes con síntomas neurológicos puede incluir, entre otras cosas, consulta con un neurólogo, estudio por resonancia magnética del cerebro y punción lumbar. Suspender OPDIVO en pacientes con signos o síntomas neurológicos de inicio reciente moderados a severos, y evaluar para descartar causas infecciosas u otras causas de deterioro neurológico moderado a severo. Si se descartan otras etiologías, administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona para pacientes con encefalitis mediada por la respuesta inmune, seguido por la disminución gradual de los corticosteroides. Discontinuar permanentemente OPDIVO por encefalitis mediada por la respuesta inmune.

OPDIVO como monoterapia

En los pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, se produjo encefalitis en el 0,2% (3/1994). Se produjo encefalitis límbica fatal en un paciente luego de 7,2 meses de exposición a pesar de la discontinuación de OPDIVO y la administración de corticosteroides. En los otros dos pacientes, se produjo encefalitis post-trasplante de células madre hematopoyéticas (HSCT por sus siglas en inglés) alogénico.

OPDIVO con ipilimumab

Se produjo encefalitis en un paciente que recibió OPDIVO con ipilimumab (0,2%) luego de 1,7 meses de exposición.

Otras reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune

OPDIVO puede causar otras reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune clínicamente significativas. Pueden ocurrir reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune luego de la discontinuación de la terapia con OPDIVO. Para cualquier presunta reacción adversa mediada por la respuesta inmune, excluir otras causas. En función de la severidad de la reacción adversa, discontinuar permanentemente o suspender OPDIVO, administrar corticosteroides en altas dosis y, si corresponde, iniciar terapia de reemplazo hormonal. Tras la mejoría hasta alcanzar el Grado 1 o menor, disminuir los corticosteroides gradualmente y continuar con dicha disminución durante al menos 1 mes. Considerar reiniciar OPDIVO luego de completar la disminución gradual de los corticosteroides, según la severidad del evento.

En los ensayos clínicos de OPDIVO administrado como monoterapia o en combinación con ipilimumab, se produjeron las siguientes reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune, clínicamente significativas en menos del 1,0% de los pacientes que recibieron OPDIVO: uveítis, iritis, pancreatitis, parálisis facial y del nervio abducens, desmielinización, polimialgia reumática, neuropatía autoinmune, síndrome de Guillain-Barré, hipopituitarismo, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, gastritis, duodenitis, sarcoidosis, linfadenitis necrotizante histiocítica (linfadenitis de Kikuchi), miositis, miocarditis, rabdomiólisis, disfunción motriz, vasculitis y síndrome miasténico.

Reacciones a la infusión

OPDIVO puede causar reacciones severas a la infusión, que se han reportado en menos del 1,0% de los pacientes en los ensayos clínicos. Discontinuar OPDIVO en pacientes con reacciones a la infusión severas o potencialmente mortales. Interrumpir o demorar la velocidad de infusión en pacientes con reacciones a la infusión leves o moderadas.

OPDIVO como monoterapia

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En los pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, se produjeron reacciones relacionadas con la infusión en el 6,4% (127/1994) de los pacientes.

OPDIVO con ipilimumab

En los pacientes que recibieron OPDIVO con ipilimumab, se produjeron reacciones relacionadas con la infusión en el 2,5% (10/407) de los pacientes.

Complicaciones del HSCT alogénico tras OPDIVO

Se produjeron complicaciones, incluidos eventos fatales, en pacientes que recibieron HSCT alogénico tras recibir OPDIVO. Se evaluaron los resultados en 17 pacientes de los Ensayos 8 y 9 que fueron sometidos a HSCT alogénico tras discontinuar OPDIVO (15 con condicionamiento de intensidad reducida y 2 con acondicionamiento mieloablativo). La mediana de la edad al momento del HSCT fue de 33 (rango: 18 a 56), y se había administrado una mediana de 9 dosis de OPDIVO (rango: 4 a 16). Seis de 17 pacientes (35%) murieron a raíz de complicaciones del HSCT alogénico después de recibir OPDIVO. Cinco muertes se produjeron en el contexto de enfermedad de injerto versus huésped (GVHD) severa o refractaria. Se reportó GVHD aguda de Grado 3 o mayor en 5/17 pacientes (29%). Se reportó GVHD hiperaguda, definida como GVHD ocurrida dentro de los 14 días luego de la infusión de células madre, en 2 pacientes (20%). Se reportó síndrome febril que requirió esteroides, sin una causa infecciosa identificada, en seis pacientes (35%) dentro de las primeras 6 semanas post-trasplante, con cinco pacientes que respondieron a los esteroides. Se reportaron dos casos de encefalitis: un caso de encefalitis linfocítica de Grado 3 sin una causa infecciosa identificada, que se produjo y se resolvió con esteroides, y un caso de encefalitis presuntamente de origen viral de Grado 3 que se resolvió con tratamiento antiviral. Se produjo enfermedad veno-oclusiva (VOD) hepática en un paciente, quien recibió HSCT alogénico con condicionamiento de intensidad reducida, y murió por GVHD y falla multi-orgánica.

Otros casos de VOD hepática tras el HSCT alogénico con condicionamiento de intensidad reducida también se han reportado en pacientes con linfoma que recibieron un anticuerpo bloqueador del receptor de PD1 antes del trasplante. También se han reportado casos de GVHD hiperaguda fatal. Estas complicaciones podrían ocurrir, a pesar de la terapia interviniente, entre el bloqueo de PD-1 y el HSCT alogénico.

Seguir a los pacientes de cerca para obtener evidencia temprana de complicaciones relacionadas con el trasplante, tales como GVHD hiperaguda, GVHD aguda severa (Grado 3 a 4), síndrome febril que requiere esteroides, VOD hepática, y otras reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune, e intervenir prontamente.

Toxicidad embriofetal

Sobre la base de su mecanismo de acción y los datos de estudios en animales, OPDIVO puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. En los estudios de reproducción en animales, la administración de nivolumab a monos cynomolgus desde el comienzo de la organogénesis hasta el parto dio como resultado un aumento de los abortos y las muertes prematuras de la cría. Advertir a las mujeres embarazadas sobre el potencial riesgo para el feto. Aconsejar a las mujeres en edad fértil que usen un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento con un régimen que contiene OPDIVO y durante al menos 5 meses después de la última dosis de OPDIVO

La incidencia y la gravedad de la neumonitis mediada por la respuesta inmune en pacientes con NSCLC metastásico o recurrente tratados con nivolumab 360 mg cada 3 semanas en combinación con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas y 2 ciclos de quimioterapia con doblete de platino fueron comparables con el tratamiento con nivolumab en combinación con ipilimumab.

Nuevas reacciones adversas

Acta No. 24 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las reacciones adversas serias más frecuentes que se presentaron en los pacientes fueron neumonía, diarrea, neutropenia febril, anemia, lesión renal aguda, dolor musculoesquelético, disnea, neumonitis, e insuficiencia respiratoria. Se produjeron reacciones adversas mortales que incluyeron toxicidad hepática, insuficiencia renal aguda, septicemia, neumonitis, diarrea con hipopotasemia, y hemoptisis masiva en el contexto de trombocitopenia. Las reacciones adversas más comunes que llevaron a la discontinuación de la terapia fueron fatiga, dolor musculoesquelético, náuseas, diarrea, erupción cutánea, disminución del apetito, constipación y prurito.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- **Modificación de indicaciones**
- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de precauciones y advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**

Nuevas indicaciones:

Cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas:

Nivolumab está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) que muestra progresión durante o después de la quimioterapia basada en platino. Previo a recibir Nivolumab los pacientes con mutaciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber presentado progresión de la enfermedad con una terapia aprobada para estas mutaciones.

Melanoma irresecable o metastásico:

Nivolumab como monoterapia o en combinación con ipilimumab está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma avanzado (irresecable o metastásico) en adultos.

Tratamiento adyuvante del melanoma:

Nivolumab está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma estadio IIIB/IIIC y IV con alto riesgo de recurrencia, que han sido sometidos a resección completa.

Carcinoma avanzado de células renales:

Nivolumab está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de células renales (RCC, por sus siglas en inglés) que han recibido terapia anti-angiogénica previa. Nivolumab en combinación con ipilimumab, está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de células renales (RCC, por sus siglas en inglés) con riesgo intermedio o alto que no han recibido tratamiento previo.

Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (SCCHN):

Nivolumab está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (SCCHN, por sus siglas en inglés) recurrente o metastásico que han sufrido progresión de la enfermedad durante o luego de una terapia basada en platino.

Cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico o recurrente:

Acta No. 24 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Nivolumab en combinación con ipilimumab y 2 ciclos de quimioterapia con doblete de platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) metastásico o recurrente, sin aberraciones tumorales genómicas EGFR o ALK.

Nueva dosificación:

Dosis recomendada de OPDIVO para el tratamiento en primera línea del cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico o recurrente:

OPDIVO 360 mg administrado como infusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas, ipilimumab 1 mg/kg administrado como infusión intravenosa durante 30 minutos cada 6 semanas y quimioterapia con doblete de platino según histología cada 3 semanas durante 2 ciclos. OPDIVO en combinación con ipilimumab se administra hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o hasta 2 años en pacientes sin progresión de la enfermedad.

Nuevas precauciones y advertencias:

Neumonitis mediada por la respuesta inmune:

OPDIVO puede causar neumonitis mediada por la respuesta inmune, que se define por requerir el uso de corticosteroides sin una etiología alternativa clara. Se han informado casos mortales. Monitorear a los pacientes en busca de signos y síntomas de neumonitis a través de imágenes radiográficas. Administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona para los casos de neumonitis moderada (Grado 2) o más severa (Grado 3-4), seguido por la reducción gradual de los corticosteroides. Discontinuar OPDIVO en forma permanente en caso de neumonitis severa (Grado 3) o potencialmente mortal (Grado 4), y suspender OPDIVO hasta la resolución en caso de neumonitis moderada (Grado 2).

OPDIVO como monoterapia:

En pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, se produjo neumonitis mediada por la respuesta inmune en el 3,1% (61/1994) de los pacientes. La mediana del tiempo hasta el inicio de la neumonitis mediada por la respuesta inmune fue de 3,5 meses (rango: 1 día a 22,3 meses). La neumonitis mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO en el 1,1%, y a la suspensión de OPDIVO en el 1,3% de los pacientes. Aproximadamente el 89% de los pacientes con neumonitis recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 26 días (rango: 1 día a 6 meses). Se produjo la resolución completa de los síntomas luego de la disminución gradual de los corticosteroides en el 67% de los pacientes. Aproximadamente el 8% de los pacientes tuvieron recurrencia de la neumonitis tras la reiniciación de OPDIVO.

OPDIVO con ipilimumab:

En pacientes que recibieron OPDIVO con ipilimumab, se produjo neumonitis mediada por la respuesta inmune en el 6% (25/407) de los pacientes. La mediana del tiempo hasta el inicio de la neumonitis mediada por la respuesta inmune fue de 1,6 meses (rango: 24 días a 10,1 meses). La neumonitis mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente o a la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 2,2% y 3,7% de los pacientes, respectivamente. Aproximadamente el 84% de los pacientes con neumonitis recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 30 días (rango: 5 días a 11,8 meses). Se produjo la resolución completa en el 68% de los pacientes. Aproximadamente el 13% de los pacientes tuvieron recurrencia de la neumonitis tras la reiniciación de OPDIVO con ipilimumab.

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Colitis mediada por la respuesta inmune:

OPDIVO puede causar colitis mediada por la respuesta inmune, definida por la necesidad de usar corticosteroides sin una etiología alternativa clara. Monitorear a los pacientes en busca de signos y síntomas de colitis. Administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona, seguido por la reducción gradual de los corticosteroides en caso de colitis severa (Grado 3) o con potencialmente mortal (Grado 4). Administrar corticosteroides en una dosis de 0,5 a 1 mg/kg/día de equivalentes de prednisona, seguido por la disminución gradual de los corticosteroides en caso de colitis moderada (Grado 2) de más de 5 días de duración; si se produce un empeoramiento o no se registra mejoría a pesar de haber iniciado los corticosteroides, aumentar la dosis a 1 - 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona. Suspender OPDIVO por colitis moderada o severa (Grado 2 o 3). Discontinuar permanentemente OPDIVO en caso de colitis potencialmente mortal (Grado 4) o colitis recurrente tras reiniciar OPDIVO.

Cuando se administra en combinación con ipilimumab, suspender OPDIVO e ipilimumab por colitis moderada (Grado 2). Discontinuar permanentemente OPDIVO e ipilimumab en caso de colitis severa o potencialmente mortal (Grado 3 o 4), o por colitis recurrente.

OPDIVO como monoterapia:

En pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, se produjo colitis mediada por la respuesta inmune en el 2,9% (58/1994) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 5,3 meses (rango: 2 días a 20,9 meses). La colitis mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO en el 0,7% y a la suspensión de OPDIVO en el 1% de los pacientes. Aproximadamente el 91% de los pacientes con colitis recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 23 días (rango: 1 día a 9,3 meses). Cuatro pacientes requirieron la adición de infliximab a los corticosteroides en altas dosis. Se produjo la resolución completa en el 74% de los pacientes. Aproximadamente el 16% de los pacientes tuvieron recurrencia de colitis tras la reiniciación de OPDIVO.

OPDIVO con ipilimumab:

En pacientes que recibieron OPDIVO con ipilimumab, se produjo colitis mediada por la respuesta inmune en el 26% (107/407) de los pacientes, incluidos tres casos mortales. La mediana del tiempo hasta el inicio de la colitis mediada por la respuesta inmune fue de 1,6 meses (rango: 3 días a 15,2 meses). La colitis mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente o a la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 16% y 7% de los pacientes, respectivamente. Aproximadamente el 96% de los pacientes con colitis recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 1,1 meses (rango: 1 día a 12 meses). Aproximadamente el 23% de los pacientes requirieron la adición de infliximab a los corticosteroides en altas dosis. Se produjo la resolución completa en el 75% de los pacientes. Aproximadamente el 28% de los pacientes tuvieron recurrencia de la colitis tras la reiniciación de OPDIVO con ipilimumab.

Hepatitis mediada por la respuesta inmune:

OPDIVO puede causar hepatitis mediada por la respuesta inmune, definida por la necesidad de usar corticosteroides sin una etiología alternativa clara. Monitorear a los pacientes por anomalías en las pruebas hepáticas antes del tratamiento y periódicamente durante el tratamiento. Administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona, seguido por la disminución gradual de los corticosteroides, en caso de elevación de transaminasas severa (Grado 3) o potencialmente mortal (Grado 4), con o sin elevación concomitante de la bilirrubina



total. Administrar corticosteroides en unadosis de 0,5 a 1 mg/kg/día de equivalentes de prednisona en caso de elevación de transaminasas moderada (Grado 2). Suspender OPDIVO en caso de hepatitis mediada por la respuesta inmune moderada (Grado 2) y discontinuar permanentemente OPDIVO en casos severos (Grado 3) o con riesgo de muerte (Grado 4).

OPDIVO como monoterapia:

En pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, se produjo hepatitis mediada por la respuesta inmune en el 1,8% (35/1994) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 3,3 meses (rango: 6 días a 9 meses). La hepatitis mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO en el 0,7% y a la suspensión de OPDIVO en el 1% de los pacientes. Todos los pacientes con hepatitis recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona) durante una mediana de 23 días (rango: 1 día a 2 meses). Dos pacientes requirieron la adición de ácido micofenólico a los corticosteroides en altas dosis. Se produjo la resolución completa en el 74% de los pacientes. Aproximadamente el 29% de los pacientes tuvieron recurrencia de la hepatitis tras la reiniciación de OPDIVO.

OPDIVO con ipilimumab:

En pacientes que recibieron OPDIVO con ipilimumab, se produjo hepatitis mediada por la respuesta inmune en el 13% (51/407) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,1 meses (rango: 15 días a 11 meses). La hepatitis mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente o a la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 6% y el 5% de los pacientes, respectivamente. Aproximadamente el 92% de los pacientes con hepatitis recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 1,1 meses (rango: 1 día a 13,2 meses). Se produjo la resolución completa en el 75% de los pacientes. Aproximadamente el 11% de los pacientes tuvieron recurrencia de la hepatitis tras la reiniciación de OPDIVO con ipilimumab.

Endocrinopatías mediadas por la respuesta inmune:

Hipofisitis:

OPDIVO puede causar hipofisitis mediada por la respuesta inmune. Monitorear a los pacientes en busca de signos y síntomas de hipofisitis. Administrar terapia de reemplazo hormonal, según esté clínicamente indicado, y corticosteroides en una dosis de 1 mg/kg/día de equivalentes de prednisona, seguido por la disminución gradual de los corticosteroides, en caso de hipofisitis moderada (Grado 2) o mayor. Suspender OPDIVO por hipofisitis moderada (Grado 2) o severa (Grado 3). Discontinuar permanentemente OPDIVO por hipofisitis potencialmente mortal (Grado 4).

En pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, se produjo hipofisitis en el 0,6% (12/1994) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 4,9 meses (rango: 1,4 a 11 meses). La hipofisitis condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO en el 0,1% y a la suspensión de OPDIVO en el 0,2% de los pacientes. Aproximadamente el 67% de los pacientes con hipofisitis recibieron terapia de reemplazo hormonal, y el 33% recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 14 días (rango: 5 a 26 días).

En pacientes que recibieron OPDIVO con ipilimumab, se produjo hipofisitis en el 9% (36/407) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,7 meses (rango: 27 días a 5,5 meses). La hipofisitis condujo a la discontinuación permanente o a la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 1,0% y el 3,9% de los pacientes, respectivamente. Aproximadamente el 75% de los pacientes con hipofisitis recibieron



terapia de reemplazo hormonal, y el 56% recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 19 días (rango: 1 día a 2,0 meses).

Insuficiencia adrenal:

OPDIVO puede causar insuficiencia adrenal mediada por la respuesta inmune. Monitorear a los pacientes en busca de signos y síntomas de insuficiencia adrenal. Administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona, seguido por la disminución gradual de los corticosteroides, en caso de insuficiencia adrenal severa (Grado 3) o potencialmente mortal (Grado 4). Suspender OPDIVO en caso de insuficiencia adrenal moderada (Grado 2), y discontinuar permanentemente OPDIVO en caso de insuficiencia adrenal severa (Grado 3) o potencialmente mortal (Grado 4).

En pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, se produjo insuficiencia adrenal en el 1% (20/1994) de los pacientes, y la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 4,3 meses (rango: 15 días a 21 meses). La insuficiencia adrenal condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO en el 0,1% y a la suspensión de OPDIVO en el 0,5% de los pacientes.

Aproximadamente el 85% de los pacientes con insuficiencia adrenal recibieron terapia de reemplazo hormonal, y el 25% recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 11 días (rango: 1 día a 1 mes).

En pacientes que recibieron OPDIVO con ipilimumab, se produjo insuficiencia adrenal en el 5% (21/407) de los pacientes, y la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 3,0 meses (rango: 21 días a 9,4 meses). La insuficiencia adrenal condujo a la discontinuación permanente o a la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 0,5% y el 1,7% de los pacientes, respectivamente. Aproximadamente el 57% de los pacientes con insuficiencia adrenal recibieron terapia de reemplazo hormonal, y el 33% recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 9 días (rango: 1 día a 2,7 meses).

Hipotiroidismo e hipertiroidismo:

OPDIVO puede causar trastornos tiroideos autoinmunes. Monitorear la función tiroidea antes y periódicamente durante el tratamiento con OPDIVO. Administrar terapia de reemplazo hormonal en caso de hipotiroidismo. Iniciar tratamiento médico para el control del hipertiroidismo. No hay ajustes de dosis recomendados de OPDIVO para hipotiroidismo o hipertiroidismo.

En pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, se produjo hipotiroidismo o tiroiditis que condujo a hipotiroidismo en el 9% (171/1994) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,9 meses (rango: 1 día a 16,6 meses).

Aproximadamente el 79% de los pacientes con hipotiroidismo recibieron levotiroxina, y el 4% también requirieron corticosteroides. Se produjo la resolución en el 35% de los pacientes. Se produjo hipertiroidismo en el 2,7% (54/1994) de los pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 1,5 meses (rango: 1 día a 14,2 meses). Aproximadamente el 26% de los pacientes con hipertiroidismo recibieron metimazol, el 9% recibieron carbimazol, el 4% recibieron propiltiouracilo, y el 9% recibieron corticosteroides. Se produjo la resolución en el 76% de los pacientes.

En pacientes que recibieron OPDIVO con ipilimumab, se produjo hipotiroidismo o tiroiditis que condujo a hipotiroidismo en el 22% (89/407) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,1 meses (rango: 1 día a 10,1 meses).



Aproximadamente el 73% de los pacientes con hipotiroidismo o tiroiditis recibieron levotiroxina. Se produjo la resolución en el 45% de los pacientes.

Se produjo hipertiroidismo en el 8% (34/407) de los pacientes que recibieron OPDIVO con ipilimumab: la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 23 días (rango: 3 días a 3,7 meses). Aproximadamente el 29% de los pacientes con hipertiroidismo recibieron metimazol, y el 24% recibieron carbimazol. Se produjo la resolución en el 94% de los pacientes.

Diabetes mellitus tipo 1:

OPDIVO puede causar diabetes mellitus tipo 1. Monitorear a los pacientes para detectar la aparición de hiperglucemia. Suspender OPDIVO en caso de hiperglucemia severa (Grado 3) hasta alcanzar el control metabólico. Discontinuar OPDIVO en forma permanente en caso de hiperglucemia con riesgo de muerte (Grado 4).

En pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, se produjo diabetes en el 0,9% (17/1994) de los pacientes, incluidos dos casos de cetoacidosis diabética. La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 4,4 meses (rango: 15 días a 22 meses). En pacientes que recibieron OPDIVO con ipilimumab, se produjo diabetes en el 1,5% (6/407) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,5 meses (rango: 1,3 a 4,4 meses). OPDIVO con ipilimumab se suspendió en un paciente y se discontinuó permanentemente en un segundo paciente que desarrolló diabetes.

Nefritis y disfunción renal mediadas por la respuesta inmune:

OPDIVO puede causar nefritis mediada por la respuesta inmune, definida como disfunción renal o aumento de creatinina \geq Grado 2, requisito de corticosteroides y ausencia de una etiología alternativa clara. Monitorear a los pacientes para detectar una elevación de la creatinina sérica antes y periódicamente durante el tratamiento. Administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona, seguido por la disminución gradual de los corticosteroides en caso de aumento de creatinina sérica potencialmente mortal (Grado 4). Administrar corticosteroides en una dosis de 0,5 a 1 mg/kg/día de equivalentes de prednisona en caso de aumento de creatinina sérica moderado (Grado 2) o severo (Grado 3); si el cuadro empeora o no se produce una mejoría, aumentar la dosis de corticosteroides a 1 - 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona.

Suspender OPDIVO en caso de aumento de creatinina sérica moderado (Grado 2) o severo (Grado 3). Discontinuar permanentemente OPDIVO en caso de aumento de creatinina sérica potencialmente mortal (Grado 4).

OPDIVO como monoterapia:

En pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, se produjo nefritis y disfunción renal mediadas por la respuesta inmune en el 1,2% (23/1994) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 4,6 meses (rango: 23 días a 12,3 meses). La nefritis y disfunción renal mediadas por la respuesta inmune condujeron a la discontinuación permanente de OPDIVO en el 0,3% y a la suspensión de OPDIVO en el 0,8% de los pacientes. Todos los pacientes recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 21 días (rango: 1 día a 15,4 meses). Se produjo la resolución completa en el 48% de los pacientes. Ningún paciente presentó recurrencia de nefritis o disfunción renal tras la reiniciación de OPDIVO.

OPDIVO con ipilimumab:

En pacientes que recibieron OPDIVO con ipilimumab, se produjo nefritis y disfunción renal mediadas por la respuesta inmune en el 2,2% (9/407) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,7 meses (rango: 9 días a 7,9 meses). La



nefritis y disfunción renal mediadas por la respuesta inmune condujeron a la discontinuación permanente o a la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 0,7% y el 0,5% de los pacientes, respectivamente. Aproximadamente el 67% de los pacientes recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 13,5 días (rango: 1 día a 1,1 meses). Se produjo la resolución completa en todos los pacientes. Dos pacientes reiniciaron OPDIVO con ipilimumab, sin recurrencia de la nefritis o disfunción renal.

Reacciones adversas dérmicas mediadas por la respuesta inmune:

OPDIVO puede causar erupción mediada por la respuesta inmune, incluido síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y necrólisis epidérmica tóxica (TEN), algunos casos con desenlace mortal. En caso de signos o síntomas de SJS o TEN, suspender OPDIVO y remitir al paciente para recibir atención especializada para su evaluación y tratamiento. Si se confirma SJS o TEN, discontinuar OPDIVO en forma permanente.

En caso de erupción mediada por la respuesta inmune, administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona, seguido por la disminución gradual de los corticosteroides, en caso de erupción severa (Grado 3) o potencialmente mortal (Grado 4). Suspender OPDIVO en caso de erupción severa (Grado 3) y discontinuar permanentemente OPDIVO en caso de erupción potencialmente mortal (Grado 4).

OPDIVO como monoterapia:

En pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, se produjo erupción mediada por la respuesta inmune en el 9% (171/1994) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,8 meses (rango: <1 día a 25,8 meses). La erupción mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO en el 0,3% y a la suspensión de OPDIVO en el 0,8% de los pacientes. Aproximadamente el 16% de los pacientes con erupción recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 12 días (rango: 1 día a 8,9 meses), y el 85% recibieron corticosteroides tópicos. Se produjo la resolución completa en el 48% de los pacientes. Se produjo la recurrencia de la erupción en el 1,4% de los pacientes que reiniciaron OPDIVO tras la resolución de la erupción.

OPDIVO con ipilimumab:

En pacientes que recibieron OPDIVO con ipilimumab, se produjo erupción mediada por la respuesta inmune en el 22,6% (92/407) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 18 días (rango: 1 día a 9,7 meses). La erupción mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente o a la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 0,5% y el 3,9% de los pacientes, respectivamente.

Aproximadamente el 17% de los pacientes con erupción recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 14 días (rango: 2 días a 4,7 meses). Se produjo la resolución completa en el 47% de los pacientes. Aproximadamente el 6% de los pacientes que reiniciaron OPDIVO e ipilimumab tras la resolución presentaron recurrencia de la erupción.

Encefalitis mediada por la respuesta inmune:

OPDIVO puede causar encefalitis mediada por la respuesta inmune, sin una etiología alternativa clara. La evaluación de pacientes con síntomas neurológicos puede incluir, entre otras cosas, consulta con un neurólogo, estudio por resonancia magnética del cerebro y punción lumbar. Suspender OPDIVO en pacientes con signos o síntomas neurológicos de inicio reciente moderados a severos, y evaluar para descartar causas infecciosas u otras causas de deterioro neurológico moderado a severo. Si se descartan otras etiologías, administrar corticosteroides en una dosis



de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona para pacientes con encefalitis mediada por la respuesta inmune, seguido por la disminución gradual de los corticosteroides. Discontinuar permanentemente OPDIVO por encefalitis mediada por la respuesta inmune.

OPDIVO como monoterapia:

En los pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, se produjo encefalitis en el 0,2% (3/1994). Se produjo encefalitis límbica fatal en un paciente luego de 7,2 meses de exposición a pesar de la discontinuación de OPDIVO y la administración de corticosteroides. En los otros dos pacientes, se produjo encefalitis post-trasplante de células madre hematopoyéticas (HSCT por sus siglas en inglés) alogénico.

OPDIVO con ipilimumab:

Se produjo encefalitis en un paciente que recibió OPDIVO con ipilimumab (0,2%) luego de 1,7 meses de exposición.

Otras reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune:

OPDIVO puede causar otras reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune clínicamente significativas. Pueden ocurrir reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune luego de la discontinuación de la terapia con OPDIVO. Para cualquier presunta reacción adversa mediada por la respuesta inmune, excluir otras causas. En función de la severidad de la reacción adversa, discontinuar permanentemente o suspender OPDIVO, administrar corticosteroides en altas dosis y, si corresponde, iniciar terapia de reemplazo hormonal. Tras la mejoría hasta alcanzar el Grado 1 o menor, disminuir los corticosteroides gradualmente y continuar con dicha disminución durante al menos 1 mes. Considerar reiniciar OPDIVO luego de completar la disminución gradual de los corticosteroides, según la severidad del evento.

En los ensayos clínicos de OPDIVO administrado como monoterapia o en combinación con ipilimumab, se produjeron las siguientes reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune, clínicamente significativas en menos del 1,0% de los pacientes que recibieron OPDIVO: uveítis, iritis, pancreatitis, parálisis facial y del nervio abducens, desmielinización, polimialgia reumática, neuropatía autoinmune, síndrome de Guillain-Barré, hipopituitarismo, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, gastritis, duodenitis, sarcoidosis, linfadenitis necrotizante histiocítica (linfadenitis de Kikuchi), miositis, miocarditis, rabdomiólisis, disfunción motriz, vasculitis y síndrome miasténico.

Reacciones a la infusión:

OPDIVO puede causar reacciones severas a la infusión, que se han reportado en menos del 1,0% de los pacientes en los ensayos clínicos. Discontinuar OPDIVO en pacientes con reacciones a la infusión severas o potencialmente mortales. Interrumpir o demorar la velocidad de infusión en pacientes con reacciones a la infusión leves o moderadas.

OPDIVO como monoterapia:

En los pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, se produjeron reacciones relacionadas con la infusión en el 6,4% (127/1994) de los pacientes.

OPDIVO con ipilimumab:

En los pacientes que recibieron OPDIVO con ipilimumab, se produjeron reacciones relacionadas con la infusión en el 2,5% (10/407) de los pacientes.



Complicaciones del HSCT alogénico tras OPDIVO:

Se produjeron complicaciones, incluidos eventos fatales, en pacientes que recibieron HSCT alogénico tras recibir OPDIVO. Se evaluaron los resultados en 17 pacientes de los Ensayos 8 y 9 que fueron sometidos a HSCT alogénico tras discontinuar OPDIVO (15 con condicionamiento de intensidad reducida y 2 con acondicionamiento mieloablativo). La mediana de la edad al momento del HSCT fue de 33 (rango: 18 a 56), y se había administrado una mediana de 9 dosis de OPDIVO (rango: 4 a 16). Seis de 17 pacientes (35%) murieron a raíz de complicaciones del HSCT alogénico después de recibir OPDIVO. Cinco muertes se produjeron en el contexto de enfermedad de injerto versus huésped (GVHD) severa o refractaria. Se reportó GVHD aguda de Grado 3 o mayor en 5/17 pacientes (29%). Se reportó GVHD hiperaguda, definida como GVHD ocurrida dentro de los 14 días luego de la infusión de células madre, en 2 pacientes (20%). Se reportó síndrome febril que requirió esteroides, sin una causa infecciosa identificada, en seis pacientes (35%) dentro de las primeras 6 semanas post-trasplante, con cinco pacientes que respondieron a los esteroides. Se reportaron dos casos de encefalitis: un caso de encefalitis linfocítica de Grado 3 sin una causa infecciosa identificada, que se produjo y se resolvió con esteroides, y un caso de encefalitis presuntamente de origen viral de Grado 3 que se resolvió con tratamiento antiviral. Se produjo enfermedad veno-oclusiva (VOD) hepática en un paciente, quien recibió HSCT alogénico con condicionamiento de intensidad reducida, y murió por GVHD y falla multi-orgánica.

Otros casos de VOD hepática tras el HSCT alogénico con condicionamiento de intensidad reducida también se han reportado en pacientes con linfoma que recibieron un anticuerpo bloqueador del receptor de PD1 antes del trasplante. También se han reportado casos de GVHD hiperaguda fatal. Estas complicaciones podrían ocurrir, a pesar de la terapia interviniente, entre el bloqueo de PD-1 y el HSCT alogénico.

Seguir a los pacientes de cerca para obtener evidencia temprana de complicaciones relacionadas con el trasplante, tales como GVHD hiperaguda, GVHD aguda severa (Grado 3 a 4), síndrome febril que requiere esteroides, VOD hepática, y otras reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune, e intervenir prontamente.

Toxicidad embriofetal:

Sobre la base de su mecanismo de acción y los datos de estudios en animales, OPDIVO puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. En los estudios de reproducción en animales, la administración de nivolumab a monos cynomolgus desde el comienzo de la organogénesis hasta el parto dio como resultado un aumento de los abortos y las muertes prematuras de la cría. Advertir a las mujeres embarazadas sobre el potencial riesgo para el feto. Aconsejar a las mujeres en edad fértil que usen un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento con un régimen que contiene OPDIVO y durante al menos 5 meses después de la última dosis de OPDIVO

La incidencia y la gravedad de la neumonitis mediada por la respuesta inmune en pacientes con NSCLC metastásico o recurrente tratados con nivolumab 360 mg cada 3 semanas en combinación con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas y 2 ciclos de quimioterapia con doblete de platino fueron comparables con el tratamiento con nivolumab en combinación con ipilimumab.

Nuevas reacciones adversas:

Las reacciones adversas serias más frecuentes que se presentaron en los pacientes fueron neumonía, diarrea, neutropenia febril, anemia, lesión renal aguda, dolor musculoesquelético, disnea, neumonitis, e insuficiencia respiratoria. Se produjeron reacciones adversas mortales que incluyeron toxicidad hepática, insuficiencia renal aguda, septicemia, neumonitis, diarrea con hipopotasemia, y hemoptisis masiva en

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



el contexto de trombocitopenia. Las reacciones adversas más comunes que llevaron a la discontinuación de la terapia fueron fatiga, dolor musculoesquelético, náuseas, diarrea, erupción cutánea, disminución del apetito, constipación y prurito.

3.4.2.7 YERVOY® 5 mg /mL

Expediente : 20031989
Radicado : 20201152799
Fecha : 31/08/2020
Interesado : Bristol Myers Squibb de Colombia S.A.

Composición:

Cada mL contiene 5mg de Ipilimumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Nuevas indicaciones:

Melanoma metastásico o no resecable

Yervoy® (ipilimumab) está indicado para el tratamiento del melanoma metastásico o no resecable.

Carcinoma avanzado de células renales

Yervoy ® en combinación con nivolumab, está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de células renales (RCC, por sus siglas en inglés) con riesgo intermedio o alto que no han recibido tratamiento previo.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Contraindicaciones: Yervoy® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a ipilimumab o a cualquier otro componente de Yervoy®.

Nuevas precauciones o advertencias:

Yervoy® puede producir reacciones adversas inmuno-mediadas severas y fatales, debido a la activación y proliferación de células T. Estas reacciones inmunomediadas pueden comprometer cualquier sistema orgánico; sin embargo, las reacciones adversas inmuno-mediadas más comunes son: enterocolitis / colitis, hepatitis, dermatitis/reacciones dérmicas (incluyendo necrólisis epidérmica tóxica), neuropatías, endocrinopatías y otras reacciones adversas mediadas por la respuesta inmunitaria, incluidas las manifestaciones oculares. En el caso que la uveítis ocurriera junto con otras reacciones adversas inmunomediadas, considere un síndrome tipo vogt-koyanagi-harada, que se ha observado en pacientes que reciben yervoy® y pueden requerir tratamiento con esteroides sistémicos para reducir el riesgo de pérdida permanente de la visión.

La mayoría de estas reacciones inmuno-mediadas se manifestaron inicialmente durante el tratamiento; sin embargo, una minoría ocurrió semanas a meses después de discontinuar yervoy®. Descontinúe yervoy® permanentemente e inicie tratamiento con corticosteroides sistémicos a dosis alta para las reacciones inmunomediadas severas.

Algunos de estos problemas pueden ocurrir con mayor frecuencia cuando se usa Yervoy® en combinación con nivolumab.

En función de su mecanismo de acción y de los datos obtenidos en estudios en animales, Yervoy® puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada.

Acta No. 24 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Yervoy® en combinación con nivolumab

Se puede producir: neumonitis, nefritis, encefalitis, reacciones a la infusión

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas

Nuevas indicaciones:

Melanoma metastásico o no resecable

YERVOY® está indicado para el tratamiento del melanoma metastásico o no resecable.

Carcinoma avanzado de células renales

YERVOY® en combinación con nivolumab, está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de células renales (RCC, por sus siglas en inglés) con riesgo intermedio o alto que no han recibido tratamiento previo.

Cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico o recurrente

YERVOY® en combinación con nivolumab y 2 ciclos de quimioterapia con doblete de platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) metastásico o recurrente, sin aberraciones tumorales genómicas EGFR o ALK.

Nueva dosificación:

Dosis recomendada de YERVOY para el tratamiento en primera línea del cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico o recurrente:

Nivolumab 360 mg administrado como infusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas, YERVOY 1 mg/kg administrado como infusión intravenosa durante 30 minutos cada 6 semanas y quimioterapia con doblete de platino según histología cada 3 semanas durante 2 ciclos. Nivolumab en combinación con YERVOY se administra hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o hasta 2 años en pacientes sin progresión de la enfermedad.

Nuevas precauciones y advertencias:

Yervoy® puede producir reacciones adversas inmunomediadas severas y fatales, debido a la activación y proliferación de células T. Estas reacciones inmunomediadas pueden comprometer cualquier sistema orgánico; sin embargo, las reacciones adversas inmunomediadas más comunes son: enterocolitis / colitis, hepatitis, dermatitis/reacciones dérmicas (incluyendo necrólisis epidérmica tóxica), neuropatías, endocrinopatías y otras reacciones adversas mediadas por la respuesta inmunitaria, incluidas las manifestaciones oculares. En el caso que la uveítis ocurriera junto con otras reacciones adversas inmunomediadas, considere un síndrome tipo VogtKoyanagi-Harada, que se ha observado en pacientes que reciben Yervoy® y pueden requerir tratamiento con esteroides sistémicos para reducir el riesgo de pérdida permanente de la visión.

La mayoría de estas reacciones inmuno-mediadas se manifestaron inicialmente durante el tratamiento; sin embargo, una minoría ocurrió semanas a meses después de discontinuar

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Yervoy®. Descontinúe Yervoy® permanentemente e inicie tratamiento con corticosteroides sistémicos a dosis alta para las reacciones inmunomediadas severas.

Algunos de estos problemas pueden ocurrir con mayor frecuencia cuando se usa Yervoy® en combinación con nivolumab.

En función de su mecanismo de acción y de los datos obtenidos en estudios en animales, Yervoy® puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada.

Yervoy® en combinación con Nivolumab

Se puede producir: neumonitis, nefritis, encefalitis, reacciones a la infusión

La incidencia y la gravedad de la neumonitis mediada por la respuesta inmune en pacientes con NSCLC metastásico o recurrente tratados con nivolumab 360 mg cada 3 semanas en combinación con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas y 2 ciclos de quimioterapia con doblete de platino fueron comparables con el tratamiento con nivolumab en combinación con ipilimumab.

Nuevas reacciones adversas:

Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 5\%$) que se presentaron en los pacientes que recibieron 3 mg/kg de Yervoy® fueron: fatiga, diarrea, prurito, erupción cutánea, y colitis.

Las reacciones adversas más comunes (reportadas en al menos el 20% de los pacientes tratados con nivolumab más Yervoy®) fueron fatiga, erupción cutánea, diarrea, dolor musculoesquelético, prurito, náuseas, tos, pirexia, artralgia y disminución del apetito.

Las reacciones adversas serias más frecuentes que se presentaron en los pacientes fueron neumonía, diarrea, neutropenia febril, anemia, lesión renal aguda, dolor musculoesquelético, disnea, neumonitis, e insuficiencia respiratoria. Se produjeron reacciones adversas mortales que incluyeron toxicidad hepática, insuficiencia renal aguda, septicemia, neumonitis, diarrea con hipopotasemia, y hemoptisis masiva en el contexto de trombocitopenia. Las reacciones adversas más comunes que llevaron a la discontinuación de la terapia fueron fatiga, dolor musculoesquelético, náuseas, diarrea, erupción cutánea, disminución del apetito, constipación y prurito.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- **Modificación de indicaciones**
- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de precauciones y advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**

Nuevas indicaciones:

Melanoma metastásico o no resecable:

Ipilimumab está indicado para el tratamiento del melanoma metastásico o no resecable.

Carcinoma avanzado de células renales:

Ipilimumab en combinación con nivolumab, está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de células renales (RCC, por sus siglas en inglés) con riesgo intermedio o alto que no han recibido tratamiento previo.



Cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico o recurrente:

Ipilimumab en combinación con nivolumab y 2 ciclos de quimioterapia con doblete de platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) metastásico o recurrente, sin aberraciones tumorales genómicas EGFR o ALK.

Nueva dosificación:

Dosis recomendada de YERVOY para el tratamiento en primera línea del cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico o recurrente:

Nivolumab 360 mg administrado como infusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas, YERVOY 1 mg/kg administrado como infusión intravenosa durante 30 minutos cada 6 semanas y quimioterapia con doblete de platino según histología cada 3 semanas durante 2 ciclos. Nivolumab en combinación con YERVOY se administra hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o hasta 2 años en pacientes sin progresión de la enfermedad.

Nuevas precauciones y advertencias:

Yervoy® puede producir reacciones adversas inmunomediadas severas y fatales, debido a la activación y proliferación de células T. Estas reacciones inmunomediadas pueden comprometer cualquier sistema orgánico; sin embargo, las reacciones adversas inmuno-mediadas más comunes son: enterocolitis / colitis, hepatitis, dermatitis/reacciones dérmicas (incluyendo necrólisis epidérmica tóxica), neuropatías, endocrinopatías y otras reacciones adversas mediadas por la respuesta inmunitaria, incluidas las manifestaciones oculares. En el caso que la uveítis ocurriera junto con otras reacciones adversas inmunomediadas, considere un síndrome tipo VogtKoyanagi-Harada, que se ha observado en pacientes que reciben Yervoy® y pueden requerir tratamiento con esteroides sistémicos para reducir el riesgo de pérdida permanente de la visión.

La mayoría de estas reacciones inmuno-mediadas se manifestaron inicialmente durante el tratamiento; sin embargo, una minoría ocurrió semanas a meses después de discontinuar Yervoy®. Descontinúe Yervoy® permanentemente e inicie tratamiento con corticosteroides sistémicos a dosis alta para las reacciones inmunomediadas severas.

Algunos de estos problemas pueden ocurrir con mayor frecuencia cuando se usa Yervoy® en combinación con nivolumab.

En función de su mecanismo de acción y de los datos obtenidos en estudios en animales, Yervoy® puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada.

Yervoy® en combinación con Nivolumab:

Se puede producir: neumonitis, nefritis, encefalitis, reacciones a la infusión

La incidencia y la gravedad de la neumonitis mediada por la respuesta inmune en pacientes con NSCLC metastásico o recurrente tratados con nivolumab 360 mg cada 3 semanas en combinación con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas y 2 ciclos de quimioterapia con doblete de platino fueron comparables con el tratamiento con nivolumab en combinación con ipilimumab.

Nuevas reacciones adversas:



Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 5\%$) que se presentaron en los pacientes que recibieron 3 mg/kg de Yervoy® fueron: fatiga, diarrea, prurito, erupción cutánea, y colitis.

Las reacciones adversas más comunes (reportadas en al menos el 20% de los pacientes tratados con nivolumab más Yervoy®) fueron fatiga, erupción cutánea, diarrea, dolor musculoesquelético, prurito, náuseas, tos, pirexia, artralgia y disminución del apetito.

Las reacciones adversas serias más frecuentes que se presentaron en los pacientes fueron neumonía, diarrea, neutropenia febril, anemia, lesión renal aguda, dolor musculoesquelético, disnea, neumonitis, e insuficiencia respiratoria. Se produjeron reacciones adversas mortales que incluyeron toxicidad hepática, insuficiencia renal aguda, septicemia, neumonitis, diarrea con hipopotasemia, y hemoptisis masiva en el contexto de trombocitopenia. Las reacciones adversas más comunes que llevaron a la discontinuación de la terapia fueron fatiga, dolor musculoesquelético, náuseas, diarrea, erupción cutánea, disminución del apetito, constipación y prurito.

3.4.2.8 FIASP® 100UI/ML SOLUCION INYECTABLE

Expediente : 20125058
Radicado : 20201169789
Fecha : 21/09/2020
Interesado : Novo Nordisk Colombia S.A.S

Composición:
Cada mL contiene 100UI de Insulina Asparta

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Tratamiento de diabetes mellitus en adultos

Contraindicaciones: (Del Registro)

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto versión 8 allegado mediante radicado No. 20201169789
- Información para prescribir versión 8 allegado mediante radicado No. 20201169789

Nuevas indicaciones:

Tratamiento de diabetes mellitus en adultos, adolescentes y niños a partir de 1 año de edad.

Nueva dosificación

Dosificación

Fiasp® es una insulina prandial, para administración por vía subcutánea al inicio de una comida o después de la misma (dentro de los 20 minutos después de haber empezado la comida).

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Además, Fiasp® puede ser usada en Infusión Subcutánea Continua de Insulina (ISCI) en bombas o administrada por vía intravenosa por profesionales de la salud.

La potencia de los análogos de insulina, incluido Fiasp®, se expresa en unidades. Una (1) unidad de Fiasp® corresponde a 1 unidad internacional de insulina humana o a 1 unidad de otros análogos de insulina de acción rápida.

La dosis de Fiasp® es individual y se determina según las necesidades del paciente.

Terapia inyectable: Fiasp® debe administrarse al menos una vez al día en combinación con insulina de acción intermedia o prolongada. En el esquema de tratamiento basalbolo, aproximadamente el 50 % de este requerimiento puede ser cubierto con Fiasp® y el restante con la insulina de acción intermedia o prolongada.

ISCI: Fiasp® se puede utilizar en bombas como infusión subcutánea continua de insulina (ISCI). En tal caso, Fiasp® cubrirá la necesidad de insulina en bolo (aproximadamente el 50 %) y la de insulina basal. Se recomienda el monitoreo de la glucosa en sangre y el ajuste de la dosis de insulina para alcanzar un control glucémico óptimo.

El requerimiento diario total individual de insulina en adultos, adolescentes y niños puede variar; y es usualmente entre las 0.5 y 1.0 unidades/kg/día.

El ajuste de las dosis puede ser necesario cuando los pacientes realizan mayor actividad física, cambian su dieta habitual o padecen de enfermedades concomitantes. En estas condiciones, los niveles de glucosa en sangre se deben monitorizar adecuadamente.

Inicio

Pacientes con diabetes mellitus tipo 1

La dosis inicial recomendada de Fiasp® para los pacientes con diabetes mellitus tipo 1, sin tratamiento previo con insulina, es aproximadamente del 50 % de la dosis total diaria de insulina y debe dividirse entre cada comida diaria. El resto de la dosis total diaria de insulina debe administrarse con una insulina de acción intermedia o de acción prolongada. Por regla general, se pueden utilizar de 0.2 a 0.4 unidades de insulina por kilogramo de peso corporal para calcular la dosis inicial total diaria de insulina en los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 sin tratamiento previo con insulina.

Pacientes con diabetes mellitus tipo 2

Podría ser necesario considerar el ajuste diario de la dosis con Fiasp® con base al valor de la automonitorización de la glucosa plasmática (AMGP) del día anterior, medida durante las comidas y a la hora de dormir, de acuerdo con la tabla 1.

- La dosis de Fiasp® antes del desayuno se debe ajustar conforme a la AMGP antes del almuerzo del día anterior
- La dosis de Fiasp® antes del almuerzo se debe ajustar conforme a la AMGP antes de la cena del día anterior
- La dosis de Fiasp® antes de la cena se debe ajustar conforme a la AMGP antes de la hora de dormir del día anterior



| Tabla 1 Ajuste de la dosis | | |
|---------------------------------------------------------------------|--------|---------------------------|
| Glucosa plasmática a la hora de comer o a la hora de dormir. | | Ajuste de la dosis |
| mmol/l | mg/dl | Unidad |
| <4.0 | <71 | -1 |
| 4.0-6.0 | 71-108 | Sin ajuste |
| >6.0 | >108 | +1 |

Cambio desde otras insulinas

Se recomienda un estricto control de la glucosa durante el cambio desde otra insulina prandial y en las primeras semanas después del cambio.

La conversión desde otra insulina prandial se puede realizar unidad a unidad. Debido a que el inicio de acción es más rápido, Fiasp® debe administrarse al inicio de una comida o después de la misma (dentro de los 20 minutos después de haber empezado la comida). El cambio de un paciente a un nuevo tipo, marca o fabricante de insulina se debe llevar a cabo bajo supervisión médica y puede requerir un cambio de la dosis.

Es posible que sea necesario ajustar las dosis y el horario de administración de insulinas de acción intermedia o de acción prolongada, administradas de forma simultánea, o de cualquier otro tratamiento antidiabético concomitante.

Pacientes de edad avanzada (>65 años)

La seguridad y la eficacia de Fiasp® se han establecido en los pacientes de edad avanzada. Se recomienda el control estricto de glucosa, y la dosis de insulina se debe ajustar de manera individual (Ver Datos Farmacodinámicos, Datos Farmacocinéticos y Datos clínicos de eficacia y de seguridad).

Insuficiencia renal y hepática

La insuficiencia renal o hepática pueden reducir los requerimientos de insulina de los pacientes. En pacientes con insuficiencia renal o hepática, es necesario intensificar el monitoreo de la glucosa, y la dosis se debe ajustar de manera individual.

Población pediátrica

Se puede usar Fiasp® en adolescentes y niños de 1 año o más (ver la sección datos clínicos de eficacia y seguridad)

Nuevas precauciones y advertencias

Hipoglucemia

La omisión de una comida o el ejercicio físico intenso no previsto pueden provocar hipoglucemia. Se puede producir hipoglucemia si la dosis de insulina es demasiado elevada con respecto al requerimiento de insulina (consultar secciones Reacciones adversas y Sobredosis).

Los pacientes, cuyo control de glucémico mejoro considerablemente, p. ej. mediante un tratamiento intensificado de insulina, pueden experimentar un cambio en sus síntomas habituales de advertencia de hipoglucemia, y se les debe informar al respecto. Los síntomas habituales de advertencia pueden desaparecer en pacientes con diabetes de larga duración.



El momento de hipoglucemia usualmente refleja el perfil tiempo-acción de la formulación de insulina administrada. Fiasp® tiene un perfil de acción claro (ver Datos farmacocinéticos), que ejerce un impacto en la regularidad de la hipoglucemia. Una consecuencia de la farmacodinamia de Fiasp® es que si la hipoglucemia ocurre, se puede producir poco después de la inyección o la infusión, en comparación con otras insulinas prandiales.

Debido a que Fiasp® debe administrarse al inicio o después de una comida (dentro de los 20 minutos después de haber iniciado la comida), es relevante tener en cuenta el inicio rápido de acción para los pacientes con retraso en el vaciamiento gástrico.

Las enfermedades renales y hepáticas, o aquellas que afectan las glándulas suprarrenales, pituitaria o tiroidea pueden requerir cambios en la dosis de insulina.

Población pediátrica

Se recomienda monitorear atentamente los niveles de glucosa en sangre si se administra este medicamento después del inicio de la última comida del día, a fin de evitar la hipoglucemia nocturna.

Hiper glucemia

Una dosis inadecuada o la suspensión del tratamiento, especialmente en los pacientes que requieren insulina, puede provocar hiper glucemia y cetoacidosis diabética, trastornos que son potencialmente mortales.

Infusión Subcutánea Continua de Insulina (ISCI)

El mal funcionamiento de la bomba o del equipo de infusión puede provocar un inicio rápido de hiper glucemia y cetosis. Es preciso identificar y corregir inmediatamente la causa de la hiper glucemia o la cetosis. Es posible que se requiera un tratamiento provisional con inyecciones subcutáneas.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Se debe indicar a los pacientes que realicen la rotación continua de la zona de la inyección para reducir el riesgo de presentar lipodistrofia y amiloidosis cutánea. Existe un posible riesgo de retraso en la absorción de la insulina y empeoramiento del control glucémico después de aplicar inyecciones de insulina en las zonas que tienen estas reacciones. Se ha informado que un cambio repentino en la zona de la inyección a un área no afectada provocó hipoglucemia. Se recomienda monitorear la glucosa en sangre después de cambiar la zona de la inyección de un área afectada a un área no afectada, y se puede considerar ajustar la dosis de los medicamentos antidiabéticos.

Hipokalemia

Todos los productos de insulina, incluido Fiasp®, pueden causar un desplazamiento del potasio desde el espacio extracelular al espacio intracelular, lo que posiblemente conduzca a hipokalemia. La hipokalemia no tratada puede causar parálisis respiratoria, arritmia ventricular y muerte. Si está indicado, monitorear los niveles de potasio en pacientes con riesgo de hipokalemia (p. ej., pacientes que usan medicamentos hipokalemiantes, pacientes que toman medicamentos sensibles a las concentraciones de potasio).

Combinación de tiazolidinedionas e insulina

Se han notificado casos de insuficiencia cardíaca congestiva cuando se han administrado tiazolidinedionas en combinación con insulina, especialmente en pacientes con factores de riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca congestiva. Esto se debe tomar en cuenta cuando se considere la combinación de tiazolidinedionas con insulina. Si se usa esta combinación, los pacientes deben ser evaluados en busca de signos y síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva, aumento de peso y edema. Las tiazolidinedionas se

Acta No. 24 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



deben suspender en caso de que se produzca cualquier deterioro de los síntomas cardíacos.

Inicio con insulina e intensificación del control glucémico

La intensificación o la mejoría rápida del control glucémico se ha asociado con un trastorno de la refracción ocular transitoria y reversible, el empeoramiento de la retinopatía diabética, la neuropatía periférica dolorosa aguda y el edema periférico. Sin embargo, el control glucémico a largo plazo reduce el riesgo de retinopatía y neuropatía diabética.

Anticuerpos contra la insulina

La administración de insulina puede causar la formación de anticuerpos de insulina. En raras ocasiones, la presencia de anticuerpos contra la insulina puede requerir el ajuste de la dosis de insulina para corregir una tendencia a hiper- o hipoglucemia.

Prevención de confusiones accidentales o errores en la medicación

Se debe recomendar a los pacientes verificar siempre la etiqueta de insulina antes de cada inyección para evitar confusiones accidentales entre Fiasp® y otras insulinas. Los pacientes deben verificar visualmente las unidades de la dosis antes de administrarse Fiasp®. Por lo tanto, el requisito para los pacientes que desean administrarse ellos mismos el medicamento es poder leer la escala de dosificación. Se debe recomendar a los pacientes invidentes o con visión reducida solicitar siempre ayuda a otra persona sin problemas de visión y capacitada en la administración de insulinas.

Efectos sobre la capacidad para conducir y usar maquinaria

La capacidad del paciente de concentrarse o de reaccionar se puede ver afectada como consecuencia de la hipoglucemia. Esto puede constituir un riesgo en situaciones en las que estas capacidades son importantes (p. ej. conducir un auto u operar maquinaria).

Debe advertirse a los pacientes ser precavidos para evitar una hipoglucemia mientras conducen. Esto es particularmente importante en aquellos con poco o ningún conocimiento sobre signos de advertencia de hipoglucemia o con frecuentes episodios de hipoglucemia. Es necesario considerar la conveniencia de conducir en estas circunstancias.

Información sobre fertilidad, embarazo y periodo de lactancia

Fertilidad

Los estudios de reproducción con animales no han mostrado ninguna diferencia entre la insulina asparta y la insulina humana en cuanto a fertilidad.

Embarazo

Se puede utilizar Fiasp® durante el embarazo.

Los datos correspondientes a dos estudios clínicos aleatorizados y controlados con insulina asparta (322 + 27 embarazos expuestos) no indican la aparición de reacciones adversas en el embarazo o en la salud del feto/recién nacido al momento de comparar la insulina asparta con la insulina humana soluble. Se recomiendan el control y el monitoreo intensificados de la glucemia en mujeres embarazadas con diabetes (diabetes tipos 1 y 2 o diabetes gestacional) a lo largo de todo el embarazo y al momento de contemplar un embarazo. Usualmente, los requerimientos de insulina disminuyen durante el primer trimestre y aumentan posteriormente durante el segundo y el tercer trimestre. Tras el parto, a menudo los requerimientos de insulina regresan rápidamente a los valores previos al embarazo.

Lactancia

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No existen restricciones en cuanto al tratamiento con Fiasp® durante el periodo de lactancia. El tratamiento de insulina en una mujer en periodo de lactancia no presenta ningún riesgo para el bebé. Sin embargo, puede ser necesario ajustar la dosis de Fiasp®.

Nuevas reacciones adversas:

Las reacciones adversas (RAM) presentadas en esta sección se consideran esperadas con este medicamento.

Resumen del perfil de seguridad

La hipoglucemia es la reacción adversa reportada con mayor frecuencia durante el tratamiento (ver la sección "Descripción de las reacciones adversas seleccionadas", más adelante).

Reacciones adversas en estudios clínicos

Las RAMs listadas a continuación se basan en 6 estudios terminados de confirmación terapéutica en adultos. En cinco de los estudios se comparó Fiasp® con NovoRapid® y en un estudio se comparó con insulina basal solamente. En los seis estudios, 2163 pacientes fueron tratados con Fiasp®; 1707 tenían diabetes mellitus tipo 1, de los cuales 261 recibieron ISCI, y 456 tenían diabetes mellitus tipo 2. Consulte Datos clínicos de eficacia y seguridad para obtener mayor información sobre los estudios. Las RAMs se clasificaron según la Clasificación de MedDRA por órganos y sistemas. Las categorías de frecuencia se definen según la siguiente convención: muy frecuente (≥1/10); frecuente (≥1/100 a <1/10); poco frecuente (≥1/1000 a <1/100); raros (≥1/10 000 a <1/1000); muy raros (<1/10 000); frecuencia desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 2 Reacciones adversas al medicamento en estudios clínicos

| Clasificación por sistemas y órganos de MedDRA | Muy frecuente | Frecuente | Poco frecuente |
|-----------------------------------------------------------------|---------------|-------------------------------------------------------|-------------------|
| Trastornos del sistema inmunológico | | | Hipersensibilidad |
| Trastornos del metabolismo y la nutrición | Hipoglucemia | | |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | | Manifestaciones alérgicas cutáneas | Lipodistrofia |
| Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración | | Reacciones en el sitio de inyección o por la infusión | |

Reacciones adversas de fuentes posteriores a la comercialización

Las reacciones adversas (RAMs) enumeradas a continuación se basan en datos de fuentes posteriores a la comercialización y se clasifican de acuerdo con la Clase de órganos y sistemas del MedDRA



Tabla 3. Reacciones adversas de fuentes posteriores a la comercialización

| Clase de órganos y sistemas del MedDRA | Muy frecuentes | Frecuentes | Poco frecuentes | Desconocidos |
|-----------------------------------------------|----------------|------------|-----------------|---------------------|
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | | | | Amiloidosis cutánea |

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Reacciones alérgicas

Las manifestaciones alérgicas cutáneas reportadas con Fiasp® (1.8 % frente a 1.5 % para el comparador) incluyen eccema, erupción, erupción con prurito, urticaria y dermatitis.

Las reacciones de hipersensibilidad generalizada con Fiasp® (que se manifestaron con erupciones cutáneas generalizadas y edema facial) fueron poco frecuentes (0.2% frente a 0.3% para el comparador). En función de los datos de post comercialización, pueden presentarse formas graves de reacciones alérgicas sistémicas. Las reacciones alérgicas inmediatas a la insulina misma o a sus excipientes pueden poner en peligro la vida del paciente.

Hipoglucemia

La hipoglucemia se puede producir si la dosis de insulina es demasiado alta con respecto al requerimiento de insulina. La hipoglucemia severa puede provocar pérdida del conocimiento o convulsiones que pueden resultar en deterioro temporal o permanente de la función cerebral o incluso en la muerte. Los síntomas de hipoglucemia a menudo aparecen de manera repentina. Entre estos figuran: sudor frío, piel fría y pálida, fatiga, nerviosismo o temblores, ansiedad, fatiga inusual o debilidad, confusión, dificultad para concentrarse, somnolencia, hambre excesiva, cambios en la visión, cefalea, náuseas y palpitaciones.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Se informó lipodistrofia (incluida la lipohipertrofia y la lipoatrofia) y amiloidosis cutánea en la zona de la inyección y retrasar la absorción local de la insulina. Se informó lipodistrofia en el sitio de inyección o de infusión en los pacientes tratados con Fiasp® (0,5 % frente a 0,2 % en el comparador). La rotación continua del sitio de inyección en un área puede reducir o prevenir reacciones.

Reacciones en el sitio de inyección o de infusión

Las reacciones en el sitio de inyección (incluidas las erupciones, el enrojecimiento, la inflamación, dolor y hematomas) se presentaron en los pacientes tratados con Fiasp® (1.3 % frente a 1,0 % en el comparador). Las reacciones en la zona de la infusión (incluidas erupción, enrojecimiento, inflamación, dolor y hematomas; y prurito) se informaron en pacientes tratados con Fiasp® (10,0% frente a 8,3% en el comparador). Tales reacciones son habitualmente leves y transitorias, y desaparecen normalmente a lo largo de un tratamiento continuo.

Población pediátrica

Se administró Fiasp® a niños y adolescentes entre los 6 y los 18 años de edad para investigar las propiedades farmacocinéticas (ver Datos farmacocinéticos). La seguridad y la eficacia se han investigado en un estudio de confirmación terapéutica en niños con diabetes mellitus tipo 1 de 2 a menos de 18 años. En el estudio, 519 pacientes fueron

Acta No. 24 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



tratados con Fiasp®. En general, la frecuencia, el tipo y la gravedad de las reacciones adversas en la población pediátrica no indican diferencias con la experiencia en la población adulta. La lipodistrofia (incluida la lipohipertrofia, la lipoatrofia) en la zona de la inyección se informó con más frecuencia en pacientes pediátricos en comparación con adultos. En la lipodistrofia poblacional pediátrica, se informó una frecuencia de 2,1 % para Fiasp® frente a 1,6 % para NovoRapid®.

Otras poblaciones especiales

Con base en los resultados de los estudios clínicos, la frecuencia, el tipo y la gravedad de las RAM observadas en los pacientes de edad avanzada y en los pacientes con insuficiencia renal o hepática no muestran ninguna diferencia con respecto a la experiencia más amplia con la población general. Se administró Fiasp® en pacientes de edad avanzada para investigar las propiedades farmacocinéticas.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- **Modificación de indicaciones**
- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de precauciones y advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Inserto versión 8 allegado mediante radicado No. 20201169789**
- **Información para prescribir versión 8 allegado mediante radicado No. 20201169789**

Nuevas indicaciones:

Tratamiento de diabetes mellitus en adultos, adolescentes y niños a partir de 1 año de edad.

Nueva dosificación:

Dosificación:

Fiasp® es una insulina prandial, para administración por vía subcutánea al inicio de una comida o después de la misma (dentro de los 20 minutos después de haber empezado la comida).

Además, Fiasp® puede ser usada en Infusión Subcutánea Continua de Insulina (ISCI) en bombas o administrada por vía intravenosa por profesionales de la salud.

La potencia de los análogos de insulina, incluido Fiasp®, se expresa en unidades. Una (1) unidad de Fiasp® corresponde a 1 unidad internacional de insulina humana o a 1 unidad de otros análogos de insulina de acción rápida.

La dosis de Fiasp® es individual y se determina según las necesidades del paciente.

Terapia inyectable: Fiasp® debe administrarse al menos una vez al día en combinación con insulina de acción intermedia o prolongada. En el esquema de tratamiento basalbolo, aproximadamente el 50 % de este requerimiento puede ser cubierto con Fiasp® y el restante con la insulina de acción intermedia o prolongada.

ISCI: Fiasp® se puede utilizar en bombas como infusión subcutánea continua de insulina (ISCI). En tal caso, Fiasp® cubrirá la necesidad de insulina en bolo (aproximadamente el 50 %) y la de insulina basal. Se recomienda el monitoreo de la glucosa en sangre y el ajuste de la dosis de insulina para alcanzar un control glucémico óptimo.

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El requerimiento diario total individual de insulina en adultos, adolescentes y niños puede variar; y es usualmente entre las 0.5 y 1.0 unidades/kg/día.

El ajuste de las dosis puede ser necesario cuando los pacientes realizan mayor actividad física, cambian su dieta habitual o padecen de enfermedades concomitantes. En estas condiciones, los niveles de glucosa en sangre se deben monitorizar adecuadamente.

Inicio:

Pacientes con diabetes mellitus tipo 1:

La dosis inicial recomendada de Fiasp® para los pacientes con diabetes mellitus tipo 1, sin tratamiento previo con insulina, es aproximadamente del 50 % de la dosis total diaria de insulina y debe dividirse entre cada comida diaria. El resto de la dosis total diaria de insulina debe administrarse con una insulina de acción intermedia o de acción prolongada. Por regla general, se pueden utilizar de 0.2 a 0.4 unidades de insulina por kilogramo de peso corporal para calcular la dosis inicial total diaria de insulina en los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 sin tratamiento previo con insulina.

Pacientes con diabetes mellitus tipo 2:

Podría ser necesario considerar el ajuste diario de la dosis con Fiasp® con base al valor de la automonitorización de la glucosa plasmática (AMGP) del día anterior, medida durante las comidas y a la hora de dormir, de acuerdo con la tabla 1.

- La dosis de Fiasp® antes del desayuno se debe ajustar conforme a la AMGP antes del almuerzo del día anterior
- La dosis de Fiasp® antes del almuerzo se debe ajustar conforme a la AMGP antes de la cena del día anterior
- La dosis de Fiasp® antes de la cena se debe ajustar conforme a la AMGP antes de la hora de dormir del día anterior

| Tabla 1 Ajuste de la dosis | | |
|--------------------------------------------------------------|--------|--------------------|
| Glucosa plasmática a la hora de comer o a la hora de dormir. | | Ajuste de la dosis |
| mmol/l | mg/dl | Unidad |
| <4.0 | <71 | -1 |
| 4.0-6.0 | 71-108 | Sin ajuste |
| >6.0 | >108 | +1 |

Cambio desde otras insulinas:

Se recomienda un estricto control de la glucosa durante el cambio desde otra insulina prandial y en las primeras semanas después del cambio.

La conversión desde otra insulina prandial se puede realizar unidad a unidad. Debido a que el inicio de acción es más rápido, Fiasp® debe administrarse al inicio de una comida o después de la misma (dentro de los 20 minutos después de haber empezado la comida). El cambio de un paciente a un nuevo tipo, marca o fabricante de insulina se debe llevar a cabo bajo supervisión médica y puede requerir un cambio de la dosis.

Es posible que sea necesario ajustar las dosis y el horario de administración de insulinas de acción intermedia o de acción prolongada, administradas de forma simultánea, o de cualquier otro tratamiento antidiabético concomitante.



Pacientes de edad avanzada (>65 años):

La seguridad y la eficacia de Fiasp® se han establecido en los pacientes de edad avanzada. Se recomienda el control estricto de glucosa, y la dosis de insulina se debe ajustar de manera individual (Ver Datos Farmacodinámicos, Datos Farmacocinéticos y Datos clínicos de eficacia y de seguridad).

Insuficiencia renal y hepática:

La insuficiencia renal o hepática pueden reducir los requerimientos de insulina de los pacientes. En pacientes con insuficiencia renal o hepática, es necesario intensificar el monitoreo de la glucosa, y la dosis se debe ajustar de manera individual.

Población pediátrica:

Se puede usar Fiasp® en adolescentes y niños de 1 año o más (ver la sección datos clínicos de eficacia y seguridad)

Nuevas precauciones y advertencias:

Hipoglucemia:

La omisión de una comida o el ejercicio físico intenso no previsto pueden provocar hipoglucemia. Se puede producir hipoglucemia si la dosis de insulina es demasiado elevada con respecto al requerimiento de insulina (consultar secciones Reacciones adversas y Sobredosis).

Los pacientes, cuyo control de glucémico mejoro considerablemente, p. ej. mediante un tratamiento intensificado de insulina, pueden experimentar un cambio en sus síntomas habituales de advertencia de hipoglucemia, y se les debe informar al respecto. Los síntomas habituales de advertencia pueden desaparecer en pacientes con diabetes de larga duración.

El momento de hipoglucemia usualmente refleja el perfil tiempo-acción de la formulación de insulina administrada. Fiasp® tiene un perfil de acción claro (ver Datos farmacocinéticos), que ejerce un impacto en la regularidad de la hipoglucemia. Una consecuencia de la farmacodinamia de Fiasp® es que, si la hipoglucemia ocurre, se puede producir poco después de la inyección o la infusión, en comparación con otras insulinas prandiales.

Debido a que Fiasp® debe administrarse al inicio o después de una comida (dentro de los 20 minutos después de haber iniciado la comida), es relevante tener en cuenta el inicio rápido de acción para los pacientes con retraso en el vaciamiento gástrico.

Las enfermedades renales y hepáticas, o aquellas que afectan las glándulas suprarrenales, pituitaria o tiroidea pueden requerir cambios en la dosis de insulina.

Población pediátrica:

Se recomienda monitorear atentamente los niveles de glucosa en sangre si se administra este medicamento después del inicio de la última comida del día, a fin de evitar la hipoglucemia nocturna.

Hiperoglucemia:

Una dosis inadecuada o la suspensión del tratamiento, especialmente en los pacientes que requieren insulina, puede provocar hiperoglucemia y cetoacidosis diabética, trastornos que son potencialmente mortales.



Infusión Subcutánea Continua de Insulina (ISCI):

El mal funcionamiento de la bomba o del equipo de infusión puede provocar un inicio rápido de hiperglucemia y cetosis. Es preciso identificar y corregir inmediatamente la causa de la hiperglucemia o la cetosis. Es posible que se requiera un tratamiento provisional con inyecciones subcutáneas.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Se debe indicar a los pacientes que realicen la rotación continua de la zona de la inyección para reducir el riesgo de presentar lipodistrofia y amiloidosis cutánea. Existe un posible riesgo de retraso en la absorción de la insulina y empeoramiento del control glucémico después de aplicar inyecciones de insulina en las zonas que tienen estas reacciones. Se ha informado que un cambio repentino en la zona de la inyección a un área no afectada provocó hipoglucemia. Se recomienda monitorear la glucosa en sangre después de cambiar la zona de la inyección de un área afectada a un área no afectada, y se puede considerar ajustar la dosis de los medicamentos antidiabéticos.

Hipokalemia:

Todos los productos de insulina, incluido Fiasp®, pueden causar un desplazamiento del potasio desde el espacio extracelular al espacio intracelular, lo que posiblemente conduzca a hipokalemia. La hipokalemia no tratada puede causar parálisis respiratoria, arritmia ventricular y muerte. Si está indicado, monitorear los niveles de potasio en pacientes con riesgo de hipokalemia (p. ej., pacientes que usan medicamentos hipokalemiantes, pacientes que toman medicamentos sensibles a las concentraciones de potasio).

Combinación de tiazolidinedionas e insulina:

Se han notificado casos de insuficiencia cardíaca congestiva cuando se han administrado tiazolidinedionas en combinación con insulina, especialmente en pacientes con factores de riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca congestiva. Esto se debe tomar en cuenta cuando se considere la combinación de tiazolidinedionas con insulina. Si se usa esta combinación, los pacientes deben ser evaluados en busca de signos y síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva, aumento de peso y edema. Las tiazolidinedionas se deben suspender en caso de que se produzca cualquier deterioro de los síntomas cardíacos.

Inicio con insulina e intensificación del control glucémico:

La intensificación o la mejoría rápida del control glucémico se ha asociado con un trastorno de la refracción ocular transitoria y reversible, el empeoramiento de la retinopatía diabética, la neuropatía periférica dolorosa aguda y el edema periférico. Sin embargo, el control glucémico a largo plazo reduce el riesgo de retinopatía y neuropatía diabética.

Anticuerpos contra la insulina:

La administración de insulina puede causar la formación de anticuerpos de insulina. En raras ocasiones, la presencia de anticuerpos contra la insulina puede requerir el ajuste de la dosis de insulina para corregir una tendencia a hiper- o hipoglucemia.

Prevención de confusiones accidentales o errores en la medicación:

Se debe recomendar a los pacientes verificar siempre la etiqueta de insulina antes de cada inyección para evitar confusiones accidentales entre Fiasp® y otras insulinas. Los pacientes deben verificar visualmente las unidades de la dosis antes de administrarse Fiasp®. Por lo tanto, el requisito para los pacientes que desean



administrarse ellos mismos el medicamento es poder leer la escala de dosificación. Se debe recomendar a los pacientes invidentes o con visión reducida solicitar siempre ayuda a otra persona sin problemas de visión y capacitada en la administración de insulinas.

Efectos sobre la capacidad para conducir y usar maquinaria:

La capacidad del paciente de concentrarse o de reaccionar se puede ver afectada como consecuencia de la hipoglucemia. Esto puede constituir un riesgo en situaciones en las que estas capacidades son importantes (p. ej. conducir un auto u operar maquinaria).

Debe advertirse a los pacientes ser precavidos para evitar una hipoglucemia mientras conducen. Esto es particularmente importante en aquellos con poco o ningún conocimiento sobre signos de advertencia de hipoglucemia o con frecuentes episodios de hipoglucemia. Es necesario considerar la conveniencia de conducir en estas circunstancias.

Información sobre fertilidad, embarazo y periodo de lactancia:

Fertilidad:

Los estudios de reproducción con animales no han mostrado ninguna diferencia entre la insulina asparta y la insulina humana en cuanto a fertilidad.

Embarazo:

Se puede utilizar Fiasp® durante el embarazo.

Los datos correspondientes a dos estudios clínicos aleatorizados y controlados con insulina asparta (322 + 27 embarazos expuestos) no indican la aparición de reacciones adversas en el embarazo o en la salud del feto/recién nacido al momento de comparar la insulina asparta con la insulina humana soluble. Se recomiendan el control y el monitoreo intensificados de la glucemia en mujeres embarazadas con diabetes (diabetes tipos 1 y 2 o diabetes gestacional) a lo largo de todo el embarazo y al momento de contemplar un embarazo. Usualmente, los requerimientos de insulina disminuyen durante el primer trimestre y aumentan posteriormente durante el segundo y el tercer trimestre. Tras el parto, a menudo los requerimientos de insulina regresan rápidamente a los valores previos al embarazo.

Lactancia:

No existen restricciones en cuanto al tratamiento con Fiasp® durante el periodo de lactancia. El tratamiento de insulina en una mujer en periodo de lactancia no presenta ningún riesgo para el bebé. Sin embargo, puede ser necesario ajustar la dosis de Fiasp®.

Nuevas reacciones adversas:

Las reacciones adversas (RAM) presentadas en esta sección se consideran esperadas con este medicamento.

Resumen del perfil de seguridad:

La hipoglucemia es la reacción adversa reportada con mayor frecuencia durante el tratamiento (ver la sección "Descripción de las reacciones adversas seleccionadas", más adelante).

Reacciones adversas en estudios clínicos:

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las RAMs listadas a continuación se basan 6 estudios terminados de confirmación terapéutica en adultos. En cinco de los estudios se comparó Fiasp® con NovoRapid® y en un estudio se comparó con insulina basal solamente. En los seis estudios, 2163 pacientes fueron tratados con Fiasp®; 1707 tenían diabetes mellitus tipo 1, de los cuales 261 recibieron ISCI, y 456 tenían diabetes mellitus tipo 2. Consulte Datos clínicos de eficacia y seguridad para obtener mayor información sobre los estudios. Las RAMs se clasificaron según la Clasificación de MedDRA por órganos y sistemas. Las categorías de frecuencia se definen según la siguiente convención: muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raros ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$); muy raros ($< 1/10\ 000$); frecuencia desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 2 Reacciones adversas al medicamento en estudios clínicos

| Clasificación por sistemas y órganos de MedDRA | Muy frecuente | Frecuente | Poco frecuente |
|-----------------------------------------------------------------|---------------|-------------------------------------------------------|-------------------|
| Trastornos del sistema inmunológico | | | Hipersensibilidad |
| Trastornos del metabolismo y la nutrición | Hipoglucemia | | |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | | Manifestaciones alérgicas cutáneas | Lipodistrofia |
| Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración | | Reacciones en el sitio de inyección o por la infusión | |

Reacciones adversas de fuentes posteriores a la comercialización:

Las reacciones adversas (RAMs) enumeradas a continuación se basan en datos de fuentes posteriores a la comercialización y se clasifican de acuerdo con la Clase de órganos y sistemas del MedDRA

Tabla 3. Reacciones adversas de fuentes posteriores a la comercialización

| Clase de órganos y sistemas del MedDRA | Muy frecuentes | Frecuentes | Poco frecuentes | Desconocidos |
|-----------------------------------------------|----------------|------------|-----------------|---------------------|
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | | | | Amiloidosis cutánea |

Descripción de reacciones adversas seleccionadas:

Reacciones alérgicas:

Las manifestaciones alérgicas cutáneas reportadas con Fiasp® (1.8 % frente a 1.5 % para el comparador) incluyen eccema, erupción, erupción con prurito, urticaria y dermatitis.

Las reacciones de hipersensibilidad generalizada con Fiasp® (que se manifestaron con erupciones cutáneas generalizadas y edema facial) fueron poco frecuentes (0.2% frente a 0.3% para el comparador). En función de los datos de post comercialización, pueden presentarse formas graves de reacciones alérgicas sistémicas. Las



reacciones alérgicas inmediatas a la insulina misma o a sus excipientes pueden poner en peligro la vida del paciente.

Hipoglucemia:

La hipoglucemia se puede producir si la dosis de insulina es demasiado alta con respecto al requerimiento de insulina. La hipoglucemia severa puede provocar pérdida del conocimiento o convulsiones que pueden resultar en deterioro temporal o permanente de la función cerebral o incluso en la muerte. Los síntomas de hipoglucemia a menudo aparecen de manera repentina. Entre estos figuran: sudor frío, piel fría y pálida, fatiga, nerviosismo o temblores, ansiedad, fatiga inusual o debilidad, confusión, dificultad para concentrarse, somnolencia, hambre excesiva, cambios en la visión, cefalea, náuseas y palpitaciones.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Se informó lipodistrofia (incluida la lipohipertrofia y la lipoatrofia) y amiloidosis cutánea en la zona de la inyección y retrasar la absorción local de la insulina. Se informó lipodistrofia en el sitio de inyección o de infusión en los pacientes tratados con Fiasp® (0,5 % frente a 0,2 % en el comparador). La rotación continua del sitio de inyección en un área puede reducir o prevenir reacciones.

Reacciones en el sitio de inyección o de infusión:

Las reacciones en el sitio de inyección (incluidas las erupciones, el enrojecimiento, la inflamación, dolor y hematomas) se presentaron en los pacientes tratados con Fiasp® (1,3 % frente a 1,0 % en el comparador). Las reacciones en la zona de la infusión (incluidas erupción, enrojecimiento, inflamación, dolor y hematomas; y prurito) se informaron en pacientes tratados con Fiasp® (10,0% frente a 8,3% en el comparador). Tales reacciones son habitualmente leves y transitorias, y desaparecen normalmente a lo largo de un tratamiento continuo.

Población pediátrica:

Se administró Fiasp® a niños y adolescentes entre los 6 y los 18 años de edad para investigar las propiedades farmacocinéticas (ver Datos farmacocinéticos). La seguridad y la eficacia se han investigado en un estudio de confirmación terapéutica en niños con diabetes mellitus tipo 1 de 2 a menos de 18 años. En el estudio, 519 pacientes fueron tratados con Fiasp®. En general, la frecuencia, el tipo y la gravedad de las reacciones adversas en la población pediátrica no indican diferencias con la experiencia en la población adulta. La lipodistrofia (incluida la lipohipertrofia, la lipoatrofia) en la zona de la inyección se informó con más frecuencia en pacientes pediátricos en comparación con adultos. En la lipodistrofia poblacional pediátrica, se informó una frecuencia de 2,1 % para Fiasp® frente a 1,6 % para NovoRapid®.

Otras poblaciones especiales:

Con base en los resultados de los estudios clínicos, la frecuencia, el tipo y la gravedad de las RAM observadas en los pacientes de edad avanzada y en los pacientes con insuficiencia renal o hepática no muestran ninguna diferencia con respecto a la experiencia más amplia con la población general. Se administró Fiasp® en pacientes de edad avanzada para investigar las propiedades farmacocinéticas.

3.4.2.9 DUPIXENT® 200mg

Expediente : 20156864
Radicado : 20191153135 / 20201170942
Fecha : 22/09/2020
Interesado : Sanofi-Aventis de Colombia S.A.

Acta No. 24 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Composición:

Cada 1.14mL contiene 200mg de Dupilumab equivalente a 175mg de Dupilumab por mL

Forma farmacéutica:

Solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Dupixent® está indicado como tratamiento complementario de mantenimiento en pacientes con asma severa (≥ 300 eosinófilos/ μL) no controlada, a pesar de adecuada adherencia y técnica de uso del inhalador, grave a partir de los 18 años a pesar de la administración de dosis plenas de corticosteroides inhalados y agonistas β de acción prolongada.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Dupixent® está contraindicado en pacientes que tienen hipersensibilidad a dupilumab conocida o a alguno de sus excipientes.

Precauciones y advertencias:

Reacciones de hipersensibilidad

Si ocurre una reacción de hipersensibilidad sistémica, se debe suspender inmediatamente la administración de Dupixent® y se debe iniciar la terapia adecuada. Se ha informado un caso de reacción similar a la enfermedad del suero y un caso de reacción de enfermedad del suero, ambas consideradas graves, en estudios clínicos luego de la administración de Dupixent®.

Se informó un caso de anafilaxia en el programa de desarrollo de asma después de la administración de Dupixent®.

Conjuntivitis

En los pacientes con asma, la frecuencia de conjuntivitis fue baja y similar entre Dupixent® y el placebo. Los pacientes deben informar una nueva aparición o empeoramiento de los síntomas oculares a su proveedor de atención médica.

Condiciones eosinofílicas

Los pacientes que reciben tratamiento para asma pueden presentar eosinofilia sistémica grave que a veces presenta características clínicas de neumonía eosinofílica o vasculitis consistente con granulomatosis eosinofílica con poliangeítis, condiciones que a menudo se tratan con terapia sistémica con corticosteroides. Estos eventos generalmente, pero no siempre, pueden estar asociados con la reducción de la terapia con corticosteroides orales. Los médicos deben estar atentos al rash vasculítico, empeoramiento de los síntomas pulmonares, complicaciones cardíacas y / o presentación de neuropatía en sus pacientes con eosinofilia. Se han notificado dos casos de neumonía eosinofílica y dos casos de vasculitis compatibles con granulomatosis eosinofílica con poliangeítis con Dupixent® en pacientes adultos que participaron en el programa de desarrollo de asma. No se ha establecido una asociación causal entre Dupixent® y estas condiciones.

Síntomas agudos de asma o enfermedad deteriorante

Dupixent® no debe usarse para tratar los síntomas agudos de asma o las exacerbaciones agudas. No use Dupixent® para tratar el broncoespasmo agudo o el estado asmático.

Reducción de la dosis de corticosteroides:

Acta No. 24 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Infeción por helmintos

Se excluyó la participación de pacientes con infecciones por helmintos conocidas en estudios clínicos. Se desconoce si Dupixent® influirá en la respuesta inmunitaria contra las infecciones por helmintos. Proporcione tratamiento a los pacientes con infecciones por helmintos preexistentes antes de iniciar la administración de Dupixent®.

Si los pacientes se infectan mientras reciben tratamiento con Dupixent® y no responden al tratamiento antihelmíntico, suspenda el tratamiento con Dupixent® hasta que se resuelva la infección.

Afecciones atópicas concomitantes

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia en afecciones alérgicas o atópicas, salvo la dermatitis atópica. Se debe aconsejar a los pacientes con afecciones atópicas comórbidas (como asma) que no ajusten su tratamiento sin consultar con sus médicos. Cuando se suspenda Dupixent®, considere los efectos potenciales en otras condiciones atópicas.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020008685 emitido mediante Acta No. 01 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.4.2.1, con el fin continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación/ grupo etario
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto versión Dupixent® 200mg CCDS V9.0 LRC 2.05.2019 Revisión: Septiembre de 2020 allegado mediante radicado No. 20201170942
- Información para prescribir versión Dupixent® 200mg CCDS V9.0 LRC 2.05.2019 Revisión: Septiembre de 2020 allegado mediante radicado No. 20201170942

Nuevas indicaciones:

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

Dermatitis Atópica

Dupixent® está indicado para el tratamiento de pacientes de 12 años o mayores con dermatitis atópica de moderada a severa, cuya enfermedad no se controla adecuadamente con tratamientos tópicos (corticoides, inmunomoduladores) o sistémicos (corticoides, antihistamínicos) prescritos, o cuando se presente intolerancia o estén contraindicados.

Dupixent® puede ser utilizado solo o en combinación con la terapia tópica.

Asma:

Dupixent® está indicado en adultos y adolescentes a partir de 12 años como tratamiento de mantenimiento adicional para el asma grave con inflamación de tipo 2 caracterizada por eosinófilos elevados en sangre y/o FeNO elevado, que no están adecuadamente controlados con corticosteroides inhalados (CEI) en dosis altas en combinación con otro

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



medicamento para el tratamiento de mantenimiento.

Nueva dosificación / grupo etario

General

Vía de administración

Dupixent® se administra mediante inyección subcutánea

Dermatitis atópica

Adultos

La dosis recomendada de Dupixent® para pacientes adultos es una dosis inicial de 600 mg (dos inyecciones de 300 mg), seguida por 300 mg administrados cada dos semanas.

Según la respuesta terapéutica individual, la dosis puede aumentar a 300 mg por semana.

Adolescentes

La dosis recomendada de Dupixent® en pacientes adolescentes de 12 a 17 años de edad se especifica en la tabla 1:

Tabla 1: Dosis de Dupixent® para administración subcutánea en pacientes adolescentes de 12 a 17 años de edad con dermatitis atópica

| Peso corporal del paciente | Dosis inicial | Dosis subsiguientes (cada 2 semanas) |
|-----------------------------------|----------------------------------|---------------------------------------------|
| Menos de 60 Kg | 400 mg (2 inyecciones de 200 mg) | 200 mg |
| 60 kg o más | 600 mg (2 inyecciones de 300 mg) | 300 mg |

Dupixent® puede ser utilizado con o sin tratamiento tópico

Asma

La dosis recomendada de Dupixent® para adultos y adolescentes (de 12 años de edad y mayores) es:

- Una dosis inicial de 400 mg (dos inyecciones de 200 mg) seguidos de 200 mg administrado cada dos semanas. La dosis se puede incrementar hasta 300 mg cada dos semanas basándose en la evaluación del médico.

Dosis omitida:

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

Poblaciones Especiales

Pacientes pediátricos

Dermatitis atópica



No se han establecido la seguridad ni la eficacia en pacientes pediátricos menores de 12 años con dermatitis atópica.

Asma

Todavía no se ha establecido la seguridad y la eficacia en pacientes pediátricos menores de 12 años con asma.

Pacientes adultos mayores

No se recomienda ajustar la dosis para pacientes adultos mayores.

Insuficiencia hepática

No hay datos disponibles sobre pacientes con insuficiencia hepática.

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis para pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada. No hay datos disponibles sobre pacientes con insuficiencia renal grave.

Peso

No se recomienda ajustar la dosis según el peso corporal en pacientes de 12 años y mayores con asma ni en adultos con dermatitis atópica.

En pacientes entre los 12 y 17 años con dermatitis atópica, la dosis recomendada es de 200 mg cada dos semanas (si el peso es menor a 60 kg) o de 300 mg (si el peso es mayor o igual a 60 kg).

Nuevas contraindicaciones:

Dupixent® está contraindicado en pacientes que tienen hipersensibilidad a dupilumab conocida o a alguno de sus excipientes.

Nuevas precauciones y advertencias:

Reacciones de hipersensibilidad

Si ocurre una reacción de hipersensibilidad sistémica, se debe suspender inmediatamente la administración de Dupixent® y se debe iniciar la terapia adecuada. Se ha informado un caso de reacción similar a la enfermedad del suero y un caso de reacción de enfermedad del suero, ambas consideradas graves, en el programa de desarrollo de dermatitis atópica, luego de la administración de Dupixent®.

Se informó un caso de anafilaxia en el programa de desarrollo de asma después de la administración de Dupixent®.

Conjuntivitis

La conjuntivitis se produjo con más frecuencia en pacientes con dermatitis atópica que recibieron Dupixent®. La mayoría de los pacientes con conjuntivitis se recuperaron o se estaban recuperando durante el período de tratamiento. En los pacientes con asma, la frecuencia de conjuntivitis fue baja y similar entre Dupixent® y el placebo. Los pacientes deben informar una nueva aparición o empeoramiento de los síntomas oculares a su proveedor de atención médica.

Condiciones Eosinofílicas

Los pacientes que reciben tratamiento para asma pueden presentar eosinofilia sistémica grave que a veces presenta características clínicas de neumonía eosinofílica o vasculitis

Acta No. 24 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



consistente con granulomatosis eosinofílica con poliangéitís, condiciones que a menudo se tratan con terapia sistémica con corticosteroides. Estos eventos generalmente, pero no siempre, pueden estar asociados con la reducción de la terapia con corticosteroides orales. Los médicos deben estar atentos al rash vasculítico, empeoramiento de los síntomas pulmonares, complicaciones cardíacas y / o presentación de neuropatía en sus pacientes con eosinofilia. Se han notificado dos casos de neumonía eosinofílica y dos casos de vasculitis compatibles con granulomatosis eosinofílica con poliangéitís con Dupixent® en pacientes adultos que participaron en el programa de desarrollo de asma. No se ha establecido una asociación causal entre Dupixent® y estas condiciones.

Síntomas agudos de asma o enfermedad deteriorante

Dupixent® no debe usarse para tratar los síntomas agudos de asma o las exacerbaciones agudas. No use Dupixent® para tratar el broncoespasmo agudo o el estado asmático.

Reducción de la dosis de corticosteroides:

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

Infección por helmintos

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

Afecciones atópicas concomitantes

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

Nuevas reacciones adversas:

Dermatitis Atópica

Adultos

En la muestra agrupada de exposición general, se trataron con Dupixent® 2526 pacientes con dermatitis atópica en total en estudios clínicos controlados y sin controlar. De estos, 739 pacientes fueron expuestos durante 1 año por lo menos.

Se evaluó la seguridad de la monoterapia con Dupixent® durante la semana 16 según datos de tres estudios multicéntricos, aleatorizados, a doble ciego, controlados con placebo (SOLO 1, SOLO 2 y un estudio de fase 2 para determinar el rango de la dosis), que incluían 1564 pacientes adultos con dermatitis atópica (AD) de moderada a grave. La población del estudio tenía una media de edad de 38,2 años, el 41,1 % era de sexo femenino, el 67,9 % era de raza blanca, el 21,9 % era de raza asiática, el 7,1 % era de raza negra, y se informaron afecciones atópicas comórbidas, como asma (39,6 %), rinitis alérgica (49,0 %), alergia a alimentos (37,3 %) y conjuntivitis alérgica (23,1 %).

Se evaluó la seguridad de Dupixent® con corticosteroides tópicos (topical corticosteroids, TCS) concomitantes según datos de un estudio multicéntrico, aleatorizado, a doble ciego, controlado con placebo (CHRONOS). Se trató a un total de 740 pacientes durante un

Acta No. 24 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



máximo de 52 semanas. La población del estudio tenía una media de edad de 37,1 años, el 39,7 % era de sexo femenino, el 66,2 % era de raza blanca, el 27,2 % era de raza asiática, el 4,6 % era de raza negra, y se informaron afecciones atópicas comórbidas como asma (39,3 %), rinitis alérgica (42,8 %), alergia a alimentos (33,4 %) y conjuntivitis alérgica (23,2 %).

En los estudios con monoterapia, la proporción de pacientes que suspendieron el tratamiento debido a eventos adversos fue del 1,9 % del grupo de 300 mg de Dupixent® Q2W (cada 2 semanas), del 1,5 % del grupo de 300 mg de Dupixent® QW (una vez por semana) y 1,9 % del grupo de placebo. Un paciente que recibía Dupixent® suspendió el tratamiento debido a una reacción adversa: conjuntivitis alérgica.

En el estudio con TCS concomitante, la proporción de pacientes que suspendieron el tratamiento debido a eventos adversos fue del 1,8 % del grupo de 300 mg de Dupixent® Q2W + TCS, del 2,9 % del grupo de 300 mg de Dupixent® QW + TCS y del 7,6 % del grupo de placebo + TCS. Tres pacientes que recibían Dupixent® suspendieron el tratamiento debido a una reacción adversa: una reacción en el lugar de la inyección (2 pacientes) y prurito ocular (1 paciente).

La Tabla 2 resume las reacciones adversas que ocurrieron en ≥ 1 % de los pacientes tratados con Dupixent® durante las primeras 16 semanas del tratamiento en estudios controlados con placebo.

Tabla 2: Reacciones adversas con Dupixent® que ocurrieron en ≥ 1 % de los pacientes con dermatitis atópica tratados hasta la semana 16 en estudios controlados con placebo



| Reacción adversa | Dupixent® Monoterapia ^a | | | Dupixent® + TCS ^b | | |
|------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------------------|-----------------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| | Placebo N = 517 n (%) | Dupixent® 300 mg Q2W N = 529 n (%) | Dupixent® 300 mg QW N = 518 n (%) | Placebo + TCS N = 315 n (%) | Dupixent® 300 mg Q2W + TCS N = 110 n (%) | Dupixent® 300 mg QW + TCS N = 315 n (%) |
| Reacciones en la zona de inyección | 28 (5,4 %) | 51 (9,6 %) | 72 (13,9 %) | 18 (5,7 %) | 11 (10,0 %) | 50 (15,9 %) |
| Conjuntivitis alérgica | 5 (1,0 %) | 16 (3,0 %) | 12 (2,3 %) | 10 (3,2 %) | 7 (6,4 %) | 22 (7,0 %) |
| Blefaritis | 1 (0,2 %) | 2 (0,4 %) | 6 (1,2 %) | 2 (0,6 %) | 5 (4,5 %) | 8 (2,5 %) |
| Conjuntivitis | 3 (0,6 %) | 21 (4,0 %) | 20 (3,9 %) | 1 (0,3 %) | 0 | 1 (0,3 %) |
| Herpes bucal | 8 (1,5 %) | 20 (3,8 %) | 13 (2,5 %) | 5 (1,6 %) | 3 (2,7 %) | 8 (2,5 %) |
| Prurito ocular | 1 (0,2 %) | 3 (0,6 %) | 2 (0,4 %) | 2 (0,6 %) | 2 (1,8 %) | 9 (2,9 %) |
| Conjuntivitis bacteriana | 2 (0,4 %) | 7 (1,3 %) | 8 (1,5 %) | 2 (0,6 %) | 1 (0,9 %) | 6 (1,9 %) |
| Ojo seco | 0 | 1 (0,2 %) | 6 (1,2 %) | 1 (0,3 %) | 2 (1,8 %) | 3 (1,0 %) |
| Herpes simple ^c | 4 (0,8 %) | 9 (1,7 %) | 4 (0,8 %) | 1 (0,3 %) | 1 (0,9 %) | 4 (1,3 %) |
| Eosinofilia | 2 (0,4 %) | 9 (1,7 %) | 1 (0,2 %) | 0 | 1 (0,9 %) | 1 (0,3 %) |

^a Datos de seguridad de un estudio de fase 2 para determinar el rango de la dosis, y de los estudios SOLO 1 y SOLO 2.

^b Datos de seguridad del estudio CHRONOS. Los pacientes recibían terapia de base con TCS.

^c En estudios clínicos, los casos de herpes simple eran mucocutáneos, por lo general de gravedad entre leve y moderada, y no incluyeron eccema herpético. Se informaron casos de eccema herpético por separado, y la incidencia fue más baja en pacientes tratados con Dupixent® en comparación con placebo.

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

Las reacciones adversas se describen por el sistema de clase de órgano y frecuencia usando la siguiente convención: Muy frecuente $\geq 10\%$; frecuente ≥ 1 y $\leq 10\%$; poco frecuente $\geq 0,1$ y $< 1\%$, rara $\geq 0,01$ y $< 0,1\%$; muy rara $< 0,01\%$; se desconoce *(no puede estimarse según los datos disponibles).

Tabla 3: Lista de reacciones adversas en estudios clínicos de dermatitis atópica^a

| Sistema de clase de órgano | Frecuencia | Reacción adversa |
|------------------------------------------------|------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Infecciones e | Frecuente | Conjuntivitis (4%) Herpes oral (3,8%) Conjuntivitis bacteriana (1,9%) Herpes simple ^b (1,7%) |
| Trastornos sanguíneos y del sistema linfático. | Frecuente | Eosinofilia (1,7%) |
| Trastornos oculares | Frecuente | Conjuntivitis alérgica (7,0%) Prurito ocular (2,9%) Blefaritis (4,5%) Ojo seco (1,8%) |

Acta No. 24 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



| | | |
|------------------------------------------------------------------|---------------|------------------------------------------|
| Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración | Muy frecuente | Reacción en el sitio de inyección (1,9%) |
|------------------------------------------------------------------|---------------|------------------------------------------|

^a Datos combinados de los estudios clínicos de monoterapia controlada con placebo (SOLO 1, SOLO 2 y fase 2, datos del estudio de rango de dosis) y estudio de terapia concomitante con TCS controlada con placebo (CHRONOS) en Dermatitis Atópica, pacientes expuestos a 300 mg cada dos semanas o 300 mg una vez a la semana, con o sin corticosteroides tópicos, hasta por 16 semanas.

^b En los estudios clínicos, los casos de herpes simple fueron mucocutáneos, generalmente de gravedad leve a moderada, y no incluye eczema herpético. Los casos de eccema herpético fueron reportados por separado y la incidencia fue numéricamente más baja en los pacientes tratados con Dupixent® en comparación con el placebo.

Adolescentes

La seguridad de Dupixent® se evaluó en un estudio de 250 pacientes de 12 a 17 años de edad con dermatitis atópica de moderada a severa (AD-1526). El perfil de seguridad de Dupixent® en estos pacientes en seguimiento hasta la semana 16 fue similar al perfil de seguridad de los estudios realizados en adultos con dermatitis atópica.

La seguridad a largo plazo de Dupixent® fue evaluada en un estudio de extensión abierto en pacientes entre 12 y 17 años de edad con dermatitis atópica de moderada a severa (AD-1434.) El perfil de seguridad de Dupixent® en pacientes en seguimiento hasta la semana 52 fue similar al perfil de seguridad observado en la semana 16 en el estudio AD-1526. El perfil de seguridad a largo plazo de Dupixent® observado en adolescentes fue consistente con el observado en adultos con dermatitis atópica.

Asma

Se evaluó un total de 2888 pacientes adolescentes y adultos con asma de moderada a grave en 3 estudios aleatorizados, controlados con placebo, multicéntricos de 24 a 52 semanas de duración (DRI12544, QUEST y VENTURE). De estos, 2678 tenían antecedentes de 1 o más exacerbaciones graves el año previo a la inscripción, a pesar del uso habitual de corticosteroides inhalados de medio a alto más un controlador adicional de (DRI12544 y QUEST). Se inscribió un total de 210 pacientes con asma dependiente de corticosteroides orales que recibían una dosis alta de corticosteroides inhalados más hasta dos controladores adicionales (VENTURE). La población de seguridad (DRI12544 y QUEST) tenía una media de edad de 48,1 años, el 63,4 % era de sexo femenino, el 81,9 % era de raza blanca, el 12,5 % eran asiáticos, el 4,4 % era de raza negra, el 76,9 % informó infecciones atópicas comórbidas tales como, rinitis alérgica (67,5 %), conjuntivitis alérgica (14,5 %), rinosinusitis crónica (17,3 %), poliposis nasal (12,3 %), dermatitis atópica (9,7 %) y alergia a los alimentos (8,5 %).

Dupixent® 200 mg o de 300 mg se administró por vía subcutánea cada dos semanas, tras una dosis inicial de 400 mg o 600 mg, respectivamente.

En los estudios DRI12544 y QUEST, la proporción de pacientes que suspendieron el tratamiento debido a eventos adversos fue del 3,2 % del grupo de 200 mg de Dupixent® Q2W, del 6,1 % del grupo de 300 mg de Dupixent® Q2W y del 4,3 % del grupo de placebo.

La tabla 4 resume las reacciones adversas que se produjeron con una frecuencia de al menos el 3 % de los pacientes tratados con Dupixent® y a mayor velocidad que en sus respectivos grupos de comparador en los estudios DRI12544 y QUEST.

La frecuencia de las reacciones adversas se describe en la siguiente convención: Muy frecuente ≥10 %; frecuente ≥1 y ≤10 %; poco frecuente ≥0,1 y <1 %, rara ≥0,01 y <0,1 %; muy rara <0,01 %; se desconoce *(no puede estimarse según los datos disponibles).

Tabla 4. Reacciones adversas que se produjeron en ≥3 % de los grupos de Dupixent® en DRI12544 y QUEST



| Reacción adversa | DRI12544 y QUEST | | |
|-------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------|
| | Dupixent 200 mg Q2W N=779 n (%) | Dupixent 300 mg Q2W N=788 n (%) | Placebo N=792 n (%) |
| Eritema en el lugar de la inyección | 97 (12,5 %) | 132 (16,8 %) | 47 (5,9 %) |
| Edema en el lugar de la inyección | 27 (3,5 %) | 48 (6,1 %) | 8 (1,0 %) |
| Prurito en el lugar de la inyección | 31 (4,0 %) | 43 (5,5 %) | 9 (1.1%) |

Tabla 5. Lista de reacciones adversas n estudios clínicos de asma

| Sistema de clase de órgano | Frecuencia | Reacción adversa |
|------------------------------------------------------------------------|---------------|------------------------------------------|
| <i>Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración</i> | Muy frecuente | Eritema en el sitio de inyección (14,6%) |
| | Frecuente | Edema en el sitio de inyección (4,8%) |
| | Frecuente | Prurito en el sitio de inyección (4,7%) |

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas:

Hipersensibilidad

Se informó un caso de reacción de la enfermedad del suero y un caso de reacción similar de la enfermedad del suero, ambos considerados graves, en el programa de desarrollo de la dermatitis atópica después de la administración de Dupixent®. Se informó un caso de anafilaxia después de la administración de Dupixent en el programa de desarrollo del asma.

Eosinófilos

Los pacientes tratados con Dupixent® presentaron un mayor aumento inicial medio con respecto al basal en el recuento de eosinófilos en comparación con los pacientes tratados con placebo. Los recuentos de eosinófilos disminuyeron a los niveles casi basales durante el tratamiento del estudio, la incidencia de eosinofilia emergente al tratamiento (≥ 500 células/mcL) fue similar en los grupos de Dupixent® y de placebo. Se informó eosinofilia emergentes al tratamiento (≥ 5.000 células/mcL) en < 2 % de los pacientes tratados con Dupixent® y $< 0,5$ % en pacientes tratados con placebo.

Infecciones

En dermatitis atópica y asma, la tasa de infecciones graves fue similar entre los pacientes tratados con Dupixent® y los tratados con placebo.

No se observó un aumento en la incidencia general de infecciones o infecciones graves con Dupixent® en comparación con placebo en estudios clínicos de dermatitis atópica. Se informaron infecciones graves en el 0,5 % de los pacientes tratados con Dupixent® y en el 1,0 % de los pacientes tratados con placebo, en estudios clínicos con monoterapia de 16 semanas. Se informaron infecciones graves en el 0,2 % de los pacientes tratados con Dupixent® y en el 0,6 % de los pacientes tratados con placebo, en el estudio CHRONOS de 52 semanas.



No se observó ningún aumento en la incidencia global de infecciones con Dupixent® en comparación con el placebo en el grupo de seguridad para estudios clínicos de asma. En el grupo de seguridad de 24 semanas, se notificaron infecciones graves en el 1,0% de los pacientes tratados con Dupixent® y en el 1,1% de los pacientes tratados con placebo. En el estudio QUEST de 52 semanas, se notificaron infecciones graves en el 1,3% de los pacientes tratados con Dupixent® y en el 1,4% de los pacientes tratados con placebo.

Inmunogenicidad

Como con todas las proteínas terapéuticas, existe el potencial de inmunogenicidad con dupilumab.

Aproximadamente 5 % de los pacientes con dermatitis atópica o asma que recibieron Dupixent® 300 mg cada dos semanas durante 52 semanas desarrolló anticuerpos contra el fármaco (anti-drug antibody, ADA) a dupilumab; aproximadamente 2 % mostró respuestas de ADA persistentes y de aproximadamente el 2 % tuvieron anticuerpos neutralizantes.

Aproximadamente el 9 % de los pacientes con asma que recibieron Dupixent® 200 mg cada dos semanas durante 52 semanas presentaron anticuerpos contra dupilumab; aproximadamente el 4 % mostró respuestas de ADA persistentes y aproximadamente el 4 % tuvo anticuerpos neutralizantes.

Aproximadamente el 4 % de los pacientes con dermatitis atópica o asma en los grupos de placebo en los estudios de 52 semanas fueron positivos para anticuerpos contra Dupixent®; aproximadamente el 2 % mostró respuestas de ADA persistentes y aproximadamente el 1 % tuvo anticuerpos neutralizantes.

En general, las respuestas de ADA no estuvieron asociadas con impacto en la exposición, la seguridad, o la eficacia de Dupixent®. Menos del 0,6 % de los pacientes que recibieron Dupixent® 300 mg dos veces por semana y menos del 1% de los pacientes que recibieron Dupixent® 200 mg dos veces por semana, presentó respuestas de ADA de títulos más altos, asociadas con disminución de la exposición y la eficacia. Además, hubo un paciente con enfermedad del suero y uno con reacción similar a la enfermedad del suero (< 0,1 %) asociado con altos niveles de ADA.

La incidencia observada de respuestas de ADA y actividad neutralizante persistentes, en el ensayo, depende en mayor medida de la sensibilidad y especificidad del ensayo usado. Además, la incidencia observada de la positividad de anticuerpos en un ensayo puede ser influenciada por varios factores, entre ellos, la metodología del ensayo, el manejo de la muestra, el tiempo de recolección de la muestra, los medicamentos concomitantes y el estado de la enfermedad subyacente del paciente en particular. Por estos motivos, la comparación de la incidencia de los anticuerpos contra Dupixent® y la incidencia de los anticuerpos contra otros productos puede ser engañosa.

Nuevas interacciones:

Vacunas de virus vivos:

Dupixent® no se ha estudiado con vacunas de virus vivos. No se deben administrar vacunas de virus vivos junto con Dupixent®.

Vacunas inactivadas:

Se evaluaron las respuestas inmunitarias a la vacunación en un estudio donde se trataron pacientes con dermatitis atópica una vez por semana durante 16 semanas con 300 mg de dupilumab. Después de 12 semanas de administración de dupilumab, se vacunó a los pacientes con una vacuna Tdap (dependiente de los linfocitos T, Adacel®) y con una vacuna antimeningocócica de polisacáridos (independiente de los linfocitos T, Menomune®), y se evaluaron las respuestas inmunitarias 4 semanas después. Las respuestas de los anticuerpos a la vacuna antitetánica y a la vacuna antimeningocócica de polisacáridos fueron similares en pacientes tratados con dupilumab y con placebo. No se observaron

Acta No. 24 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



interacciones adversas entre cualquiera de las vacunas inactivadas y dupilumab en el estudio.

Interacciones con sustratos para CYP450:

En un estudio clínico de pacientes con dermatitis atópica, se evaluaron los efectos de dupilumab en la farmacocinética de los sustratos de CYP. Los datos recopilados de este estudio no indicaron un efecto clínicamente relevante de dupilumab en la actividad de CYP1A2, CYP3A, CYP2C19, CYP2D6 o CYP2C9.

Uso con otros medicamentos para el tratamiento del asma:

No se espera un efecto de dupilumab en la farmacocinética de los medicamentos administrados conjuntamente. Con base en el análisis de la población, los medicamentos comúnmente administrados conjuntamente no tuvieron ningún efecto sobre la farmacocinética de dupilumab en pacientes con asma moderada a grave.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado en respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta No. 01 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.4.2.1, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora no encuentra mérito para modificar las indicaciones aprobadas para el producto de la referencia. La Sala no recomienda la ampliación del grupo etario en la indicación asma, dado el insuficiente tamaño de muestra aportado en el estudio QUEST en la población 12-17 años. Por consiguiente, la información farmacológica para el producto de la referencia se aprueba únicamente así:

Nuevas indicaciones:

Dupilumab está indicado para las siguientes enfermedades inflamatorias tipo 2:

Dermatitis atópica:

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

Dupilumab puede ser utilizado solo o en combinación con la terapia tópica.

Asma:

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

Nueva dosificación / grupo etario:

General:

Vía de administración: Dupixent® se administra mediante inyección subcutánea.

Dermatitis atópica:

Adultos:

La dosis recomendada de Dupixent® para pacientes adultos es una dosis inicial de 600 mg (dos inyecciones de 300 mg), seguida por 300 mg administrados cada dos semanas.

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Según la respuesta terapéutica individual, la dosis puede aumentar a 300 mg por semana.

Adolescentes:

La dosis recomendada de Dupixent® en pacientes adolescentes de 12 a 17 años de edad se especifica en la tabla 1:

Tabla 1: Dosis de Dupixent® para administración subcutánea en pacientes adolescentes de 12 a 17 años de edad con dermatitis atópica

| Peso corporal del paciente | Dosis inicial | Dosis subsiguientes (cada 2 semanas) |
|----------------------------|----------------------------------|--------------------------------------|
| Menos de 60 Kg | 400 mg (2 inyecciones de 200 mg) | 200 mg |
| 60 kg o más | 600 mg (2 inyecciones de 300 mg) | 300 mg |

Dupixent® puede ser utilizado con o sin tratamiento tópico.

Asma:

La dosis recomendada de Dupixent® para adultos es:

- Una dosis inicial de 400 mg (dos inyecciones de 200 mg) seguidos de 200 mg administrado cada dos semanas. La dosis se puede incrementar hasta 300 mg cada dos semanas basándose en la evaluación del médico.

Dosis omitida:

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

Poblaciones Especiales:

Pacientes pediátricos:

Dermatitis atópica

No se han establecido la seguridad ni la eficacia en pacientes pediátricos menores de 12 años con dermatitis atópica.

Pacientes adultos mayores: No se recomienda ajustar la dosis para pacientes adultos mayores.

Insuficiencia hepática: No hay datos disponibles sobre pacientes con insuficiencia hepática.

Insuficiencia renal: No es necesario ajustar la dosis para pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada. No hay datos disponibles sobre pacientes con insuficiencia renal grave.

Peso: No se recomienda ajustar la dosis según el peso corporal en pacientes con asma ni en adultos con dermatitis atópica.

En pacientes entre los 12 y 17 años con dermatitis atópica, la dosis recomendada es de 200 mg cada dos semanas (si el peso es menor a 60 kg) o de 300 mg (si el peso es mayor o igual a 60 kg).



Nuevas contraindicaciones:

Dupixent® está contraindicado en pacientes que tienen hipersensibilidad a dupilumab conocida o a alguno de sus excipientes.

Nuevas precauciones y advertencias:

Reacciones de hipersensibilidad:

Si ocurre una reacción de hipersensibilidad sistémica, se debe suspender inmediatamente la administración de Dupixent® y se debe iniciar la terapia adecuada. Se ha informado un caso de reacción similar a la enfermedad del suero y un caso de reacción de enfermedad del suero, ambas consideradas graves, en el programa de desarrollo de dermatitis atópica, luego de la administración de Dupixent®.

Se informó un caso de anafilaxia en el programa de desarrollo de asma después de la administración de Dupixent®.

Conjuntivitis:

La conjuntivitis se produjo con más frecuencia en pacientes con dermatitis atópica que recibieron Dupixent®. La mayoría de los pacientes con conjuntivitis se recuperaron o se estaban recuperando durante el período de tratamiento. En los pacientes con asma, la frecuencia de conjuntivitis fue baja y similar entre Dupixent® y el placebo. Los pacientes deben informar una nueva aparición o empeoramiento de los síntomas oculares a su proveedor de atención médica.

Condiciones Eosinofílicas:

Los pacientes que reciben tratamiento para asma pueden presentar eosinofilia sistémica grave que a veces presenta características clínicas de neumonía eosinofílica o vasculitis consistente con granulomatosis eosinofílica con poliangéitis, condiciones que a menudo se tratan con terapia sistémica con corticosteroides. Estos eventos generalmente, pero no siempre, pueden estar asociados con la reducción de la terapia con corticosteroides orales. Los médicos deben estar atentos al rash vasculítico, empeoramiento de los síntomas pulmonares, complicaciones cardíacas y / o presentación de neuropatía en sus pacientes con eosinofilia. Se han notificado dos casos de neumonía eosinofílica y dos casos de vasculitis compatibles con granulomatosis eosinofílica con poliangéitis con Dupixent® en pacientes adultos que participaron en el programa de desarrollo de asma. No se ha establecido una asociación causal entre Dupixent® y estas condiciones.

Síntomas agudos de asma o enfermedad deteriorante:

Dupixent® no debe usarse para tratar los síntomas agudos de asma o las exacerbaciones agudas. No use Dupixent® para tratar el broncoespasmo agudo o el estado asmático.

Reducción de la dosis de corticosteroides:

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

Infección por helmintos:

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Afecciones atópicas concomitantes:

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

Nuevas reacciones adversas:

Dermatitis Atópica:

Adultos:

En la muestra agrupada de exposición general, se trataron con Dupixent® 2526 pacientes con dermatitis atópica en total en estudios clínicos controlados y sin controlar. De estos, 739 pacientes fueron expuestos durante 1 año por lo menos.

Se evaluó la seguridad de la monoterapia con Dupixent® durante la semana 16 según datos de tres estudios multicéntricos, aleatorizados, a doble ciego, controlados con placebo (SOLO 1, SOLO 2 y un estudio de fase 2 para determinar el rango de la dosis), que incluían 1564 pacientes adultos con dermatitis atópica (AD) de moderada a grave. La población del estudio tenía una media de edad de 38,2 años, el 41,1 % era de sexo femenino, el 67,9 % era de raza blanca, el 21,9 % era de raza asiática, el 7,1 % era de raza negra, y se informaron afecciones atópicas comórbidas, como asma (39,6 %), rinitis alérgica (49,0 %), alergia a alimentos (37,3 %) y conjuntivitis alérgica (23,1 %).

Se evaluó la seguridad de Dupixent® con corticosteroides tópicos (topical corticosteroids, TCS) concomitantes según datos de un estudio multicéntrico, aleatorizado, a doble ciego, controlado con placebo (CHRONOS). Se trató a un total de 740 pacientes durante un máximo de 52 semanas. La población del estudio tenía una media de edad de 37,1 años, el 39,7 % era de sexo femenino, el 66,2 % era de raza blanca, el 27,2 % era de raza asiática, el 4,6 % era de raza negra, y se informaron afecciones atópicas comórbidas como asma (39,3 %), rinitis alérgica (42,8 %), alergia a alimentos (33,4 %) y conjuntivitis alérgica (23,2 %).

En los estudios con monoterapia, la proporción de pacientes que suspendieron el tratamiento debido a eventos adversos fue del 1,9 % del grupo de 300 mg de Dupixent® Q2W (cada 2 semanas), del 1,5 % del grupo de 300 mg de Dupixent® QW (una vez por semana) y 1,9 % del grupo de placebo. Un paciente que recibía Dupixent® suspendió el tratamiento debido a una reacción adversa: conjuntivitis alérgica.

En el estudio con TCS concomitante, la proporción de pacientes que suspendieron el tratamiento debido a eventos adversos fue del 1,8 % del grupo de 300 mg de Dupixent® Q2W + TCS, del 2,9 % del grupo de 300 mg de Dupixent® QW + TCS y del 7,6 % del grupo de placebo + TCS. Tres pacientes que recibían Dupixent® suspendieron el tratamiento debido a una reacción adversa: una reacción en el lugar de la inyección (2 pacientes) y prurito ocular (1 paciente).



La Tabla 2 resume las reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 1\%$ de los pacientes tratados con Dupixent® durante las primeras 16 semanas del tratamiento en estudios controlados con placebo.

Tabla 2: Reacciones adversas con Dupixent® que ocurrieron en $\geq 1\%$ de los pacientes con dermatitis atópica tratados hasta la semana 16 en estudios controlados con placebo

| Reacción adversa | Dupixent® Monoterapia ^a | | Dupixent® + TCS ^b | | | |
|------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------------------|-----------------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|
| | Placebo N = 517 n (%) | Dupixent® 300 mg Q2W N = 529 n (%) | Dupixent® 300 mg QW N = 518 n (%) | Placebo + TCS N = 315 n (%) | Dupixent® 300 mg Q2W + TCS N = 110 n (%) | Dupixent® 300 mg QW + TCS N = 315 n (%) |
| Reacciones en la zona de inyección | 28 (5,4 %) | 51 (9,6 %) | 72 (13,9 %) | 18 (5,7 %) | 11 (10,0 %) | 50 (15,9 %) |
| Conjuntivitis alérgica | 5 (1,0 %) | 16 (3,0 %) | 12 (2,3 %) | 10 (3,2 %) | 7 (6,4 %) | 22 (7,0 %) |
| Blefaritis | 1 (0,2 %) | 2 (0,4 %) | 6 (1,2 %) | 2 (0,6 %) | 5 (4,5 %) | 8 (2,5 %) |
| Conjuntivitis | 3 (0,6 %) | 21 (4,0 %) | 20 (3,9 %) | 1 (0,3 %) | 0 | 1 (0,3 %) |
| Herpes bucal | 8 (1,5 %) | 20 (3,8 %) | 13 (2,5 %) | 5 (1,6 %) | 3 (2,7 %) | 8 (2,5 %) |
| Prurito ocular | 1 (0,2 %) | 3 (0,6 %) | 2 (0,4 %) | 2 (0,6 %) | 2 (1,8 %) | 9 (2,9 %) |
| Conjuntivitis bacteriana | 2 (0,4 %) | 7 (1,3 %) | 8 (1,5 %) | 2 (0,6 %) | 1 (0,9 %) | 6 (1,9 %) |
| Ojo seco | 0 | 1 (0,2 %) | 6 (1,2 %) | 1 (0,3 %) | 2 (1,8 %) | 3 (1,0 %) |
| Herpes simple ^c | 4 (0,8 %) | 9 (1,7 %) | 4 (0,8 %) | 1 (0,3 %) | 1 (0,9 %) | 4 (1,3 %) |
| Eosinofilia | 2 (0,4 %) | 9 (1,7 %) | 1 (0,2 %) | 0 | 1 (0,9 %) | 1 (0,3 %) |

^a Datos de seguridad de un estudio de fase 2 para determinar el rango de la dosis, y de los estudios SOLO 1 y SOLO 2.

^b Datos de seguridad del estudio CHRONOS. Los pacientes recibían terapia de base con TCS.

^c En estudios clínicos, los casos de herpes simple eran mucocutáneos, por lo general de gravedad entre leve y moderada, y no incluyeron eccema herpético. Se informaron casos de eccema herpético por separado, y la incidencia fue más baja en pacientes tratados con Dupixent® en comparación con placebo.

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

Las reacciones adversas se describen por el sistema de clase de órgano y frecuencia usando la siguiente convención: Muy frecuente $\geq 10\%$; frecuente $\geq 1\%$ y $\leq 10\%$; poco frecuente $\geq 0,1\%$ y $< 1\%$; rara $\geq 0,01\%$ y $< 0,1\%$; muy rara $< 0,01\%$; se desconoce *(no puede estimarse según los datos disponibles).

Tabla 3: Lista de reacciones adversas en estudios clínicos de dermatitis atópica^a

| Sistema de clase de órgano | Frecuencia | Reacción adversa |
|-----------------------------|------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Infecciones e infestaciones | Frecuente | Conjuntivitis (4%) Herpes oral (3,8%) Conjuntivitis bacteriana (1,9%) Herpes simple ^b (1,7%) |



| | | |
|------------------------------------------------------------------|---------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Trastornos sanguíneos y del sistema linfático. | Frecuente | Eosinofilia (1,7%) |
| Trastornos oculares | Frecuente | Conjuntivitis alérgica (7,0%) Prurito ocular (2,9%) Blefaritis (4,5%) Ojo seco (1,8%) |
| Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración | Muy frecuente | Reacción en el sitio de inyección (1,9%) |

^a Datos combinados de los estudios clínicos de monoterapia controlada con placebo (SOLO 1, SOLO 2 y fase 2, datos del estudio de rango de dosis) y estudio de terapia concomitante con TCS controlada con placebo (CHRONOS) en Dermatitis Atópica, pacientes expuestos a 300 mg cada dos semanas o 300 mg una vez a la semana, con o sin corticosteroides tópicos, hasta por 16 semanas.

^b En los estudios clínicos, los casos de herpes simple fueron mucocutáneos, generalmente de gravedad leve a moderada, y no incluye eczema herpético. Los casos de eccema herpético fueron reportados por separado y la incidencia fue numéricamente más baja en los pacientes tratados con Dupixent® en comparación con el placebo.

Adolescentes:

La seguridad de Dupixent® se evaluó en un estudio de 250 pacientes de 12 a 17 años de edad con dermatitis atópica de moderada a severa (AD-1526). El perfil de seguridad de Dupixent® en estos pacientes en seguimiento hasta la semana 16 fue similar al perfil de seguridad de los estudios realizados en adultos con dermatitis atópica.

La seguridad a largo plazo de Dupixent® fue evaluada en un estudio de extensión abierto en pacientes entre 12 y 17 años de edad con dermatitis atópica de moderada a severa (AD-1434.) El perfil de seguridad de Dupixent® en pacientes en seguimiento hasta la semana 52 fue similar al perfil de seguridad observado en la semana 16 en el estudio AD-1526. El perfil de seguridad a largo plazo de Dupixent® observado en adolescentes fue consistente con el observado en adultos con dermatitis atópica.

Asma

Se evaluó un total de 2888 pacientes adolescentes y adultos con asma de moderada a grave en 3 estudios aleatorizados, controlados con placebo, multicéntricos de 24 a 52 semanas de duración (DRI12544, QUEST y VENTURE). De estos, 2678 tenían antecedentes de 1 o más exacerbaciones graves el año previo a la inscripción, a pesar del uso habitual de corticosteroides inhalados de medio a alto más un controlador adicional de (DRI12544 y QUEST). Se inscribió un total de 210 pacientes con asma dependiente de corticosteroides orales que recibían una dosis alta de corticosteroides inhalados más hasta dos controladores adicionales (VENTURE). La población de seguridad (DRI12544 y QUEST) tenía una media de edad de 48,1 años, el 63,4 % era de sexo femenino, el 81,9 % era de raza blanca, el 12,5 % eran asiáticos, el 4,4 % era de raza negra, el 76,9 % informó infecciones atópicas comórbidas tales como, rinitis alérgica (67,5 %), conjuntivitis alérgica (14,5 %), rinosinusitis crónica (17,3 %), poliposis nasal (12,3 %), dermatitis atópica (9,7 %) y alergia a los alimentos (8,5 %).

Dupixent® 200 mg o de 300 mg se administró por vía subcutánea cada dos semanas, tras una dosis inicial de 400 mg o 600 mg, respectivamente.

En los estudios DRI12544 y QUEST, la proporción de pacientes que suspendieron el tratamiento debido a eventos adversos fue del 3,2 % del grupo de 200 mg de Dupixent® Q2W, del 6,1 % del grupo de 300 mg de Dupixent® Q2W y del 4,3 % del grupo de placebo.

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La tabla 4 resume las reacciones adversas que se produjeron con una frecuencia de al menos el 3 % de los pacientes tratados con Dupixent® y a mayor velocidad que en sus respectivos grupos de comparador en los estudios DRI12544 y QUEST.

La frecuencia de las reacciones adversas se describe en la siguiente convención: Muy frecuente ≥ 10 %; frecuente ≥ 1 y ≤ 10 %; poco frecuente $\geq 0,1$ y < 1 %, rara $\geq 0,01$ y $< 0,1$ %; muy rara $< 0,01$ %; se desconoce *(no puede estimarse según los datos disponibles).

Tabla 4. Reacciones adversas que se produjeron en ≥ 3 % de los grupos de Dupixent® en DRI12544 y QUEST

| Reacción adversa | DRI12544 y QUEST | | |
|-------------------------------------|------------------------------------------|------------------------------------------|---------------------------|
| | Dupixent 200 mg Q2W N=779 n (%) | Dupixent 300 mg Q2W N=788 n (%) | Placebo N=792 n (%) |
| Eritema en el lugar de la inyección | 97 (12,5 %) | 132 (16,8 %) | 47 (5,9 %) |
| Edema en el lugar de la inyección | 27 (3,5 %) | 48 (6,1 %) | 8 (1,0 %) |
| Prurito en el lugar de la inyección | 31 (4,0 %) | 43 (5,5 %) | 9 (1,1%) |

Tabla 5. Lista de reacciones adversas en estudios clínicos de asma

| Sistema de clase de órgano | Frecuencia | Reacción adversa |
|------------------------------------------------------------------------|---------------|------------------------------------------|
| <i>Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración</i> | Muy frecuente | Eritema en el sitio de inyección (14,6%) |
| | Frecuente | Edema en el sitio de inyección (4,8%) |
| | Frecuente | Prurito en el sitio de inyección (4,7%) |

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas:

Hipersensibilidad:

Se informó un caso de reacción de la enfermedad del suero y un caso de reacción similar de la enfermedad del suero, ambos considerados graves, en el programa de desarrollo de la dermatitis atópica después de la administración de Dupixent®. Se informó un caso de anafilaxia después de la administración de Dupixent en el programa de desarrollo del asma.

Eosinófilos:

Los pacientes tratados con Dupixent® presentaron un mayor aumento inicial medio con respecto al basal en el recuento de eosinófilos en comparación con los pacientes tratados con placebo. Los recuentos de eosinófilos disminuyeron a los niveles casi basales durante el tratamiento del estudio, la incidencia de eosinofilia emergente al tratamiento (≥ 500 células/mcL) fue similar en los grupos de Dupixent® y de placebo. Se informó eosinofilia emergentes al tratamiento (≥ 5.000 células/mcL) en < 2 % de los pacientes tratados con Dupixent® y $< 0,5$ % en pacientes tratados con placebo.

Infecciones:

Acta No. 24 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En dermatitis atópica y asma, la tasa de infecciones graves fue similar entre los pacientes tratados con Dupixent® y los tratados con placebo.

No se observó un aumento en la incidencia general de infecciones o infecciones graves con Dupixent® en comparación con placebo en estudios clínicos de dermatitis atópica. Se informaron infecciones graves en el 0,5 % de los pacientes tratados con Dupixent® y en el 1,0 % de los pacientes tratados con placebo, en estudios clínicos con monoterapia de 16 semanas. Se informaron infecciones graves en el 0,2 % de los pacientes tratados con Dupixent® y en el 0,6 % de los pacientes tratados con placebo, en el estudio CHRONOS de 52 semanas.

No se observó ningún aumento en la incidencia global de infecciones con Dupixent® en comparación con el placebo en el grupo de seguridad para estudios clínicos de asma. En el grupo de seguridad de 24 semanas, se notificaron infecciones graves en el 1,0% de los pacientes tratados con Dupixent® y en el 1,1% de los pacientes tratados con placebo. En el estudio QUEST de 52 semanas, se notificaron infecciones graves en el 1,3% de los pacientes tratados con Dupixent® y en el 1,4% de los pacientes tratados con placebo.

Inmunogenicidad:

Como con todas las proteínas terapéuticas, existe el potencial de inmunogenicidad con dupilumab.

Aproximadamente 5 % de los pacientes con dermatitis atópica o asma que recibieron Dupixent® 300 mg cada dos semanas durante 52 semanas desarrolló anticuerpos contra el fármaco (anti-drug antibody, ADA) a dupilumab; aproximadamente 2 % mostró respuestas de ADA persistentes y de aproximadamente el 2 % tuvieron anticuerpos neutralizantes.

Aproximadamente el 9 % de los pacientes con asma que recibieron Dupixent® 200 mg cada dos semanas durante 52 semanas presentaron anticuerpos contra dupilumab; aproximadamente el 4 % mostró respuestas de ADA persistentes y aproximadamente el 4 % tuvo anticuerpos neutralizantes.

Aproximadamente el 4 % de los pacientes con dermatitis atópica o asma en los grupos de placebo en los estudios de 52 semanas fueron positivos para anticuerpos contra Dupixent®; aproximadamente el 2 % mostró respuestas de ADA persistentes y aproximadamente el 1 % tuvo anticuerpos neutralizantes.

En general, las respuestas de ADA no estuvieron asociadas con impacto en la exposición, la seguridad, o la eficacia de Dupixent®. Menos del 0,6 % de los pacientes que recibieron Dupixent® 300 mg dos veces por semana y menos del 1% de los pacientes que recibieron Dupixent® 200 mg dos veces por semana, presentó respuestas de ADA de títulos más altos, asociadas con disminución de la exposición y la eficacia. Además, hubo un paciente con enfermedad del suero y uno con reacción similar a la enfermedad del suero (< 0,1 %) asociado con altos niveles de ADA.

La incidencia observada de respuestas de ADA y actividad neutralizante persistentes, en el ensayo, depende en mayor medida de la sensibilidad y especificidad del ensayo usado. Además, la incidencia observada de la positividad de anticuerpos en un ensayo puede ser influenciada por varios factores, entre ellos, la metodología del ensayo, el manejo de la muestra, el tiempo de recolección de la muestra, los medicamentos concomitantes y el estado de la enfermedad subyacente del paciente en particular. Por estos motivos, la comparación de la incidencia de los anticuerpos contra Dupixent® y la incidencia de los anticuerpos contra otros productos puede ser engañosa.

Nuevas interacciones:

Vacunas de virus vivos:

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Dupixent® no se ha estudiado con vacunas de virus vivos. No se deben administrar vacunas de virus vivos junto con Dupixent®.

Vacunas inactivadas:

Se evaluaron las respuestas inmunitarias a la vacunación en un estudio donde se trataron pacientes con dermatitis atópica una vez por semana durante 16 semanas con 300 mg de dupilumab. Después de 12 semanas de administración de dupilumab, se vacunó a los pacientes con una vacuna Tdap (dependiente de los linfocitos T, Adacel®) y con una vacuna antimeningocócica de polisacáridos (independiente de los linfocitos T, Menomune®), y se evaluaron las respuestas inmunitarias 4 semanas después. Las respuestas de los anticuerpos a la vacuna antitetánica y a la vacuna antimeningocócica de polisacáridos fueron similares en pacientes tratados con dupilumab y con placebo. No se observaron interacciones adversas entre cualquiera de las vacunas inactivadas y dupilumab en el estudio.

Interacciones con sustratos para CYP450:

En un estudio clínico de pacientes con dermatitis atópica, se evaluaron los efectos de dupilumab en la farmacocinética de los sustratos de CYP. Los datos recopilados de este estudio no indicaron un efecto clínicamente relevante de dupilumab en la actividad de CYP1A2, CYP3A, CYP2C19, CYP2D6 o CYP2C9.

Uso con otros medicamentos para el tratamiento del asma:

No se espera un efecto de dupilumab en la farmacocinética de los medicamentos administrados conjuntamente. Con base en el análisis de la población, los medicamentos comúnmente administrados conjuntamente no tuvieron ningún efecto sobre la farmacocinética de dupilumab en pacientes con asma moderada a grave.

La Sala recomienda negar el inserto e información para prescribir, por cuanto no se ajustan al presente concepto.

3.4.2.10 KEYTRUDA® 100mg

Expediente : 20085509
Radicado : 20201175310
Fecha : 28/09/2020
Interesado : Merck Sharp & Dhome Colombia SAS

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

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Nuevas indicaciones:

Acta 11 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.4.2.7

Melanoma

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

Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas

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

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

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

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

Cáncer de Cabeza y Cuello

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

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

Carcinoma Urotelial

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

Carcinoma de células renales

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

Contraindicaciones: (Del Registro)

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones:

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

Nuevas precauciones y advertencias:

Reacciones adversas mediadas inmunológicamente

Se han presentado reacciones adversas mediadas inmunológicamente, incluyendo casos severos y fatales, en pacientes que recibieron Keytruda. Reacciones adversas inmunomediadas, pueden ocurrir luego de la discontinuación del tratamiento. En los ensayos clínicos, la mayoría de las reacciones adversas mediadas inmunológicamente fueron reversibles y fueron manejadas con interrupciones de Keytruda, administración de corticoides y/o con tratamiento de apoyo. Reacciones adversas inmunomediadas que afectan mas de un sistema corporal, pueden ocurrir simultáneamente.

Cuando se sospechan reacciones adversas mediadas inmunológicamente, se debe garantizar una evaluación adecuada para confirmar la etiología o excluir otras causas. Con base en la severidad de la reacción adversa, suspender Keytruda y considerar la

Acta No. 24 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



administración de corticoides. Después de mejorar a grado 1 o menos, iniciar la disminución de corticoides y continuar la disminución gradual durante al menos 1 mes. Con base en datos limitados de los estudios clínicos en pacientes cuyas reacciones adversas relacionadas inmunológicamente no pudieron ser controladas con el uso de corticoides, puede considerarse la administración de otros inmunosupresores sistémicos. Reiniciar Keytruda si la reacción adversa permanece en grado 1 o menos después de la disminución gradual de corticoides. Si se produce otro episodio de reacción adversa severa, suspenda Keytruda permanentemente.

Neumonitis mediada inmunológicamente

Se reportó neumonitis (incluyendo los casos fatales) en pacientes que recibieron. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de neumonitis. Si se sospecha neumonitis, evaluar con imágenes radiográficas y excluir otras causas. Administrar corticoides para grado 2 o eventos mayores (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender Keytruda en caso de neumonitis moderada (grado 2) y discontinuar permanentemente Keytruda en neumonitis severa (grado 3), con riesgo para la vida (grado 4) o moderada recurrente (grado 2).

Colitis mediada inmunológicamente

Se ha reportado colitis en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de colitis y excluir otras causas. Administrar corticoides para los eventos grado 2 o mayores (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender Keytruda en caso de colitis moderada (grado 2) o colitis severa (grado 3) y discontinuar permanentemente Keytruda en caso de colitis que ponga en riesgo la vida (grado 4).

Hepatitis mediada inmunológicamente

Se ha reportado hepatitis en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función hepática (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y como se indica con base en la evaluación clínica) y síntomas de hepatitis y excluir otras causas. Administrar corticoides (dosis inicial 0.5-1 mg/kg/día [para eventos grado 2] y 1-2 mg/kg/día [para eventos grado 3 o mayores] de prednisona o su equivalente, seguido de una reducción gradual de la dosis) y con base en la severidad de las elevaciones de las enzimas hepáticas, interrumpir o suspender Keytruda.

Nefritis mediada inmunológicamente

Se ha reportado nefritis en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función renal y excluir otras causas. Administrar corticoides para eventos grado 2 o mayores (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender keytruda en caso de nefritis moderada (grado 2) y discontinuar permanentemente Keytruda en caso de nefritis severa (grado 3) o que ponga en riesgo la vida (grado 4).

Endocrinopatías mediadas inmunológicamente

Se ha reportado hipofisitis en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de hipofisitis (incluyendo hipopituitarismo e insuficiencia suprarrenal secundaria) y excluir otras causas. Administrar corticoides para tratar la insuficiencia suprarrenal secundaria y hacer reemplazo hormonal según lo indicado clínicamente, suspender Keytruda en caso de hipofisitis moderada (grado 2), interrumpir o suspender Keytruda en caso de hipofisitis severa (grado 3) o que ponga en riesgo la vida (grado 4).

Se ha reportado diabetes mellitus tipo 1, incluyendo cetoacidosis diabética, en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar hiperglucemia u otros signos

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



y síntomas de diabetes. Administrar insulina para la diabetes tipo 1 y suspender Keytruda en casos de hiperglucemia severa, hasta que se logre el control metabólico.

Se han reportado trastornos de la tiroides, incluyendo hipertiroidismo, hipotiroidismo y tiroiditis, en pacientes que reciben Keytruda y pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento; por tanto, se debe monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función tiroidea (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y según lo indicado en base a la evaluación clínica) y signos y síntomas clínicos de trastornos de la tiroides. El hipotiroidismo se puede manejar con terapia de reemplazo sin interrupción del tratamiento y sin corticoides. El hipertiroidismo puede manejarse sintomáticamente. Interrumpir o suspender Keytruda en caso de hipertiroidismo severo (grado 3) o que ponga en riesgo la vida (grado 4).

Se puede considerar la continuación de Keytruda en pacientes con endocrinopatía severa (grado 3) o que ponga en riesgo la vida (grado 4) que mejoran a grado 2 o menor y se controlan con reemplazo hormonal.

Reacciones cutáneas severas

En pacientes tratados con keytruda se han notificado reacciones cutáneas severas inmunomediadas. Monitorear a los pacientes por sospecha de reacciones cutáneas graves y excluir otras causas. Basándose en la severidad de la reacción adversa, suspender o discontinuar permanentemente Keytruda y administrar corticosteroides.

Se han notificado casos de síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y necrólisis epidérmica tóxica (TEN), algunos con resultado fatal, en pacientes tratados con Keytruda. Para signos o síntomas de SJS o TEN, interrumpir Keytruda y dirigir al paciente a atención especializada para evaluación y tratamiento. Si se confirma SJS o TEN, discontinuar permanentemente Keytruda.

Otras reacciones adversas mediadas inmunológicamente

Las siguientes reacciones adversas adicionales mediadas inmunológicamente, clínicamente significativas, fueron reportadas en menos del 1% de los pacientes tratados con keytruda en Keynote-001, Keynote-002, Keynote-006 Y Keynote-010: uveítis, miositis, síndrome de Guillain-Barré, pancreatitis, encefalitis, sarcoidosis y síndrome miasténico/miastenia gravis (incluyendo exacerbación). En otros estudios clínicos con keytruda o en uso post-comercialización se reportó: miocarditis.

Casos de estas reacciones adversas inmunomediadas, algunas de las cuales fueron severas, han sido reportadas en estudios clínicos o en uso post-comercialización.

Reacciones adversas relacionadas con trasplante

El rechazo de trasplante de órganos sólidos ha sido reportado en el contexto post-comercialización en pacientes tratados con Keytruda. El tratamiento con Keytruda puede aumentar el riesgo de rechazo en receptores de trasplante de órganos sólidos. Considere el beneficio del tratamiento con Keytruda versus el riesgo de posible rechazo de órganos en estos pacientes.

Enfermedad aguda del injerto contra huesped (GVHD, por sus siglas en inglés), incluyendo GVHD fatal, ha sido reportado luego del tratamiento con Keytruda en pacientes con una historia de trasplante de células madre hematopoyéticas alogénicas (HSCT por sus siglas en inglés). Los pacientes que han experimentado GVHD después del procedimiento del trasplante pueden estar en mayor riesgo de GVHD luego del tratamiento con Keytruda. Considere el beneficio del tratamiento con Keytruda vs el riesgo del posible GVHD en pacientes con una historia de HSCT alogénica.

Enzimas hepáticas elevadas cuando Keytruda se administra en combinación con axitinib para RCC

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cuando Keytruda se administra con axitinib, se han informado elevaciones superiores a las esperadas de los grados 3 y 4 de ALT y AST en pacientes con RCC avanzado. Monitoree las enzimas hepáticas antes del inicio y periódicamente durante todo el tratamiento. Considere un monitoreo más frecuente de las enzimas hepáticas en comparación a cuando los medicamentos se usan en monoterapia. Siga las pautas de manejo médico para ambos medicamentos.

Aumento de la mortalidad en pacientes con mieloma múltiple cuando Keytruda se agrega a un análogo de talidomida y dexametasona

En dos ensayos clínicos aleatorizados, en pacientes con mieloma múltiple, la adición de Keytruda a un análogo de la talidomida más dexametasona, un uso para el cual no está indicado el anticuerpo bloqueador de PD-1 o PD-L1, dio como resultado un aumento de la mortalidad. No se recomienda el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple con un anticuerpo bloqueador de PD-1 o PD-L1 en combinación con un análogo de la talidomida más dexametasona fuera de los ensayos clínicos controlados.

Reacciones relacionadas con la infusión

Se han reportado reacciones de infusión severas, incluyendo hipersensibilidad y anafilaxia, en 6 (0.2%) de los 2799 pacientes que reciben Keytruda En Keynote-001, Keynote-002, Keynote-006 Y Keynote-010. En caso de reacciones severas a la infusión, suspender la infusión y descontinuar permanentemente Keytruda. Los pacientes con reacción leve o moderada a la infusión pueden continuar recibiendo Keytruda con supervisión cercana; se puede considerar la premedicación con antipiréticos y antihistamínicos.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto 062020B allegado mediante radicado No. 20201175310
- Información para Prescribir 062020B allegado mediante radicado No. 20201175310

Nuevas indicaciones:

Melanoma

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

Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas

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

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

KEYTRUDA como monoterapia está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC metastásico, cuyos tumores expresan PD-L1 con un $\geq 50\%$ de puntuación de proporción de células tumorales (PPT), determinado por una prueba validada, sin aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK.

KEYTRUDA como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con NSCLC avanzado, cuyos tumores expresan PD-L1 con un $\geq 1\%$ PPT, determinado mediante una

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



prueba validada y que han recibido quimioterapia con platino. Los pacientes con aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber recibido la terapia previa para estas aberraciones antes de recibir KEYTRUDA.

Cáncer de Cabeza y Cuello

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

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

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 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).

Nueva dosificación:

Dosis y administración

General

Selección de Pacientes

Para el tratamiento como agente único de Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas, Carcinoma de Células Escamosas de Cabeza y Cuello o Cáncer Colorrectal.

Los pacientes para tratamiento de NSCLC avanzado o metastásico con KEYTRUDA, deben ser seleccionados de acuerdo a la presencia de expresión positiva de PDL1.

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

Dosis Recomendada

La dosis recomendada de KEYTRUDA es 200 mg administrado como una infusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas.

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



Para los pacientes con CCR tratados con KEYTRUDA en combinación con axitinib, consulte la información para prescribir con respecto a la dosis de axitinib. Cuando se usa en combinación con KEYTRUDA, se puede considerar un aumento 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.

Modificaciones de la dosis

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

Tabla 1: Modificaciones de Dosis Recomendadas

| Reacciones Adversas | Severidad | Modificación de la dosis |
|------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|
| Neumonitis inmuno-mediada | Moderada (Grado 2) | Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1* |
| | Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4) o moderada recurrente (Grado 2) | Descontinuar permanentemente |
| Colitis Inmuno-mediada | Moderada o grave (Grados 2 o 3) | Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1* |
| | Que amenaza la vida (Grado 4) o grave recurrente (Grado 3) | Descontinuar permanentemente |
| Nefritis Inmuno-mediada | Moderada (Grado 2) | Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1* |
| | Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4) | Descontinuar permanentemente |



| | | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Endocrinopatías inmuno-mediadas | Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4) | Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1* Para pacientes con endocrinopatía grave (Grado 3) o que amenaza la vida (Grado 4) que mejora a Grado 2 o menor y es controlada con reemplazo hormonal, puede considerarse la continuación de KEYTRUDA. |
| Hepatitis inmuno-mediada Para las elevaciones de enzimas hepáticas en pacientes con CCR tratados con terapia de combinación, consulte las pautas de dosificación que se encuentran a continuación de esta tabla. | Aspartato aminotransferasa (AST) o alanina aminotransferasa (ALT) >3 a 5 veces el límite superior normal (LSN) o bilirrubina total >1.5 a 3 veces LSN | Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1* |
| | AST o ALT >5 veces LSN o bilirrubina total >3 veces LSN | Descontinuar permanentemente |
| | Para pacientes con metástasis hepáticas que inician tratamiento con elevación moderada (Grado 2) de AST o ALT, si AST o ALT incrementa $\geq 50\%$ con relación a su valor basal y dura ≥ 1 semana | Descontinuar permanentemente |
| Reacciones cutáneas inmuno-mediadas o síndrome de Stevens-Johnson (SJS) o necrólisis epidérmica tóxica (TEN) | Reacciones cutáneas graves (Grado 3) o sospecha de SJS o de TEN | Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1* |
| | Reacciones cutáneas graves (Grado 4) o SJS o TEN confirmados | Descontinuar permanentemente |
| Otras reacciones adversas inmuno-mediadas | Con base en la gravedad y tipo de reacción (Grado 2 o Grado 3) | Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1* |
| | Miocarditis grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4), encefalitis, o síndrome de Guillain-Barré. | Descontinuar permanentemente |
| | Que amenaza la vida (Grado 4) o grave recurrente (Grado 3) | Descontinuar permanentemente |
| Reacciones relacionadas con la infusión | Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4) | Descontinuar permanentemente |

Nota: los grados de toxicidad están de acuerdo con la Terminología Común para Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer, Versión 4.0 (NCI CTCAE v.4)

* Si la dosis de los corticosteroides no puede ser reducida a ≤ 10 mg de prednisona o equivalente por día dentro de 12 semanas o la toxicidad relacionada con el tratamiento no se resuelve a Grados 0-1 dentro de 12 semanas después de la última dosis de KEYTRUDA, entonces KEYTRUDA debe descontinuarse permanentemente.

En pacientes con CCR tratados con KEYTRUDA en combinación con axitinib:

- Si la ALT o la AST se incrementan ≥ 3 veces el LSN pero < 10 veces el LSN sin bilirrubina total concurrente ≥ 2 veces el LSN, suspender tanto KEYTRUDA como axitinib hasta que estas reacciones adversas se recuperen hasta los Grados 0-1. Considerar la posibilidad de un tratamiento con corticosteroides. Considerar un nuevo tratamiento con un solo medicamento o un nuevo tratamiento secuencial con ambos medicamentos después de la recuperación. Si se vuelve a tratar con axitinib, considerar la reducción de la dosis según la información de prescripción de axitinib.
- Si ALT o AST se incrementan ≥ 10 veces LSN o > 3 veces LSN con bilirrubina total concurrente ≥ 2 veces LSN, suspender permanentemente tanto KEYTRUDA como axitinib y considerar la terapia con corticosteroides.

Preparación y administración:

Acta No. 24 de 2020 SEMNINMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Proteger de la luz. No congelar. No agitar.
- Equilibrar el vial de KEYTRUDA a temperatura ambiente.
- Antes de la dilución, el vial del líquido puede estar fuera de refrigeración (temperatura de 25°C o menos) hasta por 24 horas.
- Los medicamentos parenterales deben ser inspeccionados visualmente para detectar materias particuladas y decoloración antes de la administración. KEYTRUDA es una solución transparente a ligeramente opalescente, incolora a ligeramente amarilla. Desechar el vial si se observan partículas visibles.
- 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 mediante inversión suave.
- No congelar la solución para infusión.
- El producto no contiene conservantes. El medicamento diluido debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, las soluciones diluidas de la solución de KEYTRUDA se pueden conservar a temperatura ambiente por un periodo acumulativo de hasta 6 horas. Las soluciones diluidas de KEYTRUDA también se pueden conservar en refrigeración a una temperatura entre 2°C y 8°C; sin embargo, el tiempo total desde la dilución de KEYTRUDA hasta terminar la infusión no debe exceder 24 horas. Si se refrigera, permita que los viales y/o bolsas IV alcancen la temperatura ambiente antes de utilizarlas.
- Administrar la solución para infusión por vía intravenosa durante 30 minutos, utilizando una línea de infusión de baja unión a proteínas 0.2 a 5 µm, estéril, no pirogénica o adicionando un filtro.
- No administrar concomitantemente otros medicamentos a través de la misma línea de infusión.
- Desechar cualquier porción no utilizada del vial.

Pacientes Pediátricos

Todavía no se ha establecido la seguridad, ni la eficacia de KEYTRUDA en menores de 18 años de edad.

Pacientes Geriátricos

No se reportaron diferencias generales, en la seguridad o eficacia, entre pacientes de edad avanzada (65 años y más) y pacientes más jóvenes (menos de 65 años). No fue necesario ningún ajuste de dosis en esta población.

Insuficiencia Renal

No es necesario hacer ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. KEYTRUDA no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia renal severa.

Insuficiencia Hepática

No es necesario hacer ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. KEYTRUDA no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa.

Nuevas precauciones y advertencias:

Reacciones adversas mediadas inmunológicamente

Se han presentado reacciones adversas mediadas inmunológicamente, incluyendo casos severos y fatales, en pacientes que recibieron KEYTRUDA. Reacciones adversas inmunomediadas, pueden ocurrir luego de la discontinuación del tratamiento. En los ensayos clínicos, la mayoría de las reacciones adversas mediadas inmunológicamente fueron reversibles y fueron manejadas con interrupciones de KEYTRUDA, administración de corticoides y/o con tratamiento de apoyo. Reacciones adversas inmunomediadas que afectan más de un sistema corporal, pueden ocurrir simultáneamente.

Acta No. 24 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cuando se sospechan reacciones adversas mediadas inmunológicamente, se debe garantizar una evaluación adecuada para confirmar la etiología o excluir otras causas. Con base en la severidad de la reacción adversa, suspender KEYTRUDA y considerar la administración de corticoides. Después de mejorar a Grado 1 o menos, iniciar la disminución de corticoides y continuar la disminución gradual durante al menos 1 mes. Con base en datos limitados de los estudios clínicos en pacientes cuyas reacciones adversas relacionadas inmunológicamente no pudieron ser controladas con el uso de corticoides, puede considerarse la administración de otros inmunosupresores sistémicos. Reiniciar KEYTRUDA si la reacción adversa permanece en Grado 1 o menos después de la disminución gradual de corticoides. Si se produce otro episodio de reacción adversa severa, suspenda KEYTRUDA permanentemente.

Neumonitis mediada inmunológicamente

Se reportó neumonitis (incluyendo los casos fatales) en pacientes que recibieron KEYTRUDA. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de neumonitis. Si se sospecha neumonitis, evaluar con imágenes radiográficas y excluir otras causas. Administrar corticoides para Grado 2 o eventos mayores (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender KEYTRUDA en caso de neumonitis moderada (Grado 2) y discontinuar permanentemente KEYTRUDA en neumonitis severa (Grado 3), con riesgo para la vida (Grado 4) o moderada recurrente (Grado 2).

Colitis mediada inmunológicamente

Se ha reportado colitis en pacientes que reciben KEYTRUDA. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de colitis y excluir otras causas. Administrar corticoides para los eventos Grado 2 o mayores (dosis inicial de 1-2 mg/Kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender KEYTRUDA en caso de colitis moderada (Grado 2) o colitis severa (Grado 3) y discontinuar permanentemente KEYTRUDA en caso de colitis que ponga en riesgo la vida (Grado 4).

Hepatitis mediada inmunológicamente

Se ha reportado hepatitis en pacientes que reciben KEYTRUDA. Monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función hepática (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y como se indica con base en la evaluación clínica) y síntomas de hepatitis y excluir otras causas. Administrar corticoides (dosis inicial 0,5-1 mg/Kg/día [para eventos Grado 2] y 1-2 mg/Kg/día [para eventos Grado 3 o mayores] de prednisona o su equivalente, seguido de una reducción gradual de la dosis) y con base en la severidad de las elevaciones de las enzimas hepáticas, interrumpir o suspender KEYTRUDA.

Nefritis mediada inmunológicamente

Se ha reportado nefritis en pacientes que reciben KEYTRUDA. Monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función renal y excluir otras causas. Administrar corticoides para eventos Grado 2 o mayores (dosis inicial de 1-2 mg/Kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender KEYTRUDA en caso de nefritis moderada (Grado 2) y discontinuar permanentemente KEYTRUDA en caso de nefritis severa (Grado 3) o que ponga en riesgo la vida (Grado 4).

Endocrinopatías mediadas inmunológicamente

Se ha reportado insuficiencia suprarrenal (primaria y secundaria) en pacientes que reciben KEYTRUDA. También se ha reportado hipofisitis en pacientes que reciben KEYTRUDA. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de insuficiencia suprarrenal e hipofisitis (incluyendo hipopituitarismo) y excluir otras causas. Administrar corticoides para tratar la insuficiencia suprarrenal y hacer reemplazo hormonal según lo indicado clínicamente, suspender KEYTRUDA en caso de hipofisitis moderada (Grado 2), interrumpir



o suspender KEYTRUDA en caso de insuficiencia suprarrenal o hipofisitis severa (Grado 3) o que ponga en riesgo la vida (Grado 4).

Se ha reportado diabetes mellitus tipo 1, incluyendo cetoacidosis diabética, en pacientes que reciben KEYTRUDA. Monitorear a los pacientes para detectar hiperglucemia u otros signos y síntomas de diabetes. Administrar insulina para la diabetes tipo 1 y suspender KEYTRUDA en casos de hiperglucemia severa, hasta que se logre el control metabólico.

Se han reportado trastornos de la tiroides, incluyendo hipertiroidismo, hipotiroidismo y tiroiditis, en pacientes que reciben KEYTRUDA y pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento; por tanto, se debe monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función tiroidea (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y según lo indicado en base a la evaluación clínica) y signos y síntomas clínicos de trastornos de la tiroides. El hipotiroidismo se puede manejar con terapia de reemplazo sin interrupción del tratamiento y sin corticoides. El hipertiroidismo puede manejarse sintomáticamente. Interrumpir o suspender KEYTRUDA en caso de hipertiroidismo severo (Grado 3) o que ponga en riesgo la vida (Grado 4).

Se puede considerar la continuación de KEYTRUDA en pacientes con endocrinopatía severa (Grado 3) o que ponga en riesgo la vida (Grado 4) que mejoran a Grado 2 o menor y se controlan con reemplazo hormonal.

Reacciones cutáneas severas

En pacientes tratados con KEYTRUDA se han notificado reacciones cutáneas severas inmunomediadas. Monitorear a los pacientes por sospecha de reacciones cutáneas graves y excluir otras causas. Basándose en la severidad de la reacción adversa, suspender o discontinuar permanentemente KEYTRUDA y administrar corticosteroides.

Se han notificado casos de síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y necrólisis epidérmica tóxica (TEN), algunos con resultado fatal, en pacientes tratados con KEYTRUDA. Para signos o síntomas de SJS o TEN, interrumpir KEYTRUDA y dirigir al paciente a atención especializada para evaluación y tratamiento. Si se confirma SJS o TEN, discontinuar permanentemente KEYTRUDA.

Otras reacciones adversas mediadas inmunológicamente

Las siguientes reacciones adversas adicionales mediadas inmunológicamente, clínicamente significativas, fueron reportadas en menos del 1% de los pacientes tratados con KEYTRUDA en KEYNOTE-001, KEYNOTE-002, KEYNOTE-006 y KEYNOTE-010: uveítis, miositis, síndrome de Guillain-Barré, pancreatitis, encefalitis, sarcoidosis, síndrome miasténico/miastenia gravis (incluyendo exacerbación) y mielitis. En otros estudios clínicos con KEYTRUDA o en uso post-comercialización se reportó: miocarditis.

Casos de estas reacciones adversas inmunomediadas, algunas de las cuales fueron severas, han sido reportadas en estudios clínicos o en uso post-comercialización.

Reacciones adversas relacionadas con trasplante

El rechazo de trasplante de órganos sólidos ha sido reportado en el contexto post-comercialización en pacientes tratados con KEYTRUDA. El tratamiento con KEYTRUDA puede aumentar el riesgo de rechazo en receptores de trasplante de órganos sólidos. Considere el beneficio del tratamiento con KEYTRUDA versus el riesgo de posible rechazo de órganos en estos pacientes.

Enfermedad Aguda del injerto contra huésped (GVHD, por sus siglas en inglés), incluyendo GVHD fatal, ha sido reportado luego del tratamiento con KEYTRUDA en pacientes con una historia de trasplante de células madre hematopoyéticas alogénicas (HSCT por sus siglas en inglés). Los pacientes que han experimentado GVHD después del procedimiento del trasplante pueden estar en mayor riesgo de GVHD luego del tratamiento con KEYTRUDA.

Acta No. 24 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Considere el beneficio del tratamiento con KEYTRUDA vs el riesgo del posible GVHD en pacientes con una historia de HSCT alogénica.

Enzimas hepáticas elevadas cuando KEYTRUDA se administra en combinación con axitinib para RCC

Cuando KEYTRUDA se administra con axitinib, se han informado elevaciones superiores a las esperadas de los Grados 3 y 4 de ALT y AST en pacientes con CCR avanzado. Monitoree las enzimas hepáticas antes del inicio y periódicamente durante todo el tratamiento. Considere un monitoreo más frecuente de las enzimas hepáticas en comparación a cuando los medicamentos se usan en monoterapia. Siga las pautas de manejo médico para ambos medicamentos.

Aumento de la mortalidad en pacientes con mieloma múltiple cuando KEYTRUDA se agrega a un análogo de Talidomida y Dexametasona

En dos ensayos clínicos aleatorizados, en pacientes con mieloma múltiple, la adición de KEYTRUDA a un análogo de la Talidomida más Dexametasona, un uso para el cual no está indicado el anticuerpo bloqueador de PD-1 o PD-L1, dio como resultado un aumento de la mortalidad. No se recomienda el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple con un anticuerpo bloqueador de PD-1 o PD-L1 en combinación con un análogo de la Talidomida más Dexametasona fuera de los ensayos clínicos controlados.

Reacciones relacionadas con la infusión

Se han reportado reacciones de infusión severas, incluyendo hipersensibilidad y anafilaxia, en 6 (0.2%) de los 2799 pacientes que reciben KEYTRUDA en KEYNOTE-001, KEYNOTE-002, KEYNOTE-006 y KEYNOTE-010. En caso de reacciones severas a la infusión, suspender la infusión y discontinuar permanentemente KEYTRUDA. Los pacientes con reacción leve o moderada a la infusión pueden continuar recibiendo KEYTRUDA con supervisión cercana; se puede considerar la premedicación con antipiréticos y antihistamínicos.

Nuevas reacciones adversas:

Experiencia en los Ensayos Clínicos

La seguridad de KEYTRUDA fue evaluada en 2799 pacientes en estudios controlados y no controlados. La mediana de duración del tratamiento fue de 4.2 meses (rango 1 día a 30.4 meses) incluyendo 1153 pacientes tratados durante seis meses o más y 600 pacientes tratados durante un año o más. KEYTRUDA fue discontinuado por reacciones adversas relacionadas con el tratamiento en el 5% de los pacientes. Los eventos adversos serios (EAS) relacionados con el tratamiento reportados hasta 90 días después de la última dosis se presentaron en el 10% de los pacientes que recibieron KEYTRUDA. De estos EAS relacionados con el tratamiento, los más comunes fueron neumonitis, colitis, diarrea y pirexia.

Reacciones adversas mediadas inmunológicamente:

Las reacciones adversas mediadas inmunológicamente se presentan en base a 2799 pacientes con melanoma y NSCLC. El perfil de seguridad fue generalmente similar para los pacientes con melanoma y NSCLC. La Tabla 2 presenta la incidencia de las reacciones adversas mediadas inmunológicamente de acuerdo al Grado que se produjeron en pacientes que recibieron KEYTRUDA.



Tabla 2: Reacciones Adversas Mediadas Inmunológicamente

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

* En pacientes con NSCLC no escamoso tratados con KEYTRUDA 200 mg en combinación con quimioterapia con pemetrexed y platino (n = 405) la incidencia de nefritis fue del 1.7% (todos los grados) con 1.0% Grado 3 y 0.5% Grado 4.

* 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.

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

Neumonitis: La mediana de tiempo hasta la aparición de neumonitis fue de 3.3 meses (rango 2 días a 19.3 meses). La mediana de la duración fue de 1.5 meses (rango 1 día a 17.2+ meses). La neumonitis condujo a la discontinuación de KEYTRUDA en 36 pacientes (1.3%). La neumonitis se resolvió en 55 pacientes.

Colitis: La mediana de tiempo hasta la aparición de colitis fue de 3.5 meses (rango 10 días a 16.2 meses). La mediana de la duración fue de 1.3 meses (rango 1 día a 8.7+ meses). La colitis condujo a discontinuación de KEYTRUDA en 15 pacientes (0.5%). La colitis se resolvió en 41 pacientes.

Hepatitis: La mediana de tiempo hasta la aparición de hepatitis fue de 1.3 meses (rango 8 días a 21.4 meses). La mediana de la duración fue de 1.8 meses (rango 8 días a 20.9+ meses). La hepatitis condujo a la discontinuación de KEYTRUDA en 6 pacientes (0.2%). La hepatitis se resolvió en 15 pacientes.

Nefritis: La mediana del tiempo hasta la aparición de la nefritis fue de 5.1 meses (rango 12 días a 12.8 meses). La mediana de duración fue de 3.3 meses (rango 12 días a 8.9+ meses). La nefritis condujo a la discontinuación de KEYTRUDA en 3 pacientes (0.1%). La nefritis se resolvió en 5 pacientes.

Otros eventos adversos

Acta No. 24 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 Mayor Incidencia que en el Brazo con Ipilimumab (Diferencia Entre Brazo de $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grado 3]) (KEYNOTE-006)

| Eventos Adversos | KEYTRUDA 10 mg/Kg cada 2 o 3 semanas n=555 | | Ipilimumab 3 mg/Kg cada 3 semanas n=256 | |
|--------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|--------------|-----------------------------------------------|--------------|
| | Todos los Grados (%) | Grado 3* (%) | Todos los Grados (%) | Grado 3* (%) |
| Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo | | | | |
| Artralgia | 18 | 0 | 10 | 1 |
| Dolor de espalda | 12 | 1 | 7 | 1 |
| Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos | | | | |
| Tos | 17 | 0 | 7 | 0 |
| Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo | | | | |
| Vitiligo | 11 | 0 | 2 | 0 |

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

La Tabla 4 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes con melanoma tratados con KEYTRUDA a una dosis de 2 mg/Kg en KEYNOTE-002. El evento adverso más común (reportado en al menos el 20% de los pacientes) fue prurito.

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

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

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

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

Melanoma Resecado

Entre los 1019 pacientes con melanoma resecaado inscritos en KEYNOTE-054, las reacciones adversas fueron generalmente similares a las que ocurren en pacientes con melanoma no resecaable 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 previamente tratados con NSCLC que recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE-010. El evento adverso más común (reportado en al menos el 15% de los pacientes) fue tos. Los eventos adversos que ocurrieron en pacientes con NSCLC no tratado previamente que recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE-024 fueron generalmente similares a aquellos que ocurrieron en los pacientes en KEYNOTE-010.

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

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

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

Terapia Combinada

La tabla 6 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 20% de los pacientes tratados con KEYTRUDA, pemetrexed y quimioterapia con platino en KEYNOTE-189. Los eventos adversos que ocurrieron en pacientes con NSCLC no tratados previamente que recibieron KEYTRUDA en combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel en KEYNOTE-407 fueron en general similares a los que ocurren en pacientes en KEYNOTE-189 con la excepción de alopecia (46%) y artralgia (21%).

Tabla 6: Eventos adversos que ocurrieron en $\geq 20\%$ de los pacientes que recibieron KEYTRUDA con quimioterapia con pemetrexed y platino y con una incidencia mayor que en pacientes que recibieron placebo con quimioterapia con pemetrexed y platino (diferencia entre los brazos $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grados 3-4]) (KEYNOTE-189)

| Eventos Adversos | KEYTRUDA + Pemetrexed + Quimioterapia con platino n=405 | | Placebo + Pemetrexed + Quimioterapia con platino n=202 | |
|-------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|---------------|-----------------------------------------------------------|---------------|
| | Todos los grados* (%) | Grado 3-4 (%) | Todos los grados (%) | Grado 3-4 (%) |
| Trastornos Generales y Condiciones en el Sitio de Administración | | | | |
| Fatiga | 41 | 6 | 38 | 2.5 |
| Astenia | 20 | 6 | 24 | 3.5 |
| Desórdenes Gastrointestinales | | | | |
| Diarrea | 31 | 5 | 21 | 3.0 |
| Desórdenes de la Sangre y Sistema Linfático | | | | |
| Neutropenia | 27 | 16 | 24 | 12 |
| Desórdenes de la Piel y Tejido Subcutáneo | | | | |
| Rash | 20 | 1.7 | 11 | 1.5 |

* Clasificado por NCI CTCAE v4.03

Otros tipos de Cáncer

Monoterapia



Los eventos adversos que ocurrieron en los pacientes con HNSCC, carcinoma urotelial o 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% vs 4.9%), inflamación de la mucosa (10% vs 5%) y estomatitis (8% vs 3.5%).

Carcinoma de células renales

Las reacciones adversas más comunes que ocurrieron en al menos el 20% de los pacientes no tratados previamente con RCC que recibieron KEYTRUDA y axitinib en KEYNOTE-426 fueron diarrea, hipertensión, fatiga, hipotiroidismo, disminución del apetito, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, náuseas, ALT aumentada, AST aumentada, disfonía, tos y estreñimiento.

En KEYNOTE-426, una incidencia mayor a la esperada de Grados 3 y 4 de ALT aumentada (20%) y AST aumentada (13%) se observó en pacientes no tratados previamente con CCR que recibieron KEYTRUDA en combinación con axitinib. La mediana de tiempo para el inicio del incremento de ALT aumentada fue de 2,3 meses (rango: 7 días a 19,8 meses). En pacientes con ALT ≥ 3 veces LSN (Grados 2-4, n = 116), 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%) volvieron a someterse a tratamiento con KEYTRUDA (3%) o axitinib (31%) en monoterapia o con ambos (50%). De estos pacientes, el 55% no tuvo recurrencia de ALT > 3 veces el LSN, y de los pacientes con recurrencia de ALT > 3 veces el LSN, todos se recuperaron. No hubo eventos adversos hepáticos de Grado 5.

Experiencia post- comercialización

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

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: artritis.

Desórdenes oculares: Síndrome Vogt-Kayanagi-Harada.

Trastornos del sistema inmunitario: linfocitosis hemofagocítica

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

3.4.2.11 KEYTRUDA® 100mg

Expediente : 20085509
Radicado : 20201188433
Fecha : 14/10/2020
Interesado : Merck Sharp & Dhome Colombia SAS

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

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Acta No. 24 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Indicaciones: (Del Registro)

Nuevas indicaciones:

Acta 11 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.4.2.7

Melanoma

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

Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas

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

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

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

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

Cáncer de Cabeza y Cuello

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

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

Carcinoma Urotelial

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

Carcinoma de células renales

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

Contraindicaciones: (Del Registro)

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones:

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Nuevas precauciones y advertencias:

Reacciones adversas mediadas inmunológicamente

Se han presentado reacciones adversas mediadas inmunológicamente, incluyendo casos severos y fatales, en pacientes que recibieron Keytruda. Reacciones adversas inmunomediadas, pueden ocurrir luego de la discontinuación del tratamiento. En los ensayos clínicos, la mayoría de las reacciones adversas mediadas inmunológicamente fueron reversibles y fueron manejadas con interrupciones de Keytruda, administración de corticoides y/o con tratamiento de apoyo. Reacciones adversas inmunomediadas que afectan mas de un sistema corporal, pueden ocurrir simultáneamente.

Cuando se sospechan reacciones adversas mediadas inmunológicamente, se debe garantizar una evaluación adecuada para confirmar la etiología o excluir otras causas. Con base en la severidad de la reacción adversa, suspender keytruda y considerar la administración de corticoides. Después de mejorar a grado 1 o menos, iniciar la disminución de corticoides y continuar la disminución gradual durante al menos 1 mes. Con base en datos limitados de los estudios clínicos en pacientes cuyas reacciones adversas relacionadas inmunológicamente no pudieron ser controladas con el uso de corticoides, puede considerarse la administración de otros inmunosupresores sistémicos. Reiniciar Keytruda si la reacción adversa permanece en grado 1 o menos después de la disminución gradual de corticoides. Si se produce otro episodio de reacción adversa severa, suspenda Keytruda permanentemente.

Neumonitis mediada inmunológicamente

Se reportó neumonitis (incluyendo los casos fatales) en pacientes que recibieron. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de neumonitis. Si se sospecha neumonitis, evaluar con imagenes radiográficas y excluir otras causas. Administrar corticoides para grado 2 o eventos mayores (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender Keytruda en caso de neumonitis moderada (grado 2) y descontinuar permanentemente Keytruda en neumonitis severa (grado 3), con riesgo para la vida (grado 4) o moderada recurrente (grado 2).

Colitis mediada inmunológicamente

Se ha reportado colitis en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de colitis y excluir otras causas. Administrar corticoides para los eventos grado 2 o mayores (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender Keytruda en caso de colitis moderada (grado 2) o colitis severa (grado 3) y descontinuar permanentemente Keytruda en caso de colitis que ponga en riesgo la vida (grado 4).

Hepatitis mediada inmunológicamente

Se ha reportado hepatitis en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función hepática (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y como se indica con base en la evaluación clínica) y síntomas de hepatitis y excluir otras causas. Administrar corticoides (dosis inicial 0.5-1 mg/kg/día [para eventos grado 2] y 1-2 mg/kg/día [para eventos grado 3 o mayores] de prednisona o su equivalente, seguido de una reducción gradual de la dosis) y con base en la severidad de las elevaciones de las enzimas hepáticas, interrumpir o suspender Keytruda.

Nefritis mediada inmunológicamente

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se ha reportado nefritis en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función renal y excluir otras causas. Administrar corticoides para eventos grado 2 o mayores (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender Keytruda en caso de nefritis moderada (grado 2) y discontinuar permanentemente Keytruda en caso de nefritis severa (grado 3) o que ponga en riesgo la vida (grado 4).

Endocrinopatías mediadas inmunológicamente

Se ha reportado hipofisitis en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de hipofisitis (incluyendo hipopituitarismo e insuficiencia suprarrenal secundaria) y excluir otras causas. Administrar corticoides para tratar la insuficiencia suprarrenal secundaria y hacer reemplazo hormonal según lo indicado clínicamente, suspender keytruda en caso de hipofisitis moderada (grado 2), interrumpir o suspender Keytruda en caso de hipofisitis severa (grado 3) o que ponga en riesgo la vida (grado 4).

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

Se han reportado trastornos de la tiroides, incluyendo hipertiroidismo, hipotiroidismo y tiroiditis, en pacientes que reciben Keytruda y pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento; por tanto, se debe monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función tiroidea (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y según lo indicado en base a la evaluación clínica) y signos y síntomas clínicos de trastornos de la tiroides. El hipotiroidismo se puede manejar con terapia de reemplazo sin interrupción del tratamiento y sin corticoides. El hipertiroidismo puede manejarse sintomáticamente. Interrumpir o suspender Keytruda en caso de hipertiroidismo severo (grado 3) o que ponga en riesgo la vida (grado 4).

Se puede considerar la continuación de Keytruda en pacientes con endocrinopatía severa (grado 3) o que ponga en riesgo la vida (grado 4) que mejoran a grado 2 o menor y se controlan con reemplazo hormonal.

Reacciones cutáneas severas

En pacientes tratados con Keytruda se han notificado reacciones cutáneas severas inmunomediadas. Monitorear a los pacientes por sospecha de reacciones cutáneas graves y excluir otras causas. Basándose en la severidad de la reacción adversa, suspender o discontinuar permanentemente Keytruda y administrar corticosteroides.

Se han notificado casos de síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y necrólisis epidérmica tóxica (TEN), algunos con resultado fatal, en pacientes tratados con Keytruda. Para signos o síntomas de SJS o TEN, interrumpir keytruda y dirigir al paciente a atención especializada para evaluación y tratamiento. Si se confirma SJS o TEN, discontinuar permanentemente Keytruda.

Otras reacciones adversas mediadas inmunológicamente

Las siguientes reacciones adversas adicionales mediadas inmunológicamente, clínicamente significativas, fueron reportadas en menos del 1% de los pacientes tratados con keytruda en Keynote-001, Keynote-002, Keynote-006 Y Keynote-010: uveítis, miositis, síndrome de Guillain-Barré, pancreatitis, encefalitis, sarcoidosis y síndrome miasténico/miastenia gravis (incluyendo exacerbación). En otros estudios clínicos con keytruda o en uso post-comercialización se reportó: miocarditis.

Casos de estas reacciones adversas inmunomediadas, algunas de las cuales fueron severas, han sido reportadas en estudios clínicos o en uso post-comercialización.

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones adversas relacionadas con trasplante

El rechazo de trasplante de órganos sólidos ha sido reportado en el contexto post-comercialización en pacientes tratados con Keytruda. El tratamiento con Keytruda puede aumentar el riesgo de rechazo en receptores de trasplante de órganos sólidos. Considere el beneficio del tratamiento con Keytruda versus el riesgo de posible rechazo de órganos en estos pacientes.

Enfermedad aguda del injerto contra huesped (GVHD, por sus siglas en inglés), incluyendo GVHD fatal, ha sido reportado luego del tratamiento con Keytruda en pacientes con una historia de trasplante de células madre hematopoyéticas alogénicas (HSCT por sus siglas en inglés). Los pacientes que han experimentado GVHD después del procedimiento del trasplante pueden estar en mayor riesgo de GVHD luego del tratamiento con Keytruda. Considere el beneficio del tratamiento con Keytruda vs el riesgo del posible GVHD en pacientes con una historia de HSCT alogénica.

Enzimas hepáticas elevadas cuando Keytruda se administra en combinación con axitinib para RCC

Cuando Keytruda se administra con axitinib, se han informado elevaciones superiores a las esperadas de los grados 3 y 4 de ALT y AST en pacientes con RCC avanzado. Monitoree las enzimas hepáticas antes del inicio y periódicamente durante todo el tratamiento. Considere un monitoreo más frecuente de las enzimas hepáticas en comparación a cuando los medicamentos se usan en monoterapia. Siga las pautas de manejo médico para ambos medicamentos.

Aumento de la mortalidad en pacientes con mieloma múltiple cuando Keytruda se agrega a un análogo de talidomida y dexametasona

En dos ensayos clínicos aleatorizados, en pacientes con mieloma múltiple, la adición de Keytruda a un análogo de la talidomida más dexametasona, un uso para el cual no está indicado el anticuerpo bloqueador de PD-1 o PD-L1, dio como resultado un aumento de la mortalidad. No se recomienda el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple con un anticuerpo bloqueador de PD-1 o PD-L1 en combinación con un análogo de la talidomida más dexametasona fuera de los ensayos clínicos controlados.

Reacciones relacionadas con la infusión

Se han reportado reacciones de infusión severas, incluyendo hipersensibilidad y anafilaxia, en 6 (0.2%) de los 2799 pacientes que reciben keytruda En Keynote-001, Keynote-002, Keynote-006 Y Keynote-010. En caso de reacciones severas a la infusión, suspender la infusión y discontinuar permanentemente Keytruda. Los pacientes con reacción leve o moderada a la infusión pueden continuar recibiendo Keytruda con supervisión cercana; se puede considerar la premedicación con antipiréticos y antihistamínicos.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto 062020A allegado mediante radicado No. 20201188433
- Información para Prescribir 062020A allegado mediante radicado No. 20201188433

Nuevas indicaciones:

Melanoma

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas

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

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

KEYTRUDA como monoterapia está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC metastásico, cuyos tumores expresan PD-L1 con un $\geq 50\%$ de puntuación de proporción de células tumorales (PPT), determinado por una prueba validada, sin aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK.

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

Cáncer de Cabeza y Cuello

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

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

Linfoma de Hodgkin Clásico

Keytruda está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos con linfoma de Hodgkin clásico (cHL por sus siglas en inglés) recidivante o refractario.

Carcinoma Urotelial

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

Carcinoma de células renales

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

Nueva dosificación:

Dosis y administración

General

Selección de Pacientes

Para el tratamiento como agente único de Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas o Carcinoma de Células Escamosas de Cabeza y Cuello.

Acta No. 24 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los pacientes para tratamiento de NSCLC avanzado o metastásico con KEYTRUDA, deben ser seleccionados de acuerdo a la presencia de expresión positiva de PDL1.

Dosis Recomendada

La dosis recomendada de KEYTRUDA en adultos es 200 mg administrado como una infusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas.

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

Para los pacientes con CCR tratados con KEYTRUDA en combinación con axitinib, consulte la información para prescribir con respecto a la dosis de axitinib. Cuando se usa en combinación con KEYTRUDA, se puede considerar un aumento 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.

Modificaciones de la dosis

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

Tabla 1: Modificaciones de Dosis Recomendadas

| Reacciones Adversas | Severidad | Modificación de la dosis |
|---------------------------|----------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|
| Neumonitis inmuno-mediada | Moderada (Grado 2) | Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1* |
| | Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4) o moderada recurrente (Grado 2) | Descontinuar permanentemente |
| Colitis Inmuno-mediada | Moderada o grave (Grados 2 o 3) | Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1* |
| | Que amenaza la vida (Grado 4) o grave recurrente (Grado 3) | Descontinuar permanentemente |
| Nefritis Inmuno-mediada | Moderada (Grado 2) | Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1* |
| | Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4) | Descontinuar permanentemente |



| | | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Endocrinopatías inmuno-mediadas | Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4) | Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1* Para pacientes con endocrinopatía grave (Grado 3) o que amenaza la vida (Grado 4) que mejora a Grado 2 o menor y es controlada con reemplazo hormonal, puede considerarse la continuación de KEYTRUDA. |
| Hepatitis inmuno-mediada Para las elevaciones de enzimas hepáticas en pacientes con CCR tratados con terapia de combinación, consulte las pautas de dosificación que se encuentran a continuación de esta tabla. | Aspartato aminotransferasa (AST) o alanina aminotransferasa (ALT) >3 a 5 veces el límite superior normal (LSN) o bilirrubina total >1.5 a 3 veces LSN | Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1* |
| | AST o ALT >5 veces LSN o bilirrubina total >3 veces LSN | Descontinuar permanentemente |
| | Para pacientes con metástasis hepáticas que inician tratamiento con elevación moderada (Grado 2) de AST o ALT, si AST o ALT incrementa $\geq 50\%$ con relación a su valor basal y dura ≥ 1 semana | Descontinuar permanentemente |
| Reacciones cutáneas inmuno-mediadas o síndrome de Stevens-Johnson (SJS) o necrólisis epidérmica tóxica (TEN) | Reacciones cutáneas graves (Grado 3) o sospecha de SJS o de TEN | Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1* |
| | Reacciones cutáneas graves (Grado 4) o SJS o TEN confirmados | Descontinuar permanentemente |
| Otras reacciones adversas inmuno-mediadas | Con base en la gravedad y tipo de reacción (Grado 2 o Grado 3) | Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1* |
| | Miocarditis grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4), encefalitis, o síndrome de Guillain-Barré. | Descontinuar permanentemente |
| | Que amenaza la vida (Grado 4) o grave recurrente (Grado 3) | Descontinuar permanentemente |
| Reacciones relacionadas con la infusión | Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4) | Descontinuar permanentemente |

Nota: los grados de toxicidad están de acuerdo con la Terminología Común para Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer, Versión 4.0 (NCI CTCAE v.4)

* Si la dosis de los corticosteroides no puede ser reducida a ≤ 10 mg de prednisona o equivalente por día dentro de 12 semanas o la toxicidad relacionada con el tratamiento no se resuelve a Grados 0-1 dentro de 12 semanas después de la última dosis de KEYTRUDA, entonces KEYTRUDA debe 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 CCR tratados con KEYTRUDA en combinación con axitinib:

- Si la ALT o la AST se incrementan ≥ 3 veces el LSN pero < 10 veces el LSN sin bilirrubina total concurrente ≥ 2 veces el LSN, suspender tanto KEYTRUDA como axitinib hasta que estas reacciones adversas se recuperen hasta los Grados 0-1. Considerar la posibilidad de un tratamiento con corticosteroides. Considerar un nuevo tratamiento con un solo medicamento o un nuevo tratamiento secuencial con ambos medicamentos después de la recuperación. Si se vuelve a tratar con axitinib, considerar la reducción de la dosis según la información de prescripción de axitinib.
- Si ALT o AST se incrementan ≥ 10 veces LSN o > 3 veces LSN con bilirrubina total concurrente ≥ 2 veces LSN, suspender permanentemente tanto KEYTRUDA como axitinib y considerar la terapia con corticosteroides.

Acta No. 24 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Preparación y administración:

- Proteger de la luz. No congelar. No agitar.
- Equilibrar el vial de KEYTRUDA a temperatura ambiente.
- Antes de la dilución, el vial del líquido puede estar fuera de refrigeración (temperatura de 25°C o menos) hasta por 24 horas.
- Los medicamentos parenterales deben ser inspeccionados visualmente para detectar materias particuladas y decoloración antes de la administración. KEYTRUDA es una solución transparente a ligeramente opalescente, incolora a ligeramente amarilla. Desechar el vial si se observan partículas visibles.
- 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 mediante inversión suave.
- No congelar la solución para infusión.
- El producto no contiene conservantes. El medicamento diluido debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, las soluciones diluidas de la solución de KEYTRUDA se pueden conservar a temperatura ambiente por un periodo acumulativo de hasta 6 horas. Las soluciones diluidas de KEYTRUDA también se pueden conservar en refrigeración a una temperatura entre 2°C y 8°C; sin embargo, el tiempo total desde la dilución de KEYTRUDA hasta terminar la infusión no debe exceder 24 horas. Si se refrigera, permita que los viales y/o bolsas IV alcancen la temperatura ambiente antes de utilizarlas.
- Administrar la solución para infusión por vía intravenosa durante 30 minutos, utilizando una línea de infusión de baja unión a proteínas 0.2 a 5 µm, estéril, no pirogénica o adicionando un filtro.
- No administrar concomitantemente otros medicamentos a través de la misma línea de infusión.
- Desechar cualquier porción no utilizada del vial.

Pacientes Pediátricos

Para cHL, la dosis recomendada de KEYTRUDA en pacientes pediátricos es de 2 mg/Kg (hasta un máximo de 200 mg), administrada como una infusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas.

Pacientes Geriátricos

No se reportaron diferencias generales, en la seguridad o eficacia, entre pacientes de edad avanzada (65 años y más) y pacientes más jóvenes (menos de 65 años). No fue necesario ningún ajuste de dosis en esta población.

Insuficiencia Renal

No es necesario hacer ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. KEYTRUDA no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia renal severa.

Insuficiencia Hepática

No es necesario hacer ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. KEYTRUDA no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa.

Nuevas precauciones y advertencias:

Reacciones adversas mediadas inmunológicamente

Se han presentado reacciones adversas mediadas inmunológicamente, incluyendo casos severos y fatales, en pacientes que recibieron KEYTRUDA. Reacciones adversas inmunomediadas, pueden ocurrir luego de la discontinuación del tratamiento. En los ensayos clínicos, la mayoría de las reacciones adversas mediadas inmunológicamente

Acta No. 24 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



fueron reversibles y fueron manejadas con interrupciones de KEYTRUDA, administración de corticoides y/o con tratamiento de apoyo. Reacciones adversas inmunomediadas que afectan más de un sistema corporal, pueden ocurrir simultáneamente.

Cuando se sospechan reacciones adversas mediadas inmunológicamente, se debe garantizar una evaluación adecuada para confirmar la etiología o excluir otras causas. Con base en la severidad de la reacción adversa, suspender KEYTRUDA y considerar la administración de corticoides. Después de mejorar a Grado 1 o menos, iniciar la disminución de corticoides y continuar la disminución gradual durante al menos 1 mes. Con base en datos limitados de los estudios clínicos en pacientes cuyas reacciones adversas relacionadas inmunológicamente no pudieron ser controladas con el uso de corticoides, puede considerarse la administración de otros inmunosupresores sistémicos. Reiniciar KEYTRUDA si la reacción adversa permanece en Grado 1 o menos después de la disminución gradual de corticoides. Si se produce otro episodio de reacción adversa severa, suspenda KEYTRUDA permanentemente.

Neumonitis mediada inmunológicamente

Se reportó neumonitis (incluyendo los casos fatales) en pacientes que recibieron KEYTRUDA. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de neumonitis. Si se sospecha neumonitis, evaluar con imágenes radiográficas y excluir otras causas. Administrar corticoides para Grado 2 o eventos mayores (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender KEYTRUDA en caso de neumonitis moderada (Grado 2) y discontinuar permanentemente KEYTRUDA en neumonitis severa (Grado 3), con riesgo para la vida (Grado 4) o moderada recurrente (Grado 2).

Colitis mediada inmunológicamente

Se ha reportado colitis en pacientes que reciben KEYTRUDA. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de colitis y excluir otras causas. Administrar corticoides para los eventos Grado 2 o mayores (dosis inicial de 1-2 mg/Kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender KEYTRUDA en caso de colitis moderada (Grado 2) o colitis severa (Grado 3) y discontinuar permanentemente KEYTRUDA en caso de colitis que ponga en riesgo la vida (Grado 4).

Hepatitis mediada inmunológicamente

Se ha reportado hepatitis en pacientes que reciben KEYTRUDA. Monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función hepática (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y como se indica con base en la evaluación clínica) y síntomas de hepatitis y excluir otras causas. Administrar corticoides (dosis inicial 0,5-1 mg/Kg/día [para eventos Grado 2] y 1-2 mg/Kg/día [para eventos Grado 3 o mayores] de prednisona o su equivalente, seguido de una reducción gradual de la dosis) y con base en la severidad de las elevaciones de las enzimas hepáticas, interrumpir o suspender KEYTRUDA.

Nefritis mediada inmunológicamente

Se ha reportado nefritis en pacientes que reciben KEYTRUDA. Monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función renal y excluir otras causas. Administrar corticoides para eventos Grado 2 o mayores (dosis inicial de 1-2 mg/Kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender KEYTRUDA en caso de nefritis moderada (Grado 2) y discontinuar permanentemente KEYTRUDA en caso de nefritis severa (Grado 3) o que ponga en riesgo la vida (Grado 4).

Endocrinopatías mediadas inmunológicamente

Se ha reportado insuficiencia suprarrenal (primaria y secundaria) en pacientes que reciben KEYTRUDA. También se ha reportado hipofisitis en pacientes que reciben KEYTRUDA. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de insuficiencia suprarrenal e

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



hipofisitis (incluyendo hipopituitarismo) y excluir otras causas. Administrar corticoides para tratar la insuficiencia suprarrenal y hacer reemplazo hormonal según lo indicado clínicamente, suspender KEYTRUDA en caso de hipofisitis moderada (Grado 2), interrumpir o suspender KEYTRUDA en caso de insuficiencia adrenal o hipofisitis severa (Grado 3) o que ponga en riesgo la vida (Grado 4).

Se ha reportado diabetes mellitus tipo 1, incluyendo cetoacidosis diabética, en pacientes que reciben KEYTRUDA. Monitorear a los pacientes para detectar hiperglucemia u otros signos y síntomas de diabetes. Administrar insulina para la diabetes tipo 1 y suspender KEYTRUDA en casos de hiperglucemia severa, hasta que se logre el control metabólico.

Se han reportado trastornos de la tiroides, incluyendo hipertiroidismo, hipotiroidismo y tiroiditis, en pacientes que reciben KEYTRUDA y pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento; por tanto, se debe monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función tiroidea (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y según lo indicado en base a la evaluación clínica) y signos y síntomas clínicos de trastornos de la tiroides. El hipotiroidismo se puede manejar con terapia de reemplazo sin interrupción del tratamiento y sin corticoides. El hipertiroidismo puede manejarse sintomáticamente. Interrumpir o suspender KEYTRUDA en caso de hipertiroidismo severo (Grado 3) o que ponga en riesgo la vida (Grado 4).

Se puede considerar la continuación de KEYTRUDA en pacientes con endocrinopatía severa (Grado 3) o que ponga en riesgo la vida (Grado 4) que mejoran a Grado 2 o menor y se controlan con reemplazo hormonal.

Reacciones cutáneas severas

En pacientes tratados con KEYTRUDA se han notificado reacciones cutáneas severas inmunomediadas. Monitorear a los pacientes por sospecha de reacciones cutáneas graves y excluir otras causas. Basándose en la severidad de la reacción adversa, suspender o discontinuar permanentemente KEYTRUDA y administrar corticosteroides.

Se han notificado casos de síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y necrólisis epidérmica tóxica (TEN), algunos con resultado fatal, en pacientes tratados con KEYTRUDA. Para signos o síntomas de SJS o TEN, interrumpir KEYTRUDA y dirigir al paciente a atención especializada para evaluación y tratamiento. Si se confirma SJS o TEN, discontinuar permanentemente KEYTRUDA.

Otras reacciones adversas mediadas inmunológicamente

Las siguientes reacciones adversas adicionales mediadas inmunológicamente, clínicamente significativas, fueron reportadas en menos del 1% de los pacientes tratados con KEYTRUDA en KEYNOTE-001, KEYNOTE-002, KEYNOTE-006 y KEYNOTE-010: uveítis, miositis, síndrome de Guillain-Barré, pancreatitis, encefalitis, sarcoidosis, síndrome miasténico/miastenia gravis (incluyendo exacerbación) y mielitis. En otros estudios clínicos con KEYTRUDA o en uso post-comercialización se reportó: miocarditis.

Casos de estas reacciones adversas inmunomediadas, algunas de las cuales fueron severas, han sido reportadas en estudios clínicos o en uso post-comercialización.

Reacciones adversas relacionadas con trasplante

El rechazo de trasplante de órganos sólidos ha sido reportado en el contexto post-comercialización en pacientes tratados con KEYTRUDA. El tratamiento con KEYTRUDA puede aumentar el riesgo de rechazo en receptores de trasplante de órganos sólidos. Considere el beneficio del tratamiento con KEYTRUDA versus el riesgo de posible rechazo de órganos en estos pacientes.

Enfermedad Aguda del injerto contra huésped (GVHD, por sus siglas en inglés), incluyendo GVHD fatal, ha sido reportado luego del tratamiento con KEYTRUDA en pacientes con una



historia de trasplante de células madre hematopoyéticas alogénicas (HSCT por sus siglas en inglés). Los pacientes que han experimentado GVHD después del procedimiento del trasplante pueden estar en mayor riesgo de GVHD luego del tratamiento con KEYTRUDA. Considere el beneficio del tratamiento con KEYTRUDA vs el riesgo del posible GVHD en pacientes con una historia de HSCT alogénica.

Enzimas hepáticas elevadas cuando KEYTRUDA se administra en combinación con axitinib para RCC

Cuando KEYTRUDA se administra con axitinib, se han informado elevaciones superiores a las esperadas de los Grados 3 y 4 de ALT y AST en pacientes con CCR avanzado. Monitoree las enzimas hepáticas antes del inicio y periódicamente durante todo el tratamiento. Considere un monitoreo más frecuente de las enzimas hepáticas en comparación a cuando los medicamentos se usan en monoterapia. Siga las pautas de manejo médico para ambos medicamentos.

Aumento de la mortalidad en pacientes con mieloma múltiple cuando KEYTRUDA se agrega a un análogo de Talidomida y Dexametasona

En dos ensayos clínicos aleatorizados, en pacientes con mieloma múltiple, la adición de KEYTRUDA a un análogo de la Talidomida más Dexametasona, un uso para el cual no está indicado el anticuerpo bloqueador de PD-1 o PD-L1, dio como resultado un aumento de la mortalidad. No se recomienda el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple con un anticuerpo bloqueador de PD-1 o PD-L1 en combinación con un análogo de la Talidomida más Dexametasona fuera de los ensayos clínicos controlados.

Reacciones relacionadas con la infusión

Se han reportado reacciones de infusión severas, incluyendo hipersensibilidad y anafilaxia, en 6 (0.2%) de los 2799 pacientes que reciben KEYTRUDA en KEYNOTE-001, KEYNOTE-002, KEYNOTE-006 y KEYNOTE-010. En caso de reacciones severas a la infusión, suspender la infusión y discontinuar permanentemente KEYTRUDA. Los pacientes con reacción leve o moderada a la infusión pueden continuar recibiendo KEYTRUDA con supervisión cercana; se puede considerar la premedicación con antipiréticos y antihistamínicos.

Nuevas reacciones adversas:

Experiencia en los Ensayos Clínicos

La seguridad de KEYTRUDA fue evaluada en 2799 pacientes en estudios controlados y no controlados. La mediana de duración del tratamiento fue de 4.2 meses (rango 1 día a 30.4 meses) incluyendo 1153 pacientes tratados durante seis meses o más y 600 pacientes tratados durante un año o más. KEYTRUDA fue discontinuado por reacciones adversas relacionadas con el tratamiento en el 5% de los pacientes. Los eventos adversos serios (EAS) relacionados con el tratamiento reportados hasta 90 días después de la última dosis se presentaron en el 10% de los pacientes que recibieron KEYTRUDA. De estos EAS relacionados con el tratamiento, los más comunes fueron neumonitis, colitis, diarrea y pirexia.

Reacciones adversas mediadas inmunológicamente:

Las reacciones adversas mediadas inmunológicamente se presentan en base a 2799 pacientes con melanoma y NSCLC. El perfil de seguridad fue generalmente similar para los pacientes con melanoma y NSCLC. La Tabla 2 presenta la incidencia de las reacciones adversas mediadas inmunológicamente de acuerdo al Grado que se produjeron en pacientes que recibieron KEYTRUDA.



Tabla 2: Reacciones Adversas Mediadas Inmunológicamente

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

* En pacientes con NSCLC no escamoso tratados con KEYTRUDA 200 mg en combinación con quimioterapia con pemetrexed y platino (n = 405) la incidencia de nefritis fue del 1.7% (todos los grados) con 1.0% Grado 3 y 0.5% Grado 4.

* 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.

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

Neumonitis: La mediana de tiempo hasta la aparición de neumonitis fue de 3.3 meses (rango 2 días a 19.3 meses). La mediana de la duración fue de 1.5 meses (rango 1 día a 17.2+ meses). La neumonitis condujo a la discontinuación de KEYTRUDA en 36 pacientes (1.3%). La neumonitis se resolvió en 55 pacientes.

Colitis: La mediana de tiempo hasta la aparición de colitis fue de 3.5 meses (rango 10 días a 16.2 meses). La mediana de la duración fue de 1.3 meses (rango 1 día a 8.7+ meses). La colitis condujo a discontinuación de KEYTRUDA en 15 pacientes (0.5%). La colitis se resolvió en 41 pacientes.

Hepatitis: La mediana de tiempo hasta la aparición de hepatitis fue de 1.3 meses (rango 8 días a 21.4 meses). La mediana de la duración fue de 1.8 meses (rango 8 días a 20.9+ meses). La hepatitis condujo a la discontinuación de KEYTRUDA en 6 pacientes (0.2%). La hepatitis se resolvió en 15 pacientes.

Nefritis: La mediana del tiempo hasta la aparición de la nefritis fue de 5.1 meses (rango 12 días a 12.8 meses). La mediana de duración fue de 3.3 meses (rango 12 días a 8.9+



meses). La nefritis condujo a la discontinuación de KEYTRUDA en 3 pacientes (0.1%). La nefritis se resolvió en 5 pacientes.

Otros eventos adversos

Melanoma

La tabla 3 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes con melanoma tratados con KEYTRUDA en KEYNOTE-006. Los eventos adversos más comunes (reportados en al menos el 15% de los pacientes) fueron artralgias y tos.

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

| Eventos Adversos | KEYTRUDA 10 mg/Kg cada 2 o 3 semanas n=555 | | Ipilimumab 3 mg/Kg cada 3 semanas n=256 | |
|--------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|--------------|-----------------------------------------------|--------------|
| | Todos los Grados (%) | Grado 3* (%) | Todos los Grados (%) | Grado 3* (%) |
| Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo | | | | |
| Artralgia | 18 | 0 | 10 | 1 |
| Dolor de espalda | 12 | 1 | 7 | 1 |
| Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos | | | | |
| Tos | 17 | 0 | 7 | 0 |
| Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo | | | | |
| Vitiligo | 11 | 0 | 2 | 0 |

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

La Tabla 4 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes con melanoma tratados con KEYTRUDA a una dosis de 2 mg/Kg en KEYNOTE-002. El evento adverso más común (reportado en al menos el 20% de los pacientes) fue prurito.

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

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

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

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

Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas

Monoterapia



La Tabla 5 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes previamente tratados con NSCLC que recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE-010. El evento adverso más común (reportado en al menos el 15% de los pacientes) fue tos. Los eventos adversos que ocurrieron en pacientes con NSCLC no tratado previamente que recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE-024 fueron generalmente similares a aquellos que ocurrieron en los pacientes en KEYNOTE-010.

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

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

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

Terapia Combinada

La tabla 6 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 20% de los pacientes tratados con KEYTRUDA, pemetrexed y quimioterapia con platino en KEYNOTE-189. Los eventos adversos que ocurrieron en pacientes con NSCLC no tratados previamente que recibieron KEYTRUDA en combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel en KEYNOTE-407 fueron en general similares a los que ocurren en pacientes en KEYNOTE-189 con la excepción de alopecia (46%) y artralgia (21%).

Tabla 6: Eventos adversos que ocurrieron en $\geq 20\%$ de los pacientes que recibieron KEYTRUDA con quimioterapia con pemetrexed y platino y con una incidencia mayor que en pacientes que recibieron placebo con quimioterapia con pemetrexed y platino (diferencia entre los brazos $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grados 3-4]) (KEYNOTE-189)

| Eventos Adversos | KEYTRUDA + Pemetrexed + Quimioterapia con platino n=405 | | Placebo + Pemetrexed + Quimioterapia con platino n=202 | |
|-------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|---------------|-----------------------------------------------------------|---------------|
| | Todos los grados* (%) | Grado 3-4 (%) | Todos los grados (%) | Grado 3-4 (%) |
| Trastornos Generales y Condiciones en el Sitio de Administración | | | | |
| Fatiga | 41 | 6 | 38 | 2.5 |
| Astenia | 20 | 6 | 24 | 3.5 |
| Desórdenes Gastrointestinales | | | | |
| Diarrea | 31 | 5 | 21 | 3.0 |
| Desórdenes de la Sangre y Sistema Linfático | | | | |
| Neutropenia | 27 | 16 | 24 | 12 |
| Desórdenes de la Piel y Tejido Subcutáneo | | | | |
| Rash | 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 o carcinoma urotelial, fueron generalmente similares a los que ocurrieron en pacientes con melanoma o NSCLC.



Terapia de combinación

Cáncer de Cabeza y Cuello

En pacientes con HNSCC que recibieron KEYTRUDA más quimioterapia (platino y 5-FU), las reacciones adversas que ocurrieron con una mayor severidad (Grado 3-4) y con una mayor incidencia (diferencia $\geq 2\%$) comparado con cetuximab más quimioterapia (platino y 5-FU) fueron: fatiga (7% vs 4.9%), inflamación de la mucosa (10% vs 5%) y estomatitis (8% vs 3.5%).

Carcinoma de células renales

Las reacciones adversas más comunes que ocurrieron en al menos el 20% de los pacientes no tratados previamente con RCC que recibieron KEYTRUDA y axitinib en KEYNOTE-426 fueron diarrea, hipertensión, fatiga, hipotiroidismo, disminución del apetito, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, náuseas, ALT aumentada, AST aumentada, disfonía, tos y estreñimiento.

En KEYNOTE-426, una incidencia mayor a la esperada de Grados 3 y 4 de ALT aumentada (20%) y AST aumentada (13%) se observó en pacientes no tratados previamente con CCR que recibieron KEYTRUDA en combinación con axitinib. La mediana de tiempo para el inicio del incremento de ALT aumentada fue de 2,3 meses (rango: 7 días a 19,8 meses). En pacientes con ALT ≥ 3 veces LSN (Grados 2-4, n = 116), 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%) volvieron a someterse a tratamiento con KEYTRUDA (3%) o axitinib (31%) en monoterapia o con ambos (50%). De estos pacientes, el 55% no tuvo recurrencia de ALT > 3 veces el LSN, y de los pacientes con recurrencia de ALT > 3 veces el LSN, todos se recuperaron. No hubo eventos adversos hepáticos de Grado 5.

Experiencia post- comercialización

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

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: artritis.

Desórdenes oculares: Síndrome Vogt-Kayanagi-Harada.

Trastornos del sistema inmunitario: linfocitosis hemofagocítica

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

3.4.2.12 VAMMRIX

Expediente : 19990911
Radicado : 20191188375 / 20201185880
Fecha : 09/10/2020
Interesado : Glaxosmithkline Colombia S.A.

Composición:

Cada dosis de 0,5mL contiene

10 CCID50 Virus de sarampión vivo atenuado (cepa Schwarz) no menos de 10 3.0.

10 CCID50 Virus de papera vivo atenuado (cepa RIT 4385) derivada de Jeryl Lynn no menos de 10 4.4

10 CCID50 Virus de rubeola vivo atenuado (cepa Wistar RA 27/3) no menos de 10 3.0

Acta No. 24 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



10 UFP Virus de varicela atenuado (cepa OKA) no menos de 10 3.3

Forma farmacéutica:

Indicaciones: (Del Registro)

Para la vacunación activa de pacientes, a partir de la edad de 9 meses, hasta los 12 años inclusive, contra el sarampión, la parotiditis, la rubéola y la varicela.

Contraindicaciones:

Vammrixtm está contraindicada en las personas con hipersensibilidad conocida a la neomicina o a cualquier otro componente de la vacuna. Un antecedente de dermatitis de contacto a la neomicina no es una contraindicación.

Vammrixtm está contraindicada en las personas que han mostrado signos de hipersensibilidad después de la administración previa de las vacunas contra el sarampión, la parotiditis, la rubéola y/o la varicela.

Vammrixtm está contraindicada para mujeres embarazadas. El embarazo deberá evitarse durante un mes después de la vacunación.

Vammrixtm está contraindicada para sujetos con inmunodeficiencia humoral o celular (primaria o adquirida) severa.

Precauciones y advertencias:

Al igual que con todas las vacunas inyectables, en caso de producirse algún episodio anafiláctico, muy infrecuente, después de la administración de la vacuna, deberá disponerse inmediatamente de un tratamiento médico y supervisión adecuados.

Al igual que con otras vacunas, la administración de vammrixtm deberá posponerse en los pacientes que padecen una afección febril grave y aguda. Sin embargo, la presencia de una infección menor, por ejemplo, un resfriado, no debe causar la postergación de la vacunación.

Puede presentarse síncope (desmayos) después, o incluso antes, de cualquier vacunación como una respuesta psicogénica a la inyección con aguja. Es importante que se tengan implementados los debidos procedimientos para evitar las lesiones por desmayos.

Antes de inyectar la vacuna, debe dejarse que el alcohol y otros desinfectantes se evaporen de la piel, puesto que pueden inactivar los virus atenuados de la vacuna.

Podría obtenerse una protección limitada contra el sarampión o la varicela si se administra la vacuna en un lapso de 72 horas tras la exposición a la enfermedad natural.

Es posible que los lactantes en el primer año de vida no respondan de manera adecuada al componente antisarampión de la vacuna, debido a la posible persistencia de los anticuerpos antisarampión maternos. Deberán administrarse dosis adicionales de vacuna con componente antisarampión, de acuerdo a las recomendaciones oficiales.

Existe un mayor riesgo de fiebre y convulsiones febriles entre 5 y 12 días después de la primera dosis de vammrixtm en comparación con la administración de 2 inyecciones separadas de la vacuna mmr y la vacuna antivariola. No hay indicios de un aumento del riesgo después de la segunda dosis.

Las tasas de fiebre son habitualmente altas después de la primera dosis de vacunas contra el sarampión.

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Debe considerarse con precaución la vacunación de los sujetos con antecedentes de convulsiones febriles o antecedentes familiares de convulsiones. Debe considerarse un esquema de inmunización alternativo para estos sujetos, con inyecciones separadas de la vacuna mmr y la vacuna antivariola para la primera dosis. En todos los casos, se debe monitorear a las personas vacunadas para detectar fiebre durante el período de riesgo.

Los componentes antisarampión y antiparotiditis de la vacuna se producen en cultivo de células de embrión de pollo y, por lo tanto, pueden contener trazas de proteína de huevo. Las personas con antecedentes de reacciones anafilácticas, anafilactoides u otras reacciones inmediatas (por ejemplo, urticaria generalizada, inflamación de la boca y la garganta, dificultad para respirar, hipotensión o shock) después de la ingestión de huevo, pueden tener un riesgo aumentado de reacciones de hipersensibilidad de tipo inmediato después de la vacunación, aunque se ha comprobado que estos tipos de reacciones son muy infrecuentes. Las personas que han sufrido anafilaxis después de la ingestión de huevo deberán ser vacunados con suma precaución, teniendo disponible un tratamiento adecuado de la anafilaxis a mano, en caso de producirse una reacción de este tipo.

No se ha documentado nunca la transmisión de los virus del sarampión, la parotiditis y la rubéola desde los sujetos vacunados a los contactos sensibles, aunque se sabe que se produce la excreción faríngea del virus de la rubéola aproximadamente de 7 a 28 días después de la vacunación, con una excreción máxima alrededor del 11º día.

Se demostró que la transmisión del virus oka de la vacuna ocurre en pocos casos en contactos seronegativos de las vacunas con erupción. No se puede excluir la transmisión del virus oka de una vacuna que no desarrolla erupción a contactos seronegativos.

Vammrixtm no debe administrarse por vía intravascular o intradérmica.

Al igual que con cualquier vacuna, es posible que no se desencadene una respuesta inmunitaria protectora en todos los vacunados.

Como con otras vacunas contra la varicela, se ha demostrado que ocurren casos de varicela en personas que habían recibido previamente vammrixtm. Estos casos nuevos son generalmente leves, con menos lesiones y menos fiebre en comparación con los casos de individuos no vacunados.

Se han comunicado casos de agravamiento de trombocitopenia y de recurrencia de la misma en sujetos que padecieron trombocitopenia tras la primera dosis después de la vacunación con vacunas vivas antisarampión, antiparotidítica y anti rubéola. En tales casos, el riesgo-beneficio de la inmunización con vammrixtm deberá evaluarse cuidadosamente.

Existen datos limitados sobre el uso de vammrixtm en sujetos inmunodeprimidos; por lo tanto, la vacunación debe considerarse con precaución y solo cuando, según la opinión del médico, los beneficios superen los riesgos.

Los sujetos inmunodeprimidos que no tienen contraindicaciones para esta vacuna pueden no responder tan bien como los sujetos inmunocompetentes; por lo tanto, algunos de estos sujetos pueden contraer sarampión, parotiditis, rubéola o varicela a pesar de la correcta administración de la vacuna. Los sujetos inmunodeprimidos deben ser supervisados cuidadosamente para detectar signos de sarampión, parotiditis, rubéola o varicela.

Existen muy pocos informes sobre la diseminación de la varicela con compromiso de los órganos internos después de la vacunación con la vacuna contra la varicela con cepa oka, principalmente, en sujetos inmunodeprimidos.

Embarazo y lactancia

Fertilidad

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No hay datos disponibles.

Embarazo

Las mujeres embarazadas no deben ser vacunadas con vammrixtm. El embarazo deberá evitarse durante un mes después de la vacunación. Se debe recomendar a las mujeres que planean un embarazo que retrasen el embarazo.

No se dispone de datos suficientes en seres humanos sobre el empleo de vammrixtm durante el embarazo, y no se han realizado estudios en animales sobre la toxicidad en el sistema reproductivo.

Lactancia

No se dispone de datos suficientes en seres humanos sobre el empleo de vammrixtm durante el período de lactancia.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020006134 emitido mediante Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.4.2.4, con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto versión GDS 16/IPI 13/ fecha: 11 de diciembre 2018 allegado mediante radicado 20191188375
- Información para prescribir GDS 16/IPI 13/ fecha: 11 de diciembre 2018 allegado mediante radicado 20191188375

Nuevas indicaciones:

VaMMRix está indicada para la vacunación activa de pacientes, a partir de la edad de 9 meses, contra el sarampión, la parotiditis, la rubéola y la varicela. El uso de VaMMRix se debe basar sobre recomendaciones oficiales.

Nueva dosificación / grupo etario:

Posología

Sujetos a partir de los 9 meses de edad deberán recibir 2 dosis de VaMMRix para asegurar que obtengan una protección óptima contra el sarampión, parotiditis, rubéola y varicela. Es preferible respetar un intervalo mínimo de seis semanas entre las dosis. En ningún caso este intervalo deberá ser inferior a cuatro semanas.

Alternativamente, y de conformidad con las recomendaciones oficiales correspondientes*:

- Puede administrarse una sola dosis de VaMMRix a sujetos que ya han recibido una sola dosis de otra vacuna antisarampionosa-antiparotidítica-antirrubéolica (MMR) y/o una sola dosis de otra vacuna antivariçela
- Puede administrarse una sola dosis de VaMMRix seguida por una sola dosis de otra vacuna antisarampionosa-antiparotidítica-antirrubéolica (MMR) y/o una sola dosis de otra vacuna antivariçela

* Las recomendaciones oficiales aplicables pueden variar en lo que se refiere al intervalo entre dosis y a la necesidad de una o dos dosis de sarampión, parotiditis y rubéola y de vacunas que contenga varicela.

Nuevas precauciones y advertencias:

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Advertencias y precauciones

Al igual que con todas las vacunas inyectables, en caso de producirse algún episodio anafiláctico, muy infrecuente, después de la administración de la vacuna, deberá disponerse inmediatamente de un tratamiento médico y supervisión adecuados.

Al igual que con otras vacunas, la administración de VaMMRix deberá posponerse en los pacientes que padecen una afección febril grave y aguda. Sin embargo, la presencia de una infección menor, por ejemplo, un resfriado, no debe causar la postergación de la vacunación.

Puede presentarse síncope (desmayos) después, o incluso antes, de cualquier vacunación como una respuesta psicogénica a la inyección con aguja. Es importante que se tengan implementados los debidos procedimientos para evitar las lesiones por desmayos.

Antes de inyectar la vacuna, debe dejarse que el alcohol y otros desinfectantes se evaporen de la piel, puesto que pueden inactivar los virus atenuados de la vacuna.

Podría obtenerse una protección limitada contra el sarampión o la varicela si se administra la vacuna en un lapso de 72 horas tras la exposición a la enfermedad natural.

Es posible que los lactantes en el primer año de vida no respondan de manera adecuada al componente antisarampión de la vacuna, debido a la posible persistencia de los anticuerpos antisarampión maternos. Deberán administrarse dosis adicionales de vacuna con componente antisarampión, de acuerdo a las recomendaciones oficiales.

Existe un mayor riesgo de fiebre y convulsiones febriles entre 5 y 12 días después de la primera dosis de VaMMRix en comparación con la administración de 2 inyecciones separadas de la vacuna MMR y la vacuna antivariola. No hay indicios de un aumento del riesgo después de la segunda dosis.

Las tasas de fiebre son habitualmente altas después de la primera dosis de vacunas contra el sarampión.

Debe considerarse con precaución la vacunación de los sujetos con antecedentes de convulsiones febriles o antecedentes familiares de convulsiones. Debe considerarse un esquema de inmunización alternativo para estos sujetos, con inyecciones separadas de la vacuna MMR y la vacuna antivariola para la primera dosis. En todos los casos, se debe monitorear a las personas vacunadas para detectar fiebre durante el período de riesgo.

Los componentes antisarampión y antiparotiditis de la vacuna se producen en cultivo de células de embrión de pollo y, por lo tanto, pueden contener trazas de proteína de huevo. Las personas con antecedentes de reacciones anafilácticas, anafilactoides u otras reacciones inmediatas (por ejemplo, urticaria generalizada, inflamación de la boca y la garganta, dificultad para respirar, hipotensión o shock) después de la ingestión de huevo, pueden tener un riesgo aumentado de reacciones de hipersensibilidad de tipo inmediato después de la vacunación, aunque se ha comprobado que estos tipos de reacciones son muy infrecuentes. Las personas que han sufrido anafilaxis después de la ingestión de huevo deberán ser vacunados con suma precaución, teniendo disponible un tratamiento adecuado de la anafilaxis a mano, en caso de producirse una reacción de este tipo.

No se ha documentado nunca la transmisión de los virus del sarampión, la parotiditis y la rubéola desde los sujetos vacunados a los contactos sensibles, aunque se sabe que se produce la excreción faríngea del virus de la rubéola aproximadamente de 7 a 28 días después de la vacunación, con una excreción máxima alrededor del 11º día.

Se demostró que la transmisión del virus de la vacuna contra la varicela con cepa Oka ocurre en pocos casos en contactos seronegativos de los vacunados con erupción. No se puede excluir la transmisión del virus de la vacuna contra la varicela con cepa Oka de un vacunado que no desarrolla erupción a contactos seronegativos.

VaMMRix no debe administrarse por vía intravascular o intradérmica.

Al igual que con cualquier vacuna, es posible que no se desencadene una respuesta inmunitaria protectora en todos los vacunados.

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Como con otras vacunas contra la varicela, se ha demostrado que ocurren casos de varicela en personas que habían recibido previamente VaMMRix. Estos casos nuevos son generalmente leves, con menos lesiones y menos fiebre en comparación con los casos de individuos no vacunados.

Se han comunicado casos de agravamiento de trombocitopenia y de recurrencia de la misma en sujetos que padecieron trombocitopenia tras la primera dosis después de la vacunación con vacunas vivas antisarampionosa, antiparotídica y anti rubéola. En tales casos, el riesgo-beneficio de la inmunización con VaMMRix deberá evaluarse cuidadosamente.

Existen datos limitados sobre el uso de VaMMRix en sujetos inmunodeprimidos; por lo tanto, la vacunación debe considerarse con precaución y solo cuando, según la opinión del médico, los beneficios superen los riesgos.

Los sujetos inmunodeprimidos que no tienen contraindicaciones para esta vacuna pueden no responder tan bien como los sujetos inmunocompetentes; por lo tanto, algunos de estos sujetos pueden contraer sarampión, parotiditis, rubéola o varicela a pesar de la correcta administración de la vacuna. Los sujetos inmunodeprimidos deben ser supervisados cuidadosamente para detectar signos de sarampión, parotiditis, rubéola o varicela.

Existen muy pocos informes sobre la diseminación de la varicela con compromiso de los órganos internos después de la vacunación con la vacuna contra la varicela con cepa Oka, principalmente, en sujetos inmunodeprimidos.

Nuevas reacciones adversas:

El perfil de seguridad que se presenta a continuación se basa en datos provenientes de más de 6.700 dosis administradas subcutáneamente a niños de entre 9 y 27 meses de edad. Las reacciones se registraron hasta 42 días después de la vacunación.

Las frecuencias notificadas son las siguientes:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$) / Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) / Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) / Infrecuentes ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) / Muy infrecuentes ($< 1/10.000$)

| Clase sistémica de órganos | Frecuencia | Reacciones adversas |
|-----------------------------------------------------------------------|----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Infecciones e infestaciones | Poco frecuente | Infección del tracto respiratorio superior |
| | Infrecuente | Otitis media |
| Trastornos en el sistema sanguíneo y linfático | Poco frecuente | Linfadenopatía |
| Trastornos en el metabolismo u la nutrición | Poco frecuente | Anorexia |
| Trastornos psiquiátricos | Frecuente | Irritabilidad |
| | Poco frecuente | Llanto, nerviosismo, insomnio |
| Trastornos en el sistema nervioso | Infrecuente | Fiebre, convulsiones |
| Trastornos respiratorias, torácicas y mediastínicas | Poco frecuente | Rinitis |
| | Infrecuente | Tos, bronquitis |
| Trastornos gastrointestinales | Poco frecuente | Crecimiento de la glándula parótida, diarrea, vómitos |
| Trastornos en la piel y tejido subcutáneo | Frecuente | Erupción |
| Trastornos generales y condiciones y en el sitio de la administración | Muy frecuente | Dolor y enrojecimiento en el sitio de inyección, fiebre (temperatura rectal $\square 38^{\circ}\text{C}$ - $\square 39.5^{\circ}\text{C}$; axial/oral: $\square 37.5^{\circ}\text{C}$ - $\square 39^{\circ}\text{C}$)* |



| | | |
|--|----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
| | Frecuente | Inflamación en el sitio de inyección, fiebre (temperatura rectal >39.5°C; axilar/oral >39°C)* |
| | Poco frecuente | Letargo, malestar, fatiga |

* Después de la administración de la primera dosis de la vacuna combinada frente al sarampión-parotiditis-rubéola-varicela, se observó una incidencia más alta de fiebre (de aproximadamente 1.5 veces) al compararse con la administración concomitante de vacunas de sarampión-parotiditis-rubéola y varicela en lugares diferentes de inyección.

No se han realizado estudios con VaMMRix en sujetos mayores a los 6 años de edad. El perfil de seguridad de VaMMRix en sujetos mayores a los 6 años de edad se extrapola a partir de los datos disponibles con la vacuna monovalente contra la varicela con cepa Oka (Varilrix) y la vacuna MMR (Priorix) de GlaxoSmithKline. Las frecuencias de las reacciones adversas tales como fiebre, erupción, dolor en el sitio de inyección, inflamación en el sitio de inyección y enrojecimiento en el sitio de inyección en sujetos mayores a los 6 años de edad que recibieron Priorix o Varilrix eran similares a las observadas en niños menores a los 6 años de edad que recibieron VaMMRix.

Durante la vigilancia de poscomercialización, se han reportado las siguientes reacciones adicionales tras la vacunación con la vacuna contra el sarampión, la parotiditis, la rubéola y la varicela:

| Clase sistémica de órganos | Frecuencia | Reacciones adversas |
|-------------------------------------------------------|-------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Infecciones e infestaciones | Infrecuente | Meningitis, herpes zoster, síndrome similar al sarampión, síndrome pseudoparotídico (incluidos orquitis, epididimitis y parotitis) |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | Infrecuente | Trombocitopenia, púrpura trombocitopénica |
| Trastornos del sistema inmunitario | Infrecuente | Reacciones alérgicas (incluidas las reacciones anafilácticas y anafilactoides) |
| Trastornos del sistema nervioso | Infrecuente | Encefalitis, accidente cerebrovascular, cerebelitis, síntomas similares a los de cerebelitis, (incluidos alteración transitoria de la marcha y ataxia transitoria), síndrome de Guillain-Barré, mielitis transversa, neuritis periférica |
| Trastornos vasculares | Infrecuente | Vasculitis (incluidos púrpura de Henoch Schonlein y síndrome de Kawasaki) |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | Infrecuente | Eritema multiforme, erupción similar a la varicela |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo | Infrecuente | Artralgia, artritis |

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

3.4.2.13 HUMIRA® AC

Expediente : 20108951
 Radicado : 20201190055
 Fecha : 16/10/2020
 Interesado : AbbVie SAS

Composición:
 Cada mL contiene 100mg de Adalimumab

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Adultos

Artritis reumatoide: indicado para reducir los signos y síntomas e inhibir la progresión del daño estructural en pacientes adultos con artritis reumatoide moderada a severamente activa que no han respondido satisfactoriamente a uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de enfermedad (FARMEs). Puede emplearse solo o en combinación con metotrexato u otros agentes farmes.

Artritis temprana.

Espondilitis anquilosante: Humira®AC está indicado para reducir los signos y síntomas en pacientes con espondilitis anquilosante activa espondiloartritis axial no radiográfica (espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de EA) Humira®AC está indicado para reducir los signos y síntomas en pacientes con espondiloartritis axial activa, no radiográfica, quienes han tenido una respuesta inadecuada, son intolerantes o tienen contraindicación para recibir AINES.

Psoriasis: Humira®AC está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con psoriasis crónica en placa, de moderada a severa, que no han respondido a terapia sistémica o fototerapia.

Artritis psoriásica: inhibición de la progresión del daño estructural y mejora en la función física en pacientes con artritis psoriásica.

Enfermedad de Crohn: en pacientes con enfermedad de crohn que no han respondido a la terapia convencional o han perdido respuesta o son intolerantes al infliximab. Humira®AC ha demostrado curación de la mucosa y cierre de la fístula en forma completa en pacientes con enfermedad de crohn moderada a severa ileocolonica. Humira®AC induce y mantiene la respuesta clínica a largo plazo y la remisión en pacientes con la enfermedad de crohn moderada a severa, Humira®AC reduce el riesgo de re-hospitalización y cirugía relacionada con la enfermedad de Crohn.

Colitis ulcerativa: Humira®AC está indicado para el tratamiento de colitis ulcerativa activa, de moderada a severa, en pacientes que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional, incluyendo corticosteroides y 6-mercaptopurina (6-MP) o azatioprina (AZA), o quienes son intolerantes a esas terapias o tienen contraindicaciones médicas para dichas terapias.

Hidradenitis supurativa: Humira®AC está indicado para el tratamiento de hidradenitis supurativa activa de moderada a severa (acné inverso) en pacientes adultos con respuesta inadecuada a la terapia sistémica convencional de la HS.

Uveítis: Humira®AC está indicado para el tratamiento de uveítis no infecciosa intermedia, posterior y panuveítis en pacientes adultos que no han respondido previamente a la terapia con corticoides.

Pediatría

Artritis idiopática juvenil

Artritis idiopática juvenil poliarticular

Humira®AC está indicado para reducir los signos y síntomas de la artritis idiopática juvenil poliarticular (PJIA, por sus siglas en inglés) activa, de moderada a severa, en pacientes de 2 años de edad y mayores. Humira®AC puede usarse solo o en combinación con metotrexato.

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Artritis relacionada con entesitis

Humira®AC está indicado para el tratamiento de artritis relacionada con entesitis, en pacientes de 6 años de edad y mayores, que han tenido una respuesta inadecuada, o que son intolerantes a la terapia convencional.

Enfermedad de Crohn en pediatría

Humira®AC está indicado para reducir los signos y síntomas e inducir y mantener la remisión clínica en pacientes pediátricos, de 6 años de edad y mayores, con enfermedad de Crohn activa de moderada a severa que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional.

Psoriasis en placa en pediatría

Humira®AC está indicado para el tratamiento de pacientes con psoriasis en placa crónica y severa, en niños y adolescentes a partir de los 4 años de edad que han tenido una respuesta inadecuada o que son candidatos inapropiados para terapia tópica o fototerapia.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Nuevas contraindicaciones:

Humira®AC no debe ser administrado a pacientes con hipersensibilidad conocida a Humira®AC o a cualquiera de sus excipientes.

Nuevas precauciones y advertencias:

Con el fin de mejorar la trazabilidad de los productos medicinales biológicos, la marca comercial y el número de lote del producto administrado deben ser registrados claramente.

Infecciones

Infecciones serias debidas a infecciones bacterianas, micobacterianas, micóticas invasivas (histoplasmosis diseminada o extrapulmonar, aspergilosis, coccidioidomicosis), virales, por parásitos u otras infecciones oportunistas, han sido reportadas en pacientes que reciben agentes bloqueadores del TNF. También se ha reportado sepsis, casos raros de tuberculosis, candidiasis, listeriosis, legionelosis y neumocistis con el uso de los antagonistas del TNF, incluyendo adalimumab. Otras infecciones serias observadas en ensayos clínicos incluyen neumonía, pielonefritis, artritis séptica y septicemia. Se han reportado hospitalizaciones o resultados fatales asociados con infecciones. Muchas de las infecciones serias han ocurrido en pacientes bajo tratamiento concomitante con agentes inmunosupresores que, junto con su enfermedad subyacente, pudieron haberlos predisuesto a las infecciones.

El tratamiento con Humira®AC no debe iniciarse en pacientes con infecciones activas, incluyendo infecciones crónicas o localizadas, hasta que las infecciones estén controladas. Los pacientes que hayan estado expuestos a tuberculosis y en pacientes que hayan viajado a áreas de alto riesgo de tuberculosis o endémicas para enfermedades micóticas, tales como histoplasmosis, coccidioidomicosis o blastomicosis, se debe considerar el riesgo y los beneficios del tratamiento con Humira®AC antes de comenzar la terapia.

Como ocurre con otros antagonistas del TNF, los pacientes deberán ser estrechamente controlados por infecciones, incluyendo la tuberculosis, antes, durante y después del tratamiento con Humira®AC.

Los pacientes que desarrollen una infección nueva mientras reciben tratamiento con Humira®AC deben ser vigilados estrechamente y recibir una evaluación diagnóstica completa. La administración de Humira®AC debe suspenderse si un paciente presenta una nueva infección seria o sepsis y se debe iniciar la terapia antimicrobiana o antimicótica apropiada, hasta que las infecciones estén controladas.

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los médicos deben tener precaución al considerar el uso de Humira®AC en pacientes con antecedentes de infecciones recurrentes o con condiciones subyacentes que puedan predisponer a los pacientes a infecciones.

Tuberculosis

Se ha reportado tuberculosis, incluyendo reactivación y nuevos brotes de tuberculosis, en pacientes bajo tratamiento con adalimumab. Los reportes incluyen casos de tuberculosis pulmonar y extrapulmonar (es decir, diseminada).

Antes de iniciar la terapia con Humira®AC, todos los pacientes deben ser evaluados por infección de tuberculosis tanto activa e inactiva ("latente"). Esta evaluación debe incluir una evaluación médica detallada de la historia del paciente en lo que respecta a tuberculosis o cualquier posible exposición previa a personas con tuberculosis activa y una terapia inmunosupresora previa y/o actual. Se deben realizar pruebas de tamizaje apropiadas de acuerdo con las recomendaciones locales (por ejemplo, radiografía de tórax y prueba cutánea de tuberculina). Debe iniciarse el tratamiento de las infecciones latentes por tuberculosis antes de la terapia con Humira®AC. Cuando se realiza la prueba cutánea de tuberculina para detección de la infección de tuberculosis latente se debe considerar positivo un tamaño de induración de 5 mm o mayor, aun si el paciente se ha vacunado previamente con el bacilo de Calmette-Guerin (BCG)+.

La posibilidad de tuberculosis latente no detectada se debe considerar especialmente en pacientes que han inmigrado o viajado a países con alta prevalencia de tuberculosis o quienes hayan tenido contacto cercano con una persona con tuberculosis activa.

Si se diagnostica tuberculosis activa no se debe iniciar la terapia con Humira®AC.

Si se diagnostica tuberculosis latente se debe iniciar el tratamiento adecuado con tratamiento profiláctico antituberculoso antes de iniciar el tratamiento con Humira®AC, de acuerdo con las recomendaciones locales. El uso del tratamiento profiláctico antituberculoso también debe considerarse antes de iniciar el tratamiento con Humira®ac en los pacientes con varios o significativos factores de riesgo de tuberculosis, a pesar de que presenten una prueba negativa para tuberculosis, y en pacientes con historia de tuberculosis latente o activa en los cuales no se puede confirmar que haya un curso adecuado del tratamiento. La decisión de iniciar una terapia antituberculosa en estos pacientes sólo se debe tomar luego de evaluar el riesgo de infección por tuberculosis latente y los riesgos de la terapia antituberculosa. Si es necesario, se debe consultar con un médico con experiencia en el tratamiento de la tuberculosis.

El tratamiento antituberculoso de pacientes con infección de tuberculosis latente reduce el riesgo de reactivación en pacientes que reciben tratamiento con Humira®AC. A pesar del tratamiento profiláctico para tuberculosis, han ocurrido casos de reactivación de tuberculosis en pacientes bajo tratamiento con adalimumab. Asimismo, se ha desarrollado tuberculosis activa en pacientes que reciben adalimumab cuya prueba de tamizaje para la infección por tuberculosis latente fue negativa y algunos pacientes que han sido tratados exitosamente contra tuberculosis activa han vuelto a desarrollar tuberculosis al ser tratados con agentes bloqueadores del TNF.

Los pacientes que reciben Humira®ac deben ser vigilados por signos y síntomas de tuberculosis activa, particularmente porque las pruebas para infección por tuberculosis latente pueden ser falsos negativos. El riesgo de resultados falsos negativos en una prueba cutánea de tuberculina se debe considerar especialmente en pacientes severamente enfermos o inmunocomprometidos.

Se debe instruir a los pacientes que deben buscar la asesoría médica si se presentan signos/síntomas que sugieran una infección de tuberculosis (por ejemplo, tos persistente, pérdida de peso, febrícula, languidez) durante o después de la terapia con Humira®AC.
+ según sea permitido por las regulaciones locales.

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Otras infecciones oportunistas

Se han observado infecciones oportunistas, incluyendo infecciones micóticas invasivas en pacientes que reciben adalimumab. Estas infecciones no se reconocen de manera consistente en los pacientes que reciben bloqueadores del TNF, lo cual ha resultado en retrasos del tratamiento apropiado, resultando algunas veces en desenlaces fatales.

Los pacientes que toman bloqueadores del tnf son más susceptibles a infecciones micóticas serias, como histoplasmosis, coccidioidomicosis, blastomicosis, aspergilosis, candidiasis y otras infecciones oportunistas. Aquellos pacientes que desarrollen fiebre, malestar, pérdida de peso, sudoración, tos, disnea y/o infiltrados pulmonares u otras enfermedades sistémicas serias, con o sin shock concomitante, deben buscar de inmediato atención médica para una evaluación diagnóstica.

Para los pacientes que residen o que viajan a regiones donde las micosis son endémicas, se debe sospechar de infecciones micóticas invasivas si ellos desarrollan los signos y síntomas de posible infección micótica sistémica. Los pacientes están en riesgo de histoplasmosis y de otras infecciones micóticas invasivas y por lo tanto los médicos deben considerar un tratamiento antimicótico empírico hasta que el o los patógenos sean identificados. La prueba de antígeno y anticuerpo para histoplasmosis puede ser negativa en algunos pacientes con infección activa. Cuando sea factible, la decisión de administrar una terapia empírica antimicótica en estos pacientes, debe hacerse consultando un médico con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de infecciones micóticas invasivas y debe tomarse en cuenta el riesgo de infección micótica severa y los riesgos de la terapia antimicótica. Se recomienda detener el uso de los bloqueadores del TNF en los pacientes que desarrollan una infección micótica severa hasta que la infección sea controlada.

Reactivación de la hepatitis B

El uso de agentes bloqueadores del TNF se ha asociado con reactivación del virus de la hepatitis B (VHB) en pacientes que son portadores crónicos de este virus. En algunos casos, la reactivación del VHB que ocurre junto con la terapia bloqueadora del TNF ha sido fatal. La mayoría de estos reportes han ocurrido en pacientes que reciben concomitantemente otras medicaciones supresoras del sistema inmune, lo cual también puede contribuir a la reactivación del VHB. Los pacientes en riesgo de infección por VHB deben evaluarse para establecer una evidencia previa de infección por vhb, antes de iniciar la terapia bloqueadora del TNF. Los médicos deben tener precaución al prescribir bloqueadores del tnf en pacientes identificados como portadores del VHB. Los pacientes que son portadores del vhb y que requieren tratamiento con bloqueadores del tnf deben ser vigilados estrechamente por signos y síntomas de infección activa para VHB durante la terapia y por varios meses posteriores a su finalización. No hay información disponible sobre la seguridad o eficacia de los pacientes tratados que son portadores del VHB, con terapia antiviral en conjunto con terapia bloqueadora del tnf para prevenir la reactivación del VHB. En pacientes que desarrollan reactivación del VHB, debe suspenderse la administración de Humira®AC y se debe iniciar una terapia antiviral efectiva con tratamiento de soporte apropiado.

Episodios neurológicos

Los antagonistas del TNF, incluyendo adalimumab, se han asociado en casos raros con la nueva aparición o exacerbación de síntomas clínicos y/o evidencia radiográfica de enfermedad desmielinizante del sistema nervioso central, incluyendo la esclerosis múltiple, neuritis óptica y la enfermedad desmielinizante periférica, incluyendo el síndrome de Guillain Barré. Los médicos deben tener precaución en considerar el uso de Humira®AC en pacientes con trastornos desmielinizantes del sistema nervioso central o periférico, preexistentes o de reciente aparición; la discontinuación de Humira®AC debe ser considerada si alguno de estos trastornos se desarrolla.

Hay una asociación conocida entre uveítis intermedia y trastornos centrales desmielinizantes. Una evaluación neurológica deber ser llevada a cabo en pacientes con

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



uveítis intermedia no infecciosa antes de la iniciación de la terapia con humira para evaluar trastornos centrales desmielinizantes pre existentes.

Neoplasias

En las secciones controladas de los ensayos clínicos de los antagonistas del TNF, se han observado más casos de neoplasias incluyendo linfoma entre los pacientes que reciben un antagonista del TNF, comparados con los pacientes control.

El tamaño del grupo control y la duración limitada de las secciones controladas de los estudios no permite llegar a conclusiones firmes. Además, existe un antecedente incrementado de riesgo de linfoma en los pacientes con artritis reumatoide con enfermedad inflamatoria prolongada y altamente activa, lo que complica la evaluación de riesgo.

Durante los ensayos de etiqueta abierta a largo plazo con adalimumab, la tasa general de neoplasias fue similar a la esperada para una población general comparada por edad, género y etnia. Con el conocimiento actual, no puede excluirse un posible riesgo de desarrollo de linfomas u otras neoplasias en pacientes tratados con un antagonista del TNF.

Se han reportado neoplasias, algunas fatales, entre niños y adolescentes quienes han recibido tratamiento con agentes bloqueadores del TNF. Aproximadamente la mitad de los casos fueron linfomas, incluyendo linfoma de Hodgkin y no-Hodgkin. Los otros casos representaban una variedad de diferentes neoplasias e incluían neoplasias raras usualmente asociadas con inmunosupresión. Las neoplasias ocurrieron luego de una media de 30 meses de terapia. La mayoría de los pacientes estaba recibiendo inmunosupresores concomitantemente. Estos casos fueron reportados postcomercialización y son derivados de una variedad de fuentes incluyendo registros y reportes espontáneos postcomercialización.

Después de la comercialización se han identificado reportes muy raros de linfoma de células T hepatoesplénicas (HSTCL, por sus siglas en inglés), un linfoma raro y agresivo que a menudo es fatal, en pacientes tratados con adalimumab. La mayoría de estos pacientes recibieron terapias previas con infliximab al igual que el uso concomitante con azatioprina o 6-mercaptopurina, para la enfermedad inflamatoria intestinal. Se debería considerar el riesgo potencial con la combinación de azatioprina o 6-mercaptopurina y Humira®AC. No es clara la asociación causal del HSTCL con el adalimumab.

No se han realizado estudios que incluyan pacientes con una historia de neoplasia ni sobre el tratamiento continuo en pacientes que desarrollan neoplasia mientras reciben adalimumab. Por consiguiente, debe ejercerse precaución adicional al considerar el tratamiento de estos pacientes con Humira®AC.

Todos los pacientes y en particular aquellos con una historia médica de terapia inmunosupresora extensa, o pacientes con psoriasis con una historia de tratamiento con psoralen y rayos UVA (PUVA), deben ser examinados para descartar la presencia de cáncer de piel de tipo no melanoma antes y durante el tratamiento con Humira®AC.

Se han reportado casos de leucemia aguda y crónica asociados con el uso postcomercialización de un bloqueador del TNF en artritis reumatoide y otras indicaciones. Los pacientes con artritis reumatoide pueden presentar un riesgo mayor (hasta del doble) que la población general para el desarrollo de leucemia, incluso en ausencia de terapia con bloqueador del TNF.

Con los datos disponibles actualmente, se desconoce si el tratamiento con adalimumab influye en el riesgo de desarrollo de displasia o cáncer de colon. Todos los pacientes con colitis ulcerativa que están en riesgo de displasia o carcinoma de colon (por ejemplo, pacientes que han padecido colitis ulcerativa desde hace mucho tiempo o colangitis esclerosante primaria) o que tenían una historia previa de displasia o carcinoma de colon, deben ser evaluados para displasia a intervalos regulares antes de la terapia y a lo largo



del curso de la enfermedad. Esta evaluación debe incluir colonoscopia y biopsias, según recomendaciones locales.

Alergias

Las reacciones alérgicas serias asociadas con adalimumab en los estudios clínicos fueron raras. Se han recibido reportes de reacciones alérgicas serias incluyendo reacciones anafilácticas después de la administración de adalimumab.

Si se presentara una reacción anafiláctica u otra reacción alérgica seria, deberá suspenderse inmediatamente la administración de Humira®AC e iniciarse la terapia apropiada.

Reacciones hematológicas

Se han hecho reportes aislados de pancitopenia incluyendo la anemia aplásica con los agentes bloqueadores del TNF. Eventos adversos del sistema hematológico, incluyendo citopenia médicamente significativa (por ejemplo, trombocitopenia, leucopenia) se han reportado con adalimumab. No es clara la relación causal de estos reportes con el uso de Humira®AC. A todos los pacientes se les debe aconsejar solicitar atención médica inmediata si desarrollan signos o síntomas sugerentes de discrasias sanguíneas (por ejemplo, fiebre persistente, hematoma, hemorragias, palidez) mientras reciben Humira®AC. Se debe considerar la discontinuación de la terapia con Humira®AC en pacientes con anormalidades hematológicas significativas confirmadas.

Administración concomitante de farmes biológicos o antagonistas del TNF

Durante estudios clínicos se observaron infecciones serias debidas al uso concomitante de anakinra y otros antagonistas del TNF, etanercept, con ningún beneficio clínico adicional comparado con etanercept solo. Debido a la naturaleza de los eventos adversos observados con la terapia que combina etanercept y anakinra, pueden resultar toxicidades similares de la combinación de anakinra con otros antagonistas del TNF. Por tanto, la combinación de adalimumab y anakinra no es recomendada.

La administración concomitante de adalimumab con otros farmes biológicos (por ejemplo, anakinra y abatacept) u otros antagonistas del TNF no es recomendada, debido al posible aumento en el riesgo de infecciones y otras interacciones farmacológicas potenciales.

Inmunosupresión

En un estudio que incorporó a 64 pacientes con artritis reumatoide tratados con adalimumab, no hubo evidencia de depresión de la hipersensibilidad retardada, disminución de los niveles de inmunoglobulina, ni cambio los recuentos de células B y T efectoras ni en las células asesinas naturales (NK, por sus siglas en inglés), monocitos/macrófagos ni neutrófilos.

Vacunas

En un estudio aleatorio, doble ciego, controlado con placebo realizado en 226 pacientes adultos con artritis reumatoide tratados con adalimumab, se evaluaron las respuestas del anticuerpo a la administración concomitante de las vacunas del neumococo y de la influenza. Se lograron niveles de anticuerpos protectores a los antígenos del neumococo en 86% de los pacientes tratados en el grupo de adalimumab en comparación con 82% en el grupo de placebo. Un total de 37% de los pacientes tratados con adalimumab y 40% de los tratados con placebo logró un incremento de al menos dos veces en al menos tres de cinco antígenos del neumococo. En el mismo estudio, 98% de los pacientes tratados con adalimumab y 95% de los tratados con placebo lograron niveles protectores de anticuerpos a los antígenos de la influenza. Un total de 52% de los pacientes tratados con adalimumab y 63% de los tratados con placebo logró al menos un incremento de cuatro veces en al menos dos de tres de los antígenos de la influenza.

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se ha recomendado que los pacientes pediátricos, si es posible, actualicen todas las inmunizaciones, según las directrices actuales de inmunización, antes de comenzar la terapia con Humira®AC.

Los pacientes que se tratan con Humira®AC pueden recibir simultáneamente vacunas exceptuando las vacunas vivas. No hay datos disponibles sobre la transmisión secundaria de infección por vacunas vivas en pacientes tratados con adalimumab.

No se recomienda la administración de vacunas vivas a infantes que estuvieron expuestos a adalimumab en el útero, por 5 meses después de la última inyección de adalimumab administrada a la madre durante el embarazo.

Insuficiencia cardiaca congestiva

Adalimumab no ha sido estudiado formalmente en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva (ICC), sin embargo, se ha reportado en estudios clínicos con otro antagonista del tnf una tasa más alta de eventos adversos relacionados con la ICC, incluyendo empeoramiento de la ICC y nueva aparición de ICC. Se han reportado también casos de empeoramiento de la ICC en pacientes que reciben adalimumab. Los médicos deben tener precaución al usar Humira®ac en pacientes que tengan insuficiencia cardiaca y los deben vigilar cuidadosamente.

Procesos autoinmunes

El tratamiento con Humira®AC puede resultar en la formación de anticuerpos autoinmunes. Se desconoce el impacto del tratamiento con Humira®AC a largo plazo en el desarrollo de enfermedades autoinmunes.

Si un paciente desarrolla síntomas sugerentes de un síndrome similar al lupus después del tratamiento con Humira®AC, la terapia debe discontinuarse.

Uso geriátrico

La frecuencia de infección grave entre los individuos mayores de 65 años de edad tratados con adalimumab fue más alta que para los individuos menores de 65 años de edad. Del número total de individuos en los estudios clínicos con adalimumab, el 9.4% era de 65 años o mayores, mientras que aproximadamente el 2.0% tenía 75 años y mayores. Debido a que existe una incidencia más alta de infecciones en la población de personas de edad avanzada en general, debe tenerse precaución al tratar a estas personas.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de reacciones adversas
- Inseto CCDS 03320720, Julio 2020 allegado mediante radicado No. 20201190055
- Información para prescribir CCDS 03320720, Julio 2020 allegado mediante radicado No. 20201190055
-

Nuevas indicaciones:

Adultos

Artritis Reumatoide: Indicado para reducir los signos y síntomas e inhibir la progresión del daño estructural en pacientes adultos con artritis reumatoide moderada a severamente activa que no han respondido satisfactoriamente a uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de enfermedad (FARMEs). Puede emplearse solo o en combinación con metotrexato u otros agentes FARMEs.

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Artritis temprana.

Espondilitis Anquilosante: HUMIRA®AC está indicado para reducir los signos y síntomas en pacientes con espondilitis anquilosante activa Espondiloartritis axial no radiográfica (espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de EA) HUMIRA®AC está indicado para reducir los signos y síntomas en pacientes con espondiloartritis axial activa, no radiográfica, quienes han tenido una respuesta inadecuada, son intolerantes o tienen contraindicación para recibir AINEs.

Psoriasis: HUMIRA®AC está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con psoriasis crónica en placa, de moderada a severa, que no han respondido a terapia sistémica o fototerapia.

Artritis Psoriásica: Inhibición de la progresión del daño estructural y mejora en la función física en pacientes con artritis psoriásica.

Enfermedad de Crohn: En pacientes con enfermedad de Crohn que no han respondido a la terapia convencional o han perdido respuesta o son intolerantes al infliximab. HUMIRA®AC ha demostrado curación de la mucosa y cierre de la fístula en forma completa en pacientes con enfermedad de Crohn moderada a severa ileocolónica. HUMIRA®AC induce y mantiene la respuesta clínica a largo plazo y la remisión en pacientes con la enfermedad de Crohn moderada a severa, HUMIRA®AC reduce el riesgo de rehospitalización y cirugía relacionada con la enfermedad de Crohn.

Colitis ulcerativa: HUMIRA®AC está indicado para el tratamiento de colitis ulcerativa activa, de moderada a severa, en pacientes que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional, incluyendo corticosteroides y 6-mercaptopurina (6-mp) o azatioprina (aza), o quienes son intolerantes a esas terapias o tienen contraindicaciones médicas para dichas terapias

Hidradenitis supurativa: HUMIRA®AC está indicado para el tratamiento de Hidradenitis supurativa activa de moderada a severa (acné inverso) en pacientes adultos con respuesta inadecuada a la terapia sistémica convencional de la HS.

Uveítis: HUMIRA®AC está indicado para el tratamiento de uveítis no infecciosa intermedia, posterior y panuveítis en pacientes adultos que no han respondido previamente a la terapia con corticoides.

Pediatría

Artritis Idiopática Juvenil

Artritis Idiopática Juvenil Poliarticular

HUMIRA®AC está indicado para reducir los signos y síntomas de la artritis idiopática juvenil poliarticular (AIJp) activa, de moderada a severa, en pacientes de 2 años de edad y mayores. HUMIRA®AC puede usarse solo o en combinación con metotrexato.

Artritis relacionada con entesitis

HUMIRA®AC está indicado para el tratamiento de Artritis relacionada con entesitis, en pacientes de 6 años de edad y mayores, que han tenido una respuesta inadecuada, o que son intolerantes a la terapia convencional.

Enfermedad de Crohn en pediatría

HUMIRA®AC está indicado para reducir los signos y síntomas e inducir y mantener la remisión clínica en pacientes pediátricos, de 6 años de edad y mayores, con enfermedad de Crohn activa de moderada a severa que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional.

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Psoriasis en Placa en pediatría

HUMIRA®AC está indicado para el tratamiento de pacientes con psoriasis en placa crónica y severa, en niños y adolescentes a partir de los 4 años de edad que han tenido una respuesta inadecuada o que son candidatos inapropiados para terapia tópica o fototerapia.

Hidradenitis Supurativa en adolescentes

HUMIRA®AC está indicado en el tratamiento de hidradenitis supurativa activa (Acné inversa) moderada a severa en adolescentes desde 12 años de edad con una inadecuada respuesta a la terapia convencional para Hidradenitis supurativa (HS).

Uveítis Pediátrica

Uveítis crónica no infecciosa en niños mayores de 2 años de edad con respuesta inadecuada al esteroide tópico y a manejo inmunosupresor (metotrexate)

Colitis ulcerativa pediátrica

HUMIRA®AC está indicado para inducir y mantener la remisión clínica en pacientes pediátricos, de 5 años de edad y mayores, con colitis ulcerativa activa de moderada a severa que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional, incluyendo corticosteroides y/o 6-mercaptopurina (6-MP) o azatioprina (AZA), o quienes son intolerantes o tienen contraindicaciones médicas a dichas terapias.

Nueva dosificación / grupo etario:

Dosificación recomendada

Adultos

Artritis Reumatoide, Artritis Psoriásica y Espondiloartritis Axial (Espondilitis Anquilosante y Espondiloartritis Axial no radiográfica).

La dosis recomendada de HUMIRA®AC para pacientes adultos con artritis reumatoide, artritis psoriásica o espondiloartritis axial (espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no radiográfica) es de 40 mg administrados en semanas alternas en dosis única por vía subcutánea. Metotrexato (MTX), glucocorticoides, salicilatos, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, analgésicos y otros FARMES pueden continuarse durante el tratamiento con HUMIRA®AC.

En artritis reumatoide, algunos pacientes que no toman simultáneamente MTX pueden obtener beneficio adicional al aumentar la dosificación de HUMIRA®AC a 40 mg cada semana u 80 mg en semanas alternas (Opcional).

Enfermedad de Crohn

El régimen de dosificación recomendado de HUMIRA®AC para pacientes adultos con enfermedad de Crohn se inicia con 160 mg en el Día 1 (administrado como 160 mg en un día u 80 mg por día durante dos días consecutivos), seguido por 80 mg dos semanas más tarde (Día 15). Otras dos semanas más tarde (Día 29) comenzar con una dosis de mantenimiento de 40 mg administrada en semanas alternas. Se pueden continuar los tratamientos con aminosalicilatos, corticosteroides y/o agentes inmunomoduladores (por ejemplo, 6-mercaptopurina y azatioprina) durante el tratamiento con HUMIRA®AC.

Algunos pacientes que experimenten disminución en su respuesta se pueden beneficiar de un aumento en la frecuencia de la dosificación de HUMIRA®AC a 40 mg cada semana u 80 mg en semanas alternas.



Algunos pacientes que no hayan respondido a la semana 4 se pueden beneficiar de una terapia de mantenimiento continuo hasta la semana 12. La terapia continuada debe ser reconsiderada cuidadosamente en un paciente que no haya respondido dentro de este periodo de tiempo.

Durante el tratamiento de mantenimiento, los corticosteroides pueden ser disminuidos gradualmente de acuerdo con las guías de la práctica clínica.

Colitis Ulcerativa

El régimen de dosificación de inducción recomendado de HUMIRA®AC para pacientes adultos con colitis ulcerativa moderada a severa es de 160 mg en la Semana 0 (administrado como 160 mg en un día u 80 mg por día durante dos días consecutivos) y 80 mg en la Semana 2. Después del tratamiento de inducción, la dosis recomendada es de 40 mg en semanas alternas, vía inyección subcutánea. Se pueden continuar los tratamientos con aminosalicilatos, corticosteroides y/o agentes inmunomoduladores (por ejemplo, 6-mercaptopurina y azatioprina) durante el tratamiento con HUMIRA®AC.

Durante el tratamiento de mantenimiento, los corticosteroides pueden ser disminuidos gradualmente de acuerdo con las guías de la práctica clínica.

Algunos pacientes que experimenten disminución en su respuesta se pueden beneficiar de un aumento en la frecuencia de la dosificación de HUMIRA®AC a 40 mg cada semana u 80 mg en semanas alternas.

Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica se alcanza usualmente dentro de las semanas 2-8 de tratamiento. Adalimumab debe continuarse solamente en los pacientes que han presentado respuesta durante las primeras 8 semanas de terapia.

Psoriasis en Placa

La dosis recomendada de HUMIRA®AC para pacientes adultos con psoriasis en placa es una dosis inicial de 80 mg, seguido por 40 mg, administrados en semanas alternas, comenzando una semana después de la dosis inicial.

Los pacientes con respuesta inadecuada después de 16 semanas se pueden beneficiar de un aumento en la frecuencia de dosificación a 40 mg cada semana u 80 mg en semanas alternas. Los beneficios y riesgos de la terapia continua semanal de Humira se deben reconsiderar cuidadosamente en pacientes con una respuesta inadecuada después del aumento de la dosis. Si se obtiene una respuesta adecuada con el incremento de la dosificación, subsecuentemente se puede reducir a 40 mg cada dos semanas.

El tratamiento más allá de 16 semanas se debe considerar en pacientes que no han respondido.

Hidradenitis supurativa

La dosis recomendada de Humira para pacientes adultos con Hidradenitis supurativa (HS) es una dosis inicial de 160mg en el Día 1 (administrado como 160 mg en un día u 80 mg por día durante dos días consecutivos), seguidos de 80mg dos semanas después al Día 15. Dos semanas después (Día 29) continuar con una dosis de 40mg cada semana u 80 mg en semanas alternas. Si fuera necesario, es posible continuar con el uso de antibióticos durante el tratamiento con Humira.

Si el tratamiento necesita ser interrumpido, Humira puede volver a ser introducido.

En pacientes que no presenten ningún beneficio luego de 12 semanas de tratamiento, debe reconsiderarse la continuación de la terapia.

Uveitis



La dosis recomendada de Humira para pacientes adultos con uveítis no infecciosa intermedia, posterior y panuveítis que no han respondido previamente a la terapia con corticoides es una dosis inicial de 80 mg, seguido por 40 mg administrados en semanas alternas, comenzando una semana después de la dosis inicial.

Humira puede ser usado solo o en combinación con corticosteroides, los cuales pueden disminuirse gradualmente hasta retirarlos, de acuerdo a la práctica clínica, de la misma forma que otros agentes inmunomoduladores no biológicos.

Hay experiencia limitada en el inicio del tratamiento con humira en monoterapia

Pediatría

Artritis Idiopática Juvenil

Artritis Idiopática Juvenil Poliarticular

La dosis de HUMIRA®AC recomendada para pacientes desde los 2 años de edad con artritis idiopática juvenil poliarticular (AIJp) se basa en el peso corporal, (Tabla 1). MTX, glucocorticoides, AINEs y/o analgésicos pueden continuarse durante el tratamiento con HUMIRA®AC. HUMIRA®AC puede estar disponible en diferentes concentraciones y/o presentaciones.

Tabla 1. Dosis de HUMIRA®AC para pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular.

| Peso del Paciente | Régimen de Dosis |
|-------------------|---------------------------|
| 10 Kg a < 30 Kg | 20 mg en semanas alternas |
| ≥ 30 Kg | 40 mg en semanas alternas |

Humira no ha sido estudiado en pacientes con AIJp poliarticular de menos de 2 años de edad o en pacientes con peso menor a 10 Kg.

Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica generalmente se logra en 12 semanas de tratamiento. Se debe considerar cuidadosamente la continuación de la terapia en un paciente que no responda dentro de este periodo de tiempo.

No hay uso relevante de HUMIRA®AC en pacientes menores de 2 años para esta indicación.

Artritis Relacionada con Entesitis

La dosis recomendada de HUMIRA®AC para pacientes desde los 6 años de edad con artritis relacionada con entesitis es basada en el peso corporal (Tabla 2). HUMIRA®AC puede estar disponible en diferentes concentraciones y/o presentaciones.

Tabla 2. Dosis de HUMIRA®AC para pacientes con Artritis relacionada con entesitis

| Peso del Paciente | Régimen de Dosis |
|-------------------|---------------------------|
| 15 Kg a < 30 Kg | 20 mg en semanas alternas |
| ≥ 30 Kg | 40 mg en semanas alternas |

HUMIRA®AC no ha sido estudiado en pacientes con artritis relacionada con entesitis de menos de 6 años de edad.

Enfermedad de Crohn Pediátrica

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La dosis recomendada de HUMIRA®AC para pacientes con enfermedad de Crohn desde 6 hasta 17 años de edad está basada en el peso corporal (Tabla 3). HUMIRA®AC es administrado vía inyección subcutánea. HUMIRA®AC puede estar disponible en diferentes concentraciones y/o presentaciones.

Tabla 3. Dosis de HUMIRA®AC para pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn.

| Peso del Paciente | Dosis de Inducción | Dosis de mantenimiento empezando a la semana 4 |
|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|
| <40 Kg | <ul style="list-style-type: none"> • 80 mg en la semana 0 y • 40 mg en la semana 2 | 20 mg en semanas alternas |
| ≥40 Kg | <ul style="list-style-type: none"> • 160 mg en la semana 0 y • 80 mg en la semana 2 | 40 mg en semanas alternas |

Algunos pacientes se pueden beneficiar al incrementar la dosis si se experimenta una exacerbación de la enfermedad o hay una respuesta inadecuada con la dosificación de mantenimiento.

- <40 kg: 20 mg cada semana
- Mayor o igual que 40 kg: 40 mg cada semana o 80 mg en semanas alternas

HUMIRA®AC no ha sido estudiado en niños menores de 6 años con enfermedad de Crohn

Psoriasis en Placa Pediátrica

La dosis recomendada de HUMIRA®AC para pacientes desde 4 a 17 años de edad con psoriasis en placa, está basada en el peso corporal (Tabla 4). HUMIRA®AC es administrado vía inyección subcutánea. HUMIRA®AC puede estar disponible en diferentes concentraciones y/o presentaciones.

Tabla 4. Dosis de HUMIRA®AC para pacientes pediátricos con psoriasis en placa.

| Peso del Paciente | Régimen de dosis |
|-------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 15 Kg a < 30 Kg | Dosis inicial 20 mg. Una semana después empezar dosis de 20 mg administrados en semanas alternas. |
| ≥ 30 Kg | Dosis inicial 40 mg. Una semana después empezar dosis de 40 mg administrados en semanas alternas. |

Se debe considerar cuidadosamente la continuación de la terapia por más de 16 semanas en los pacientes que no responden dentro de este periodo de tiempo.

Si está indicada la continuación del tratamiento con HUMIRA®AC, se debe seguir la guía anterior de dosis y duración del tratamiento.

No hay uso relevante de HUMIRA®AC en niños menores de 4 años en esta indicación.

Hidradenitis Supurativa en adolescentes

No existen estudios clínicos con Humira en pacientes adolescentes con Hidradenitis Supurativa (HS). La posología de Humira en estos pacientes ha sido predicha usando modelos farmacocinéticos y simulación.

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La dosis recomendada de HUMIRA®AC en pacientes adolescentes con hidradenitis supurativa desde 12 años de edad que pesan al menos 30 Kg, es 80 mg a la semana 0, seguida por 40 mg cada 2 semanas, empezando en la semana 1 vía inyección subcutánea.

HUMIRA®AC puede estar disponible en diferentes concentraciones y/o presentaciones.

En pacientes adolescentes con respuesta inadecuada a Humira 40 mg cada dos semanas, se puede considerar un incremento en la frecuencia de la dosis a 40mg cada semana o 80 mg en semanas alternas.

Si es necesario puede considerarse el uso de antibióticos durante el tratamiento con HUMIRA®AC. Es recomendable que el paciente debiera usar un enjuague antiséptico tópico en sus lesiones de HS con una frecuencia diaria durante el tratamiento con HUMIRA®AC.

Una terapia continua más allá de las 12 semanas debiera considerarse en un paciente que no muestre mejora en este periodo de tiempo.

Si el tratamiento es interrumpido, HUMIRA®AC podría ser reiniciado como se considere apropiado.

El balance beneficio/riesgo del tratamiento continuo a largo plazo debiera ser evaluado periódicamente.

No hay uso relevante de HUMIRA®AC en esta indicación, en niños menores a 12 años.

Uveitis Pediátrica

La dosis recomendada de HUMIRA®AC para pacientes pediátricos de 2 años de edad y mayores con Uveitis crónica no infecciosa con respuesta inadecuada al esteroide tópico y a manejo inmunosupresor (metotrexate), está basada en el peso corporal (Tabla 5). HUMIRA®AC es administrado vía inyección subcutánea. HUMIRA®AC puede estar disponible en diferentes concentraciones y/o presentaciones. HUMIRA®AC puede ser usado en combinación con metrotexato o con otros agentes inmunomoduladores no biológicos con base a la evaluación clínica.

Tabla 5. Dosis de Humira para pacientes pediátricos con Uveitis.

| Peso del paciente | Régimen de Dosis |
|-------------------|---------------------------|
| <30 kg | 20 mg en semanas alternas |
| ≥30 kg | 40 mg en semanas alternas |

Cuando HUMIRA®AC es iniciado, una dosis de carga de 40 mg para pacientes <30 kg o 80 mg para pacientes ≥30 kg puede ser administrada una semana antes de empezar la terapia de mantenimiento.

No hay uso relevante de HUMIRA®AC en esta indicación, en niños menores a 2 años.

Colitis ulcerativa pediátrica

La dosis recomendada de Humira para pacientes de 5 a 17 años de edad con colitis ulcerativa está basada en el peso corporal (Tabla 6). Humira se administra vía inyección subcutánea. Humira puede estar disponible en diferentes concentraciones y/o presentaciones.



Tabla 6. Dosis de Humira para colitis ulcerativa pediátrica.

| Peso del Paciente | Dosis de Inducción | Dosis de mantenimiento empezando a la semana 4* |
|-------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <40 Kg | <ul style="list-style-type: none">• 80 mg en la semana 0 y• 40 mg en la semana 2 | <ul style="list-style-type: none">• 40 mg en semanas alterna o• 20 mg cada semana |
| ≥40 Kg | <ul style="list-style-type: none">• 160 mg en la semana 0 y• 80 mg en la semana 2 | <ul style="list-style-type: none">• 80 mg en semanas alterna o• 40 mg cada semana |

*Los pacientes pediátricos que cumplen 18 años de edad utilizando Humira deben continuar con su dosis de mantenimiento prescrita.

La terapia continuada más allá de 8 semanas debe considerarse cuidadosamente en pacientes que no muestran signos de respuesta dentro de este período de tiempo.

Los pacientes que experimentan una reagudización de la enfermedad después de iniciar la terapia de mantenimiento pueden beneficiarse de una dosis única de reinducción de 80 mg (< 40 kg) o 160 mg (mayor o igual que 40 kg), seguido de dosificación de mantenimiento.

No hay uso relevante de Humira en esta indicación, en niños menores a 5 años.

Preparación de HUMIRA®AC

HUMIRA®AC debe utilizarse según la guía y supervisión médica. Los pacientes pueden autoinyectarse HUMIRA®AC si su médico determina su conveniencia y con seguimiento médico, si es necesario, después de entrenamiento adecuado en las técnicas de inyección subcutánea.

Los sitios de autoinyección incluyen el muslo o el abdomen. Deben rotarse los sitios de inyección. Las nuevas inyecciones nunca deberán aplicarse en áreas donde la piel esté sensible, lesionada, enrojecida o endurecida.

Antes de su administración, los productos parenterales deben ser inspeccionados visualmente para detectar partículas extrañas y decoloración, siempre que la solución y el envase lo permitan.

HUMIRA®AC no debe mezclarse con otros medicamentos en la misma jeringa.

Todo producto no utilizado o el material de desecho deben descartarse de acuerdo con los requerimientos locales.

Dosificación en poblaciones especiales

Pediatría

HUMIRA®AC no se ha estudiado en niños menores de 2 años de edad.

No se ha establecido la seguridad y eficacia del tratamiento con HUMIRA®AC en pacientes pediátricos para otras indicaciones diferentes a la artritis idiopática juvenil (artritis idiopática juvenil poliarticular y artritis relacionada con entesitis), enfermedad de Crohn pediátrica, psoriasis en placa pediátrica, hidradenitis Supurativa en adolescentes, uveitis pediátrica y colitis ulcerativa pediátrica.

Geriatría



Del número total de sujetos en los estudios clínicos llevados a cabo con HUMIRA®AC, el 9.4% tenía 65 o más años de edad, mientras que aproximadamente 2.0% tenía 75 años o más. No se observaron diferencias generales respecto a la efectividad entre estos pacientes y los pacientes más jóvenes. Para esta población no se requieren ajustes en la dosificación.

Nuevas reacciones adversas:

Experiencia en estudios clínicos

Ensayos Clínicos en Artritis Reumatoide, Artritis Idiopática Juvenil (Artritis Idiopática Juvenil Poliarticular y Artritis relacionada con entesitis), Artritis Psoriásica, Espondiloartritis Axial (Espondilitis Anquilosante y Espondiloartritis Axial no radiográfica), Enfermedad de Crohn, Colitis Ulcerativa, Psoriasis, Hidradenitis supurativa y Uveitis.

Adalimumab fue estudiado en 9506 pacientes en ensayos controlados, pivote y de etiqueta abierta hasta por 60 meses o más. Estos ensayos incluyeron pacientes que usan adalimumab.

Los estudios pivotaes, controlados, incluyeron 6089 pacientes que recibieron adalimumab y 3801 pacientes que recibieron placebo o el comparador activo durante el periodo controlado.

La proporción de pacientes que discontinuó el tratamiento debido areacciones adversas durante la porción controlada, doble ciega de los estudios pivote fue 5.9% para pacientes tratados con adalimumab y de 5.4% para pacientes tratados con el control.

Puede esperarse que aproximadamente el 13% de los pacientes experimente reacciones en el sitio de la inyección, con base en uno de los eventos adversos más comunes en los estudios clínicos controlados con adalimumab.

En la Tabla 7 se muestran los eventos adversos relacionados con adalimumab al menos como posible causalidad, tanto clínicos como de laboratorio, por sistema/órgano y frecuencia (muy común: mayor o igual a 1/10; común: mayor o igual a 1/100 a menor a 1/10; poco común: mayor o igual a 1/1000 a menor a 1/100; raro: mayor o igual a 1/10,000 a menor a 1/1000). Se incluyó la frecuencia más alta observada entre las diferentes indicaciones. Un asterisco (*) aparece en la columna de sistema/órgano si se ha encontrado información adicional en las secciones Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones y Reacciones Adversas.

Tabla 7: Reacciones Adversas en Estudios Clínicos

| Sistema/órgano | Frecuencia | Reacción adversa |
|-------------------------------|------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Infecciones e Infestaciones * | Muy común | Infecciones del tracto respiratorio (incluyendo infecciones del tracto respiratorio superior e inferior, neumonía, sinusitis, faringitis, nasofaringitis y neumonía por herpes viral) |
| | Común | Infecciones sistémicas (incluyendo sepsis, candidiasis e influenza), Infecciones intestinales (incluyendo gastroenteritis viral), infecciones de la piel y de tejidos blandos (incluyendo paroniquia, celulitis, impétigo, fascitis necrotizante y herpes zoster), infecciones del oído, infecciones orales (incluyendo herpes simple, herpes oral e infecciones de los dientes), infecciones del tracto reproductivo |

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



| Sistema/órgano | Frecuencia | Reacción adversa |
|--------------------------------------------------------------------------------|------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | Poco común | (incluyendo infección micótica vulvovaginal), infecciones del tracto urinario (incluyendo pielonefritis), infecciones micóticas, infecciones articulares Infecciones oportunistas y tuberculosis (incluyendo coccidioidomicosis, histoplasmosis e infección por <i>Micobacterium avium complex</i>), infecciones neurológicas (incluyendo meningitis viral), infecciones oculares, infecciones bacterianas, |
| Neoplasias benignas, malignas y no específicas (incluyendo quistes y pólipos)* | Común | Neoplasia benigna, cáncer de piel excluyendo melanoma (incluyendo carcinoma de células basales y carcinoma de las células escamosas) |
| | Poco común | Linfoma**, neoplasia de órganos sólidos (incluyendo cáncer de mama, neoplasia de pulmón y neoplasia de tiroides), melanoma** |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático* | Muy común | Leucopenia (incluyendo neutropenia y agranulocitosis), Anemia |
| | Común | Trombocitopenia, leucocitosis |
| | Poco común | Púrpura trombocitopénica idiopática |
| | Raro | Pancitopenia |
| Trastornos del sistema inmune* | Común | Hipersensibilidad, alergias (incluyendo alergia estacional) |
| Trastornos del metabolismo y nutrición | Muy común | Incremento de los lípidos |
| | Común | Hipopotasemia elevación del ácido úrico, |
| Sistema/órgano | Frecuencia | Reacción adversa |
| | | sodio sanguíneo anormal, hipocalcemia, hiperglucemia, hipofosfotemia, deshidratación |
| Trastornos psiquiátricos | Común | Alteraciones del humor (incluyendo depresión), Ansiedad, insomnio |
| Trastornos del sistema nervioso* | Muy común | Cefalea |
| | Común | Parestesias (incluyendo hipoestesia), migraña, Compresión de la raíz nerviosa |
| | Poco común | Tremor, neuropatía |
| | Raro | Esclerosis múltiple |
| Trastornos oculares | Común | Alteraciones visuales, conjuntivitis blefaritis edema ocular |
| | Poco común | diplopía |
| Trastornos del oído y del laberinto | Común | Vértigo |
| | Poco común | Sordera, tinnitus |
| Trastornos cardiacos* | Común | Taquicardia |
| | Poco común | Arritmias, insuficiencia cardíaca congestiva |
| | Raro | Paro cardíaco |
| Trastornos vasculares | Común | Hipertensión, rubor, hematoma |
| | Poco común | Oclusión arterial vascular, |

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



| Sistema/órgano | Frecuencia | Reacción adversa |
|-------------------------------------------------------------------|------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | tromboflebitis, aneurisma aórtico |
| Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino* | Común | Tos, asma, disnea |
| | Poco común | Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis. |
| Trastornos gastrointestinales | Muy común | Dolor abdominal, náusea y vómitos |
| | Común | Hemorragia gastrointestinal, dispepsia, enfermedad por reflujo gastroesofágico, síndrome de sicca |
| | Poco común | Pancreatitis, disfagia, edema facial |
| Trastornos hepatobiliares* | Muy común | Elevación de las enzimas hepáticas |
| | Poco común | Colecistitis y colelitis, bilirrubina elevada, esteatosis hepática |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | Muy común | Erupción (incluyendo erupción exfoliativa), |
| | Común | Prurito, urticaria, Sufusión hemorrágica (incluyendo púrpura), dermatitis (incluyendo eczema), onicoclasia, hiperhidrosis, |
| | Poco común | Sudoración nocturna, cicatrices |
| Trastornos músculoesqueléticos y del tejido conectivo | Muy común | Dolor musculoesquelético |
| | Común | Espasmos musculares (incluyendo incremento de creatina fosfoquinasa en |
| Sistema/órgano | Frecuencia | Reacción adversa |
| | Poco común | sangre) Rabdomiólisis Lupus eritematoso sistémico |
| Trastornos renales y urinarios | Común | Hematuria, insuficiencia renal |
| | Poco común | Nocturia |
| Trastornos del sistema reproductivo y de las mamas | Poco común | Disfunción eréctil |
| Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración* | Muy común | Reacción en el sitio de la inyección (incluyendo eritema en el sitio de la inyección) |
| | Común | Dolor en el pecho, Edema. |
| | Poco común | Inflamación |
| Investigaciones | Común | Trastornos de la coagulación y hemorragias (incluyendo prolongación en el tiempo parcial de tromboplastina activada), pruebas positivas de autoanticuerpos (incluyendo el anticuerpo del ADN de doble cadena), elevación de lactato deshidrogenasa en sangre. |
| Lesiones, envenenamiento y complicaciones del procedimiento | Común | Alteraciones de la cicatrización |

* La información adicional se puede encontrar en Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones y Reacciones Adversas

** Incluye extensión de estudios de etiqueta abierta

Hidradenitis supurativa

El perfil de seguridad para los pacientes con hidradenitis supurativa que son tratados semanalmente con Humira, fue consistente con el perfil de seguridad conocido de Humira.

Uveitis

Acta No. 24 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El perfil de seguridad de los pacientes con uveítis no infecciosa, fue consistente con el perfil de seguridad conocido de Humira.

Población Pediátrica

En general, las reacciones adversas en los pacientes pediátricos fueron similares en frecuencia y tipo a las observadas en los pacientes adultos.

Reacciones adversas específicas

Reacciones en el Sitio de la Inyección

En los ensayos pivote controlados en adultos y niños, 12.9% tratados con adalimumab presentaron reacciones en el sitio de la inyección (eritema y/o prurito, hemorragia, dolor o inflamación) en comparación con 7.2% de los pacientes que recibieron el tratamiento control. La mayoría de estas reacciones en el sitio de la inyección se describieron como leves y generalmente no necesitaron la discontinuación del fármaco.

Infecciones

En los ensayos pivotes controlados en adultos y niños, la tasa de infección fue de 1.51 por paciente-año en los pacientes tratados con adalimumab y 1.46 por paciente-año en los pacientes tratados con el control. La incidencia de infecciones serias fue de 0.04 por paciente-año en los pacientes tratados con adalimumab y 0.03 por paciente-año en los pacientes tratados con el control. Las infecciones consistieron principalmente de nasofaringitis, infecciones del tracto respiratorio superior y sinusitis. La mayoría de los pacientes continuó el tratamiento con adalimumab después que se resolviera la infección.

En los estudios abiertos y controlados con adalimumab en adultos y niños, se reportaron infecciones serias (incluyendo infecciones fatales que ocurrieron raramente) que incluyen reportes de tuberculosis (incluyendo el área miliar y extrapulmonar) e infecciones oportunistas invasivas (por ejemplo, histoplasmosis diseminada, neumonía por *Pneumocystis carinii*, aspergilosis y listeriosis).

Neoplasias y trastornos linfoproliferativos

No se observaron neoplasias en 249 pacientes pediátricos con una exposición de 655.6 pacienteaño durante ensayos con adalimumab realizado en pacientes con artritis idiopática juvenil (artritis idiopática juvenil poliarticular y artritis relacionada con entesitis).

Además, no se observaron neoplasias en 192 pacientes pediátricos con una exposición de 498.1 paciente-año durante un ensayo con adalimumab realizado en pacientes con Enfermedad de Crohn.

No se observaron neoplasias en 77 pacientes pediátricos con una exposición de 80.0 pacienteaño durante un estudio realizado en pacientes pediátricos con psoriasis en placa.

No se observaron neoplasias en 60 pacientes pediátricos con una exposición de 58.4 pacienteaño durante un estudio de Humira en pacientes pediátricos con uveítis.

No se observaron neoplasias en 93 pacientes pediátricos con una exposición de 65.3 pacienteaño durante un estudio de Humira en pacientes pediátricos con colitis ulcerativa.

Durante las partes controladas de los ensayos pivote con adalimumab en adultos, con una duración de 12 semanas como mínimo, se observaron neoplasias distintas de linfoma y cáncer de piel del tipo no melanoma, en una tasa (intervalo de confianza (IC) del 95%) de 6.8 (4.4, 10.5) por 1000 paciente-año entre 5291 pacientes tratados con adalimumab versus una tasa de 6.3 (3.4, 11.8) por 1000 paciente-año entre 3444 pacientes tratados con el control (la mediana de la duración del tratamiento fue de 4.0 meses para los pacientes tratados con adalimumab y 3.8 meses para los pacientes tratados con control).

Acta No. 24 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La tasa (intervalo de confianza del 95%) de cáncer de piel del tipo no melanoma fue de 8.8 (6.0, 13.0) por 1000 paciente-año entre los pacientes tratados con adalimumab y 3.2 (1.3, 7.6) por 1000 paciente-año entre los pacientes tratados con el control. De estos tipos de cáncer de piel, el carcinoma de células escamosas ocurrió a una tasa (intervalo de confianza de 95%) de 2.7 (1.4, 5.4) por 1000 paciente-año entre los pacientes tratados con adalimumab y de 0.6 (0.1, 4.5) por 1000 paciente-año en los pacientes tratados con el control.

La tasa de linfomas (intervalo de confianza del 95%) fue de 0.7 (0.2, 2.7) por 1000 paciente-año entre los pacientes tratados con adalimumab y de 0.6 (0.1, 4.5) por 1000 paciente-año entre los pacientes tratados con el control.

La tasa observada de neoplasias, aparte de linfoma y tipos de cáncer de piel del tipo no melanoma, es de aproximadamente 8.5 por 1000 paciente-año en la porción controlada de los ensayos clínicos y en los estudios de extensión de etiqueta abierta en curso y completados. La tasa observada de cáncer de piel del tipo no melanoma es aproximadamente 9.6 por 1000 paciente-año y la tasa observada de linfomas es de aproximadamente 1.3 por 1000 paciente-año. La mediana de la duración de estos estudios es aproximadamente 3.3 años e incluyó 6427 pacientes quienes recibían adalimumab al menos por 1 año o quienes desarrollaron una neoplasia dentro del año de haber iniciado la terapia, representando 26439.6 paciente-año de terapia.

Autoanticuerpos

Se obtuvieron muestras séricas de los pacientes para evaluar los autoanticuerpos en distintos puntos de tiempo en los estudios I-V de AR. En estos ensayos adecuados y bien controlados, el 11.9% de los pacientes tratados con adalimumab y el 8.1% de los pacientes tratados con el placebo y con el control activo que tenían títulos de anticuerpos antinucleares basales negativos reportaron títulos positivos en la semana 24.

Dos de los 3989 pacientes tratados con adalimumab en todos los estudios de AR, AP y EA, desarrollaron signos clínicos indicativos de síndrome similar al lupus de nueva aparición. Los pacientes mejoraron después de la interrupción del tratamiento. Ninguno de los pacientes desarrolló nefritis por lupus ni síntomas sobre el sistema nervioso central. Se desconoce el impacto del tratamiento con adalimumab a largo plazo en el desarrollo de enfermedades autoinmunes.

Psoriasis: Aparición y Empeoramiento

Se han reportado casos de psoriasis de nueva aparición, incluyendo psoriasis pustular y psoriasis palmoplantar y casos de empeoramiento de psoriasis preexistente con el uso de bloqueadores del TNF incluyendo adalimumab. Muchos de estos pacientes se encontraban recibiendo inmunosupresores concomitantemente (por ejemplo, MTX, corticosteroides). Algunos de estos pacientes requirieron hospitalización. La mayoría de los pacientes presentaron mejoría de su psoriasis luego de la discontinuación del bloqueador del TNF. Algunos pacientes presentaron recurrencia de la psoriasis, cuando fueron reiniciados con un bloqueador del TNF diferente. La discontinuación de HUMIRA®AC debe considerarse para casos severos y en aquellos pacientes que no mejoran o empeoran a pesar de los tratamientos tópicos

Elevaciones de las Enzimas Hepáticas

En ensayos controlados de Fase 3 de adalimumab (40 mg SC en semanas alternas) en pacientes con AR y APs con una duración de período de duración que oscila de 4 a 104 semanas, las elevaciones de ALT $\geq 3 \times$ LSN (Límite superior del rango normal) ocurrieron en 3.7% de los pacientes tratados con adalimumab y 1.6% de los pacientes tratados con control. Debido a que muchos de los pacientes en estos ensayos también estaban tomando medicamentos que ocasionaban elevaciones de enzimas hepáticas (por ejemplo, AINEs, MTX), la relación entre adalimumab y las elevaciones de enzimas no está clara. En ensayos controlados de Fase 3 de adalimumab (Dosis iniciales de 160 mg y 80 mg, u 80 mg y 40

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



mg en los Días 1 y 15, respectivamente, seguidos por 40 mg en semanas alternas), en pacientes con enfermedad de Crohn con una duración del período de control que oscila de 4 a 52 semanas. Las elevaciones de ALT $\geq 3 \times$ LSN ocurrieron en 0.9% de los pacientes tratados con adalimumab y 0.9% de pacientes tratados con control. En ensayos controlados de Fase 3 de adalimumab (dosis iniciales de 160 mg y 80 mg en los Días 1 y 15 respectivamente, seguidos por 40 mg en semanas alternas) en pacientes con colitis ulcerativa con una duración de período de control oscilando de 1 a 52 semanas. Las elevaciones de ALT $\geq 3 \times$ LSN ocurrieron en 1.5% de pacientes tratados con adalimumab y 1.0 % de los pacientes tratados con control. En ensayos controlados de Fase 3 de adalimumab (dosis inicial de 80 mg, luego 40 mg en semanas alternas), en pacientes con psoriasis en placa con control, en un periodo de duración de 12 a 24 semanas. Las elevaciones de ALT $\geq 3 \times$ LSN ocurrieron en 1.8% de los pacientes tratados con adalimumab y 1.8% de los pacientes tratados con control.

En estudios controlados de adalimumab (con dosis inicial de 160mg a la Semana 0 y 80mg a la Semana 2, seguidos de 40mg cada semana, empezando a la Semana 4), en pacientes con hidradenitis supurativa con un periodo de control con un rango de duración de 12 a 16 semanas, las elevaciones ALT $\geq 3 \times$ LSN ocurrieron en 0.3% de los pacientes tratados con adalimumab y 0.6% de los pacientes tratados con control.

En ensayos controlados de Fase 3 de adalimumab (40 mg en semanas alternas) en pacientes con espondiloartritis axial (incluyendo espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no radiográfica) con un período de control de 12 a 24 semanas, las elevaciones ALT $\geq 3 \times$ LSN ocurrieron en 2.1% de pacientes tratados con adalimumab y 0.8% de pacientes tratados con control.

En los estudios de fase 3 de adalimumab en pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular, los cuales estaban comprendidos entre los 4 a 17 años de edad y pacientes con artritis relacionada con entesitis, los cuales estaban comprendidos entre los 6 a 17 años de edad, ocurrieron elevaciones de ALT $\geq 3 \times$ LSN en el 6.1% de los pacientes tratados con adalimumab y en 1.3% de los pacientes tratados con el control. La mayoría de elevaciones de ALT ocurrieron con el uso concomitante con metotrexato. No ocurrieron elevaciones de ALT $\geq 3 \times$ LSN en el estudio de fase 3 en pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular comprendidos entre 2 a < 4 años de edad.

En el estudio de fase 3 de adalimumab en pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn, se evaluó la eficacia y seguridad de dos regímenes de dosis de mantenimiento ajustados al peso corporal, después de terapia de inducción ajustada al peso corporal por hasta 52 semanas de tratamiento, las elevaciones de ALT $\geq 3 \times$ LSN ocurrieron en 2.6% (5/192) de los pacientes, de los cuales 4 estaban recibiendo concomitantemente inmunosupresores en los niveles basales.

En estudios controlados de Humira (dosis inicial de 80 mg en la semana 0 seguidos de 40 mg en semanas alternas empezando en la semana 1) en pacientes con uveítis con una exposición de 165.4 PYs y 119.8 PYs en pacientes Humira-tratados y control-tratados respectivamente las elevaciones ALT $\geq 3 \times$ ULN ocurridas en 2.4 % de los pacientes Humira-tratados y 2.4% en los pacientes controltratados.

En el estudio controlado de Fase 3 de Humira en pacientes con colitis ulcerativa pediátrica (N=93), que evaluó la eficacia y la seguridad de una dosis de mantenimiento de 0.6 mg/kg (máximo de 40 mg) en semanas alternas (N=31) y una dosis de mantenimiento de 0.6 mg/kg (máximo de 40 mg) cada semana (N=32), después de una dosificación de inducción ajustada al peso corporal de 2.4 mg/kg (máximo 160 mg) en la Semana 0 y Semana 1, y 1.2 mg/kg (máximo de 80 mg) en la Semana 2 (N=63), o una dosis de inducción de 2.4 mg/kg (máximo de 160 mg) a la Semana 0, placebo a la Semana 1, y 1.2 mg/kg (máximo de 80 mg) en la Semana 2 (N=30), las elevaciones ALT $\geq 3 \times$ LSN ocurrieron en 1.1% (1/93) de pacientes.

No ocurrieron elevaciones de ALT $\geq 3 \times$ LSN en los estudios de Fase 3 de adalimumab en pacientes pediátricos con psoriasis en placa.

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



A lo largo de todas las indicaciones en los ensayos clínicos los pacientes con el ALT elevada fueron asintomáticas y en la mayoría de casos las elevaciones fueron transitorias y se resolvieron con el tratamiento continuado. Sin embargo, ha habido muy raros informes postmercado de reacciones hepáticas severas incluyendo insuficiencia hepática en pacientes que reciben bloqueadores TNF, incluyendo adalimumab. La relación causal del tratamiento de adalimumab sigue siendo poco clara.

Tratamiento concomitante con azatioprina/6-mercaptopurina

En estudios realizados en adultos con enfermedad de Crohn, se observaron mayores incidencias de eventos adversos relacionados a infecciones malignas y serias con la combinación de adalimumab y azatioprina/6-mercaptopurina, comparado con los tratados solo con adalimumab

Experiencia Postcomercialización

Se reportaron eventos adversos durante el uso de adalimumab después de la aprobación. Debido a que estos eventos fueron reportados voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar con confiabilidad su frecuencia o establecer la relación causal a la exposición de adalimumab.

Tabla 8: Reacciones Adversas Adicionales desde la Vigilancia Postcomercialización o de los Ensayos Clínicos de Fase IV

| Sistema/Órgano | Reacción Adversa |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Infecciones e infestaciones | Diverticulitis |
| Neoplasias benignas, malignas e inespecíficas (incluidos quistes y pólipos)* | Linfoma de células T hepatoesplénicas, leucemia, carcinoma de células de Merkel (carcinoma neuroendocrino de la piel) |
| Trastornos del sistema inmune* | Anafilaxia, sarcoidosis |
| Trastornos del sistema nervioso* | Trastornos desmielinizantes (por ejemplo, neuritis óptica, síndrome de Guillain-Barré), accidente cerebrovascular |
| Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino. | Embolismo pulmonar Efusión pleural, fibrosis pulmonar |
| Trastornos gastrointestinales* | Perforación intestinal |
| Trastornos hepatobiliares* | Reactivación de la hepatitis B, insuficiencia hepática, hepatitis |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | Vasculitis cutánea, Síndrome de Steven Johnson, angioedema, aparición o empeoramiento de la psoriasis (incluyendo la psoriasis pustular palmoplantar), eritema multiforme, alopecia, reacción cutánea liquenoide** |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo | Síndrome similar al lupus |
| Trastornos cardíacos | Infarto al miocardio |
| Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración | Fiebre |
| (*) Información adicional se encuentra en Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones y Reacciones Adversas (**) ocurriendo en pacientes recibiendo un antagonista del FNT, incluyendo Humira | |

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

3.5. MODIFICACIÓN DE DOSIFICACIÓN DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

3.5.1. VARILRIX VACUNA

Expediente : 19989870
 Radicado : 20201157381
 Fecha : 04/09/2020
 Interesado : Glaxosmithkline Colombia S.A.

Acta No. 24 de 2020 SEMNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Composición: Cada dosis contiene no menos de 2000 unidades formadoras de placas (UFP) del virus atenuado de varicela zoster.

Forma farmacéutica: Polvo y solvente para solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Inmunización activa contra la varicela en sujetos sanos a partir de 9 meses de edad. También está indicada para la inmunización activa contra la varicela de pacientes de alto riesgo de varicela grave.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Al igual que con otras vacunas, la administración de Varilrix™ debe posponerse en sujetos con enfermedad febril grave aguda. Sin embargo, en los sujetos sanos la presencia de una infección menor no es una contraindicación para la inmunización.

Varilrix™ está contraindicado en sujetos con inmunodeficiencia humoral o celular severa, como:

- o Sujetos con estados de inmunodeficiencia primaria o adquirida que tengan un recuento total de linfocitos menor que 1,200 por mm³;
- o Sujetos que presenten alguna otra evidencia de deficiencia de inmunocompetencia celular, (por ejemplo, sujetos con leucemias, linfomas, discrasias sanguíneas, infección por VIH clínicamente manifiesta);
- o Sujetos que estén recibiendo terapia inmunosupresora incluyendo corticosteroides a altas dosis.

Varilrix™ está contraindicado en las personas con hipersensibilidad conocida a la neomicina o a cualquier otro componente de la vacuna. Un antecedente de dermatitis de contacto a la neomicina no es una contraindicación.

Varilrix™ está contraindicada en las personas que han mostrado signos de hipersensibilidad después de la administración previa de la vacuna contra la varicela. Varilrix™ está contraindicado para mujeres embarazadas. El embarazo deberá evitarse durante un mes después de la vacunación

Vía de administración: (Del Registro)

Subcutánea

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

- Modificación de dosificación
- Modificación de vía de administración
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto GDS15/ IPI17 de 30 de julio de 2019 allegado mediante radicado No. 20201157381
- Información para Prescribir GDS15/ IPI17 de 30 de julio de 2019 allegado mediante radicado No. 20201157381

Nueva dosificación:

Posología y administración

Cada 0.5 ml de vacuna reconstituida contiene una dosis inmunizante.

Posología

Acta No. 24 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Sujetos sanos

- Niños de 9 meses hasta e incluyendo 12 años de edad

Niños entre 9 meses y 12 años de edad inclusive deberán recibir 2 dosis de Varilrix para asegurar que obtengan una protección óptima contra la varicela.

Es preferible administrar la segunda dosis al menos 6 semanas después de la primera dosis pero bajo ninguna circunstancia en menos de 4 semanas.

[Nota: Las recomendaciones oficiales aplicables pueden variar en lo que se refiere al intervalo entre dosis y a la necesidad de una o dos dosis de las vacunas que contienen varicela en niños de 9 meses a 12 años de edad.]

- Adolescentes y adultos desde 13 años de edad y mayores

Desde 13 años de edad y mayores: 2 dosis. Es preferible administrar la segunda dosis al menos 6 semanas después de la primera dosis pero bajo ninguna circunstancia en menos de 4 semanas.

Pacientes de alto riesgo

En los pacientes de alto riesgo se debe aplicar el mismo esquema de inmunización descrito para los sujetos sanos. En estos pacientes, puede estar indicada la medición periódica de los anticuerpos contra varicela después de la vacunación para identificar a los que puedan resultar beneficiados con una re-vacunación.

Intercambiabilidad

- Podrá administrarse una sola dosis de Varilrix a los que ya hayan recibido una sola dosis de otra vacuna que contenga varicela.
- Podrá administrarse una sola dosis de Varilrix seguida de una sola dosis de otra vacuna que contenga varicela.

Forma de administración

Varilrix debe inyectarse por vía subcutánea (SC) o intramuscular (IM) en la región deltoidea o en la parte anterolateral del muslo.

Varilrix debe administrarse por vía subcutánea en sujetos con trastornos hemorrágicos (por ej., trombocitopenia o cualquier trastorno de la coagulación).

Para obtener las instrucciones acerca de la reconstitución del medicamento antes de su administración, consulte “Instrucciones para el empleo/manejo”

Nueva vía de administración:

Subcutánea
Intramuscular

Nuevas reacciones adversas:

Datos de estudios clínicos

Sujetos sanos

Más de 7,900 individuos han participado en estudios clínicos que evalúan el perfil de reactogenicidad de la vacuna administrada por vía subcutánea, ya sea sola o concomitantemente con otras vacunas.



El perfil de seguridad que se presenta a continuación se basa en un total de 5369 dosis de Varilrix que se administraron solo a niños, adolescentes y adultos.

Las frecuencias notificadas son las siguientes:

- Muy frecuentes (mayor o igual que 1/10)
- Frecuentes (mayor o igual que 1/100 a < 1/10)
- Poco frecuentes (mayor o igual que 1/1.000 a < 1/100)
- Infrecuentes (mayor o igual que 1/10.000 a < 1/1.000)
- Muy infrecuentes (< 1/10.000)

| Clase sistémica de órganos | Frecuencia | Reacciones adversas |
|------------------------------------------------------------------|----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Infecciones e infestaciones | Poco frecuente | infección del tracto respiratorio superior, |
| | | faringitis |
| Alteraciones en el sistema sanguíneo y linfático | Poco frecuente | linfadenopatía |
| Alteraciones psiquiátricas | Poco frecuente | irritabilidad |
| Alteraciones en el sistema nervioso | Poco frecuente | cefalea, somnolencia |
| Alteraciones oculares | Infrecuente | conjuntivitis |
| Alteraciones en el sistema respiratorio, torácico y mediastínico | Poco frecuente | tos, rinitis |
| Alteraciones gastrointestinales | Poco frecuente | náuseas, vómito |
| | Infrecuente | dolor abdominal, diarrea |
| Alteraciones en la piel y el tejido subcutáneo | Frecuente | erupción cutánea |
| | Poco frecuente | erupción característica de varicela, prurito |
| | Infrecuente | urticaria |
| Alteraciones musculoesqueléticas y en el tejido conectivo | Poco frecuente | artralgia, mialgia |
| Alteraciones generales y en el sitio de administración | Muy frecuente | dolor, enrojecimiento |
| | Frecuente | inflamación en el sitio de inyección*, fiebre (temperatura oral/axilar ≥ 37.5 °C o temperatura rectal ≥ 38.0 °C)* |
| | Poco frecuente | fiebre (temperatura oral/axilar > 39.0 °C o temperatura rectal > 39.5 °C), fatiga, malestar |

* En los estudios realizados en adolescentes y adultos se reportaron con mucha frecuencia la hinchazón en el sitio de inyección y la fiebre. La hinchazón también se comunicó con mucha frecuencia después de la segunda dosis en niños menores de 13 años de edad.

Después de la segunda dosis se observó, en comparación con la primera dosis, una tendencia con respecto a una mayor incidencia de dolor, enrojecimiento e inflamación.

No se vio ninguna diferencia en el perfil de reactividad entre los sujetos inicialmente seropositivos y los inicialmente seronegativos.

En un ensayo clínico, 328 niños de entre 11 y 21 meses recibieron una vacuna combinada contra el sarampión, las paperas, la rubéola y la varicela de GSK (que contiene la misma cepa de varicela que Varilrix) tanto por vía subcutánea como intramuscular. Se observó un perfil de seguridad comparable en ambas vías de administración.

Pacientes de alto riesgo

Solamente se dispone de una cantidad muy limitada de datos proveniente de ensayos clínicos de pacientes en alto riesgo de varicela severa. Sin embargo, las reacciones asociadas con la vacuna (principalmente erupciones pápulo-vesiculares y fiebre) son generalmente leves. Al igual que en los sujetos sanos, el enrojecimiento, la inflamación y el dolor en el sitio de inyección son leves y pasajeros.

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Vigilancia de poscomercialización

Durante la vigilancia de poscomercialización, se han reportado las siguientes reacciones adicionales tras la vacunación con la vacuna contra la varicela:

| Clase sistémica de órganos | Frecuencia | Reacciones adversas |
|--------------------------------------------------|-------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Infecciones e infestaciones | Infrecuente | herpes zoster |
| Alteraciones en el sistema sanguíneo y linfático | Infrecuente | trombocitopenia |
| Alteraciones en el sistema inmune | Infrecuente | hipersensibilidad, reacciones anafilácticas |
| Alteraciones en el sistema nervioso | Infrecuente | encefalitis, accidente cerebrovascular, cerebelitis, síntomas similares a cerebelitis (incluida la alteración transitoria de la marcha y ataxia transitoria), convulsiones |
| Alteraciones vasculares | Infrecuente | vasculitis (incluidos púrpura de Henoch Schonlein y el síndrome de Kawasaki) |
| Alteraciones de la piel y el tejido subcutáneo | Infrecuente | eritema multiforme |

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de vía de administración**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Inserto GDS15/ IPI17 de 30 de julio de 2019 allegado mediante radicado No. 20201157381**
- **Información para Prescribir GDS15/ IPI17 de 30 de julio de 2019 allegado mediante radicado No. 20201157381**

Nueva dosificación:

Posología y administración:

Cada 0.5 ml de vacuna reconstituida contiene una dosis inmunizante.

Posología:

Sujetos sanos:

- **Niños de 9 meses hasta e incluyendo 12 años de edad:**

Niños entre 9 meses y 12 años de edad inclusive deberán recibir 2 dosis de Varilrix para asegurar que obtengan una protección óptima contra la varicela.

Es preferible administrar la segunda dosis al menos 6 semanas después de la primera dosis, pero bajo ninguna circunstancia en menos de 4 semanas.

[Nota: Las recomendaciones oficiales aplicables pueden variar en lo que se refiere al intervalo entre dosis y a la necesidad de una o dos dosis de las vacunas que contienen varicela en niños de 9 meses a 12 años de edad.]

- **Adolescentes y adultos desde 13 años de edad y mayores:**

Desde 13 años de edad y mayores: 2 dosis. Es preferible administrar la segunda dosis al menos 6 semanas después de la primera dosis, pero bajo ninguna circunstancia en menos de 4 semanas.

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Pacientes de alto riesgo:

En los pacientes de alto riesgo se debe aplicar el mismo esquema de inmunización descrito para los sujetos sanos. En estos pacientes, puede estar indicada la medición periódica de los anticuerpos contra varicela después de la vacunación para identificar a los que puedan resultar beneficiados con una re-vacunación.

Intercambiabilidad:

- Podrá administrarse una sola dosis de Varilrix a los que ya hayan recibido una sola dosis de otra vacuna que contenga varicela.
- Podrá administrarse una sola dosis de Varilrix seguida de una sola dosis de otra vacuna que contenga varicela.

Forma de administración:

Varilrix debe inyectarse por vía subcutánea (SC) o intramuscular (IM) en la región deltoidea o en la parte anterolateral del muslo.

Varilrix debe administrarse por vía subcutánea en sujetos con trastornos hemorrágicos (por ej., trombocitopenia o cualquier trastorno de la coagulación).

Para obtener las instrucciones acerca de la reconstitución del medicamento antes de su administración, consulte “Instrucciones para el empleo/manejo”

Nueva vía de administración:

Subcutánea
Intramuscular

Nuevas reacciones adversas:

Datos de estudios clínicos:

Sujetos sanos:

Más de 7,900 individuos han participado en estudios clínicos que evalúan el perfil de reactogenicidad de la vacuna administrada por vía subcutánea, ya sea sola o concomitantemente con otras vacunas.

El perfil de seguridad que se presenta a continuación se basa en un total de 5369 dosis de Varilrix que se administraron solo a niños, adolescentes y adultos.

Las frecuencias notificadas son las siguientes:

- Muy frecuentes (mayor o igual que 1/10)
- Frecuentes (mayor o igual que 1/100 a < 1/10)
- Poco frecuentes (mayor o igual que 1/1.000 a < 1/100)
- Infrecuentes (mayor o igual que 1/10.000 a < 1/1.000)
- Muy infrecuentes (< 1/10.000)

| Clase sistémica de órganos | Frecuencia | Reacciones adversas |
|-----------------------------|----------------|---------------------------------------------|
| Infecciones e infestaciones | Poco frecuente | infección del tracto respiratorio superior, |



| | | |
|------------------------------------------------------------------|----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | faringitis |
| Alteraciones en el sistema sanguíneo y linfático | Poco frecuente | linfadenopatía |
| Alteraciones psiquiátricas | Poco frecuente | irritabilidad |
| Alteraciones en el sistema nervioso | Poco frecuente | cefalea, somnolencia |
| Alteraciones oculares | Infrecuente | conjuntivitis |
| Alteraciones en el sistema respiratorio, torácico y mediastínico | Poco frecuente | tos, rinitis |
| Alteraciones gastrointestinales | Poco frecuente | náuseas, vómito |
| | Infrecuente | dolor abdominal, diarrea |
| Alteraciones en la piel y el tejido subcutáneo | Frecuente | erupción cutánea |
| | Poco frecuente | erupción característica de varicela, prurito |
| | Infrecuente | urticaria |
| Alteraciones musculoesqueléticas y en el tejido conectivo | Poco frecuente | artralgia, mialgia |
| Alteraciones generales y en el sitio de administración | Muy frecuente | dolor, enrojecimiento |
| | Frecuente | inflamación en el sitio de inyección*, fiebre (temperatura oral/axilar ≥ 37.5 °C o temperatura rectal ≥ 38.0 °C)* |
| | Poco frecuente | fiebre (temperatura oral/axilar > 39.0 °C o temperatura rectal > 39.5 °C), fatiga, malestar |

* En los estudios realizados en adolescentes y adultos se reportaron con mucha frecuencia la hinchazón en el sitio de inyección y la fiebre. La hinchazón también se comunicó con mucha frecuencia después de la segunda dosis en niños menores de 13 años de edad.

Después de la segunda dosis se observó, en comparación con la primera dosis, una tendencia con respecto a una mayor incidencia de dolor, enrojecimiento e inflamación.

No se vio ninguna diferencia en el perfil de reatogenicidad entre los sujetos inicialmente seropositivos y los inicialmente seronegativos.

En un ensayo clínico, 328 niños de entre 11 y 21 meses recibieron una vacuna combinada contra el sarampión, las paperas, la rubéola y la varicela de GSK (que contiene la misma cepa de varicela que Varilrix) tanto por vía subcutánea como intramuscular. Se observó un perfil de seguridad comparable en ambas vías de administración.

Pacientes de alto riesgo:

Solamente se dispone de una cantidad muy limitada de datos proveniente de ensayos clínicos de pacientes en alto riesgo de varicela severa. Sin embargo, las reacciones asociadas con la vacuna (principalmente erupciones pápulo-vesiculares y fiebre) son generalmente leves. Al igual que en los sujetos sanos, el enrojecimiento, la inflamación y el dolor en el sitio de inyección son leves y pasajeros.

Vigilancia de poscomercialización:

Durante la vigilancia de poscomercialización, se han reportado las siguientes reacciones adicionales tras la vacunación con la vacuna contra la varicela:



| Clase sistémica de órganos | Frecuencia | Reacciones adversas |
|--------------------------------------------------|-------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Infecciones e infestaciones | Infrecuente | herpes zoster |
| Alteraciones en el sistema sanguíneo y linfático | Infrecuente | trombocitopenia |
| Alteraciones en el sistema inmune | Infrecuente | hipersensibilidad, reacciones anafilácticas |
| Alteraciones en el sistema nervioso | Infrecuente | encefalitis, accidente cerebrovascular, cerebelitis, síntomas similares a cerebelitis (incluida la alteración transitoria de la marcha y ataxia transitoria), convulsiones |
| Alteraciones vasculares | Infrecuente | vasculitis (incluidos púrpura de Henoch Schonlein y el síndrome de Kawasaki) |
| Alteraciones de la piel y el tejido subcutáneo | Infrecuente | eritema multiforme |

**3.5.2 MABTHERA 10 mg/mL
MABTHERA 500 mg/50mL
MABTHERA 1400 mg/11.7mL**

Expediente : 226777 / 20010363 / 20064605

Radicado : 20191116758 / 20201052426
20191116766 / 20201052418
20191116772 / 20201052431

Fecha : 05/03/2020

Interesado : Productos Roche S.A

Composición:

Cada mL de solución contiene 10 mg de Rituximab

Cada 50 mL de solución contiene 500 mg de Rituximab

Cada 11.7 mL de solución contiene 1400 mg de Rituximab

Forma farmacéutica:

Solución concentrada para infusión

Concentrado de solución para infusión

Solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Para el expediente 226777_

Coadyuvante en el tratamiento de pacientes con LNH de células B indoloro, en recaída o resistencia a la quimioterapia. Mabthera en combinación con CHOP para tratamiento de pacientes con linfomas con células B grandes. Tratamiento de primera línea en pacientes con linfoma no hodgkin indolente de células B, en combinación con quimioterapia a base de CVP. Mabthera en asociación con metrotexate en el tratamiento de la artritis reumatoidea activa. Terapia de mantenimiento con LNH folicular que hayan respondido al tratamiento de inducción. Tratamiento en primera línea de la leucemia linfocítica crónica (LLC) en asociación con quimioterapia. Matbera® rituximab en asociación con quimioterapia para tratamiento de leucemia linfocítica crónica (LLC) recidivante o refractaria. Tratamiento de la vasculitis activa grave asociada a ANCA (anticuerpos anticopasma de los neutrófilos) en combinación con glucocorticoides.

Para el expediente 20010363:

Coadyuvante en el tratamiento de pacientes con LNH de células B indoloro, en recaída o resistencia a la quimioterapia. Mabthera en combinación con CHOP para tratamiento de pacientes con linfomas con células B grandes. Tratamiento de primera línea en pacientes con linfoma no Hodgkin indolente de células B, en combinación con quimioterapia a base de CVP. Mabthera en asociación con MTX (metrotexate) en el tratamiento de la artritis reumatoidea activa. Terapia de mantenimiento con LNH folicular que hayan respondido al tratamiento de inducción. Tratamiento en primera línea de la leucemia linfocítica crónica

Acta No. 24 de 2020 SEMNIMB

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA

ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



(LLC) en asociación con quimioterapia. Mabthera® rituximab en asociación con quimioterapia para tratamiento de leucemia linfocítica crónica (LLC) recidivante o refractaria. Tratamiento de la vasculitis activa grave asociada a ANCA (anticuerpos anticitoplasma de los neutrófilos) en combinación con glucocorticoides

Para el expediente 20064605:

Mabthera® subcutáneo está indicado en linfoma no Hodgkin, como: - coadyuvante en el tratamiento de pacientes con LNH de células B indoloro, en recaída o resistencia a la quimioterapia. - mabthera® en combinación con CHOP para tratamiento de pacientes con linfomas con células B grandes. - tratamiento de primera línea en pacientes con linfoma no Hodgkin indolente de células B, en combinación con quimioterapia a base de CVP. - terapia de mantenimiento con LNH folicular que hayan respondido al tratamiento de inducción.

Contraindicaciones:

Para los expedientes 226777 / 20010363:

Pacientes con antecedentes de alergia a cualquier componente del producto o a las proteínas murinas.

Para el expediente 20064605:

Contraindicaciones:

Mabthera®/rituximab IV/SC está contraindicado en pacientes con antecedentes de alergia al rituximab, a cualquiera de los excipientes del producto o a proteínas murinas.

Precauciones y advertencias:

Reacciones relacionadas con la administración de mabthera/rituximab SC (sólo indicación del linfoma no Hodgkin).

Todos los pacientes siempre deben recibir su primera dosis de mabthera®/rituximab por administración intravenosa con el fin de evitar una administración irreversible de la dosis completa mabthera®/rituximab SC durante el ciclo 1. Durante este ciclo, el paciente tendría el mayor riesgo de sufrir una reacción relacionada con la infusión que se puede tratar efectivamente retardando o deteniendo la infusión. La formulación subcutánea sólo debe administrarse en los ciclos secundarios o posteriores. Los pacientes que no puedan recibir la dosis completa de infusión IV de Mabthera®/rituximab, deben seguir recibiendo los ciclos posteriores con mabthera®/rituximab IV. En los pacientes que puedan recibir la dosis completa de infusión IV Mabthera®/rituximab, los ciclos posteriores de Mabthera®/rituximab pueden administrarse por vía subcutánea mediante la formulación SC Mabthera®.

Al igual que con la formulación intravenosa, Mabthera®/rituximab SC debe ser administrado en un ambiente en el que el equipo completo de reanimación esté disponibles de inmediato y bajo la estrecha supervisión de un profesional de la salud.

La premedicación con un analgésico/antipirético y un antihistamínico debe administrarse siempre antes de cada dosis de la formulación SC mabthera®/rituximab. La premedicación con glucocorticoides también debe ser considerada. Aunque no se han observado eventos sugestivos de reacciones severas de hipersensibilidad o síndrome de liberación de citoquinas después de la administración subcutánea en el programa de desarrollo, los pacientes deben ser instruidos para contactar a su médico de cabecera de inmediato si se presentan síntomas. Trastornos pulmonares los trastornos pulmonares han consistido en hipoxia, infiltrados pulmonares e insuficiencia respiratoria aguda. Algunos de ellos estuvieron precedidos de broncospasmo y disnea graves. En ciertos casos, los síntomas empeoraron progresivamente, mientras que en otros hubo una mejoría inicial seguida de un deterioro clínico. Por ello, si un paciente presenta trastornos pulmonares u otros síntomas graves asociados a la infusión, se lo debe mantener bajo estrecha vigilancia hasta la total resolución de los síntomas. Dado que el riesgo es mayor en los pacientes con antecedentes de insuficiencia pulmonar o con infiltración tumoral de los pulmones, su

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



tratamiento requiere especial precaución. La insuficiencia respiratoria aguda puede acompañarse de infiltración intersticial pulmonar o edema, visibles en una radiografía de tórax. Habitualmente, este síndrome se manifiesta dentro de la primera o segunda hora de haber comenzado la primera infusión. En caso de trastornos pulmonares graves, la infusión ha de retirarse inmediatamente y debe instaurarse un tratamiento agresivo de los síntomas. Lisis tumoral aguda mabthera®/rituximab IV/SC interviene en la lisis rápida de células CD20+ benignas y malignas. En pacientes con cifras altas de linfocitos malignos circulantes se han descrito signos y síntomas (por ejemplo: hiperuricemia, hipercalcemia, hipocalcemia, hiperfosfatemia, insuficiencia renal aguda o concentraciones altas de LDH) compatibles con el síndrome de lisis tumoral (SLT) tras la primera infusión de mabthera®/rituximab IV. Se considerará la conveniencia de profilaxis del SLT en los pacientes en riesgo de lisis tumoral aguda (pacientes con una masa tumoral grande o un número alto [$> 25 \times 10^9/l$] de células malignas en circulación, por ejemplo los pacientes con LLC o LCM). A tales pacientes se los mantendrá en estrecha vigilancia y se realizarán los análisis de laboratorio pertinentes. Los pacientes que presenten signos y síntomas compatibles con una lisis tumoral aguda deben recibir el tratamiento médico pertinente. En un número limitado de casos, tras el tratamiento y la resolución completa de los signos y síntomas se ha administrado mabthera®/rituximab IV junto con un tratamiento profiláctico del síndrome de lisis tumoral. Trastornos cardiovasculares dada la posibilidad de hipotensión durante la administración de Mabthera®/rituximab IV/SC, debe considerarse la conveniencia de retirar la medicación antihipertensiva desde 12 horas antes de la administración hasta el final de la misma. Se han descrito angina de pecho y arritmias cardíacas, como aleteo auricular y fibrilación, en pacientes tratados con Mabthera®/rituximab IV/SC. Por consiguiente, es preciso vigilar estrechamente a los pacientes con antecedentes de cardiopatía. Vigilancia del hemograma aunque mabthera®/rituximab no es mielosupresor en monoterapia, el tratamiento de pacientes con cifras de neutrófilos $< 1,5 \times 10^9/l$ o de plaquetas $< 75 \times 10^9/l$ exige especial precaución, ya que hasta la fecha es limitada la experiencia clínica en tales pacientes.

Mabthera/rituximab se ha administrado a pacientes sometidos a autotrasplante de médula ósea, así como a otros grupos de riesgo con probable hipofunción medular, sin que indujera mielotoxicidad. Se debe considerar la necesidad de hemogramas completos de forma periódica, incluyendo recuento de plaquetas, durante la monoterapia con mabthera®/rituximab. Cuando mabthera®/rituximab se administra en combinación con quimioterapia CHOP o CVP, deben realizarse hemogramas completos de acuerdo a la práctica médica habitual.

Infecciones

No debe iniciarse el tratamiento con Mabthera®/rituximab IV/SC en pacientes con infecciones graves activas.

Hepatitis B

Se han notificado casos de reactivación de una hepatitis B, incluidos informes de hepatitis fulminante, algunos de ellos letales, en sujetos que estaban recibiendo rituximab, aunque la mayoría de ellos también estaban expuestos a quimioterapia citotóxica. Tanto la enfermedad subyacente como la quimioterapia citotóxica constituían factores confusos en los informes. La prueba para la detección de la hepatitis B (VHB) se debe realizar en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con Mabthera®/rituximab según las directrices locales.

Los pacientes con enfermedad activa contra la hepatitis B no deben ser tratados con Mabthera®/rituximab. Los pacientes con serología positiva para hepatitis B deben consultar a los expertos en enfermedades hepáticas antes de comenzar el tratamiento y deben ser monitoreados y administrados siguiendo las normas médicas locales para prevenir la reactivación de la hepatitis B.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva.

Se han descrito casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LEMP) durante la utilización de Mabthera®/rituximab en pacientes con LNH o LLC. La mayoría de los pacientes habían recibido Mabthera®/rituximab en asociación con quimioterapia o como

Acta No. 24 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



parte de un trasplante de progenitores hematopoyéticos. Los médicos que traten a pacientes con LNH o LLC deben considerar la posibilidad de LEMP en el diagnóstico diferencial de los que refieran síntomas neurológicos; la consulta de un neurólogo debe considerarse clínicamente indicada.

Reacciones cutáneas

Reacciones graves de la piel tales como necrólisis epidérmica tóxica y síndrome de Stevens-Johnson, algunos con desenlace fatal, se ha informado. En caso de tal evento, el tratamiento debe ser interrumpido. La re-administración de la dosis debe ser cuidadosamente evaluada con base en el perfil riesgo-beneficio individual del paciente.

Inmunización

No se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas de virus vivos tras el tratamiento con Mabthera®/rituximab IV/SC; no se recomienda la vacunación con vacunas de virus vivos. Los pacientes tratados con Mabthera®/rituximab IV/SC pueden recibir vacunas de virus no vivos. Ahora bien, dado el caso pueden disminuir las tasas de respuesta. En un estudio no aleatorizado, pacientes con LNH de bajo grado recidivante tratados con Mabthera®/rituximab IV en monoterapia presentaron una tasa de respuesta menor que sujetos de control sanos no tratados a la vacunación con antígeno de recuerdo del tétanos (16% frente al 81%) y neoantígeno KLH (Keyhole Limpet Haemocyanin) (4% frente al 76% en la evaluación de un aumento a más del doble del título de anticuerpos). Los títulos preterapéuticos medios de anticuerpos contra diversos antígenos (*Streptococcus pneumoniae*, virus de la gripe A, paperas, rubéola, varicela) se mantuvieron durante un mínimo de 6 meses tras el tratamiento con Mabthera®/rituximab IV.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019014672, 2019015413 y 2019015415 respectivamente, emitidos mediante Acta No. 14 de 2019 numeral 3.5.1, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de interacciones
- Inserto version CDS 31.0 Dic 2018
- Información para prescribir version CDS 31.0 Dic 2018

Nuevas precauciones y advertencias:

Pacientes con linfoma no hodgkiniano y leucemia linfocítica crónica

Reacciones relacionadas con la infusión/administración

MabThera se asocia a reacciones relacionadas con la infusión/administración, que pueden relacionarse con la liberación de citocinas y de otros mediadores químicos. El síndrome de liberación de citocinas puede ser indistinguible clínicamente de las reacciones de hipersensibilidad agudas.

- Reacciones relacionadas con la infusión de MabThera i.v.:

En el uso desde la comercialización, se han notificado casos de reacciones graves relacionadas con la infusión con desenlace mortal. Las reacciones graves relacionadas con la infusión, que generalmente se manifestaron en un plazo de 30 minutos a 2 horas después de iniciar la primera infusión de MabThera i.v., se caracterizaron por eventos pulmonares e incluyeron, en algunos casos, una lisis tumoral rápida y características del síndrome de lisis tumoral, además de fiebre, escalofríos moderados e intensos, hipotensión, urticaria, angioedema y otros síntomas (v. 2.6 Reacciones adversas). Los pacientes con una gran carga tumoral o con una cifra muy elevada ($>25 \times 10^9/l$) de células malignas circulantes, como los pacientes con LLC y linfoma de células del manto, pueden tener mayor riesgo de

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



sufrir reacciones graves relacionadas con la infusión. Los síntomas de la reacción a la infusión suele revertir si se interrumpe ésta. Se recomienda tratar los síntomas relacionados con la infusión con difenhidramina y paracetamol (acetaminofén). Puede estar indicado el tratamiento adicional con broncodilatadores o solución salina isotónica i.v. En la mayoría de los casos, la infusión puede reanudarse a una velocidad un 50% menor (por ejemplo, de 100 mg/h a 50 mg/h) cuando los síntomas hayan desaparecido por completo. La mayoría de los pacientes que sufrieron reacciones adversas relacionadas con la infusión que no fueron potencialmente mortales pudieron concluir el ciclo entero de tratamiento con MabThera i.v. El tratamiento posterior de los pacientes tras la resolución completa de los signos y síntomas en raras ocasiones dio lugar a la reaparición de reacciones graves relacionadas con la infusión.

Los pacientes con una cifra elevada ($>25 \times 10^9/l$) de células malignas circulantes o con una gran carga tumoral, como los pacientes con LLC y linfoma de células del manto, que pueden tener mayor riesgo de sufrir reacciones graves relacionadas con la infusión, sólo deben ser tratados con extrema precaución. Estos pacientes deben ser vigilados muy estrechamente durante todo el curso de la primera infusión. En estos pacientes, se planteará el uso de una velocidad de infusión reducida durante la primera infusión o la división de la administración en 2 días durante el primer ciclo y en cualquier ciclo ulterior si la cifra de linfocitos sigue siendo $>25 \times 10^9/l$.

- Reacciones de hipersensibilidad y anafilaxia

Se han notificado casos de reacciones anafilácticas y otras reacciones de hipersensibilidad después de la administración i.v. de proteínas a los pacientes.

Se dispondrá de epinefrina, antihistamínicos y glucocorticoides para su uso inmediato si se produjera una reacción de hipersensibilidad a MabThera i.v.

- Reacciones relacionadas con la administración de MabThera s.c.

Se han notificado reacciones cutáneas locales, incluidas reacciones en el lugar de inyección, en pacientes que recibieron MabThera por vía s.c. Entre los síntomas se encontraban los siguientes: dolor, hinchazón, induración, hemorragia, eritema, prurito y exantema. Algunas reacciones cutáneas locales ocurrieron más de 24 horas después de la administración s.c. del fármaco. La mayoría de las reacciones cutáneas locales observadas tras la administración de la formulación s.c. fueron leves o moderadas y se resolvieron sin aplicar ningún tratamiento específico.

Todos los pacientes deben recibir siempre la primera dosis de MabThera mediante administración i.v. para evitar la administración irreversible de la dosis completa de MabThera s.c. durante el ciclo 1. En este ciclo, el paciente corre el mayor riesgo de sufrir una reacción relacionada con la infusión, que puede tratarse eficazmente reduciendo la velocidad de infusión o interrumpiendo la administración. La formulación s.c. sólo se administrará en el segundo ciclo o en los ciclos posteriores hasta que se haya administrado satisfactoriamente una dosis i.v. completa. En pacientes que pueden recibir la dosis completa de MabThera i.v. en infusión, la segunda dosis o las dosis posteriores de MabThera pueden administrarse por vía s.c. usando la formulación s.c. de MabThera.

Como ocurre con la formulación i.v., MabThera s.c. debe administrarse en un entorno con un equipo completo de reanimación inmediatamente disponible y bajo la estrecha vigilancia de un profesional sanitario. La premedicación, que consiste en un analgésico/antipirético y un antihistamínico, se administrará siempre antes de cada dosis de MabThera s.c. También debe considerarse la premedicación con glucocorticoides.

Se debe observar a los pacientes durante al menos 15 minutos después de administrar MabThera por vía s.c. Puede ser apropiado un periodo más prolongado en pacientes con riesgo elevado de presentar reacciones de hipersensibilidad.

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se debe indicar a los pacientes que han de ponerse inmediatamente en contacto con el médico que los trata si en cualquier momento después de la administración del fármaco aparecen síntomas que son indicativos de reacciones de hipersensibilidad graves o de un síndrome de liberación de citocinas.

Eventos pulmonares:

Entre los eventos pulmonares se encuentran la hipoxia, la infiltración pulmonar y la insuficiencia respiratoria aguda. Algunos de estos eventos han sido precedidos por broncoespasmo y disnea agudos. En algunos casos, los síntomas empeoraron con el tiempo, mientras que en otros se produjo una mejoría inicial seguida por un deterioro clínico. Así pues, los pacientes que sufran eventos pulmonares u otros síntomas graves relacionados con la infusión deben ser vigilados estrechamente hasta que los síntomas se resuelvan por completo. Los pacientes con antecedentes de insuficiencia pulmonar o con infiltración tumoral pulmonar son los que corren mayor riesgo de tener desenlaces desfavorables, por lo que se los tratará con gran precaución. La insuficiencia respiratoria aguda puede acompañarse de eventos como infiltración o edema intersticial pulmonar, que pueden observarse en la radiografía de tórax. El síndrome suele manifestarse 1 o 2 horas después de iniciar la primera infusión. En caso de eventos pulmonares graves, se suspenderá inmediatamente la administración de MabThera y se instaurará tratamiento sintomático intensivo.

Lisis tumoral rápida:

MabThera interviene en la lisis rápida de los linfocitos CD20+ benignos y malignos. Se ha notificado la aparición de signos y síntomas (por ejemplo: hiperuricemia, hiperpotasemia, hipocalcemia, hiperfosfatemia, insuficiencia renal aguda, LDH elevada) compatibles con un síndrome de lisis tumoral (SLT) después de la primera infusión de MabThera i.v. en pacientes con una cifra elevada de linfocitos malignos circulantes. Se considerará la profilaxis del síndrome de lisis tumoral en los pacientes con riesgo de presentar una lisis tumoral rápida (por ejemplo: pacientes con una gran carga tumoral o con un gran número [$>25 \times 10^9$ /l] de células malignas circulantes, como los pacientes con LLC y linfoma de células del manto). Se hará un seguimiento estrecho de estos pacientes y se realizará el control analítico adecuado. Se administrará el tratamiento médico apropiado a los pacientes que presenten signos y síntomas compatibles con una lisis tumoral rápida. Después del tratamiento y la resolución completa de los signos y síntomas, la terapia ulterior con MabThera i.v. se ha administrado junto con tratamiento profiláctico del síndrome de lisis tumoral en un número limitado de casos.

Trastornos cardiovasculares:

Durante la administración de MabThera se puede producir hipotensión arterial, por lo que se considerará la conveniencia de retirar la medicación antihipertensora desde 12 horas antes de la administración de MabThera i.v./s.c. Se han descrito casos de angina de pecho y arritmias cardíacas, como aleteo y fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca o infarto de miocardio en pacientes tratados con MabThera i.v./s.c. En consecuencia, se debe vigilar estrechamente a los pacientes con antecedentes de cardiopatía.

Control del hemograma:

Aunque MabThera en monoterapia no es mielosupresor, se debe actuar con cautela cuando se plantee el tratamiento de pacientes con una cifra de neutrófilos $<1,5 \times 10^9$ /l o una cifra de plaquetas $<75 \times 10^9$ /l, dado que la experiencia clínica en tales pacientes es limitada. MabThera i.v. se ha usado en pacientes receptores de un autotrasplante de médula ósea, así como en otros grupos de riesgo con posible hipofunción de la médula ósea, sin que indujera mielotoxicidad.

Se considerará en qué medida puede ser necesario determinar regularmente la fórmula sanguínea, incluida la cifra de plaquetas, durante la monoterapia con MabThera. Cuando



MabThera se administre con CHOP o CVP, se realizarán periódicamente hemogramas de acuerdo con las prácticas médicas habituales.

Infecciones:

No se debe iniciar el tratamiento con MabThera en pacientes con infecciones activas graves.

Hepatitis B:

Se han notificado casos de reactivación de la hepatitis B, incluidos casos de hepatitis fulminante, algunos de ellos mortales, en sujetos que recibían tratamiento con MabThera i.v., si bien la mayoría de estos sujetos estaban expuestos también a quimioterapia citotóxica. Tanto el estado de la enfermedad subyacente como la quimioterapia citotóxica constituían factores de confusión de los informes.

Antes de iniciar el tratamiento con MabThera, se deben realizar a todos los pacientes pruebas de detección del virus de la hepatitis B (VHB). Como mínimo se debe determinar el estado del paciente respecto al antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (HBsAg) y respecto al anticuerpo contra el antígeno nuclear del virus de la hepatitis B (HBcAb). A estos se pueden añadir otros marcadores apropiados conforme a las pautas locales. No se debe tratar con MabThera a los pacientes con hepatitis B activa. Los pacientes con resultados positivos en las pruebas serológicas de la hepatitis B deben consultar a expertos en hepatopatías antes de iniciar el tratamiento; por otra parte, se los debe controlar y tratar conforme a las pautas médicas locales para prevenir la reactivación de la hepatitis B.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP):

Se han descrito casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) durante el uso de MabThera en pacientes con LNH y LLC. La mayoría de los pacientes habían recibido MabThera en combinación con quimioterapia o como parte de un trasplante de progenitores hematopoyéticos. Los médicos que traten a pacientes con LNH o LLC deben considerar la posibilidad de una LMP en el diagnóstico diferencial de aquellos que refieran síntomas neurológicos; la consulta con el neurólogo está clínicamente indicada.

Reacciones cutáneas:

Se han notificado casos de reacciones cutáneas graves, como la necrólisis epidérmica tóxica y el síndrome de Stevens-Johnson, algunos con desenlace mortal. Si se produjera un evento de este tipo presuntamente relacionado con MabThera, el tratamiento se suspenderá definitivamente.

Vacunación:

No se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas de virus vivos después del tratamiento con MabThera i.v./s.c.; no se recomienda la vacunación con vacunas de virus vivos.

Los pacientes tratados con MabThera pueden recibir vacunas de virus no vivos, aunque las tasas de respuesta con estas vacunas pueden ser reducidas. En un estudio no aleatorizado, pacientes con LNH de bajo grado recidivante tratados con MabThera i.v. en monoterapia presentaron, en comparación con sujetos de referencia sanos no tratados, una menor tasa de respuesta a la vacunación con el antígeno de recuerdo del tétanos (16% frente al 81%) y con el neoantígeno KLH (keyhole limpet hemocyanin [hemocianina de lapa californiana]) (4% frente al 76% en la evaluación de un aumento del título de anticuerpos a más del doble).

La media de los títulos de anticuerpos previos al tratamiento contra una serie de antígenos (*Streptococcus pneumoniae*, virus de la gripe A, paperas, rubéola, varicela) se mantuvo al menos durante 6 meses después del tratamiento con MabThera i.v.



Pacientes con artritis reumatoide (AR), vasculitis asociada a ANCA [granulomatosis con poliangitis (de Wegener) (GPA) y poliangitis microscópica (PAM)]

No se han establecido la eficacia ni la seguridad de MabThera i.v. en el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias aparte de la artritis reumatoide, la granulomatosis con poliangitis (de Wegener) y la poliangitis microscópica.

Reacciones relacionadas con la infusión:

MabThera i.v. se asocia a reacciones relacionadas con la infusión (RRI), que pueden relacionarse con la liberación de citocinas y de otros mediadores químicos. Antes de cada infusión de MabThera i.v. se administrará siempre premedicación con un analgésico/antipirético y un antihistamínico. En los pacientes con AR, la premedicación con glucocorticoides debe administrarse antes de cada infusión de MabThera i.v., a fin de reducir la frecuencia y la gravedad de las reacciones relacionadas con la infusión.

En los pacientes con AR, la mayoría de los eventos relacionados con la infusión que se notificaron en ensayos clínicos fueron de leves a moderados. En el marco del uso tras la comercialización se han descrito reacciones graves relacionadas con la infusión que tuvieron un desenlace mortal. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes con trastornos cardíacos preexistentes o que hayan sufrido con anterioridad reacciones cardiopulmonares adversas. Los síntomas más frecuentes fueron cefalea, prurito, irritación de garganta, rubefacción, exantema, urticaria, hipertensión arterial y pirexia. En general, la proporción de pacientes que sufrieron alguna reacción a la infusión fue mayor tras la primera infusión de cualquier ciclo de tratamiento que después de la segunda infusión.

Los pacientes toleraron mejor las infusiones siguientes de MabThera i.v. que la infusión inicial. Menos del 1% de los pacientes sufrieron RRI graves, y la mayoría de éstas se notificaron durante la primera infusión del primer ciclo. Por lo general, las reacciones notificadas fueron reversibles tras reducir la velocidad de infusión o interrumpir la infusión de MabThera i.v. y administrar un antipirético, un antihistamínico y, ocasionalmente, oxígeno, suero salino isotónico i.v., broncodilatadores o glucocorticoides según las necesidades. Dependiendo de la gravedad de la reacción relacionada con la infusión y las medidas requeridas, se suspenderá MabThera i.v. temporal o definitivamente. En la mayoría de los casos, la infusión puede reanudarse a una velocidad un 50% menor (por ejemplo: de 100 mg/h a 50 mg/h) cuando los síntomas hayan desaparecido por completo.

Las reacciones relacionadas con la infusión en los pacientes con GPA y PAM fueron similares a las observadas en pacientes con AR en los ensayos clínicos.

Reacciones de hipersensibilidad y anafilaxia

Se han notificado casos de reacciones anafilácticas y otras reacciones de hipersensibilidad después de la administración i.v. de proteínas a los pacientes. Durante la administración de MabThera i.v. es preciso disponer de medicamentos para tratar inmediatamente las reacciones de hipersensibilidad (por ejemplo: epinefrina, antihistamínicos y glucocorticoides) en el caso de que sobrevengan.

Trastornos cardiovasculares:

Durante la infusión de MabThera i.v. se puede producir hipotensión arterial, por lo que debe considerarse la conveniencia de retirar la medicación antihipertensora 12 horas antes de la infusión i.v. de MabThera.

Se han descrito casos de angina de pecho y arritmias cardíacas, como aleteo y fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca o infarto de miocardio en pacientes tratados con MabThera i.v. En consecuencia, se debe vigilar estrechamente a los pacientes con antecedentes de cardiopatía (v. el subapartado Reacciones relacionadas con la infusión, más atrás).

Infecciones:

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Considerando el mecanismo de acción de MabThera y sabiendo que los linfocitos B desempeñan una función importante en el mantenimiento de la respuesta inmunitaria normal, los pacientes pueden correr mayor riesgo de infecciones después del tratamiento con MabThera i.v. MabThera i.v. no debe administrarse a pacientes con infección activa o inmunodeficiencia grave (por ejemplo: en caso de cifras muy bajas de linfocitos CD4 o CD8). Los médicos deben ser cautos cuando consideren la posibilidad de administrar MabThera i.v. a pacientes con antecedentes de infecciones recidivantes o crónicas o con enfermedades de fondo que puedan aumentar su predisposición a contraer infecciones graves. A los pacientes que sufran una infección después del tratamiento con MabThera i.v. se los someterá a una pronta evaluación y se les administrará el tratamiento adecuado.

Hepatitis B:

En pacientes con AR, granulomatosis con poliangeitis y poliangeitis microscópica que recibían MabThera i.v. se han notificado casos de reactivación de la hepatitis B, incluidos algunos con desenlace mortal. Antes de iniciar el tratamiento con MabThera i.v. se deben realizar a todos los pacientes pruebas de detección del virus de la hepatitis B (VHB). Como mínimo se debe determinar el estado del paciente respecto al antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (HBsAg) y respecto al anticuerpo contra el antígeno nuclear del virus de la hepatitis B (HBcAb). A estos se pueden añadir otros marcadores apropiados conforme a las pautas locales. No se debe tratar con MabThera a los pacientes con hepatitis B activa. Los pacientes con resultados positivos en las pruebas serológicas de la hepatitis B deben consultar a expertos en hepatopatías antes de iniciar el tratamiento; por otra parte, se los debe controlar y tratar conforme a las pautas médicas locales para prevenir la reactivación de la hepatitis B.

Reacciones cutáneas:

Se han notificado casos de reacciones cutáneas graves, como la necrólisis epidérmica tóxica y el síndrome de Stevens-Johnson, algunos con desenlace mortal. En el caso de que se produjera uno de estos eventos con una presunta relación con MabThera, se suspenderá definitivamente el tratamiento.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva:

Se han descrito casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) mortal tras utilizar MabThera i.v. para el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias, incluida la AR. Varios de los casos notificados, pero no todos, presentaban posibles factores de riesgo de la LMP, como la enfermedad subyacente, el tratamiento inmunodepresor de larga duración o la quimioterapia. La LMP también se ha registrado en pacientes con enfermedades autoinmunitarias que no recibían tratamiento con MabThera i.v.

Los médicos que traten a pacientes con enfermedades autoinmunitarias deben considerar la posibilidad de una LMP en el diagnóstico diferencial de aquellos que refieran síntomas neurológicos; la consulta con el neurólogo debe considerarse clínicamente indicada.

Vacunación:

No se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas de virus vivos después del tratamiento con MabThera i.v., por lo que no se recomienda la vacunación con este tipo de vacunas mientras dure el tratamiento con MabThera i.v. o la depleción de linfocitos B periféricos. Los pacientes tratados con MabThera i.v. pueden recibir vacunas de virus no vivos, aunque las tasas de respuesta con estas vacunas pueden ser reducidas.

En los pacientes tratados con MabThera i.v., los médicos deben evaluar el estado vacunal y si es posible, deben ponerse al día todas las vacunaciones según lo establecido en las pautas de vacunación actuales antes de iniciar el tratamiento con MabThera i.v. Las vacunaciones tienen que haber finalizado al menos 4 semanas antes de la primera administración de MabThera i.v. Ref 198.

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En un estudio aleatorizado, los pacientes con AR tratados con MabThera i.v. y metotrexato tuvieron, en comparación con los pacientes que sólo recibieron metotrexato, tasas de respuesta comparables al antígeno de recuerdo del tétanos (39% frente al 42%), menores tasas de respuesta a la vacuna antineumocócica de polisacáridos (43% frente al 82% a 2 serotipos neumocócicos por lo menos) y al neoantígeno KLH (34% frente al 80%) cuando se administraron al menos 6 meses después de MabThera i.v. Si fuera preciso utilizar vacunas elaboradas con virus no vivos durante el tratamiento con MabThera i.v., su aplicación debería finalizar al menos 4 semanas antes de empezar el siguiente ciclo de MabThera i.v.

En la experiencia global del tratamiento repetido con MabThera i.v. a lo largo de un año en pacientes con AR, la proporción de pacientes con títulos positivos de anticuerpos contra *S. pneumoniae*, los virus de la gripe, las paperas, la rubéola, la varicela y el toxoide tetánico fueron generalmente similares a las proporciones iniciales.

Pacientes con AR sin tratamiento previo con metotrexato

No se recomienda administrar MabThera i.v. a pacientes que no hayan recibido previamente tratamiento con metotrexato (MTX), ya que no se ha establecido que exista un balance favorable de beneficios y riesgos.

Nuevas interacciones:

Los datos sobre posibles interacciones farmacológicas con MabThera de los que se dispone actualmente son limitados.

En los pacientes con LLC, la coadministración con MabThera i.v. no pareció tener ningún efecto en la farmacocinética de la fludarabina o la ciclofosfamida; por otro lado, no se observó ningún efecto de la fludarabina ni la ciclofosfamida en la farmacocinética de MabThera.

La coadministración de metotrexato no tuvo ningún efecto en la farmacocinética de MabThera i.v. en los pacientes con AR.

Los pacientes con anticuerpos humanos antimurinos (HAMA) o anticuerpos humanos antiquiméricos (HACA) pueden sufrir reacciones alérgicas o de hipersensibilidad si reciben otros anticuerpos monoclonales diagnósticos o terapéuticos

En el programa de estudios clínicos de la AR, 373 pacientes tratados con MabThera recibieron tratamiento ulterior con otros FAME; 240 de ellos recibieron un FAME biológico. En estos pacientes, la tasa de infecciones graves durante el tratamiento con MabThera i.v. (antes recibir un FAME biológico) fue de 6,1 por 100 años-paciente, frente a 4,9 por 100 años-paciente después del tratamiento con el FAME biológico.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.5.1 la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- **Modificación de precauciones y advertencias**
- **Modificación de interacciones**
- **Inserto versión CDS 31.0 Dic 2018**
- **Información para prescribir versión CDS 31.0 Dic 2018**

Nuevas precauciones y advertencias:

Pacientes con linfoma no hodgkiniano y leucemia linfocítica crónica:

Reacciones relacionadas con la infusión/administración:

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



MabThera se asocia a reacciones relacionadas con la infusión/administración, que pueden relacionarse con la liberación de citocinas y de otros mediadores químicos. El síndrome de liberación de citocinas puede ser indistinguible clínicamente de las reacciones de hipersensibilidad agudas.

- Reacciones relacionadas con la infusión de MabThera i.v.:

En el uso desde la comercialización, se han notificado casos de reacciones graves relacionadas con la infusión con desenlace mortal. Las reacciones graves relacionadas con la infusión, que generalmente se manifestaron en un plazo de 30 minutos a 2 horas después de iniciar la primera infusión de MabThera i.v., se caracterizaron por eventos pulmonares e incluyeron, en algunos casos, una lisis tumoral rápida y características del síndrome de lisis tumoral, además de fiebre, escalofríos moderados e intensos, hipotensión, urticaria, angioedema y otros síntomas (v. 2.6 Reacciones adversas). Los pacientes con una gran carga tumoral o con una cifra muy elevada ($>25 \times 10^9/l$) de células malignas circulantes, como los pacientes con LLC y linfoma de células del manto, pueden tener mayor riesgo de sufrir reacciones graves relacionadas con la infusión. Los síntomas de la reacción a la infusión suele revertir si se interrumpe ésta. Se recomienda tratar los síntomas relacionados con la infusión con difenhidramina y paracetamol (acetaminofén). Puede estar indicado el tratamiento adicional con broncodilatadores o solución salina isotónica i.v. En la mayoría de los casos, la infusión puede reanudarse a una velocidad un 50% menor (por ejemplo, de 100 mg/h a 50 mg/h) cuando los síntomas hayan desaparecido por completo. La mayoría de los pacientes que sufrieron reacciones adversas relacionadas con la infusión que no fueron potencialmente mortales pudieron concluir el ciclo entero de tratamiento con MabThera i.v. El tratamiento posterior de los pacientes tras la resolución completa de los signos y síntomas en raras ocasiones dio lugar a la reaparición de reacciones graves relacionadas con la infusión.

Los pacientes con una cifra elevada ($>25 \times 10^9/l$) de células malignas circulantes o con una gran carga tumoral, como los pacientes con LLC y linfoma de células del manto, que pueden tener mayor riesgo de sufrir reacciones graves relacionadas con la infusión, sólo deben ser tratados con extrema precaución. Estos pacientes deben ser vigilados muy estrechamente durante todo el curso de la primera infusión. En estos pacientes, se planteará el uso de una velocidad de infusión reducida durante la primera infusión o la división de la administración en 2 días durante el primer ciclo y en cualquier ciclo ulterior si la cifra de linfocitos sigue siendo $>25 \times 10^9/l$.

- Reacciones de hipersensibilidad y anafilaxia:

Se han notificado casos de reacciones anafilácticas y otras reacciones de hipersensibilidad después de la administración i.v. de proteínas a los pacientes.

Se dispondrá de epinefrina, antihistamínicos y glucocorticoides para su uso inmediato si se produjera una reacción de hipersensibilidad a MabThera i.v.

- Reacciones relacionadas con la administración de MabThera s.c.:

Se han notificado reacciones cutáneas locales, incluidas reacciones en el lugar de inyección, en pacientes que recibieron MabThera por vía s.c. Entre los síntomas se encontraban los siguientes: dolor, hinchazón, induración, hemorragia, eritema, prurito y exantema. Algunas reacciones cutáneas locales ocurrieron más de 24 horas después de la administración s.c. del fármaco. La mayoría de las reacciones cutáneas locales observadas tras la administración de la formulación s.c. fueron leves o moderadas y se resolvieron sin aplicar ningún tratamiento específico.

Todos los pacientes deben recibir siempre la primera dosis de MabThera mediante administración i.v. para evitar la administración irreversible de la dosis completa de MabThera s.c. durante el ciclo 1. En este ciclo, el paciente corre el mayor riesgo de



sufrir una reacción relacionada con la infusión, que puede tratarse eficazmente reduciendo la velocidad de infusión o interrumpiendo la administración. La formulación s.c. sólo se administrará en el segundo ciclo o en los ciclos posteriores hasta que se haya administrado satisfactoriamente una dosis i.v. completa. En pacientes que pueden recibir la dosis completa de MabThera i.v. en infusión, la segunda dosis o las dosis posteriores de MabThera pueden administrarse por vía s.c. usando la formulación s.c. de MabThera.

Como ocurre con la formulación i.v., MabThera s.c. debe administrarse en un entorno con un equipo completo de reanimación inmediatamente disponible y bajo la estrecha vigilancia de un profesional sanitario. La premedicación, que consiste en un analgésico/antipirético y un antihistamínico, se administrará siempre antes de cada dosis de MabThera s.c. También debe considerarse la premedicación con glucocorticoides.

Se debe observar a los pacientes durante al menos 15 minutos después de administrar MabThera por vía s.c. Puede ser apropiado un periodo más prolongado en pacientes con riesgo elevado de presentar reacciones de hipersensibilidad.

Se debe indicar a los pacientes que han de ponerse inmediatamente en contacto con el médico que los trata si en cualquier momento después de la administración del fármaco aparecen síntomas que son indicativos de reacciones de hipersensibilidad graves o de un síndrome de liberación de citocinas.

Eventos pulmonares:

Entre los eventos pulmonares se encuentran la hipoxia, la infiltración pulmonar y la insuficiencia respiratoria aguda. Algunos de estos eventos han sido precedidos por broncoespasmo y disnea agudos. En algunos casos, los síntomas empeoraron con el tiempo, mientras que en otros se produjo una mejoría inicial seguida por un deterioro clínico. Así pues, los pacientes que sufran eventos pulmonares u otros síntomas graves relacionados con la infusión deben ser vigilados estrechamente hasta que los síntomas se resuelvan por completo. Los pacientes con antecedentes de insuficiencia pulmonar o con infiltración tumoral pulmonar son los que corren mayor riesgo de tener desenlaces desfavorables, por lo que se los tratará con gran precaución. La insuficiencia respiratoria aguda puede acompañarse de eventos como infiltración o edema intersticial pulmonar, que pueden observarse en la radiografía de tórax. El síndrome suele manifestarse 1 o 2 horas después de iniciar la primera infusión. En caso de eventos pulmonares graves, se suspenderá inmediatamente la administración de MabThera y se instaurará tratamiento sintomático intensivo.

Lisis tumoral rápida:

MabThera interviene en la lisis rápida de los linfocitos CD20+ benignos y malignos. Se ha notificado la aparición de signos y síntomas (por ejemplo: hiperuricemia, hiperpotasemia, hipocalcemia, hiperfosfatemia, insuficiencia renal aguda, LDH elevada) compatibles con un síndrome de lisis tumoral (SLT) después de la primera infusión de MabThera i.v. en pacientes con una cifra elevada de linfocitos malignos circulantes. Se considerará la profilaxis del síndrome de lisis tumoral en los pacientes con riesgo de presentar una lisis tumoral rápida (por ejemplo: pacientes con una gran carga tumoral o con un gran número [$>25 \times 10^9$ /l] de células malignas circulantes, como los pacientes con LLC y linfoma de células del manto). Se hará un seguimiento estrecho de estos pacientes y se realizará el control analítico adecuado. Se administrará el tratamiento médico apropiado a los pacientes que presenten signos y síntomas compatibles con una lisis tumoral rápida. Después del tratamiento y la resolución completa de los signos y síntomas, la terapia ulterior con MabThera i.v. se ha administrado junto con tratamiento profiláctico del síndrome de lisis tumoral en un número limitado de casos.

Trastornos cardiovasculares:

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Durante la administración de MabThera se puede producir hipotensión arterial, por lo que se considerará la conveniencia de retirar la medicación antihipertensora desde 12 horas antes de la administración de MabThera i.v./s.c. Se han descrito casos de angina de pecho y arritmias cardíacas, como aleteo y fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca o infarto de miocardio en pacientes tratados con MabThera i.v./s.c. En consecuencia, se debe vigilar estrechamente a los pacientes con antecedentes de cardiopatía.

Control del hemograma:

Aunque MabThera en monoterapia no es mielosupresor, se debe actuar con cautela cuando se plantee el tratamiento de pacientes con una cifra de neutrófilos $<1,5 \times 10^9$ /l o una cifra de plaquetas $<75 \times 10^9$ /l, dado que la experiencia clínica en tales pacientes es limitada. MabThera i.v. se ha usado en pacientes receptores de un autotrasplante de médula ósea, así como en otros grupos de riesgo con posible hipofunción de la médula ósea, sin que indujera mielotoxicidad.

Se considerará en qué medida puede ser necesario determinar regularmente la fórmula sanguínea, incluida la cifra de plaquetas, durante la monoterapia con MabThera. Cuando MabThera se administre con CHOP o CVP, se realizarán periódicamente hemogramas de acuerdo con las prácticas médicas habituales.

Infecciones:

No se debe iniciar el tratamiento con MabThera en pacientes con infecciones activas graves.

Hepatitis B:

Se han notificado casos de reactivación de la hepatitis B, incluidos casos de hepatitis fulminante, algunos de ellos mortales, en sujetos que recibían tratamiento con MabThera i.v., si bien la mayoría de estos sujetos estaban expuestos también a quimioterapia citotóxica. Tanto el estado de la enfermedad subyacente como la quimioterapia citotóxica constituían factores de confusión de los informes.

Antes de iniciar el tratamiento con MabThera, se deben realizar a todos los pacientes pruebas de detección del virus de la hepatitis B (VHB). Como mínimo se debe determinar el estado del paciente respecto al antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (HBsAg) y respecto al anticuerpo contra el antígeno nuclear del virus de la hepatitis B (HBcAb). A estos se pueden añadir otros marcadores apropiados conforme a las pautas locales. No se debe tratar con MabThera a los pacientes con hepatitis B activa. Los pacientes con resultados positivos en las pruebas serológicas de la hepatitis B deben consultar a expertos en hepatopatías antes de iniciar el tratamiento; por otra parte, se los debe controlar y tratar conforme a las pautas médicas locales para prevenir la reactivación de la hepatitis B.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP):

Se han descrito casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) durante el uso de MabThera en pacientes con LNH y LLC. La mayoría de los pacientes habían recibido MabThera en combinación con quimioterapia o como parte de un trasplante de progenitores hematopoyéticos. Los médicos que traten a pacientes con LNH o LLC deben considerar la posibilidad de una LMP en el diagnóstico diferencial de aquellos que refieran síntomas neurológicos; la consulta con el neurólogo está clínicamente indicada.

Reacciones cutáneas:

Se han notificado casos de reacciones cutáneas graves, como la necrólisis epidérmica tóxica y el síndrome de Stevens-Johnson, algunos con desenlace mortal.

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Si se produjera un evento de este tipo presuntamente relacionado con MabThera, el tratamiento se suspenderá definitivamente.

Vacunación:

No se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas de virus vivos después del tratamiento con MabThera i.v./s.c.; no se recomienda la vacunación con vacunas de virus vivos.

Los pacientes tratados con MabThera pueden recibir vacunas de virus no vivos, aunque las tasas de respuesta con estas vacunas pueden ser reducidas. En un estudio no aleatorizado, pacientes con LNH de bajo grado recidivante tratados con MabThera i.v. en monoterapia presentaron, en comparación con sujetos de referencia sanos no tratados, una menor tasa de respuesta a la vacunación con el antígeno de recuerdo del tétanos (16% frente al 81%) y con el neoantígeno KLH (keyhole limpet hemocyanin [hemocianina de lapa californiana]) (4% frente al 76% en la evaluación de un aumento del título de anticuerpos a más del doble).

La media de los títulos de anticuerpos previos al tratamiento contra una serie de antígenos (*Streptococcus pneumoniae*, virus de la gripe A, paperas, rubéola, varicela) se mantuvo al menos durante 6 meses después del tratamiento con MabThera i.v.

Pacientes con artritis reumatoide (AR), vasculitis asociada a ANCA [granulomatosis con poliangitis (de Wegener) (GPA) y poliangitis microscópica (PAM)]

No se han establecido la eficacia ni la seguridad de MabThera i.v. en el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias aparte de la artritis reumatoide, la granulomatosis con poliangitis (de Wegener) y la poliangitis microscópica.

Reacciones relacionadas con la infusión:

MabThera i.v. se asocia a reacciones relacionadas con la infusión (RRI), que pueden relacionarse con la liberación de citocinas y de otros mediadores químicos. Antes de cada infusión de MabThera i.v. se administrará siempre premedicación con un analgésico/antipirético y un antihistamínico. En los pacientes con AR, la premedicación con glucocorticoides debe administrarse antes de cada infusión de MabThera i.v., a fin de reducir la frecuencia y la gravedad de las reacciones relacionadas con la infusión.

En los pacientes con AR, la mayoría de los eventos relacionados con la infusión que se notificaron en ensayos clínicos fueron de leves a moderados. En el marco del uso tras la comercialización se han descrito reacciones graves relacionadas con la infusión que tuvieron un desenlace mortal. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes con trastornos cardíacos preexistentes o que hayan sufrido con anterioridad reacciones cardiopulmonares adversas. Los síntomas más frecuentes fueron cefalea, prurito, irritación de garganta, rubefacción, exantema, urticaria, hipertensión arterial y pirexia. En general, la proporción de pacientes que sufrieron alguna reacción a la infusión fue mayor tras la primera infusión de cualquier ciclo de tratamiento que después de la segunda infusión.

Los pacientes toleraron mejor las infusiones siguientes de MabThera i.v. que la infusión inicial. Menos del 1% de los pacientes sufrieron RRI graves, y la mayoría de éstas se notificaron durante la primera infusión del primer ciclo. Por lo general, las reacciones notificadas fueron reversibles tras reducir la velocidad de infusión o interrumpir la infusión de MabThera i.v. y administrar un antipirético, un antihistamínico y, ocasionalmente, oxígeno, suero salino isotónico i.v., broncodilatadores o glucocorticoides según las necesidades. Dependiendo de la gravedad de la reacción relacionada con la infusión y las medidas requeridas, se suspenderá MabThera i.v. temporal o definitivamente. En la mayoría de los casos, la



infusión puede reanudarse a una velocidad un 50% menor (por ejemplo: de 100 mg/h a 50 mg/h) cuando los síntomas hayan desaparecido por completo.

Las reacciones relacionadas con la infusión en los pacientes con GPA y PAM fueron similares a las observadas en pacientes con AR en los ensayos clínicos.

Reacciones de hipersensibilidad y anafilaxia:

Se han notificado casos de reacciones anafilácticas y otras reacciones de hipersensibilidad después de la administración i.v. de proteínas a los pacientes. Durante la administración de MabThera i.v. es preciso disponer de medicamentos para tratar inmediatamente las reacciones de hipersensibilidad (por ejemplo: epinefrina, antihistamínicos y glucocorticoides) en el caso de que sobrevengan.

Trastornos cardiovasculares:

Durante la infusión de MabThera i.v. se puede producir hipotensión arterial, por lo que debe considerarse la conveniencia de retirar la medicación antihipertensora 12 horas antes de la infusión i.v. de MabThera.

Se han descrito casos de angina de pecho y arritmias cardíacas, como aleteo y fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca o infarto de miocardio en pacientes tratados con MabThera i.v. En consecuencia, se debe vigilar estrechamente a los pacientes con antecedentes de cardiopatía (v. el subapartado Reacciones relacionadas con la infusión, más atrás).

Infecciones:

Considerando el mecanismo de acción de MabThera y sabiendo que los linfocitos B desempeñan una función importante en el mantenimiento de la respuesta inmunitaria normal, los pacientes pueden correr mayor riesgo de infecciones después del tratamiento con MabThera i.v. MabThera i.v. no debe administrarse a pacientes con infección activa o inmunodeficiencia grave (por ejemplo: en caso de cifras muy bajas de linfocitos CD4 o CD8). Los médicos deben ser cautos cuando consideren la posibilidad de administrar MabThera i.v. a pacientes con antecedentes de infecciones recidivantes o crónicas o con enfermedades de fondo que puedan aumentar su predisposición a contraer infecciones graves. A los pacientes que sufran una infección después del tratamiento con MabThera i.v. se los someterá a una pronta evaluación y se les administrará el tratamiento adecuado.

Hepatitis B:

En pacientes con AR, granulomatosis con poliangeitis y poliangeitis microscópica que recibían MabThera i.v. se han notificado casos de reactivación de la hepatitis B, incluidos algunos con desenlace mortal. Antes de iniciar el tratamiento con MabThera i.v. se deben realizar a todos los pacientes pruebas de detección del virus de la hepatitis B (VHB). Como mínimo se debe determinar el estado del paciente respecto al antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (HBsAg) y respecto al anticuerpo contra el antígeno nuclear del virus de la hepatitis B (HBcAb). A estos se pueden añadir otros marcadores apropiados conforme a las pautas locales. No se debe tratar con MabThera a los pacientes con hepatitis B activa. Los pacientes con resultados positivos en las pruebas serológicas de la hepatitis B deben consultar a expertos en hepatopatías antes de iniciar el tratamiento; por otra parte, se los debe controlar y tratar conforme a las pautas médicas locales para prevenir la reactivación de la hepatitis B.

Reacciones cutáneas:

Se han notificado casos de reacciones cutáneas graves, como la necrólisis epidérmica tóxica y el síndrome de Stevens-Johnson, algunos con desenlace mortal.

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En el caso de que se produjera uno de estos eventos con una presunta relación con MabThera, se suspenderá definitivamente el tratamiento.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva:

Se han descrito casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) mortal tras utilizar MabThera i.v. para el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias, incluida la AR. Varios de los casos notificados, pero no todos, presentaban posibles factores de riesgo de la LMP, como la enfermedad subyacente, el tratamiento inmunodepresor de larga duración o la quimioterapia. La LMP también se ha registrado en pacientes con enfermedades autoinmunitarias que no recibían tratamiento con MabThera i.v.

Los médicos que traten a pacientes con enfermedades autoinmunitarias deben considerar la posibilidad de una LMP en el diagnóstico diferencial de aquellos que refieran síntomas neurológicos; la consulta con el neurólogo debe considerarse clínicamente indicada.

Vacunación:

No se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas de virus vivos después del tratamiento con MabThera i.v., por lo que no se recomienda la vacunación con este tipo de vacunas mientras dure el tratamiento con MabThera i.v. o la depleción de linfocitos B periféricos. Los pacientes tratados con MabThera i.v. pueden recibir vacunas de virus no vivos, aunque las tasas de respuesta con estas vacunas pueden ser reducidas.

En los pacientes tratados con MabThera i.v., los médicos deben evaluar el estado vacunal y si es posible, deben ponerse al día todas las vacunaciones según lo establecido en las pautas de vacunación actuales antes de iniciar el tratamiento con MabThera i.v. Las vacunaciones tienen que haber finalizado al menos 4 semanas antes de la primera administración de MabThera i.v. Ref 198.

En un estudio aleatorizado, los pacientes con AR tratados con MabThera i.v. y metotrexato tuvieron, en comparación con los pacientes que sólo recibieron metotrexato, tasas de respuesta comparables al antígeno de recuerdo del tétanos (39% frente al 42%), menores tasas de respuesta a la vacuna antineumocócica de polisacáridos (43% frente al 82% a 2 serotipos neumocócicos por lo menos) y al neoantígeno KLH (34% frente al 80%) cuando se administraron al menos 6 meses después de MabThera i.v. Si fuera preciso utilizar vacunas elaboradas con virus no vivos durante el tratamiento con MabThera i.v., su aplicación debería finalizar al menos 4 semanas antes de empezar el siguiente ciclo de MabThera i.v.

En la experiencia global del tratamiento repetido con MabThera i.v. a lo largo de un año en pacientes con AR, la proporción de pacientes con títulos positivos de anticuerpos contra *S. pneumoniae*, los virus de la gripe, las paperas, la rubéola, la varicela y el toxoide tetánico fueron generalmente similares a las proporciones iniciales.

Pacientes con AR sin tratamiento previo con metotrexato:

No se recomienda administrar MabThera i.v. a pacientes que no hayan recibido previamente tratamiento con metotrexato (MTX), ya que no se ha establecido que exista un balance favorable de beneficios y riesgos.

Nuevas interacciones:

Los datos sobre posibles interacciones farmacológicas con MabThera de los que se dispone actualmente son limitados.



En los pacientes con LLC, la coadministración con MabThera i.v. no pareció tener ningún efecto en la farmacocinética de la fludarabina o la ciclofosfamida; por otro lado, no se observó ningún efecto de la fludarabina ni la ciclofosfamida en la farmacocinética de MabThera.

La coadministración de metotrexato no tuvo ningún efecto en la farmacocinética de MabThera i.v. en los pacientes con AR.

Los pacientes con anticuerpos humanos antimurinos (HAMA) o anticuerpos humanos antiquméricos (HACA) pueden sufrir reacciones alérgicas o de hipersensibilidad si reciben otros anticuerpos monoclonales diagnósticos o terapéuticos

En el programa de estudios clínicos de la AR, 373 pacientes tratados con MabThera recibieron tratamiento ulterior con otros FAME; 240 de ellos recibieron un FAME biológico. En estos pacientes, la tasa de infecciones graves durante el tratamiento con MabThera i.v. (antes recibir un FAME biológico) fue de 6,1 por 100 años-paciente, frente a 4,9 por 100 años-paciente después del tratamiento con el FAME biológico.

3.5.3 ACTILYSE® 50mg POLVO LIOFILIZADO

Expediente : 33103
Radicado : 20201170135
Fecha : 22/09/2020
Interesado : Boehringer Ingelheim S.A.

Composición:
Cada vial contiene 50 mg de Alteplase

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

1. Tratamiento trombolítico en el infarto agudo de miocardio.

Régimen posológico de 90 minutos (acelerado): para aquellos pacientes en los cuales el tratamiento puede iniciarse dentro de las 6 horas subsiguientes a la aparición de los síntomas. régimen posológico de 3 horas: para aquellos pacientes en los cuales el tratamiento puede iniciarse dentro de las 6 a 12 horas subsiguientes a la aparición de los síntomas.

Actilyse® ha demostrado reducir la mortalidad a los 30 días en pacientes con infarto agudo de miocardio.

2. Tratamiento trombolítico en la embolia pulmonar masiva aguda con inestabilidad hemodinámica. el diagnóstico debe ser confirmado siempre que sea posible por un medio objetivo, como la angiografía pulmonar o procedimientos no invasivos como la gammagrafía pulmonar. no se han realizado estudios clínicos sobre la mortalidad y la morbilidad tardía relacionadas con la embolia pulmonar.

3. Tratamiento trombolítico del accidente cerebrovascular isquémico agudo. el tratamiento debe iniciarse a la mayor brevedad posible dentro de las 4,5 horas subsiguientes al inicio de los síntomas de accidente cerebrovascular y luego de haberse descartado una hemorragia intracraneal mediante técnicas de diagnóstico por imágenes adecuadas (p. ej., tomografía computarizada craneal u otro método de diagnóstico por imágenes que tenga sensibilidad para detectar la presencia de hemorragia). el efecto del tratamiento depende del tiempo; por lo tanto, cuanto antes se inicie el tratamiento, mayores son las probabilidades de un resultado favorable.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Acta No. 24 de 2020 SEMNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En general, para todas las indicaciones, actilyse® no debe ser administrado a pacientes con hipersensibilidad conocida al principio activo alteplase, a la gentamicina (una traza residual del proceso de fabricación) ni a cualquiera de los excipientes. Tal como sucede con todos los trombolíticos, y en general para todas las indicaciones, actilyse® no debe ser utilizado en los casos en que existe un alto riesgo de hemorragia, como por ejemplo:

- " trastorno hemorrágico significativo actual o durante los últimos 6 meses, diátesis hemorrágica conocida.
- " pacientes en tratamiento con anticoagulantes por vía oral, p. Ej., warfarina sódica (rin >1,3).
- " antecedentes de daño al sistema nervioso central (p. Ej., neoplasia, aneurisma, cirugía intracraneal o de la médula espinal).
- " antecedentes, evidencia o sospecha de hemorragia intracraneal, incluida la hemorragia subaracnoidea.
- " hipertensión arterial severa no controlada.
- " cirugía mayor o traumatismo importante en los últimos 10 días (incluido cualquier traumatismo asociado con el infarto agudo de miocardio actual), traumatismo reciente de cabeza o de cráneo.
- " resucitación cardiopulmonar prolongada o traumática (>2 minutos), parto obstétrico en el transcurso de los últimos 10 días, punción reciente de un vaso sanguíneo no comprimible (p. Ej., punción de la vena yugular o subclavia).
- " enfermedad hepática severa, incluidas insuficiencia hepática, cirrosis, hipertensión portal (várices esofágicas) y hepatitis activa.
- " endocarditis bacteriana, pericarditis
- " pancreatitis aguda
- " enfermedad gastrointestinal ulcerosa documentada durante los últimos 3 meses
- " aneurismas arteriales, malformaciones venosas/arteriales.
- " neoplasia con mayor riesgo de sangrado

En las indicaciones de infarto agudo de miocardio y embolia pulmonar aguda también aplican las siguientes contraindicaciones:

- " antecedentes de accidente cerebrovascular hemorrágico o accidente cerebrovascular de origen desconocido.
- " accidente cerebrovascular isquémico o ataques isquémicos transitorios (ait) dentro de los 6 meses previos, excepto accidente cerebrovascular isquémico agudo actual producido dentro de las últimas 4,5 horas.

En la indicación de accidente cerebrovascular isquémico agudo también aplican las siguientes contraindicaciones:

- " síntomas de ataque isquémico que comenzaron más de 4,5 horas antes del inicio de la infusión o desconocimiento del momento de inicio de los síntomas.
- " síntomas de accidente cerebrovascular isquémico agudo que fueron leves o mejoraron rápidamente antes del inicio de la infusión.
- " accidente cerebrovascular severo según la evaluación clínica (p. Ej., nihss >25) y/o por estudios de diagnóstico por imágenes adecuados.
- " convulsiones al inicio del accidente cerebrovascular.
- " antecedentes de accidente cerebrovascular o traumatismo de cabeza serio en los últimos 3 meses.
- " combinación de accidente cerebrovascular y diabetes mellitus.
- " administración de heparina dentro de las 48 horas previas al inicio del accidente cerebrovascular con tiempo de tromboplastina parcial activada (tppa) elevado en la presentación.
- " recuento de plaquetas inferior a 100.000/mm³.
- " presión arterial sistólica >185 o presión arterial diastólica >110 mmhg, o necesidad de manejo agresivo (medicación i.v.) Para reducir la presión arterial a estos límites.
- " glucemia <50 ó >400 mg/dl.

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Actilyse® no está indicado para el tratamiento de accidente cerebrovascular agudo en niños y adolescentes menores de 18 años. Para su uso en pacientes de más de 80 años de edad.

Precauciones y advertencias:

Las siguientes advertencias y precauciones especiales aplican para el tratamiento del infarto agudo de miocardio, la embolia pulmonar aguda y el accidente cerebrovascular isquémico agudo: actilyse® debe ser utilizado por médicos con experiencia en la administración de tratamiento trombolítico y con los medios para monitorear esa administración. Al igual que con otros trombolíticos, se recomienda que durante la administración de actilyse® haya disponible medicación y equipo de resucitación estándar en todas las circunstancias.

Hipersensibilidad: tras el tratamiento no se ha observado formación sostenida de anticuerpos contra la molécula del activador recombinante del plasminógeno tisular humano. No hay experiencia sistemática con la readministración de actilyse®. Las reacciones anafilactoides asociadas a la administración de actilyse® son poco frecuentes y pueden deberse a la hipersensibilidad al principio activo alteplase, a la gentamicina (una traza residual del proceso de fabricación) o a cualquiera de los excipientes. El tapón del vial de vidrio con actilyse® en polvo contiene caucho natural (un derivado del látex), el cual puede provocar reacciones alérgicas.

En el caso de producirse una reacción anafilactoide, debe suspenderse la infusión e iniciarse el tratamiento adecuado. Se recomienda el monitoreo principalmente de pacientes que reciben inhibidores de la eca en forma concomitante.

Sangrado: la complicación más común observada durante el tratamiento con actilyse® es el sangrado. El uso concomitante de anticoagulación con heparina puede contribuir al sangrado. Como la fibrina es lisada durante el tratamiento con actilyse®, puede presentarse sangrado en lugares de punción reciente. Por lo tanto, el tratamiento trombolítico requiere prestar cuidadosa atención a todos los posibles lugares de sangrado (incluyendo los de inserción de catéteres, punción arterial y venosa y punción con agujas). El uso de catéteres rígidos, inyecciones intramusculares y todo manejo innecesario del paciente debe ser evitado durante el tratamiento con actilyse®. En caso de presentarse sangrado severo, en particular hemorragia cerebral, debe interrumpirse el tratamiento fibrinolítico y la administración concomitante de heparina debe suspenderse inmediatamente. Debe considerarse la administración de protamina si se ha administrado heparina dentro de las 4 horas previas al inicio del sangrado. Puede indicarse el uso racional de productos de transfusión en los pocos pacientes que no respondan a estas medidas conservadoras.

Después de cada administración debe realizarse una reevaluación clínica y de laboratorio, para considerar la necesidad de transfundir crioprecipitado, plasma fresco congelado y plaquetas. Es deseable alcanzar un nivel de fibrinógeno de 1 g/l con la infusión de crioprecipitado. Como última alternativa se dispone de agentes antifibrinolíticos. También debe considerarse el uso de antifibrinolíticos.

No debe administrarse una dosis superior a 100 mg de actilyse® en el infarto agudo de miocardio, así como en la embolia pulmonar, y a 90 mg en el accidente cerebrovascular isquémico agudo porque ha sido asociado con un aumento del sangrado intracraneal.

Al igual que con todos los trombolíticos, el uso del tratamiento con actilyse® tiene que ser evaluado cuidadosamente para balancear los posibles riesgos de sangrado con los beneficios esperados en las siguientes condiciones:

- inyecciones intramusculares recientes o traumatismos menores recientes, como biopsias, punción de vasos mayores, masaje cardíaco para reanimación.
- afecciones en las que existe un riesgo incrementado de hemorragia que no estén mencionadas en las contraindicaciones.

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- pacientes que reciben tratamiento anticoagulante oral: puede considerarse el uso de actilyse® cuando las pruebas de actividad anticoagulante apropiadas para los productos correspondientes no muestren actividad clínicamente relevante.

Para el tratamiento del infarto agudo de miocardio y de la embolia pulmonar aguda aplican además las siguientes advertencias y precauciones especiales:

- " presión arterial sistólica >160 mmhg
- " edad avanzada, lo cual puede aumentar el riesgo de hemorragia intracerebral. Como el beneficio terapéutico también aumenta en pacientes de edad avanzada, debe evaluarse cuidadosamente la relación riesgo-beneficio.

Para el tratamiento del infarto agudo de miocardio aplican además las siguientes advertencias y precauciones especiales:

Arritmias

La trombólisis coronaria puede conducir a arritmia asociada con la reperfusión. Las arritmias por reperfusión pueden producir un paro cardíaco, pueden ser potencialmente mortales y pueden requerir el uso de tratamientos antiarrítmicos convencionales.

Antagonistas de la glicoproteína IIb/IIIa

El uso concomitante de antagonistas de la GPIIb/IIIa aumenta el riesgo de sangrado.

Tromboembolismo

El uso de trombolíticos puede incrementar el riesgo de eventos tromboembólicos en los pacientes con trombos en el lado izquierdo del corazón, p. Ej., estenosis mitral o fibrilación auricular.

Para el tratamiento del accidente cerebrovascular isquémico agudo aplican además las siguientes advertencias y precauciones especiales:

El tratamiento debe ser realizado bajo la responsabilidad de un médico entrenado y con experiencia en cuidados neurológicos. Para verificar la indicación a tratar, las medidas de diagnóstico remoto pueden considerarse adecuadas.

En comparación con otras indicaciones, los pacientes con accidente cerebrovascular isquémico agudo tratados con actilyse® tienen un mayor riesgo de hemorragia intracraneal ya que el sangrado se produce principalmente en la región infartada. Esto aplica especialmente en los siguientes casos:

- " todas las situaciones citadas en la sección contraindicaciones y, en general, todas las situaciones que involucren un alto riesgo de hemorragia.
- " pequeños aneurismas asintomáticos de los vasos cerebrales.
- " demora en el inicio del tratamiento.
- " los pacientes pretratados con ácido acetilsalicílico (aas) pueden tener un mayor riesgo de hemorragia intracerebral, particularmente si se demora el tratamiento con actilyse®. No debe administrarse más de 0,9 mg de alteplase/kg de peso corporal (máximo de 90 mg) en vista del mayor riesgo de hemorragia cerebral.
- " los pacientes de más de 80 años de edad pueden tener un riesgo incrementado de hemorragia intracerebral y un menor beneficio neto del tratamiento en comparación con los pacientes más jóvenes.

Por lo tanto, el uso de actilyse® debe sopesarse cuidadosamente frente a los riesgos anticipados para cada paciente en particular.

El tratamiento no debe iniciarse más de 4,5 horas después de la aparición de los síntomas puesto que la relación riesgo-beneficio es desfavorable, principalmente debido a lo siguiente:

- " los efectos positivos del tratamiento disminuyen con el tiempo.

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- " particularmente en los pacientes con tratamiento previo con asa, la tasa de mortalidad se incrementa.
- " existe un mayor riesgo de hemorragia sintomática.

Es necesario controlar la presión arterial durante la administración del tratamiento y durante las 24 horas posteriores. Se recomienda tratamiento antihipertensivo intravenoso si la presión arterial sistólica es superior a 180 mmhg o la presión arterial diastólica es superior a 105 mmhg.

El beneficio terapéutico se reduce en los pacientes con accidente cerebrovascular previo o con diabetes no controlada. La relación riesgo/beneficio en estos pacientes se considera menos favorable pero todavía positiva.

En los pacientes con un accidente cerebrovascular muy leve, los riesgos superan el beneficio esperado y no deben ser tratados con actilyse®.

Los pacientes con un accidente cerebrovascular muy severo presentan un mayor riesgo de hemorragia intracerebral y muerte y no deben ser tratados con actilyse®.

Los pacientes con infartos extensos presentan un mayor riesgo de un resultado desfavorable, incluidas hemorragia severa y muerte. En estos pacientes, debe considerarse cuidadosamente la relación riesgo-beneficio.

En los pacientes con accidente cerebrovascular, la probabilidad de un resultado favorable disminuye con el aumento de la edad, el aumento de la severidad del accidente cerebrovascular y el aumento de los niveles de glucemia al momento del ingreso, mientras que la probabilidad de discapacidad severa y muerte o sangrado intracraneal importante aumenta, independientemente del tratamiento. Los pacientes con accidente cerebrovascular severo (evaluado clínicamente y/o mediante técnicas de imagen apropiadas) y los pacientes con glucemia basal <50 ó >400 mg/dl no deben ser tratados con actilyse®.

La reperfusión del área afectada por la isquemia puede inducir edema cerebral en la zona infartada. Debido al mayor riesgo de hemorragia, no debe iniciarse el tratamiento con inhibidores de la agregación plaquetaria dentro de las primeras 24 horas posteriores a la trombólisis con alteplase.

Por el momento, sólo existe experiencia limitada con el uso de actilyse® en los niños.

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

- Modificación de dosificación
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto versión No. 2018ABR06_V14 allegado mediante radicado No. 20201170135
- Información para prescribir versión No. V_14 allegado mediante radicado No. 20201170135

Nueva dosificación:

Dosis

ACTILYSE® debe ser administrado lo antes posible tras el inicio de los síntomas.

Infarto agudo de miocardio

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



a) Régimen posológico de 90 minutos (acelerado) para los pacientes con infarto agudo de miocardio en los cuales el tratamiento puede iniciarse dentro de las 6 horas subsiguientes al inicio de los síntomas.

En pacientes con un peso corporal ≥ 65 kg:

- 15 mg como bolo intravenoso, seguido inmediatamente de
- 50 mg como infusión intravenosa durante los primeros 30 minutos, seguida de una infusión intravenosa de
- 35 mg durante 60 minutos, hasta la dosis máxima de 100 mg.

En pacientes con un peso corporal < 65 kg, la dosis total debe ajustarse en función del peso a

- 15 mg como bolo intravenoso, seguido inmediatamente de
- 0,75 mg/kg de peso corporal como infusión intravenosa durante los primeros 30 minutos (máximo 50 mg), seguida de una infusión intravenosa de
- 0,5 mg/kg durante 60 minutos (hasta un máximo de 35 mg).

b) Régimen posológico de 3 horas para los pacientes con infarto agudo de miocardio en los cuales el tratamiento puede iniciarse dentro de las 6 a 12 horas subsiguientes al inicio de los síntomas.

En pacientes con un peso corporal ≥ 65 kg:

- 10 mg como bolo intravenoso, seguido inmediatamente de
- 50 mg como infusión intravenosa durante la primera hora, seguida de una infusión intravenosa de
- 40 mg durante las dos horas siguientes, hasta alcanzar la dosis máxima de 100 mg.

En pacientes con un peso corporal < 65 kg:

- 10 mg como bolo intravenoso, seguido inmediatamente de
- una infusión intravenosa hasta alcanzar una dosis total máxima de 1,5 mg/kg

Tratamiento complementario:

Se recomienda tratamiento antitrombótico complementario de acuerdo con las guías internacionales actuales para el tratamiento de pacientes con infarto de miocardio con elevación del segmento ST.

Embolia pulmonar masiva aguda

En pacientes con un peso corporal ≥ 65 kg:

Debe administrarse una dosis total de 100 mg en 2 horas. La mayor experiencia disponible corresponde al siguiente régimen posológico:

- 10 mg como bolo intravenoso durante 1-2 minutos, seguido inmediatamente de
- 90 mg como infusión intravenosa durante 2 horas hasta alcanzar la dosis total de 100 mg

En pacientes con un peso corporal < 65 kg:

- 10 mg como bolo intravenoso durante 1-2 minutos, seguido inmediatamente de
- una infusión intravenosa hasta alcanzar una dosis total máxima de 1,5 mg/kg.

Tratamiento complementario:

Después del tratamiento con ACTILYSE® debe iniciarse (o reanudarse) el tratamiento con heparina en los casos en que los valores de TPTa sean inferiores al doble del límite normal



superior. La infusión debe ajustarse de manera tal de mantener los valores de TPTa entre 50-70 segundos (1,5 a 2,5 veces el valor de referencia).

Accidente cerebrovascular isquémico agudo

La dosis total recomendada es de 0,9 mg/kg de peso corporal (máximo de 90 mg). Se debe comenzar con el 10 % de la dosis total en forma de bolo intravenoso inicial, seguida inmediatamente del resto de la dosis total administrada por infusión intravenosa durante 60 minutos.

El tratamiento debe iniciarse a la mayor brevedad posible dentro de las 4,5 horas subsiguientes al inicio de los síntomas; véase la sección Advertencias y precauciones especiales. El efecto del tratamiento depende del tiempo; por lo tanto, cuanto antes se inicie el tratamiento, mayores son las probabilidades de un resultado favorable.

| TABLA DE DOSIFICACIÓN PARA EL ACCIDENTE CEREBROVASCULAR ISQUÉMICO AGUDO | | | | | | |
|-------------------------------------------------------------------------|------------------|--------------------|------------------------|----------------------------------------------------------------------------|--------------|----------------------------------------------|
| Peso (kg) | Dosis total (mg) | Dosis en bolo (mg) | Dosis de infusión (mg) | Administración de la infusión (Jeringas de 50 mL, concentración de 1mg/mL) | | |
| | | | | 1ra. jeringa | 2da. jeringa | Velocidad de infusión [±] (mL/hora) |
| 40 | 36,0 | 3,6 | 32,4 | 32,4 | No corr. | 32,4 |
| 42 | 37,8 | 3,8 | 34,0 | 34,0 | No corr. | 34,0 |
| 44 | 39,6 | 4,0 | 35,6 | 35,6 | No corr. | 35,6 |
| 46 | 41,4 | 4,1 | 37,3 | 37,3 | No corr. | 37,3 |
| 48 | 43,2 | 4,3 | 38,9 | 38,9 | No corr. | 38,9 |
| 50 | 45,0 | 4,5 | 40,5 | 40,5 | No corr. | 40,5 |
| 52 | 46,8 | 4,7 | 42,1 | 42,1 | No corr. | 42,1 |
| 54 | 48,6 | 4,9 | 43,7 | 43,7 | No corr. | 43,7 |
| 56 | 50,4 | 5,0 | 45,4 | 45,4 | No corr. | 45,4 |
| 58 | 52,2 | 5,2 | 47,0 | 47,0 | No corr. | 47,0 |
| 60 | 54,0 | 5,4 | 48,6 | 48,6 | No corr. | 48,6 |
| 62 | 55,8 | 5,6 | 50,2 | 50,2 | No corr. | 50,2 |
| 64 | 57,6 | 5,8 | 51,8 | 50,0 | 1,8 | 51,8 |
| 66 | 59,4 | 5,9 | 53,5 | 50,0 | 3,5 | 53,5 |
| 68 | 61,2 | 6,1 | 55,1 | 50,0 | 5,1 | 55,1 |
| 70 | 63,0 | 6,3 | 56,7 | 50,0 | 6,7 | 56,7 |
| 72 | 64,8 | 6,5 | 58,3 | 50,0 | 8,3 | 58,3 |
| 74 | 66,6 | 6,7 | 59,9 | 50,0 | 9,9 | 59,9 |
| 76 | 68,4 | 6,8 | 61,6 | 50,0 | 11,6 | 61,6 |
| 78 | 70,2 | 7,0 | 63,2 | 50,0 | 13,2 | 63,2 |
| TABLA DE DOSIFICACIÓN PARA EL ACCIDENTE CEREBROVASCULAR ISQUÉMICO AGUDO | | | | | | |
| 80 | 72,0 | 7,2 | 64,8 | 50,0 | 14,8 | 64,8 |
| 82 | 73,8 | 7,4 | 66,4 | 50,0 | 16,4 | 66,4 |
| 84 | 75,6 | 7,6 | 68,0 | 50,0 | 18,0 | 68,0 |
| 86 | 77,4 | 7,7 | 69,7 | 50,0 | 19,7 | 69,7 |
| 88 | 79,2 | 7,9 | 71,3 | 50,0 | 21,3 | 71,3 |
| 90 | 81,0 | 8,1 | 72,9 | 50,0 | 22,9 | 72,9 |
| 92 | 82,8 | 8,3 | 74,5 | 50,0 | 24,5 | 74,5 |
| 94 | 84,6 | 8,5 | 76,1 | 50,0 | 26,1 | 76,1 |
| 96 | 86,4 | 8,6 | 77,8 | 50,0 | 27,8 | 77,8 |
| 98 | 88,2 | 8,8 | 79,4 | 50,0 | 29,4 | 79,4 |
| 100+ | 90,0 | 9,0 | 81,0 | 50,0 | 31,0 | 81,0 |

[±] La velocidad de infusión es la misma tanto para la primera como para la segunda jeringa.

Tratamiento complementario:



La seguridad y la eficacia de este régimen con la administración concomitante de heparina o inhibidores de la agregación plaquetaria tales como ácido acetilsalicílico durante las primeras 24 horas después de la presentación de los síntomas no han sido suficientemente evaluadas. Por lo tanto, debe evitarse la administración de heparina intravenosa o de inhibidores de la agregación plaquetaria tales como ácido acetilsalicílico en las primeras 24 horas luego del tratamiento con ACTILYSE® debido al mayor riesgo de hemorragia.

Si se requiere heparina para otras indicaciones (p. ej., para la prevención de la trombosis venosa profunda), la dosis no debe superar las 10.000 UI por día, administrada por vía subcutánea.

Vía de administración

La solución reconstituida debe administrarse por vía intravenosa y utilizarse de inmediato.

Nuevas contraindicaciones:

ACTILYSE® está contraindicado en

- pacientes con hipersensibilidad conocida al principio activo alteplase, a la gentamicina (una traza residual del proceso de fabricación) o a cualquiera de los excipientes
- casos en que existe un alto riesgo de hemorragia como:
 - trastorno hemorrágico significativo actual o durante los últimos 6 meses, diátesis hemorrágica conocida.
 - pacientes que reciben tratamiento eficaz con anticoagulantes por vía oral, p. ej., warfarina sódica (RIN >1,3) (Véase la sección Advertencias y precauciones especiales, subsección "Sangrado").
 - antecedentes de daño al sistema nervioso central (p. ej., neoplasia, aneurisma, cirugía intracraneal o de la médula espinal).
 - antecedentes, evidencia o sospecha de hemorragia intracraneal, incluida la hemorragia subaracnoidea.
 - hipertensión arterial severa no controlada.
 - cirugía mayor o traumatismo importante en los últimos 10 días (incluido cualquier traumatismo asociado con el infarto agudo de miocardio actual), traumatismo reciente de cabeza o de cráneo.
 - Reanimación cardiopulmonar prolongada o traumática (>2 minutos), parto obstétrico en el transcurso de los últimos 10 días, punción reciente de un vaso sanguíneo no comprimible (p. ej., punción de la vena yugular o subclavia).
 - enfermedad hepática severa, incluidas insuficiencia hepática, cirrosis, hipertensión portal (várices esofágicas) y hepatitis activa.
 - endocarditis bacteriana, pericarditis.
 - pancreatitis aguda.
 - enfermedad gastrointestinal ulcerosa documentada durante los últimos 3 meses.
 - aneurismas arteriales, malformaciones venosas/arteriales.
 - neoplasia con mayor riesgo de sangrado.

En las indicaciones de infarto agudo de miocardio también aplican las siguientes contraindicaciones:

- antecedentes de accidente cerebrovascular hemorrágico o accidente cerebrovascular de origen desconocido.
- accidente cerebrovascular isquémico o ataques isquémicos transitorios (AIT) dentro de los 6 meses previos, excepto accidente cerebrovascular isquémico agudo actual producido dentro de las últimas 4,5 horas.

En las indicaciones de embolia pulmonar masiva aguda también aplican las siguientes contraindicaciones:

- antecedentes de accidente cerebrovascular hemorrágico o accidente cerebrovascular de origen desconocido.

Acta No. 24 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- accidente cerebrovascular isquémico o ataques isquémicos transitorios (AIT) dentro de los 6 meses previos, excepto accidente cerebrovascular isquémico agudo actual producido dentro de las últimas 4,5 horas.

En la indicación de accidente cerebrovascular isquémico agudo también aplican las siguientes contraindicaciones:

- síntomas de ataque isquémico que comenzaron más de 4,5 horas antes del inicio de la infusión o desconocimiento del momento de inicio de los síntomas.
- síntomas de accidente cerebrovascular isquémico agudo que fueron leves o mejoraron rápidamente antes del inicio de la infusión.
- accidente cerebrovascular severo según la evaluación clínica (p. ej., NIHSS >25) y/o por estudios de diagnóstico por imágenes adecuados.
- convulsiones al inicio del accidente cerebrovascular.
- antecedentes de accidente cerebrovascular o traumatismo de cabeza serio en los últimos 3 meses.
- combinación de accidente cerebrovascular previo y diabetes mellitus.
- administración de heparina dentro de las 48 horas previas al inicio del accidente cerebrovascular con tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) elevado en la presentación.
- recuento de plaquetas inferior a 100.000/mm³.
- presión arterial sistólica >185 mmHg o presión arterial diastólica >110 mmHg, o necesidad de manejo agresivo (medicación i.v.) para reducir la presión arterial a estos límites.
- glucemia <50 mg/dl o >400 mg/dl.
- Niños menores de 16 años (para obtener información sobre niños ≥16 años, véase la sección Advertencias y precauciones especiales).

Nuevas precauciones y advertencias:

Debe seleccionarse cuidadosamente la presentación adecuada del producto alteplase de acuerdo con el uso previsto.

Las siguientes advertencias y precauciones especiales aplican para el tratamiento del infarto agudo de miocardio, la embolia pulmonar masiva aguda y el accidente cerebrovascular isquémico agudo:

ACTILYSE® debe ser utilizado por médicos con experiencia en la administración de tratamiento trombolítico y con los medios para monitorear esa administración. Al igual que con otros trombolíticos, se recomienda que durante la administración de ACTILYSE® haya disponible medicación y equipo de reanimación estándar en todas las circunstancias.

Hipersensibilidad

Las reacciones de hipersensibilidad mediada por el sistema inmunitario asociadas a la administración de ACTILYSE® pueden ser causadas por el principio activo alteplase, la gentamicina (una traza residual del proceso de fabricación), cualquiera de los excipientes (Véase también la sección Contraindicaciones) o el tapón de los viales de vidrio (polvo ACTILYSE® y agua estéril para inyectable) que contiene caucho natural (un derivado del látex).

Tras el tratamiento no se ha observado formación sostenida de anticuerpos contra la molécula del activador recombinante del plasminógeno tisular humano. No hay experiencia sistemática con la readministración de ACTILYSE®.

También existe el riesgo de reacciones de hipersensibilidad mediada por un mecanismo no inmunitario.

El angioedema representa la reacción de hipersensibilidad más frecuente informada con ACTILYSE®. Este riesgo puede aumentar en la indicación de accidente cerebrovascular

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



isquémico agudo y/o por el tratamiento concomitante con inhibidores de la ECA (Véase la sección Interacciones).

Se debe monitorear a los pacientes tratados por cualquiera de las indicaciones autorizadas a fin de detectar casos de angioedema durante la infusión y hasta las 24 h posteriores.

En el caso de producirse una reacción de hipersensibilidad severa (ej. angioedema), debe suspenderse la infusión e iniciarse de inmediato el tratamiento adecuado, que puede incluir la intubación.

Sangrado

La complicación más común observada durante el tratamiento con ACTILYSE® es el sangrado. El uso concomitante de anticoagulación con heparina puede contribuir al sangrado. Como la fibrina es lisada durante el tratamiento con ACTILYSE®, puede presentarse sangrado en lugares de punción reciente. Por lo tanto, el tratamiento trombolítico requiere prestar cuidadosa atención a todos los posibles lugares de sangrado (incluyendo los de inserción de catéteres, punción arterial y venosa y punción con agujas). El uso de catéteres rígidos, inyecciones intramusculares y todo manejo innecesario del paciente debe ser evitado durante el tratamiento con ACTILYSE®.

En caso de presentarse sangrado severo, en particular hemorragia cerebral, debe interrumpirse el tratamiento fibrinolítico y la administración concomitante de heparina debe suspenderse inmediatamente. Debe considerarse la administración de protamina si se ha administrado heparina dentro de las 4 horas previas al inicio del sangrado. Puede indicarse el uso racional de productos de transfusión en los pocos pacientes que no respondan a estas medidas conservadoras. Después de cada administración debe realizarse una reevaluación clínica y de laboratorio, para considerar la necesidad de transfundir crioprecipitado, plasma fresco congelado y plaquetas. Es deseable alcanzar un nivel de fibrinógeno de 1 g/l con la infusión de crioprecipitado. También debe considerarse el uso de antifibrinolíticos.

No debe administrarse una dosis superior a 100 mg de ACTILYSE® en el infarto agudo de miocardio, así como en la embolia pulmonar, y a 90 mg en el accidente cerebrovascular isquémico agudo porque ha sido asociado con un aumento del sangrado intracraneal.

Al igual que con todos los trombolíticos, el uso del tratamiento con ACTILYSE® tiene que ser evaluado cuidadosamente para balancear los posibles riesgos de sangrado con los beneficios esperados en las siguientes condiciones:

- inyecciones intramusculares recientes o traumatismos menores recientes, como biopsias, punción de vasos mayores, masaje cardíaco para reanimación.
- afecciones en las que existe un riesgo incrementado de hemorragia que no estén mencionadas en las contraindicaciones.
- pacientes que reciben tratamiento anticoagulante oral:

Puede considerarse el uso de ACTILYSE® cuando las pruebas de actividad anticoagulante apropiadas para los productos correspondientes no muestren actividad clínicamente relevante.

Para el tratamiento del infarto agudo de miocardio aplican además las siguientes advertencias y precauciones especiales:

- presión arterial sistólica >160 mmHg, véase también la sección Contraindicaciones
- edad avanzada, lo cual quede aumentar el riesgo de hemorragia intracerebral. Como el beneficio terapéutico también es positivo en pacientes de edad avanzada, debe evaluarse cuidadosamente la relación riesgo-beneficio.

Arritmias

La trombólisis coronaria puede conducir a arritmia asociada con la reperfusión.

Acta No. 24 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las arritmias por reperfusión pueden producir un paro cardíaco, pueden ser potencialmente mortales y pueden requerir el uso de tratamientos antiarrítmicos convencionales.

Antagonistas de la glicoproteína IIb/IIIa

El uso concomitante de antagonistas de la GPIIb/IIIa aumenta el riesgo de sangrado.

Tromboembolismo

El uso de trombolíticos puede incrementar el riesgo de eventos tromboembólicos en los pacientes con trombos en el lado izquierdo del corazón, p. ej., estenosis mitral o fibrilación auricular.

Para el tratamiento de la embolia pulmonar masiva aguda aplican además las siguientes advertencias y precauciones especiales:

- presión arterial sistólica >160 mmHg, véase también la sección Contraindicaciones - edad avanzada, lo cual puede aumentar el riesgo de hemorragia intracerebral. Como el beneficio terapéutico también es positivo en pacientes de edad avanzada, debe evaluarse cuidadosamente la relación riesgo-beneficio.

Para el tratamiento del accidente cerebrovascular isquémico agudo aplican además las siguientes advertencias y precauciones especiales:

El tratamiento debe ser realizado bajo la responsabilidad de un médico entrenado y con experiencia en cuidados neurológicos. Para verificar la indicación a tratar, las medidas de diagnóstico remoto pueden considerarse adecuadas (Véase la sección Indicaciones; Tratamiento trombolítico del accidente cerebrovascular isquémico agudo).

Sangrado

Las hemorragias intracerebrales representan el principal evento adverso (hasta aproximadamente 15 % de los pacientes). Sin embargo, esto no ha evidenciado un aumento en la morbilidad y mortalidad general.

En comparación con otras indicaciones, los pacientes con accidente cerebrovascular isquémico agudo tratados con ACTILYSE® tienen un riesgo considerablemente mayor de hemorragia intracraneal ya que el sangrado se produce principalmente en la región infartada.

Esto aplica especialmente en los siguientes casos:

- todas las situaciones citadas en la sección Contraindicaciones y, en general, todas las situaciones que involucran un alto riesgo de hemorragia.
- demora en el inicio del tratamiento.
- los pacientes pretratados con ácido acetilsalicílico (AAS) pueden tener un mayor riesgo de hemorragia intracerebral, particularmente si se demora el tratamiento con ACTILYSE®.
- en comparación con los pacientes más jóvenes, los pacientes de edad avanzada (más de 80 años) pueden tener resultados ligeramente peores independientes del tratamiento y un riesgo incrementado de hemorragia intracerebral cuando son tratados con trombólisis. En general, el índice riesgo/beneficio de la trombólisis en los pacientes de edad avanzada sigue siendo positivo. En los pacientes con accidente cerebrovascular isquémico agudo (ACIA), la trombólisis debe evaluarse en función de la relación riesgo-beneficio en cada caso.

El tratamiento no debe iniciarse más de 4,5 horas después de la aparición de los síntomas puesto que la relación riesgo-beneficio es desfavorable, principalmente debido a lo siguiente:

- los efectos positivos del tratamiento disminuyen con el tiempo.
- particularmente en los pacientes con tratamiento previo con ASA, la tasa de mortalidad se incrementa.
- existe un mayor riesgo de hemorragia sintomática.

Monitoreo de la presión arterial

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Es necesario monitorear la presión arterial durante la administración del tratamiento y durante las 24 horas posteriores. Se recomienda tratamiento antihipertensivo intravenoso si la presión arterial sistólica es superior a 180 mmHg o la presión arterial diastólica es superior a 105 mmHg.

Grupos especiales de pacientes con relación riesgo-beneficio reducida

El beneficio terapéutico se reduce en los pacientes con accidente cerebrovascular previo (Véase también la sección Contraindicaciones) o con diabetes no controlada. La relación riesgo-beneficio en estos pacientes se considera menos favorable pero todavía positiva.

Los pacientes con infartos extensos presentan un mayor riesgo de un resultado desfavorable, incluidas hemorragia severa y muerte. En estos pacientes, debe considerarse cuidadosamente la relación riesgo-beneficio.

En los pacientes con accidente cerebrovascular, la probabilidad de un resultado favorable disminuye cuanto mayor es el tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta el tratamiento, con el aumento de la edad, el aumento de la severidad del accidente cerebrovascular y el aumento de los niveles de glucemia al momento del ingreso, mientras que la probabilidad de discapacidad severa y muerte o sangrado intracraneal sintomático aumenta, independientemente del tratamiento.

Edema cerebral

La reperfusión del área afectada por la isquemia puede inducir edema cerebral en la zona infartada.

Población pediátrica

Por el momento, sólo existe experiencia limitada con el uso de ACTILYSE® en los niños. En los niños ≥ 16 años, el beneficio debe sopesarse cuidadosamente frente a los riesgos para cada paciente en particular.

Después de confirmarse un accidente cerebrovascular isquémico por tromboembolia arterial, los niños ≥ 16 años deben ser tratados de acuerdo con la guía de tratamiento para la población adulta (descartando “imitadores del accidente cerebrovascular”).

Uso en poblaciones específicas

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Existe una limitada cantidad de datos relativos al uso de ACTILYSE® en mujeres embarazadas. En los estudios preclínicos realizados con alteplase en dosis mayores que las utilizadas en seres humanos se observó inmadurez fetal y/o embriotoxicidad, secundaria a la actividad farmacológica conocida del medicamento. La alteplase no se considera teratogénica (Véase la sección Toxicología).

En los casos de una enfermedad aguda potencialmente mortal, se debe evaluar el beneficio frente al riesgo potencial.

Lactancia

Se desconoce si la alteplase se excreta en la leche materna.

Fertilidad

No se cuenta con datos clínicos acerca de los efectos de ACTILYSE® sobre la fertilidad. En los estudios preclínicos con alteplase no se observaron efectos adversos sobre la fertilidad (Véase la sección Toxicología).

Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y operar maquinaria

No corresponde.

Nuevas reacciones adversas:

La reacción adversa más frecuente asociada con ACTILYSE® es el sangrado ($\geq 1:100$ a $< 1:10$: sangrados importantes; $\geq 1:10$: cualquier hemorragia) que provoca una disminución en los valores de hematocrito y/o hemoglobina. Puede producirse hemorragia en cualquier



lugar o cavidad corporal y puede resultar en situaciones de riesgo para la vida, discapacidad permanente o muerte.

El tipo de sangrado asociado con el tratamiento trombolítico puede dividirse en dos grandes categorías:

- sangrado superficial, normalmente proveniente de los lugares de punción o de vasos sanguíneos dañados.
- sangrados internos en cualquier lugar o cavidad corporal.

Con la hemorragia intracraneal pueden presentarse síntomas neurológicos asociados tales como somnolencia, afasia, hemiparesia y convulsiones.

La cantidad de pacientes tratados en los estudios clínicos en las indicaciones de embolia pulmonar masiva aguda y accidente cerebrovascular isquémico agudo (dentro de la ventana de tiempo de 0 - 4,5 horas) fue muy reducida en comparación con la cantidad de pacientes del estudio de infarto agudo de miocardio. Por lo tanto, las pequeñas diferencias numéricas observadas en comparación con el número de infartos agudos de miocardio fueron presumiblemente atribuibles a lo reducido del tamaño de la muestra. Excepto por la hemorragia intracraneal como efecto secundario en la indicación de accidente cerebrovascular isquémico agudo y de las arritmias por reperfusión en la indicación de infarto agudo de miocardio, no existe ninguna razón médica para suponer que el perfil cuali-cuantitativo de efectos secundarios de ACTILYSE® en las indicaciones de embolia pulmonar masiva aguda y accidente cerebrovascular isquémico agudo difiere del perfil de este producto en la indicación de infarto agudo de miocardio.

Trastornos del sistema inmunitario:

- reacciones anafilactoides, generalmente leves, pero que en casos aislados pueden ser potencialmente mortales.

Pueden presentarse como:

- o exantema
- o urticaria
- o broncoespasmo
- o angioedema
- o hipotensión
- o shock o cualquier otro síntoma asociado con hipersensibilidad

Trastornos del sistema nervioso:

- hemorragias intracraneales, como

- o hemorragia cerebral
- o hematoma cerebral
- o ACV hemorrágico
- o transformación hemorrágica de ACV
- o hematoma intracraneal
- o hemorragia subaracnoidea

Trastornos oculares:

- hemorragia ocular

Trastornos cardíacos:

- hemorragia pericárdica

Trastornos vasculares:

- hemorragia, como hematoma
- embolia que puede llevar a las consecuencias correspondientes en los órganos afectados
- sangrado de órganos parenquimatosos, como
- o hemorragia hepática

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

- hemorragia del aparato respiratorio, como

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- o hemorragia faríngea
- o hemoptisis
- o epistaxis
- o hemorragia pulmonar

Trastornos gastrointestinales:

- hemorragias gastrointestinales, como
 - o hemorragia gástrica
 - o hemorragia de úlcera gástrica
 - o hemorragia rectal
 - o hematemesis
 - o melena
 - o hemorragia bucal
 - o sangrado gingival
- hemorragia retroperitoneal, como hematoma retroperitoneal
- náuseas
- vómitos

Las náuseas y los vómitos pueden producirse como síntomas de un infarto de miocardio.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

- equimosis

Trastornos renales y urinarios:

- hemorragia urogenital, como
 - o hematuria
 - o hemorragia del aparato urinario

Trastornos generales y afecciones del lugar de la administración:

- hemorragia en el lugar de la inyección, hemorragia en el lugar de la punción, como
 - o hematoma en el sitio de inserción del catéter
 - o hemorragia en el sitio de inserción del catéter

Exploraciones complementarias:

- disminución de la presión arterial
- aumento en la temperatura corporal

Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos:

- embolia grasa*, que puede llevar a las consecuencias correspondientes en los órganos afectados

Procedimientos médicos y quirúrgicos:

- transfusión

* El evento de embolia grasa no fue observado en la población del estudio clínico, sino que se detectó en reportes espontáneos.

Lista de reacciones adversas adicionales para la indicación de infarto agudo de miocardio:

Trastornos cardíacos:

- arritmias por reperfusión, como
 - o arritmia
 - o extrasístoles
 - o fibrilación auricular
 - o bloqueo auriculoventricular de grado I hasta bloqueo auriculoventricular completo
 - o bradicardia
 - o taquicardia

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



o arritmia ventricular
o fibrilación ventricular
o la taquicardia ventricular se relaciona estrechamente con el tiempo de tratamiento con ACTILYSE®

Nuevas interacciones:

No se han realizado estudios formales de interacciones entre ACTILYSE® y los medicamentos administrados comúnmente a pacientes con infarto agudo de miocardio.

Medicamentos que afectan la coagulación / función plaquetaria Los medicamentos que afectan la coagulación o aquellos que alteran la función plaquetaria pueden aumentar el riesgo de sangrado antes, durante o después del tratamiento con ACTILYSE®, véase la sección Contraindicaciones.

Inhibidores de la ECA

El tratamiento concomitante con inhibidores de la ECA puede aumentar el riesgo de sufrir una reacción de hipersensibilidad (Véase la sección Advertencias y precauciones especiales).

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de contraindicaciones**
- **Modificación de precauciones y advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación de interacciones**
- **Inserto versión No. 2018ABR06_V14 allegado mediante radicado No. 20201170135**
- **Información para prescribir versión No. V_14 allegado mediante radicado No. 20201170135**

Nueva dosificación:

Dosis:

ACTILYSE® debe ser administrado lo antes posible tras el inicio de los síntomas.

Infarto agudo de miocardio:

a) Régimen posológico de 90 minutos (acelerado) para los pacientes con infarto agudo de miocardio en los cuales el tratamiento puede iniciarse dentro de las 6 horas subsiguientes al inicio de los síntomas.

En pacientes con un peso corporal ≥ 65 kg:

- **15 mg como bolo intravenoso, seguido inmediatamente de**
- **50 mg como infusión intravenosa durante los primeros 30 minutos, seguida de una infusión intravenosa de**
- **35 mg durante 60 minutos, hasta la dosis máxima de 100 mg.**

En pacientes con un peso corporal < 65 kg, la dosis total debe ajustarse en función del peso a

- **15 mg como bolo intravenoso, seguido inmediatamente de**

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- 0,75 mg/kg de peso corporal como infusión intravenosa durante los primeros 30 minutos (máximo 50 mg), seguida de una infusión intravenosa de
- 0,5 mg/kg durante 60 minutos (hasta un máximo de 35 mg).

b) Régimen posológico de 3 horas para los pacientes con infarto agudo de miocardio en los cuales el tratamiento puede iniciarse dentro de las 6 a 12 horas subsiguientes al inicio de los síntomas.

En pacientes con un peso corporal ≥ 65 kg:

- 10 mg como bolo intravenoso, seguido inmediatamente de
- 50 mg como infusión intravenosa durante la primera hora, seguida de una infusión intravenosa de
- 40 mg durante las dos horas siguientes, hasta alcanzar la dosis máxima de 100 mg.

En pacientes con un peso corporal < 65 kg:

- 10 mg como bolo intravenoso, seguido inmediatamente de
- una infusión intravenosa hasta alcanzar una dosis total máxima de 1,5 mg/kg

Tratamiento complementario:

Se recomienda tratamiento antitrombótico complementario de acuerdo con las guías internacionales actuales para el tratamiento de pacientes con infarto de miocardio con elevación del segmento ST.

Embolia pulmonar masiva aguda:

En pacientes con un peso corporal ≥ 65 kg:

Debe administrarse una dosis total de 100 mg en 2 horas. La mayor experiencia disponible corresponde al siguiente régimen posológico:

- 10 mg como bolo intravenoso durante 1-2 minutos, seguido inmediatamente de
- 90 mg como infusión intravenosa durante 2 horas hasta alcanzar la dosis total de 100 mg

En pacientes con un peso corporal < 65 kg:

- 10 mg como bolo intravenoso durante 1-2 minutos, seguido inmediatamente de
- una infusión intravenosa hasta alcanzar una dosis total máxima de 1,5 mg/kg.

Tratamiento complementario:

Después del tratamiento con ACTILYSE® debe iniciarse (o reanudarse) el tratamiento con heparina en los casos en que los valores de TPTa sean inferiores al doble del límite normal superior. La infusión debe ajustarse de manera tal de mantener los valores de TPTa entre 50-70 segundos (1,5 a 2,5 veces el valor de referencia).

Accidente cerebrovascular isquémico agudo:

La dosis total recomendada es de 0,9 mg/kg de peso corporal (máximo de 90 mg). Se debe comenzar con el 10 % de la dosis total en forma de bolo intravenoso inicial, seguida inmediatamente del resto de la dosis total administrada por infusión intravenosa durante 60 minutos.

El tratamiento debe iniciarse a la mayor brevedad posible dentro de las 4,5 horas subsiguientes al inicio de los síntomas; véase la sección Advertencias y precauciones especiales. El efecto del tratamiento depende del tiempo; por lo tanto,



cuanto antes se inicie el tratamiento, mayores son las probabilidades de un resultado favorable.

| TABLA DE DOSIFICACIÓN PARA EL ACCIDENTE CEREBROVASCULAR ISQUÉMICO AGUDO | | | | | | |
|-------------------------------------------------------------------------|------------------|--------------------|------------------------|----------------------------------------------------------------------------|--------------|----------------------------------|
| Peso (kg) | Dosis total (mg) | Dosis en bolo (mg) | Dosis de infusión (mg) | Administración de la infusión (Jeringas de 50 mL, concentración de 1mg/mL) | | |
| | | | | Ira. jeringa | 2da. jeringa | Velocidad de infusión* (mL/hora) |
| 40 | 36,0 | 3,6 | 32,4 | 32,4 | No corr. | 32,4 |
| 42 | 37,8 | 3,8 | 34,0 | 34,0 | No corr. | 34,0 |
| 44 | 39,6 | 4,0 | 35,6 | 35,6 | No corr. | 35,6 |
| 46 | 41,4 | 4,1 | 37,3 | 37,3 | No corr. | 37,3 |
| 48 | 43,2 | 4,3 | 38,9 | 38,9 | No corr. | 38,9 |
| 50 | 45,0 | 4,5 | 40,5 | 40,5 | No corr. | 40,5 |
| 52 | 46,8 | 4,7 | 42,1 | 42,1 | No corr. | 42,1 |
| 54 | 48,6 | 4,9 | 43,7 | 43,7 | No corr. | 43,7 |
| 56 | 50,4 | 5,0 | 45,4 | 45,4 | No corr. | 45,4 |
| 58 | 52,2 | 5,2 | 47,0 | 47,0 | No corr. | 47,0 |
| 60 | 54,0 | 5,4 | 48,6 | 48,6 | No corr. | 48,6 |
| 62 | 55,8 | 5,6 | 50,2 | 50,2 | No corr. | 50,2 |
| 64 | 57,6 | 5,8 | 51,8 | 50,0 | 1,8 | 51,8 |
| 66 | 59,4 | 5,9 | 53,5 | 50,0 | 3,5 | 53,5 |
| 68 | 61,2 | 6,1 | 55,1 | 50,0 | 5,1 | 55,1 |
| 70 | 63,0 | 6,3 | 56,7 | 50,0 | 6,7 | 56,7 |
| 72 | 64,8 | 6,5 | 58,3 | 50,0 | 8,3 | 58,3 |
| 74 | 66,6 | 6,7 | 59,9 | 50,0 | 9,9 | 59,9 |
| 76 | 68,4 | 6,8 | 61,6 | 50,0 | 11,6 | 61,6 |
| 78 | 70,2 | 7,0 | 63,2 | 50,0 | 13,2 | 63,2 |
| TABLA DE DOSIFICACIÓN PARA EL ACCIDENTE CEREBROVASCULAR ISQUÉMICO AGUDO | | | | | | |
| 80 | 72,0 | 7,2 | 64,8 | 50,0 | 14,8 | 64,8 |
| 82 | 73,8 | 7,4 | 66,4 | 50,0 | 16,4 | 66,4 |
| 84 | 75,6 | 7,6 | 68,0 | 50,0 | 18,0 | 68,0 |
| 86 | 77,4 | 7,7 | 69,7 | 50,0 | 19,7 | 69,7 |
| 88 | 79,2 | 7,9 | 71,3 | 50,0 | 21,3 | 71,3 |
| 90 | 81,0 | 8,1 | 72,9 | 50,0 | 22,9 | 72,9 |
| 92 | 82,8 | 8,3 | 74,5 | 50,0 | 24,5 | 74,5 |
| 94 | 84,6 | 8,5 | 76,1 | 50,0 | 26,1 | 76,1 |
| 96 | 86,4 | 8,6 | 77,8 | 50,0 | 27,8 | 77,8 |
| 98 | 88,2 | 8,8 | 79,4 | 50,0 | 29,4 | 79,4 |
| 100+ | 90,0 | 9,0 | 81,0 | 50,0 | 31,0 | 81,0 |

* La velocidad de infusión es la misma tanto para la primera como para la segunda jeringa.

Tratamiento complementario:

La seguridad y la eficacia de este régimen con la administración concomitante de heparina o inhibidores de la agregación plaquetaria tales como ácido acetilsalicílico durante las primeras 24 horas después de la presentación de los síntomas no han sido suficientemente evaluadas. Por lo tanto, debe evitarse la administración de heparina intravenosa o de inhibidores de la agregación plaquetaria tales como ácido acetilsalicílico en las primeras 24 horas luego del tratamiento con ACTILYSE® debido al mayor riesgo de hemorragia.

Si se requiere heparina para otras indicaciones (p. ej., para la prevención de la trombosis venosa profunda), la dosis no debe superar las 10.000 UI por día, administrada por vía subcutánea.

Vía de administración:

Acta No. 24 de 2020 SEMNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La solución reconstituida debe administrarse por vía intravenosa y utilizarse de inmediato.

Nuevas contraindicaciones:

ACTILYSE® está contraindicado en:

- Pacientes con hipersensibilidad conocida al principio activo alteplase, a la gentamicina (una traza residual del proceso de fabricación) o a cualquiera de los excipientes
- Casos en que existe un alto riesgo de hemorragia como:
 - Trastorno hemorrágico significativo actual o durante los últimos 6 meses, diátesis hemorrágica conocida.
 - Pacientes que reciben tratamiento eficaz con anticoagulantes por vía oral, p. ej., warfarina sódica (RIN >1,3) (Véase la sección Advertencias y precauciones especiales, subsección “Sangrado”).
 - Antecedentes de daño al sistema nervioso central (p. ej., neoplasia, aneurisma, cirugía intracraneal o de la médula espinal).
 - Antecedentes, evidencia o sospecha de hemorragia intracraneal, incluida la hemorragia subaracnoidea.
 - Hipertensión arterial severa no controlada.
 - Cirugía mayor o traumatismo importante en los últimos 10 días (incluido cualquier traumatismo asociado con el infarto agudo de miocardio actual), traumatismo reciente de cabeza o de cráneo.
 - Reanimación cardiopulmonar prolongada o traumática (>2 minutos), parto obstétrico en el transcurso de los últimos 10 días, punción reciente de un vaso sanguíneo no comprimible (p. ej., punción de la vena yugular o subclavia).
 - Enfermedad hepática severa, incluidas insuficiencia hepática, cirrosis, hipertensión portal (várices esofágicas) y hepatitis activa.
 - Endocarditis bacteriana, pericarditis.
 - Pancreatitis aguda.
 - Enfermedad gastrointestinal ulcerosa documentada durante los últimos 3 meses.
 - Aneurismas arteriales, malformaciones venosas/arteriales.
 - Neoplasia con mayor riesgo de sangrado.

En las indicaciones de infarto agudo de miocardio también aplican las siguientes contraindicaciones:

- Antecedentes de accidente cerebrovascular hemorrágico o accidente cerebrovascular de origen desconocido.
- Accidente cerebrovascular isquémico o ataques isquémicos transitorios (AIT) dentro de los 6 meses previos, excepto accidente cerebrovascular isquémico agudo actual producido dentro de las últimas 4,5 horas.

En las indicaciones de embolia pulmonar masiva aguda también aplican las siguientes contraindicaciones:

- Antecedentes de accidente cerebrovascular hemorrágico o accidente cerebrovascular de origen desconocido.
- Accidente cerebrovascular isquémico o ataques isquémicos transitorios (AIT) dentro de los 6 meses previos, excepto accidente cerebrovascular isquémico agudo actual producido dentro de las últimas 4,5 horas.

En la indicación de accidente cerebrovascular isquémico agudo también aplican las siguientes contraindicaciones:

- Síntomas de ataque isquémico que comenzaron más de 4,5 horas antes del inicio de la infusión o desconocimiento del momento de inicio de los síntomas.
- Síntomas de accidente cerebrovascular isquémico agudo que fueron leves o mejoraron rápidamente antes del inicio de la infusión.

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Accidente cerebrovascular severo según la evaluación clínica (p. ej., NIHSS >25) y/o por estudios de diagnóstico por imágenes adecuados.
- Convulsiones al inicio del accidente cerebrovascular.
- Antecedentes de accidente cerebrovascular o traumatismo de cabeza serio en los últimos 3 meses.
- Combinación de accidente cerebrovascular previo y diabetes mellitus.
- Administración de heparina dentro de las 48 horas previas al inicio del accidente cerebrovascular con tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) elevado en la presentación.
- Recuento de plaquetas inferior a 100.000/mm³.
- presión arterial sistólica >185 mmHg o presión arterial diastólica >110 mmHg, o necesidad de manejo agresivo (medicación i.v.) para reducir la presión arterial a estos límites.
- Glucemia <50 mg/dl o >400 mg/dl.
- Niños menores de 16 años (para obtener información sobre niños ≥16 años, véase la sección Advertencias y precauciones especiales).

Nuevas precauciones y advertencias:

Debe seleccionarse cuidadosamente la presentación adecuada del producto alteplase de acuerdo con el uso previsto.

Las siguientes advertencias y precauciones especiales aplican para el tratamiento del infarto agudo de miocardio, la embolia pulmonar masiva aguda y el accidente cerebrovascular isquémico agudo:

ACTILYSE® debe ser utilizado por médicos con experiencia en la administración de tratamiento trombolítico y con los medios para monitorear esa administración. Al igual que con otros trombolíticos, se recomienda que durante la administración de ACTILYSE® haya disponible medicación y equipo de reanimación estándar en todas las circunstancias.

Hipersensibilidad:

Las reacciones de hipersensibilidad mediada por el sistema inmunitario asociadas a la administración de ACTILYSE® pueden ser causadas por el principio activo alteplase, la gentamicina (una traza residual del proceso de fabricación), cualquiera de los excipientes (Véase también la sección Contraindicaciones) o el tapón de los viales de vidrio (polvo ACTILYSE® y agua estéril para inyectable) que contiene caucho natural (un derivado del látex).

Tras el tratamiento no se ha observado formación sostenida de anticuerpos contra la molécula del activador recombinante del plasminógeno tisular humano. No hay experiencia sistemática con la readministración de ACTILYSE®.

También existe el riesgo de reacciones de hipersensibilidad mediada por un mecanismo no inmunitario.

El angioedema representa la reacción de hipersensibilidad más frecuente informada con ACTILYSE®. Este riesgo puede aumentar en la indicación de accidente cerebrovascular isquémico agudo y/o por el tratamiento concomitante con inhibidores de la ECA (Véase la sección Interacciones).

Se debe monitorear a los pacientes tratados por cualquiera de las indicaciones autorizadas a fin de detectar casos de angioedema durante la infusión y hasta las 24 h posteriores.

En el caso de producirse una reacción de hipersensibilidad severa (ej. angioedema), debe suspenderse la infusión e iniciarse de inmediato el tratamiento adecuado, que puede incluir la intubación.

Acta No. 24 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Sangrado:

La complicación más común observada durante el tratamiento con ACTILYSE® es el sangrado. El uso concomitante de anticoagulación con heparina puede contribuir al sangrado. Como la fibrina es lisada durante el tratamiento con ACTILYSE®, puede presentarse sangrado en lugares de punción reciente. Por lo tanto, el tratamiento trombolítico requiere prestar cuidadosa atención a todos los posibles lugares de sangrado (incluyendo los de inserción de catéteres, punción arterial y venosa y punción con agujas). El uso de catéteres rígidos, inyecciones intramusculares y todo manejo innecesario del paciente debe ser evitado durante el tratamiento con ACTILYSE®.

En caso de presentarse sangrado severo, en particular hemorragia cerebral, debe interrumpirse el tratamiento fibrinolítico y la administración concomitante de heparina debe suspenderse inmediatamente. Debe considerarse la administración de protamina si se ha administrado heparina dentro de las 4 horas previas al inicio del sangrado. Puede indicarse el uso racional de productos de transfusión en los pocos pacientes que no respondan a estas medidas conservadoras. Después de cada administración debe realizarse una reevaluación clínica y de laboratorio, para considerar la necesidad de transfundir crioprecipitado, plasma fresco congelado y plaquetas. Es deseable alcanzar un nivel de fibrinógeno de 1 g/l con la infusión de crioprecipitado. También debe considerarse el uso de antifibrinolíticos.

No debe administrarse una dosis superior a 100 mg de ACTILYSE® en el infarto agudo de miocardio, así como en la embolia pulmonar, y a 90 mg en el accidente cerebrovascular isquémico agudo porque ha sido asociado con un aumento del sangrado intracraneal.

Al igual que con todos los trombolíticos, el uso del tratamiento con ACTILYSE® tiene que ser evaluado cuidadosamente para balancear los posibles riesgos de sangrado con los beneficios esperados en las siguientes condiciones:

- inyecciones intramusculares recientes o traumatismos menores recientes, como biopsias, punción de vasos mayores, masaje cardíaco para reanimación.
- afecciones en las que existe un riesgo incrementado de hemorragia que no estén mencionadas en las contraindicaciones.
- pacientes que reciben tratamiento anticoagulante oral:

Puede considerarse el uso de ACTILYSE® cuando las pruebas de actividad anticoagulante apropiadas para los productos correspondientes no muestren actividad clínicamente relevante.

Para el tratamiento del infarto agudo de miocardio aplican además las siguientes advertencias y precauciones especiales:

- presión arterial sistólica >160 mmHg, véase también la sección Contraindicaciones
- edad avanzada, lo cual puede aumentar el riesgo de hemorragia intracerebral. Como el beneficio terapéutico también es positivo en pacientes de edad avanzada, debe evaluarse cuidadosamente la relación riesgo-beneficio.

Arritmias:

La trombólisis coronaria puede conducir a arritmia asociada con la reperfusión. Las arritmias por reperfusión pueden producir un paro cardíaco, pueden ser potencialmente mortales y pueden requerir el uso de tratamientos antiarrítmicos convencionales.

Antagonistas de la glicoproteína IIb/IIIa:

El uso concomitante de antagonistas de la GPIIb/IIIa aumenta el riesgo de sangrado.

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tromboembolismo:

El uso de trombolíticos puede incrementar el riesgo de eventos tromboembólicos en los pacientes con trombos en el lado izquierdo del corazón, p. ej., estenosis mitral o fibrilación auricular.

Para el tratamiento de la embolia pulmonar masiva aguda aplican además las siguientes advertencias y precauciones especiales:

- presión arterial sistólica >160 mmHg, véase también la sección Contraindicaciones
- edad avanzada, lo cual puede aumentar el riesgo de hemorragia intracerebral. Como el beneficio terapéutico también es positivo en pacientes de edad avanzada, debe evaluarse cuidadosamente la relación riesgo-beneficio.

Para el tratamiento del accidente cerebrovascular isquémico agudo aplican además las siguientes advertencias y precauciones especiales:

El tratamiento debe ser realizado bajo la responsabilidad de un médico entrenado y con experiencia en cuidados neurológicos. Para verificar la indicación a tratar, las medidas de diagnóstico remoto pueden considerarse adecuadas (Véase la sección Indicaciones; Tratamiento trombolítico del accidente cerebrovascular isquémico agudo).

Sangrado:

Las hemorragias intracerebrales representan el principal evento adverso (hasta aproximadamente 15 % de los pacientes). Sin embargo, esto no ha evidenciado un aumento en la morbilidad y mortalidad general.

En comparación con otras indicaciones, los pacientes con accidente cerebrovascular isquémico agudo tratados con ACTILYSE® tienen un riesgo considerablemente mayor de hemorragia intracraneal ya que el sangrado se produce principalmente en la región infartada.

Esto aplica especialmente en los siguientes casos:

- todas las situaciones citadas en la sección Contraindicaciones y, en general, todas las situaciones que involucran un alto riesgo de hemorragia.
- demora en el inicio del tratamiento.
- los pacientes pretratados con ácido acetilsalicílico (AAS) pueden tener un mayor riesgo de hemorragia intracerebral, particularmente si se demora el tratamiento con ACTILYSE®.
- en comparación con los pacientes más jóvenes, los pacientes de edad avanzada (más de 80 años) pueden tener resultados ligeramente peores independientes del tratamiento y un riesgo incrementado de hemorragia intracerebral cuando son tratados con trombólisis. En general, el índice riesgo/beneficio de la trombólisis en los pacientes de edad avanzada sigue siendo positivo. En los pacientes con accidente cerebrovascular isquémico agudo (ACIA), la trombólisis debe evaluarse en función de la relación riesgo-beneficio en cada caso.

El tratamiento no debe iniciarse más de 4,5 horas después de la aparición de los síntomas puesto que la relación riesgo-beneficio es desfavorable, principalmente debido a lo siguiente:

- los efectos positivos del tratamiento disminuyen con el tiempo.
- particularmente en los pacientes con tratamiento previo con ASA, la tasa de mortalidad se incrementa.
- existe un mayor riesgo de hemorragia sintomática.

Monitoreo de la presión arterial:

Acta No. 24 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Es necesario monitorear la presión arterial durante la administración del tratamiento y durante las 24 horas posteriores. Se recomienda tratamiento antihipertensivo intravenoso si la presión arterial sistólica es superior a 180 mmHg o la presión arterial diastólica es superior a 105 mmHg.

Grupos especiales de pacientes con relación riesgo-beneficio reducida:

El beneficio terapéutico se reduce en los pacientes con accidente cerebrovascular previo (Véase también la sección Contraindicaciones) o con diabetes no controlada. La relación riesgo-beneficio en estos pacientes se considera menos favorable pero todavía positiva.

Los pacientes con infartos extensos presentan un mayor riesgo de un resultado desfavorable, incluidas hemorragia severa y muerte. En estos pacientes, debe considerarse cuidadosamente la relación riesgo-beneficio.

En los pacientes con accidente cerebrovascular, la probabilidad de un resultado favorable disminuye cuanto mayor es el tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta el tratamiento, con el aumento de la edad, el aumento de la severidad del accidente cerebrovascular y el aumento de los niveles de glucemia al momento del ingreso, mientras que la probabilidad de discapacidad severa y muerte o sangrado intracraneal sintomático aumenta, independientemente del tratamiento.

Edema cerebral:

La reperfusión del área afectada por la isquemia puede inducir edema cerebral en la zona infartada.

Población pediátrica:

Por el momento, sólo existe experiencia limitada con el uso de ACTILYSE® en los niños. En los niños ≥ 16 años, el beneficio debe sopesarse cuidadosamente frente a los riesgos para cada paciente en particular.

Después de confirmarse un accidente cerebrovascular isquémico por tromboembolia arterial, los niños ≥ 16 años deben ser tratados de acuerdo con la guía de tratamiento para la población adulta (descartando “imitadores del accidente cerebrovascular”).

Uso en poblaciones específicas:

Fertilidad, embarazo y lactancia:

Embarazo:

Existe una limitada cantidad de datos relativos al uso de ACTILYSE® en mujeres embarazadas. En los estudios preclínicos realizados con alteplase en dosis mayores que las utilizadas en seres humanos se observó inmadurez fetal y/o embriotoxicidad, secundaria a la actividad farmacológica conocida del medicamento. La alteplase no se considera teratogénica (Véase la sección Toxicología).

En los casos de una enfermedad aguda potencialmente mortal, se debe evaluar el beneficio frente al riesgo potencial.

Lactancia:

Se desconoce si la alteplase se excreta en la leche materna.

Fertilidad:



No se cuenta con datos clínicos acerca de los efectos de ACTILYSE® sobre la fertilidad. En los estudios preclínicos con alteplase no se observaron efectos adversos sobre la fertilidad (Véase la sección Toxicología).

Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y operar maquinaria:

No corresponde.

Nuevas reacciones adversas:

La reacción adversa más frecuente asociada con ACTILYSE® es el sangrado ($\geq 1:100$ a $< 1:10$: sangrados importantes; $\geq 1:10$: cualquier hemorragia) que provoca una disminución en los valores de hematocrito y/o hemoglobina. Puede producirse hemorragia en cualquier lugar o cavidad corporal y puede resultar en situaciones de riesgo para la vida, discapacidad permanente o muerte.

El tipo de sangrado asociado con el tratamiento trombolítico puede dividirse en dos grandes categorías:

- sangrado superficial, normalmente proveniente de los lugares de punción o de vasos sanguíneos dañados.
- sangrados internos en cualquier lugar o cavidad corporal.

Con la hemorragia intracraneal pueden presentarse síntomas neurológicos asociados tales como somnolencia, afasia, hemiparesia y convulsiones.

La cantidad de pacientes tratados en los estudios clínicos en las indicaciones de embolia pulmonar masiva aguda y accidente cerebrovascular isquémico agudo (dentro de la ventana de tiempo de 0 - 4,5 horas) fue muy reducida en comparación con la cantidad de pacientes del estudio de infarto agudo de miocardio. Por lo tanto, las pequeñas diferencias numéricas observadas en comparación con el número de infartos agudos de miocardio fueron presumiblemente atribuibles a lo reducido del tamaño de la muestra. Excepto por la hemorragia intracraneal como efecto secundario en la indicación de accidente cerebrovascular isquémico agudo y de las arritmias por reperfusión en la indicación de infarto agudo de miocardio, no existe ninguna razón médica para suponer que el perfil cuali-cuantitativo de efectos secundarios de ACTILYSE® en las indicaciones de embolia pulmonar masiva aguda y accidente cerebrovascular isquémico agudo difiere del perfil de este producto en la indicación de infarto agudo de miocardio.

Trastornos del sistema inmunitario:

- reacciones anafilactoides, generalmente leves, pero que en casos aislados pueden ser potencialmente mortales.

Pueden presentarse como:

- o exantema
- o urticaria
- o broncoespasmo
- o angioedema
- o hipotensión
- o shock o cualquier otro síntoma asociado con hipersensibilidad

Trastornos del sistema nervioso:

- hemorragias intracraneales, como

- o hemorragia cerebral
- o hematoma cerebral
- o ACV hemorrágico

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- o transformación hemorrágica de ACV**
- o hematoma intracraneal**
- o hemorragia subaracnoidea**

Trastornos oculares:

- hemorragia ocular**

Trastornos cardíacos:

- hemorragia pericárdica**

Trastornos vasculares:

- hemorragia, como hematoma**
- embolia que puede llevar a las consecuencias correspondientes en los órganos afectados**
- sangrado de órganos parenquimatosos, como o hemorragia hepática**

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

- hemorragia del aparato respiratorio, como**

- o hemorragia faríngea**
- o hemoptisis**
- o epistaxis**
- o hemorragia pulmonar**

Trastornos gastrointestinales:

- hemorragias gastrointestinales, como**
- o hemorragia gástrica**
- o hemorragia de ulcera gástrica**
- o hemorragia rectal**
- o hematemesis**
- o melena**
- o hemorragia bucal**
- o sangrado gingival**
- hemorragia retroperitoneal, como hematoma retroperitoneal**
- náuseas**
- vómitos**

Las náuseas y los vómitos pueden producirse como síntomas de un infarto de miocardio.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

- equimosis**

Trastornos renales y urinarios:

- hemorragia urogenital, como**
- o hematuria**
- o hemorragia del aparato urinario**

Trastornos generales y afecciones del lugar de la administración:

- hemorragia en el lugar de la inyección, hemorragia en el lugar de la punción, como**

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



o hematoma en el sitio de inserción del catéter
o hemorragia en el sitio de inserción del catéter

Exploraciones complementarias:

- disminución de la presión arterial
- aumento en la temperatura corporal

Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos:

- embolia grasa*, que puede llevar a las consecuencias correspondientes en los órganos afectados

Procedimientos médicos y quirúrgicos:

- transfusión

* El evento de embolia grasa no fue observado en la población del estudio clínico, sino que se detectó en reportes espontáneos.

Lista de reacciones adversas adicionales para la indicación de infarto agudo de miocardio:

Trastornos cardíacos:

- arritmias por reperfusión, como

- o arritmia
- o extrasístoles
- o fibrilación auricular
- o bloqueo auriculoventricular de grado I hasta bloqueo auriculoventricular completo
- o bradicardia
- o taquicardia
- o arritmia ventricular
- o fibrilación ventricular
- o la taquicardia ventricular se relaciona estrechamente con el tiempo de tratamiento con ACTILYSE®

Nuevas interacciones:

No se han realizado estudios formales de interacciones entre ACTILYSE® y los medicamentos administrados comúnmente a pacientes con infarto agudo de miocardio.

Medicamentos que afectan la coagulación / función plaquetaria Los medicamentos que afectan la coagulación o aquellos que alteran la función plaquetaria pueden aumentar el riesgo de sangrado antes, durante o después del tratamiento con ACTILYSE®, véase la sección Contraindicaciones.

Inhibidores de la ECA

El tratamiento concomitante con inhibidores de la ECA puede aumentar el riesgo de sufrir una reacción de hipersensibilidad (Véase la sección Advertencias y precauciones especiales).

3.5.4. AVASTIN CONCENTRADO SOLUCION PARA INFUSION 400mg/16mL

Expediente : 19956001
Radicado : 20201170119
Fecha : 22/09/2020
Interesado : Productos Roche S.A.

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Composición:

Cada vial (16mL) contiene 400mg de Bevacizumab

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

1. Asociación en la quimioterapia a base de fluoropirimidinas como tratamiento de primera línea en pacientes con carcinoma metastásico de colon o recto.
2. Tratamiento de primera línea del cáncer renal avanzado y/o metastásico en combinación con interferón alfa-2a (INF).
3. Avastin® en combinación con quimioterapia basada en platino, en primera línea en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM), no escamoso, irresecable, localmente avanzado, metastásico o recurrente.
4. Tratamiento de glioblastoma con enfermedad progresiva posterior a terapia previa.
5. Avastin® (bevacizumab) en combinación con carboplatino y paclitaxel está indicado para el tratamiento adyuvante ("front line") de los pacientes adultos con cáncer epitelial de ovario estadio III con citoreducción sub-óptima o no cirugía de cito-reducción y estadio IV.
6. Avastin (bevacizumab) en asociación con quimioterapia basada en platinos (cisplatino) más paclitaxel o topotecán mas paclitaxel, está indicado como tratamiento del carcinoma de cuello uterino persistente, recidivante o metastásico"
7. Avastin, en combinación con erlotinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con CPNM no escamoso avanzado, metastásico o recidivante e irresecable con mutaciones activadoras del gen EGFR.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Avastin está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a: o cualquier componente del producto; o productos obtenidos en células ováricas de hámster chino u otros anticuerpos recombinantes humanos o humanizados. avastin está contraindicado en los pacientes con metástasis no tratadas en el sistema nervioso central (SNC).

Precauciones y advertencias: perforaciones gastrointestinales y fístulas: el tratamiento con avastin puede elevar el riesgo de perforación gastrointestinal y de la vesícula biliar. El tratamiento con avastin debe suspenderse definitivamente en caso de perforación gastrointestinal. Las pacientes que reciben avastin para el tratamiento del cáncer cervicouterino persistente, recidivante o metastásico pueden tener mayor riesgo de desarrollar fístulas entre la vagina y cualquier parte del tubo gastrointestinal (fístulas gastrointestinales-vaginales). Fístula no gastrointestinales: los pacientes tratados con avastin pueden tener mayor riesgo de desarrollar fístulas. Se suspenderá definitivamente la administración de avastin en pacientes con fístula traqueoesofágica o con cualquier tipo de fístula de grado 4. La información sobre el uso continuado de avastin en pacientes con otros tipos de fístulas es limitada. En caso de fístulas internas que no se localicen en el tubo digestivo, se debe considerar la suspensión del tratamiento con avastin. Hemorragia: en los pacientes tratados con avastin el riesgo de hemorragia, en particular de hemorragia asociada al tumor, es elevado. Se suspenderá definitivamente la administración de avastin en pacientes que sufran hemorragias de grado 3 o 4 durante el tratamiento. Se excluyó sistemáticamente de los ensayos clínicos con avastin a los pacientes que, según las pruebas de diagnóstico por imágenes o los signos y síntomas, presentaran metástasis del sistema nervioso central (SNC), por lo que el riesgo de hemorragia del snc en tales pacientes no se ha evaluado prospectivamente en estudios clínicos aleatorizados. Se vigilará en los pacientes la presencia de signos y síntomas de hemorragia del SNC, y se suspenderá la administración de avastin en caso de hemorragia intracraneal. No hay datos sobre el perfil de toxicidad de avastin en pacientes con diátesis hemorrágica congénita, coagulopatía adquirida o en tratamiento anticoagulante con dosis plenas de una tromboembolia anterior al inicio del tratamiento con avastin, puesto que tales pacientes fueron excluidos de los estudios clínicos. Por consiguiente, se requiere precaución antes de iniciar el tratamiento con avastin en tales pacientes. Sin embargo, no parece que en los pacientes que sufren una trombosis venosa durante el tratamiento con avastin sea mayor el riesgo de hemorragia de grado 3 o superior si reciben dosis plenas de warfarina y avastin

Acta No. 24 de 2020 SEMNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



simultáneamente. infecciones oculares graves tras la preparación de la solución para uso intravítreo no aprobado: se han descrito casos individuales y series de graves acontecimientos oculares adversos (endofalmitis infecciosa y otros trastornos oculares inflamatorios inclusive) tras el uso intravítreo no aprobado de avastin preparado a partir de viales aprobados para la administración intravenosa en pacientes con cáncer. Algunos de estos acontecimientos han causado pérdida visual de diversos grados, incluida la ceguera permanente. hemorragia pulmonar/hemoptisis: los pacientes con cpnm tratados con avastin pueden correr un riesgo de hemorragia pulmonar/hemoptisis grave o, en algunos casos, letal. Los pacientes con historia reciente de hemorragia pulmonar/hemoptisis (> 1/2 cucharilla de sangre roja) no deben recibir avastin. hipertensión arterial: entre los pacientes tratados con avastin se ha observado un aumento de la incidencia de hipertensión. De los datos clínicos sobre seguridad se infiere que la incidencia de la hipertensión probablemente depende de la dosis. La hipertensión preexistente debe controlarse adecuadamente antes de empezar el tratamiento con avastin. No hay datos sobre el efecto de avastin en pacientes con hipertensión no controlada en el momento de comenzar el tratamiento con este medicamento. Se recomienda vigilar la tensión arterial durante el tratamiento con avastin. en la mayoría de los casos, la hipertensión se controló adecuadamente con un tratamiento antihipertensivo estándar ajustado a la situación particular del paciente afectado. El tratamiento con avastin debe suspenderse definitivamente si una hipertensión clínicamente importante no puede controlarse de modo adecuado con un tratamiento antihipertensivo o si el paciente sufre una crisis hipertensiva o una encefalopatía hipertensiva. síndrome de encefalopatía posterior reversible (SLPR): en raras ocasiones se han descrito en pacientes tratados con avastin signos y síntomas compatibles con el síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR), un raro trastorno neurológico que se manifiesta clínicamente con los siguientes signos y síntomas (entre otros): convulsiones, cefalea, estado mental alterado, deterioro visual o ceguera cortical, con o sin hipertensión asociada. El diagnóstico de slpr requiere la confirmación por técnicas de imagen cerebral, preferiblemente la resonancia magnética (RM). En pacientes con slpr se recomienda el tratamiento de los síntomas específicos, incluido el control de la hipertensión, junto con la retirada de avastin. Se desconocen los efectos toxicológicos de reiniciar la administración de avastin en los pacientes que hayan experimentado antes el SLPR. tromboembolia arterial: en los estudios clínicos, la incidencia de episodios tromboembólicos arteriales (accidentes cerebrovasculares, accidentes isquémicos transitorios e infarto agudo de miocardio) fue superior en los pacientes tratados con avastin + quimioterapia que en los que recibieron quimioterapia sola. Avastin se suspenderá definitivamente en caso de eventos de tromboembolia arterial. Los pacientes tratados con avastin + quimioterapia que tengan más de 65 años o antecedentes de tromboembolia arterial corren un mayor riesgo de sufrir un episodio de tromboembolia arterial mientras reciben avastin. El tratamiento de tales pacientes con avastin exige precaución. tromboembolia venosa: los pacientes tratados con avastin pueden correr el riesgo de sufrir un episodio de tromboembolia venosa, incluida una embolia pulmonar. Las pacientes que reciben avastin como tratamiento del cáncer cervicouterino persistente, recidivante o metastásico pueden tener mayor riesgo de sufrir eventos tromboembólicos venosos: se suspenderá la administración de avastin en los pacientes con episodios de tromboembolia venosa potencialmente mortales (grado 4), como embolia pulmonar. Si ésta es de grado = 3, se los vigilará estrechamente. insuficiencia cardíaca congestiva: en los estudios clínicos se han descrito episodios compatibles con insuficiencia cardíaca congestiva (ICC). Las observaciones clínicas iban desde descenso asintomático de la fracción de eyección ventricular izquierda a icc sintomática, con necesidad de tratamiento u hospitalización. la administración de avastin a pacientes con una cardiovascularopatía clínicamente importante, por ejemplo una coronariopatía preexistente, o icc preexistente exige especial precaución. la mayoría de los pacientes que sufrieron icc presentaban carcinoma de mama metastásico y habían recibido previamente tratamiento con antraciclinas o radioterapia de la pared torácica izquierda o tenían otros factores de riesgo de icc. en los pacientes del estudio avf3694g tratados con antraciclinas y que no habían recibido antraciclinas previamente no se elevó la incidencia de icc de todos los grados en el grupo de antraciclina + bevacizumab en comparación con los que habían recibido antraciclinas solamente. Tanto en el estudio avf3694g como en avf3693g, episodios de icc de grado 3 o superior fueron algo más frecuentes entre los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con quimioterapia que entre los que recibieron quimioterapia sola. Esta observación concuerda con los resultados de otros estudios del

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



carcinoma de mama metastásico sin tratamiento antraciclínico concomitante. neutropenia: se ha observado un incremento de las tasas de neutropenia, neutropenia febril e infección con neutropenia grave (incluidos algunos fallecimientos) en los pacientes tratados con ciertos regímenes quimioterápicos mielotóxicos + avastin en comparación con la quimioterapia sola. cicatrización de heridas: avastin puede afectar negativamente al proceso de cicatrización de las heridas. El tratamiento con avastin no debe iniciarse hasta que hayan transcurrido al menos 28 días desde una intervención de cirugía mayor o hasta que la herida quirúrgica haya cicatrizado por completo. En caso de complicaciones de la cicatrización durante el tratamiento con avastin, éste debe retirarse temporalmente hasta la plena cicatrización de la herida. La administración de avastin debe suspenderse de forma transitoria ante una intervención quirúrgica programada. En raras ocasiones se han notificado casos de fascitis necrotizante, algunos de ellos mortales, en pacientes tratados con avastin; generalmente fueron secundarios a complicaciones de la cicatrización de heridas, perforación gastrointestinal o formación de fístulas. En pacientes que desarrollen una fascitis necrotizante se interrumpirá la administración de avastin y se instaurará cuanto antes el tratamiento pertinente. proteinuria: en los estudios clínicos, la incidencia de proteinuria fue mayor en los pacientes tratados con avastin en combinación con quimioterapia que en los que recibieron quimioterapia sola. Proteinuria de grado 4 (síndrome nefrótico) fue poco frecuente en los pacientes tratados con avastin. En caso de proteinuria de grado 4, la administración de avastin debe suspenderse definitivamente. reacciones de hipersensibilidad, reacciones a la infusión: los pacientes pueden sufrir reacciones a la infusión/de hipersensibilidad. Se recomienda observar estrechamente a los pacientes durante la administración de bevacizumab y tras la misma, como corresponde a cualquier infusión de un anticuerpo monoclonal humanizado terapéutico. En caso de que se produzca una reacción, se debe retirar la infusión e instaurar las medidas terapéuticas adecuadas. No se considera necesaria la premedicación sistemática. insuficiencia ovárica / fecundidad: avastin puede alterar la fecundidad femenina. Por tanto, antes de comenzar el tratamiento con avastin de mujeres con capacidad de procrear deben analizarse con ellas estrategias para preservar la fecundidad.

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

- Modificación de dosificación
- Modificación de reacciones adversas
- Información para prescribir versión CDS 36.0 de Octubre de 2018 allegado mediante radicado No. 20201170119

Nueva dosificación:

Instrucciones generales

Avastin debe ser preparado por un profesional sanitario siguiendo una técnica aséptica.

La dosis inicial de Avastin debe administrarse en infusión intravenosa (i.v.) con una duración de 90 minutos. Si la primera infusión se tolera bien, la segunda puede administrarse en 60 minutos. Si la infusión de 60 minutos se tolera adecuadamente, todas las infusiones siguientes pueden administrarse en 30 minutos.

No se recomienda reducir la dosis de Avastin en presencia de eventos adversos. Si es preciso, Avastin deberá suspenderse definitiva o temporalmente como se describe en Advertencias y precauciones generales.

Avastin no está formulado para uso intravítreo.

Carcinoma colorrectal metastásico (CCRM)

La dosis recomendada de Avastin, administrada en infusión i.v., es la siguiente:

Acta No. 24 de 2020 SEMNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tratamiento de primera línea: 5 mg/kg una vez cada 2 semanas o 7,5 mg/kg una vez cada 3 semanas.

Tratamiento de segunda línea: 5 mg/kg o 10 mg/kg una vez cada 2 semanas o 7,5 mg/kg o 15 mg/kg una vez cada 3 semanas.

Se recomienda continuar el tratamiento con Avastin hasta la progresión de la enfermedad subyacente. Los pacientes previamente tratados con Avastin pueden proseguir el tratamiento con Avastin tras la primera progresión.

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

Avastin agregado a quimioterapia basada en platino está indicado para el tratamiento de primera línea del CPNM no escamoso avanzado, metastásico o recurrente e irresecable. Avastin debe administrarse junto con quimioterapia que incluya un derivado del platino durante ≤ 6 ciclos de tratamiento, continuando con Avastin en monoterapia hasta la progresión de la enfermedad.

La dosis recomendada de Avastin en combinación con quimioterapia basada en cisplatino es de 7,5 mg/kg una vez cada 3 semanas, en infusión i.v.

La dosis recomendada de Avastin en combinación con quimioterapia basada en carboplatino es de 15 mg/kg una vez cada 3 semanas, en infusión i.v.

Avastin, en combinación con erlotinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con CPNM no escamoso avanzado, metastásico o recidivante e irresecable con mutaciones activadoras del gen EGFR.

La dosis recomendada de Avastin cuando se usa junto con erlotinib es de 15 mg/kg 1 vez cada 3 semanas en infusión i.v.

Se recomienda que el tratamiento con Avastin junto con erlotinib se mantenga hasta la progresión de la enfermedad.

Cáncer renal avanzado o metastásico (CRm)

La dosis recomendada de Avastin es de 10 mg/kg una vez cada 2 semanas, en infusión i.v. Se recomienda continuar el tratamiento con Avastin hasta la progresión de la enfermedad subyacente.

Cáncer epitelial de ovario

La dosis recomendada de Avastin, administrada en infusión i.v., es la siguiente:

Tratamiento de primera línea: 15 mg/kg una vez cada 3 semanas, cuando se administra en asociación con carboplatino y paclitaxel durante ≤ 6 ciclos de tratamiento; a continuación, se usará Avastin en monoterapia durante 15 meses o hasta la progresión de la enfermedad (lo que suceda primero).

Cáncer cervicouterino

Avastin se administra en asociación con alguno de los siguientes regímenes de quimioterapia: paclitaxel y cisplatino o paclitaxel y topotecán.

La dosis recomendada de Avastin es de 15 mg/kg 1 vez cada 3 semanas, en infusión i.v.

Se recomienda mantener el tratamiento con Avastin hasta la progresión de la enfermedad subyacente.

Pautas posológicas especiales

Acta No. 24 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Uso en pediatría: No se han determinado la seguridad y la eficacia de Avastin en niños y adolescentes (<18 años).

Uso en geriatría: No es preciso ajustar la dosis en pacientes ≥ 65 años.

Insuficiencia renal: No se han estudiado la seguridad y la eficacia de Avastin en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática: No se han estudiado la seguridad y la eficacia de Avastin en pacientes con insuficiencia hepática.

Nuevas reacciones adversas:

Ensayos clínicos

Resumen del perfil de seguridad

Se han realizado estudios clínicos en pacientes con diversas neoplasias malignas tratados con Avastin, predominantemente en combinación con quimioterapia. En el presente apartado se presenta el perfil de seguridad de una población clínica de más de 5.500 pacientes participantes en ensayos clínicos. En el apartado *Experiencia poscomercialización* se brinda información sobre la experiencia desde la comercialización. Para obtener información sobre los estudios principales, incluidos los diseños de los estudios y los principales resultados relativos a la eficacia, consúltese el apartado 3.1.2 *Ensayos clínicos/Eficacia*.

Las reacciones adversas más graves fueron las siguientes:

- Perforación gastrointestinal.
- Hemorragia, incluida hemorragia pulmonar y la hemoptisis, más frecuente en los pacientes con CPNM.
- Tromboembolia arterial.

Los análisis de los datos de seguridad clínica apuntan a que la hipertensión arterial y la proteinuria en el tratamiento con Avastin probablemente dependen de la dosis.

Considerando todos los ensayos clínicos, las reacciones adversas más frecuentes en los pacientes tratados con Avastin fueron hipertensión arterial, fatiga o astenia, diarrea y dolor abdominal.

Resumen tabulado de las reacciones adversas registradas en ensayos clínicos

En la tabla 1 se presentan las reacciones adversas asociadas al uso de Avastin en combinación con diversos regímenes quimioterapéuticos en múltiples indicaciones, según la categoría del MedDRA de órganos, aparatos o sistemas afectados (SOC). La correspondiente categoría de frecuencia de cada reacción adversa se basa en la siguiente clasificación: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$), muy rara ($< 1/10000$).

Estas reacciones se produjeron con una diferencia $\geq 2\%$ en comparación con el grupo de referencia (reacciones de grado 3-5 según los criterios terminológicos comunes [CTC] para eventos adversos del National Cancer Institute [NCI]) o con una diferencia $\geq 10\%$ en comparación con el grupo de referencia (reacciones de grado 1-5 según los criterios NCI-CTC) en al menos uno de los ensayos clínicos principales.

Las reacciones adversas se han incluido en la categoría adecuada de la siguiente tabla de acuerdo con la incidencia más alta registrada en cualquiera de los ensayos clínicos principales. En cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan por orden decreciente de gravedad. Algunas de las reacciones adversas son habituales con la quimioterapia, aunque Avastin puede empeorarlas cuando se administra junto con

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



antineoplásicos. Entre dichas reacciones adversas se encuentran las siguientes: síndrome de eritrodisestesia palmoplantar con la doxorubicina liposómica pegilada o la capecitabina; neuropatía sensitiva periférica con el paclitaxel o el oxaliplatino, y trastornos ungueales o alopecia con el paclitaxel, y paroniquia con el erlotinib.

Tabla 1 Reacciones adversas muy frecuentes o frecuentes

| Clase de órganos, aparatos o sistemas afectados (SOC) | Reacciones de grado 3-5 según los CTC del NCI (diferencia ≥2 % entre los grupos de estudio al menos en un ensayo clínico) | | Reacciones de todos los grados (diferencia ≥10 % entre los grupos de estudio al menos en un ensayo clínico) |
|-------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | Muy frecuente | Frecuente | Muy frecuente |
| Infecciones e infestaciones | | Sepsis Absceso Celulitis Infección | Paroniquia |
| Trastornos de los sistemas hemático o linfático | Neutropenia febril Leucopenia Neutropenia Trombocitopenia | Anemia Linfopenia | |
| Trastornos del metabolismo y la nutrición | | Deshidratación Hiponatremia | Anorexia Hipomagnesemia Hiponatremia |
| Trastornos del sistema nervioso | Neuropatía sensorial periférica | Accidente cerebrovascular Síncope Somnolencia Cefalea | Disgeusia Cefalea Disartria |
| Trastornos oculares | | | Trastorno ocular Lagrimación aumentada |
| Trastornos cardíacos | | Insuficiencia cardíaca congestiva Taquicardia supraventricular | |
| Trastornos vasculares | Hipertensión | Tromboembolia (arterial) Trombosis venosa profunda Hemorragia | Hipertensión |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | | Embolia pulmonar Disnea Hipoxia Epistaxis | Disnea Epistaxis Rinitis Tos |
| Trastornos gastrointestinales | Diarrea Náuseas Vómitos Dolor abdominal | Perforación intestinal íleo Obstrucción intestinal Fístula recto vaginales** Trastorno Gastrointestinal Estomatitis Proctalgia | Estreñimiento Estomatitis Hemorragia rectal Diarrea |
| Trastornos endocrinos | | | Insuficiencia ovárica** |



| | | | |
|--------------------------------------------------------------------------|-------------------|-----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|
| <i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i> | | Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar | Dermatitis exfoliativa Piel seca Decoloración de la piel |
| <i>Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conjuntivo y óseos</i> | | Debilidad muscular Mialgia Artralgias Dolor de espalda | Artralgia |
| <i>Trastornos del aparato urinario</i> | | Proteinuria Infección urinaria | Proteinuria |
| <i>Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración</i> | Astenia Fatiga | Dolor Letargia Inflamación de las mucosas | Pirexia Astenia Dolor Inflamación de las mucosas |
| <i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</i> | | Dolor pélvico | |
| <i>Exploraciones complementarias</i> | | | Disminución del peso |

* Según los resultados de un subestudio del ensayo AVF3077s (NSABP C-08) en 295 pacientes

** Las fístulas rectovaginales son las fístulas más frecuentes de la categoría de las fístulas entero-vaginales.

Descripción de determinadas reacciones adversas registradas en ensayos clínicos

En los pacientes tratados con Avastin se han observado las siguientes reacciones adversas, notificadas de acuerdo con los criterios NCI-CTC (Instituto Nacional del Cáncer de Canadá): Perforaciones y fístulas gastrointestinales

Se ha asociado Avastin con casos graves de perforación gastrointestinal. En los estudios clínicos se ha notificado perforación gastrointestinal con una incidencia inferior al 1% en pacientes con carcinoma de mama metastásico o CPNM no escamoso, hasta el 2% en pacientes con carcinoma de células renales metastásico o con cáncer de ovario en tratamiento de primera línea y hasta el 2,7% (fístula y absceso gastrointestinal inclusive) en pacientes con carcinoma colorrectal metastásico. Casos de perforación gastrointestinal también se han observado en pacientes con glioblastoma en recidiva.

En un ensayo clínico en pacientes con cáncer cervicouterino persistente, recidivante o metastásico (estudio GOG-0240), las perforaciones gastrointestinales (de todos los grados), se notificaron en el 3,2% de las pacientes; en todos estos casos, las pacientes tenían antecedentes de radioterapia pélvica.

La presentación de estos eventos adversos difería en el tipo y la intensidad: desde la observación de gas libre en una radiografía simple de abdomen, que se resolvió sin tratamiento, hasta una perforación intestinal con absceso abdominal y desenlace letal. En algunos casos había inflamación intraabdominal subyacente por enfermedad ulcerosa gástrica, necrosis tumoral, diverticulitis o colitis asociada a quimioterapia. Una relación causal entre el proceso inflamatorio intraabdominal o la perforación gástrica y Avastin no se ha establecido.

Se notificaron casos con desenlace mortal en un tercio de los casos graves de perforación gastrointestinal, lo que representa el 0,2 – 1% de todos los pacientes tratados con Avastin.

En los ensayos clínicos de Avastin, se notificaron fístulas gastrointestinales (de todos los grados) con una incidencia de hasta 2% en pacientes con cáncer colorrectal y cáncer de ovario metastásicos, pero también se notificaron con menor frecuencia en pacientes con otros tipos de cáncer.

En un ensayo de pacientes con cáncer cervicouterino persistente, recidivante o metastásico, la incidencia de fístulas gastrointestinales-vaginales fue del 8,3% en las pacientes tratadas con Avastin y del 0,9% en las pacientes de referencia; todas ellas tenían

Acta No. 24 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



antecedentes de radioterapia pélvica. Las pacientes que presenten fístulas gastrointestinales-vaginales también pueden tener obstrucciones intestinales y precisar de intervenciones quirúrgicas y de ostomías de descarga.

Fístulas no gastrointestinales

El uso de Avastin se ha asociado a casos graves de fístulas, en ocasiones con un desenlace mortal.

En un ensayo clínico en pacientes con cáncer cervicouterino persistente, recidivante o metastásico (GOG-240), el 1,8% de las pacientes tratadas con Avastin y el 1,4% de las pacientes de referencia presentaron fístulas no gastrointestinales, vaginales, vesicales o del aparato genital femenino.

En casos poco frecuentes ($\geq 0,1\%$ - $< 1\%$) se han descrito otros tipos de fístulas en zonas corporales distintas al tubo gastrointestinal (por ejemplo: fístulas broncopleurales o biliares) en diversas indicaciones. También se han notificado casos de fístulas en la experiencia desde la comercialización de Avastin.

Estos eventos tuvieron lugar entre 1 semana y más de 1 año después de iniciar el tratamiento con Avastin; la mayoría de ellos se presentaron en los 6 primeros meses de tratamiento.

Hemorragia

En ensayos clínicos de todas las indicaciones, la incidencia global de hemorragia de grado 3–5 según los criterios NCI-CTC fue del 0,4–6,9% en los pacientes tratados con Avastin frente al 0 – 4,5% en los del grupo de control con quimioterapia. Los eventos hemorrágicos observados en los estudios clínicos con Avastin consistieron principalmente en hemorragia asociada al tumor (v. más abajo) y hemorragia mucocutánea menor (por ejemplo: epistaxis).

- Hemorragia asociada al tumor

Se han observado casos de hemorragia pulmonar o hemoptisis grave o masiva primordialmente en los estudios realizados en pacientes con CPNM. Entre los posibles factores de riesgo se encuentran los siguientes: características histopatológicas de carcinoma escamoso, tratamiento con antirreumáticos o antiinflamatorios, tratamiento con anticoagulantes, radioterapia previa, tratamiento con Avastin, antecedentes de aterosclerosis, tumor en el sistema nervioso central y cavitación tumoral antes del tratamiento o durante el mismo. Las únicas variables que presentaban una correlación estadísticamente significativa con la hemorragia eran el tratamiento con Avastin y la citología escamosa. De los estudios subsiguientes se excluyó a los pacientes con CPNM con características histopatológicas conocidas de carcinoma escamoso o con características histopatológicas mixtas con predominio del carcinoma escamoso, mientras que se incluyó a los pacientes con características histopatológicas tumorales desconocidas.

En los pacientes con CPNM, excluidos aquellos con tumores con predominio de las características histopatológicas de carcinoma escamoso, la frecuencia de eventos de todos los grados fue $\leq 9,3\%$ con el tratamiento con Avastin más quimioterapia en comparación con hasta el 5 % en los que recibieron solamente quimioterapia. Se han observado eventos de grado 3-5 en $\leq 2,3\%$ de los pacientes tratados con Avastin más quimioterapia y en $< 1\%$ de los que recibieron solamente quimioterapia. Las hemorragias pulmonares y las hemoptisis importantes o masivas pueden producirse repentinamente; hasta dos tercios de las hemorragias pulmonares graves tuvieron un desenlace mortal.

En los pacientes con carcinoma colorrectal se han descrito hemorragias gastrointestinales, incluidas hemorragia rectal y melena, y se han valorado como hemorragias asociadas al tumor.



Las hemorragias asociadas al tumor se observaron también en raras ocasiones en otros tipos de tumores y localizaciones, e incluyeron casos de hemorragia en el sistema nervioso central (SNC) en pacientes con metástasis en el SNC y en pacientes con glioblastoma.

La incidencia de hemorragia del SNC en pacientes con metástasis del SNC no tratadas que recibieron bevacizumab no se ha evaluado prospectivamente en estudios clínicos aleatorizados. En un análisis exploratorio retrospectivo de los datos de 13 estudios clínicos aleatorizados finalizados en pacientes con diversos tipos de tumor, 3 de 91 (3,3%) con metástasis cerebrales sufrieron hemorragia del SNC (grado 4 en todos los casos) cuando recibieron bevacizumab frente a 1 (grado 5) de 96 (1%) no tratados con bevacizumab. En dos estudios posteriores realizados en pacientes con metástasis cerebrales tratadas (unos 800 pacientes) se notificó un caso de hemorragia del SNC de grado 2.

Los pacientes con glioblastoma en recidiva pueden sufrir hemorragia intracraneal. En el estudio AVF3708g se notificó hemorragia del SNC en el 2,4% (2/84) de los pacientes del grupo de Avastin en monoterapia (grado 1) y en el 3,8% (3/79) de los tratados con Avastin e irinotecán (grados 1, 2 y 4).

En todos los estudios clínicos con Avastin, la tasa de hemorragias mucocutáneas ha sido de hasta el 50% en los pacientes tratados con Avastin. Por lo general, consistieron en epistaxis de grado 1 según los criterios NCI-CTC, con una duración inferior a 5 minutos, resuelta sin intervención médica y que no obligó a cambiar el régimen terapéutico de Avastin. De los datos clínicos sobre seguridad se infiere que la incidencia de hemorragias mucocutáneas menores (por ejemplo: epistaxis) puede depender de la dosis.

También ha habido episodios menos frecuentes de hemorragia mucocutánea menor en otras localizaciones, como hemorragia gingival y hemorragia vaginal.

Hipertensión

En los ensayos clínicos, con la excepción del estudio JO25567, la incidencia global de hipertensión (de todos los grados) fue de hasta el 42,1 % en los grupos en los que se administró Avastin, en comparación con una incidencia de hasta el 14 % en los grupos de referencia. La incidencia global de hipertensión arterial de grado 3 y 4 según los NCI-CTC en pacientes tratados con Avastin fue del 0,4-17,9 %. La hipertensión de grado 4 (crisis hipertensiva) se registró en $\leq 1,0$ % de los pacientes tratados con Avastin y en $\leq 0,2$ % de los pacientes que solamente recibieron la misma quimioterapia.

En el estudio JO25567, se observó hipertensión de todos los grados en el 77,3 % de los pacientes que recibieron bevacizumab en combinación con erlotinib como tratamiento de primera línea del CPNM no escamoso con mutaciones activadoras de EGFR, en comparación con el 14,3 % de los pacientes tratados con erlotinib solo. Se observó hipertensión de grado 3 en el 60,0 % de los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con erlotinib, en comparación con el 11,7 % de los pacientes tratados con erlotinib solo. No se registró ningún evento de hipertensión de grado 4 o 5.

En general, la hipertensión se controló adecuadamente con antihipertensivos orales como inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina, diuréticos e inhibidores de los canales del calcio. En raras ocasiones condujo a la suspensión del tratamiento con Avastin o la hospitalización. Se ha notificado en muy raras ocasiones encefalopatía hipertensiva, algunas de ellas letales. El riesgo de hipertensión asociada a Avastin no guardaba relación con las características basales del paciente, enfermedades subyacentes o tratamientos concomitantes.

Síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR)

Se han notificado 2 casos (0,8 %) confirmados de síndrome de encefalopatía posterior reversible en un estudio clínico. Los síntomas generalmente se resolvieron o mejoraron en unos cuantos días, aunque algunos pacientes sufrieron secuelas neurológicas.



Tromboembolia

Tromboembolia arterial

Entre los pacientes tratados Avastin de todas las indicaciones se observó un incremento de la incidencia de episodios tromboembólicos arteriales, como accidentes cerebrovasculares, infarto agudo de miocardio, accidentes isquémicos transitorios y otros eventos tromboembólicos arteriales.

En los ensayos clínicos, la incidencia global osciló entre $\leq 5,9\%$ en los grupos que recibieron Avastin y $1,7\%$ en los grupos de referencia tratados con quimioterapia. Se notificaron desenlaces mortales en el $0,8\%$ de los pacientes que recibieron Avastin en combinación con quimioterapia y en el $0,5\%$ de los pacientes que recibieron solamente quimioterapia. Se notificaron accidentes cerebrovasculares (incluidos los accidentes isquémicos transitorios) en $\leq 2,7\%$ de los pacientes tratados con Avastin y en el $0,5\%$ de los pacientes del grupo de referencia: el infarto de miocardio se registró en el $1,4\%$ de los pacientes tratados con Avastin y en el $0,7\%$ de los pacientes del grupo de referencia.

En el ensayo clínico AVF2192g se incluyó a pacientes con cáncer colorrectal metastásico en los que no estaba indicado el tratamiento con irinotecán. En este ensayo, se observaron eventos tromboembólicos arteriales en el 11% ($11/100$) de los pacientes tratados con Avastin y en el $5,8\%$ ($6/104$) de los pacientes del grupo de referencia que recibieron quimioterapia. En el estudio AVF3708g, un ensayo clínico no comparativo en pacientes con glioblastoma recidivante, se registraron eventos tromboembólicos arteriales en $\leq 6,3\%$ ($5/79$) de los pacientes que recibieron Avastin en combinación con irinotecán y en $\leq 4,8\%$ ($4/84$) de los pacientes tratados solamente con Avastin.

Tromboembolia venosa

En ensayos clínicos en todas las indicaciones, la incidencia global de eventos tromboembólicos venosos fue del $2,8-17,3\%$ en los grupos que incluían Avastin, en comparación con el $3,2-15,6\%$ en los grupos de referencia que recibieron quimioterapia.

Entre los episodios de tromboembolia venosa se encontraban la trombosis venosa profunda y la embolia pulmonar. Se han notificado eventos tromboembólicos venosos de grado 3-5 en $\leq 7,8\%$ de los pacientes tratados con quimioterapia más bevacizumab, en comparación con $\leq 4,9\%$ en los pacientes que recibieron solamente quimioterapia. Los pacientes que han sufrido un evento de tromboembolia venosa pueden tener un riesgo elevado de recidiva si reciben Avastin en combinación con quimioterapia, en comparación con los que reciben solamente quimioterapia.

En un ensayo clínico en pacientes con cáncer cervicouterino persistente, recidivante o metastásico (estudio GOG-0240), grado 3-5 se han notificado eventos tromboembólicos en $\leq 10,6\%$ de los pacientes tratados con quimioterapia y bevacizumab, en comparación con $\leq 5,4\%$ en los pacientes que recibieron solamente quimioterapia.

Insuficiencia cardíaca congestiva

En los ensayos clínicos con Avastin se ha observado insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) en todas las indicaciones oncológicas estudiadas hasta la fecha, pero predominantemente en las pacientes con carcinoma de mama metastásico. En cinco estudios de fase III (AVF2119g, E2100, BO17708 y AVF3694g) en pacientes con carcinoma de mama metastásico se describió ICC de grado 3 o superior en hasta el $3,5\%$ de las pacientes tratadas con Avastin en combinación con quimioterapia frente a hasta un $0,9\%$ en los grupos de control. En las pacientes del estudio AVF3694g tratadas con antraciclinas concomitantemente con bevacizumab se registraron incidencias de ICC de grado 3 o superior en los grupos de bevacizumab y de control similares a las observadas en otros estudios del carcinoma de mama metastásico: $2,9\%$ en el grupo de antraciclina más bevacizumab y 0% en el grupo de antraciclina y placebo. Además, las incidencias de ICC



de todos los grados en el estudio AVF3694g fueron similares en los grupos de antraciclina más Avastin (6,2%) y de antraciclina más placebo (6,0%).

En la mayoría de las pacientes que presentaron una ICC durante los estudios de cáncer de mama metastásico se observó una mejoría de los síntomas y/o de la función ventricular izquierda tras el tratamiento médico correspondiente.

En la mayoría de los estudios clínicos con Avastin se excluyó a los pacientes con ICC preexistente de clase II IV de la NYHA, por lo que no hay información disponible sobre el riesgo de ICC en esta población.

La exposición anterior a antraciclinas o una radioterapia anterior de la pared torácica pueden constituir factores de riesgo posibles de ICC.

Se ha observado una incidencia elevada de ICC en un ensayo clínico de pacientes con linfoma de linfocitos B grandes difuso cuando recibieron bevacizumab con una dosis acumulada de doxorubicina >300 mg/m². En este ensayo clínico de fase III se comparó el tratamiento con rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona (R-CHOP) más bevacizumab con el tratamiento con R-CHOP sin bevacizumab. Aunque la incidencia de ICC fue, en ambos grupos, superior a la observada previamente con el tratamiento con doxorubicina, la tasa fue mayor en el grupo de R-CHOP más bevacizumab.

Cicatrización de heridas

Avastin puede afectar adversamente a la cicatrización de heridas, por lo que se excluyó de los ensayos de fase III a los pacientes que se habían sometido a una intervención de cirugía mayor en los 28 días anteriores al inicio del tratamiento con Avastin.

En los ensayos clínicos en el cáncer colorrectal metastásico, no se observó un riesgo elevado de hemorragia postoperatoria o de complicaciones de la cicatrización de heridas en los pacientes que se habían sometido a una intervención de cirugía mayor 28-60 días antes de iniciar el tratamiento con Avastin. Se encontró una incidencia elevada de hemorragia postoperatoria o de complicaciones de la cicatrización de heridas en los 60 días siguientes a una intervención de cirugía mayor si el paciente estaba recibiendo Avastin en el momento de la cirugía. La incidencia osciló entre el 10% (4/40) y el 20% (3/15).

Durante el uso de Avastin se han notificado casos de complicaciones graves de la cicatrización de heridas, algunas de ellas con desenlace mortal.

En los ensayos en el cáncer de mama localmente recidivante y metastásico, se observaron complicaciones de la cicatrización de las heridas de grado 3-5 en $\leq 1,1\%$ de los pacientes que recibieron Avastin y en el 0,9% de los pacientes de los grupos de referencia.

En un estudio de pacientes con glioblastoma recidivante (estudio AVF3708g), la incidencia de complicaciones postoperatorias de la cicatrización de heridas (incluida la dehiscencia de la herida quirúrgica y la fuga de líquido cefalorraquídeo en caso de craneotomía) fue del 3,6% en los pacientes tratados con Avastin en monoterapia y del 1,3% en los que recibieron Avastin más irinotecán.

Proteinuria

En los ensayos clínicos se han registrado casos de proteinuria en el 0,7-54,7 % de los pacientes que recibieron Avastin. La intensidad de la proteinuria osciló entre una oligoproteinuria asintomática y transitoria y el síndrome nefrótico. Se registraron casos de proteinuria de grado 3 en $\leq 8,1$ % de los pacientes tratados, y casos de proteinuria de grado 4 (síndrome nefrótico) en $\leq 1,4\%$ de los pacientes tratados.

Los pacientes con antecedentes de hipertensión arterial pueden tener un riesgo elevado de presentar proteinuria cuando son tratados con Avastin. Existen indicios de que la proteinuria de grado 1 puede estar relacionada con la dosis de Avastin. Se recomienda realizar pruebas

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



para detectar una posible proteinuria antes de iniciar el tratamiento con Avastin. En la mayoría de los estudios clínicos, las concentraciones de proteínas en la orina ≥ 2 g/24 h implicaron la suspensión de la administración de Avastin hasta recuperar un valor < 2 g/24 h.

Hipersensibilidad, reacciones a la infusión

En algunos estudios clínicos, las reacciones anafilácticas y anafilactoides se notificaron con mayor frecuencia en los pacientes tratados con Avastin en combinación con quimioterapia que en los que recibieron quimioterapia sola. La incidencia de estas reacciones fue frecuente en algunos estudios clínicos con Avastin (hasta un 5% en los pacientes tratados con bevacizumab).

Insuficiencia ovárica / Fecundidad

Se ha evaluado la incidencia de nuevos casos de insuficiencia ovárica, definida como amenorrea durante 3 o más meses, concentración de FSH ≥ 30 mUI/ml y test de embarazo con determinación de β -HCG en sangre negativo. Entre las pacientes tratadas con bevacizumab se han descrito con más frecuencia nuevos casos de insuficiencia ovárica. Tras retirar el tratamiento con bevacizumab, la función ovárica se recuperó en la mayoría de ellas. Se desconocen los efectos a largo plazo del tratamiento con bevacizumab en la fecundidad.

Pacientes Ancianos

En ensayos clínicos aleatorizados, la edad superior a 65 años se asoció a un riesgo elevado de presentar eventos tromboembólicos arteriales, incluidos el accidente cerebrovascular, el accidente isquémico transitorio y el infarto de miocardio, en comparación con los pacientes ≤ 65 años, al administrar tratamiento con Avastin. Otras reacciones que se observaron con mayor frecuencia en los pacientes > 65 años fueron la leucopenia y la trombocitopenia de grado 3-4, así como la neutropenia, la diarrea, las náuseas, las cefaleas y la fatiga de todos los grados.

En un ensayo clínico en pacientes con cáncer colorrectal metastásico (estudio AVF2107), no se observó un aumento de la incidencia de otras reacciones —como perforación gastrointestinal, complicaciones de la cicatrización de las heridas, insuficiencia cardíaca congestiva y hemorragia— en pacientes ancianos (> 65 años) tratados con Avastin, en comparación con los pacientes ≤ 65 años tratados con Avastin.

Alteraciones analíticas

El tratamiento con Avastin puede asociarse a una disminución de la cifra de neutrófilos, a un descenso del número de leucocitos y a la presencia de proteínas en la orina.

En los ensayos clínicos, se observaron las siguientes alteraciones analíticas de grado 3 y 4 con una incidencia elevada ($\geq 2\%$) en los pacientes tratados con Avastin en comparación con los pacientes de los grupos de referencia: hiperglucemia, concentración de hemoglobina reducida, hipopotasemia, hiponatremia, disminución de la cifra de leucocitos, aumento del tiempo de protrombina (TP) y del índice internacional normalizado (INR).

En ensayos clínicos se ha demostrado que el aumento pasajero de la creatinina sérica (1,5-1,9 veces por encima de la concentración inicial), tanto con proteinuria como sin ella, se asocia al uso de Avastin. El aumento observado de la creatinina sérica no se asoció a una mayor incidencia de manifestaciones clínicas de insuficiencia renal en los pacientes tratados con Avastin.

Experiencia poscomercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas en la experiencia poscomercialización con Avastin (tabla 2), basándose en notificaciones espontáneas de

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



casos y en casos publicados. Las reacciones adversas se presentan conforme a la categoría del MedDRA de órganos, aparatos o sistemas afectados, y la estimación de la correspondiente categoría de frecuencia de cada reacción adversa se basa en la siguiente clasificación: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$), muy rara ($< 1/10\ 000$).

Tabla 2: Reacciones adversas registradas en la experiencia poscomercialización

| Reacciones adversas | Categoría de frecuencia | Referencia bibliográfica |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|--------------------------|
| Infecciones e infestaciones | | |
| Fascitis necrotizante ^{1,2} | Rara | 107 |
| Trastornos del sistema inmunitario | | |
| Hipersensibilidad ^{2,4} | Desconocida | 81 |
| Reacciones a la infusión ³ | Desconocida | 81 |
| Trastornos del sistema nervioso | | |
| Encefalopatía hipertensiva ^{3,4} | Muy rara | 35 |
| Síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR) ² | Rara | 36 |
| Trastornos vasculares | | |
| Microangiopatía trombótica renal, manifestada clínicamente como proteinuria ^{2,4} | Desconocida | 71, 72 |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | | |
| Perforación del tabique nasal | Desconocida | 49 |
| Hipertensión pulmonar | Desconocida | 55 |
| Disfonía | Frecuente | 66 |
| Trastornos gastrointestinales | | |
| Úlcera gastrointestinal | Desconocida | 82 |
| Trastornos hepatobiliares | | |
| Perforación de la vesícula biliar | Desconocida | 101 |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | | |
| Osteonecrosis de mandíbula ⁵ | Desconocida | 87 |
| Osteonecrosis en localizaciones aparte de la mandíbula ^{6,7} | Desconocida | 118 |
| Trastornos congénitos, familiares y genéticos | | |
| Anomalías fetales ⁸ | Desconocida | 115 |

¹ Generalmente secundaria a complicaciones de la cicatrización de las heridas, perforación gastrointestinal o formación de fístulas.

² V. 2.4.1 Advertencias y precauciones generales.

³ Las siguientes son posibles manifestaciones concomitantes: disnea o dificultad para respirar; rubefacción, enrojecimiento o erupción; hipotensión o hipertensión; desaturación de oxígeno; dolor torácico; escalofríos; y náuseas o vómitos.

⁴ V. 2.6.1 Reacciones adversas - Ensayos clínicos.

⁵ Se han observado casos de osteonecrosis de mandíbula en pacientes tratados con Avastin principalmente en asociación con el uso anterior o concomitante de bisfosfonatos.

⁶ Casos observados en pacientes pediátricos tratados con Avastin. V. 2.5.4 Uso en poblaciones especiales, Uso en pediatría.

⁷ La osteonecrosis observada en la población pediátrica en ensayos no realizados por la empresa se identificó mediante la farmacovigilancia y, por lo tanto, se ha añadido en el apartado de la experiencia poscomercialización, dado que en los datos publicados no había información sobre el grado según los CTC ni sobre la tasa de notificación.

⁸ Se han observado casos en mujeres tratadas con bevacizumab solo o en combinación con conocidos quimioterápicos embriotóxicos. V. 2.5.2 Uso en poblaciones especiales, Embarazo.

Descripción de determinadas reacciones adversas registradas en la experiencia poscomercialización

Trastornos oculares (notificados en relación al uso intravítreo no aprobado)

Endoftalmitis infecciosa (frecuencia desconocida; algunos casos dieron lugar a una ceguera permanente; se ha descrito un caso de extensión extraocular de una infección que dio lugar a una meningoencefalitis; Inflamación intraocular (algunos casos dieron lugar a una ceguera permanente; incluido un conglomerado de casos de inflamación ocular grave que dio lugar a la ceguera tras la formulación de un quimioterápico anticanceroso para administración i.v.), como endoftalmitis estéril, uveítis y vitritis; Desprendimiento de retina (frecuencia desconocida); Desgarro del epitelio pigmentario de la retina (frecuencia desconocida); Aumento de la presión intraocular (frecuencia desconocida); Hemorragia intraocular, como hemorragia vítrea o hemorragia retiniana (frecuencia desconocida); Hemorragia conjuntival (frecuencia desconocida).

En un estudio observacional de bases de datos administrativas en el que se comparó el uso intravítreo no aprobado de Avastin con el tratamiento aprobado en pacientes tratados por

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



degeneración macular senil exudativa («húmeda»), se encontró un aumento del riesgo de inflamación intraocular con Avastin (*Hazard ratio* [razón de riesgos instantáneos; HR] ajustada: 1,82; IC 99 %: 1,20-2,76) (incidencia: 0,46 eventos por 100 pacientes y año; grupo de comparación: 0,26 eventos por 100 pacientes y año), así como un aumento del riesgo de intervención de cataratas (HR ajustada: 1,11; IC 99 %: 1,01-1,23) (incidencia: 6,33 eventos por 100 pacientes y año; grupo de comparación: 5,64 eventos por 100 pacientes y año).

Tras aplicar métodos variables y no validados de formulación, conservación y manipulación de Avastin, se han notificado eventos oculares adversos graves (como la endoftalmitis infecciosa y otras enfermedades inflamatorias oculares) que afectaron a múltiples pacientes.

Eventos sistémicos (notificados tras el uso intravítreo no aprobado)

En un estudio observacional de bases de datos administrativas en el que se comparó el uso intravítreo no aprobado de Avastin con el tratamiento aprobado en pacientes tratados por degeneración macular senil exudativa («húmeda»), se encontró un aumento del riesgo de accidente cerebrovascular hemorrágico con Avastin (HR ajustada: 1,57; IC 99 %: 1,04-2,37) (incidencia: 0,41 eventos por 100 pacientes y año; grupo de comparación: 0,26 eventos por 100 pacientes y año) así como un aumento del riesgo de mortalidad global (HR ajustada: 1,11; IC 99 %: 1,01-1,23) (incidencia: 6,03 eventos por 100 pacientes y año; grupo de comparación: 5,51 eventos por 100 pacientes y año).

En un segundo estudio de observación se obtuvieron resultados similares en cuanto a la mortalidad por todas las causas. En un ensayo clínico comparativo y aleatorizado en el que se comparó el uso de Avastin no autorizado con un tratamiento aprobado en pacientes con degeneración macular senil exudativa («húmeda») se notificó un riesgo elevado de eventos adversos sistémicos graves con Avastin, la mayoría de los cuales implicaron la hospitalización (índice de riesgo ajustado: 1,29; IC 95 %: 1,01-1,66)

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Información para prescribir versión CDS 36.0 de Octubre de 2018 allegado mediante radicado No. 20201170119**

Nueva dosificación:

Instrucciones generales:

Avastin debe ser preparado por un profesional sanitario siguiendo una técnica aséptica.

La dosis inicial de Avastin debe administrarse en infusión intravenosa (i.v.) con una duración de 90 minutos. Si la primera infusión se tolera bien, la segunda puede administrarse en 60 minutos. Si la infusión de 60 minutos se tolera adecuadamente, todas las infusiones siguientes pueden administrarse en 30 minutos.

No se recomienda reducir la dosis de Avastin en presencia de eventos adversos. Si es preciso, Avastin deberá suspenderse definitiva o temporalmente como se describe en Advertencias y precauciones generales.

Avastin no está formulado para uso intravítreo.

Carcinoma colorrectal metastásico (CCRM):

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La dosis recomendada de Avastin, administrada en infusión i.v., es la siguiente:

Tratamiento de primera línea: 5 mg/kg una vez cada 2 semanas o 7,5 mg/kg una vez cada 3 semanas.

Tratamiento de segunda línea: 5 mg/kg o 10 mg/kg una vez cada 2 semanas o 7,5 mg/kg o 15 mg/kg una vez cada 3 semanas.

Se recomienda continuar el tratamiento con Avastin hasta la progresión de la enfermedad subyacente. Los pacientes previamente tratados con Avastin pueden proseguir el tratamiento con Avastin tras la primera progresión.

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

Avastin agregado a quimioterapia basada en platino está indicado para el tratamiento de primera línea del CPNM no escamoso avanzado, metastásico o recurrente e irresecable.

Avastin debe administrarse junto con quimioterapia que incluya un derivado del platino durante ≤ 6 ciclos de tratamiento, continuando con Avastin en monoterapia hasta la progresión de la enfermedad.

La dosis recomendada de Avastin en combinación con quimioterapia basada en cisplatino es de 7,5 mg/kg una vez cada 3 semanas, en infusión i.v.

La dosis recomendada de Avastin en combinación con quimioterapia basada en carboplatino es de 15 mg/kg una vez cada 3 semanas, en infusión i.v.

Avastin, en combinación con erlotinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con CPNM no escamoso avanzado, metastásico o recidivante e irresecable con mutaciones activadoras del gen EGFR.

La dosis recomendada de Avastin cuando se usa junto con erlotinib es de 15 mg/kg 1 vez cada 3 semanas en infusión i.v.

Se recomienda que el tratamiento con Avastin junto con erlotinib se mantenga hasta la progresión de la enfermedad.

Cáncer renal avanzado o metastásico (CRm):

La dosis recomendada de Avastin es de 10 mg/kg una vez cada 2 semanas, en infusión i.v. Se recomienda continuar el tratamiento con Avastin hasta la progresión de la enfermedad subyacente.

Cáncer epitelial de ovario:

La dosis recomendada de Avastin, administrada en infusión i.v., es la siguiente:

Tratamiento de primera línea: 15 mg/kg una vez cada 3 semanas, cuando se administra en asociación con carboplatino y paclitaxel durante ≤ 6 ciclos de tratamiento; a continuación, se usará Avastin en monoterapia durante 15 meses o hasta la progresión de la enfermedad (lo que suceda primero).

Cáncer cervicouterino:

Avastin se administra en asociación con alguno de los siguientes regímenes de quimioterapia: paclitaxel y cisplatino o paclitaxel y topotecán.

La dosis recomendada de Avastin es de 15 mg/kg 1 vez cada 3 semanas, en infusión i.v.



Se recomienda mantener el tratamiento con Avastin hasta la progresión de la enfermedad subyacente.

Pautas posológicas especiales:

Uso en pediatría: No se han determinado la seguridad y la eficacia de Avastin en niños y adolescentes (<18 años).

Uso en geriatría: No es preciso ajustar la dosis en pacientes ≥ 65 años.

Insuficiencia renal: No se han estudiado la seguridad y la eficacia de Avastin en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática: No se han estudiado la seguridad y la eficacia de Avastin en pacientes con insuficiencia hepática.

Nuevas reacciones adversas:

Ensayos clínicos:

Resumen del perfil de seguridad:

Se han realizado estudios clínicos en pacientes con diversas neoplasias malignas tratados con Avastin, predominantemente en combinación con quimioterapia. En el presente apartado se presenta el perfil de seguridad de una población clínica de más de 5.500 pacientes participantes en ensayos clínicos. En el apartado *Experiencia poscomercialización* se brinda información sobre la experiencia desde la comercialización.

Para obtener información sobre los estudios principales, incluidos los diseños de los estudios y los principales resultados relativos a la eficacia, consúltese el apartado *3.1.2 Ensayos clínicos/Eficacia*.

Las reacciones adversas más graves fueron las siguientes:

- Perforación gastrointestinal.
- Hemorragia, incluida hemorragia pulmonar y la hemoptisis, más frecuente en los pacientes con CPNM.
- Tromboembolia arterial.

Los análisis de los datos de seguridad clínica apuntan a que la hipertensión arterial y la proteinuria en el tratamiento con Avastin probablemente dependen de la dosis.

Considerando todos los ensayos clínicos, las reacciones adversas más frecuentes en los pacientes tratados con Avastin fueron hipertensión arterial, fatiga o astenia, diarrea y dolor abdominal.

Resumen tabulado de las reacciones adversas registradas en ensayos clínicos

En la tabla 1 se presentan las reacciones adversas asociadas al uso de Avastin en combinación con diversos regímenes quimioterapéuticos en múltiples indicaciones, según la categoría del MedDRA de órganos, aparatos o sistemas afectados (SOC). La correspondiente categoría de frecuencia de cada reacción adversa se basa en la siguiente clasificación: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$), muy rara ($< 1/10\ 000$).

Estas reacciones se produjeron con una diferencia $\geq 2\%$ en comparación con el grupo de referencia (reacciones de grado 3-5 según los criterios terminológicos comunes [CTC] para eventos adversos del National Cancer Institute [NCI]) o con una diferencia



≥10% en comparación con el grupo de referencia (reacciones de grado 1-5 según los criterios NCI-CTC) en al menos uno de los ensayos clínicos principales.

Las reacciones adversas se han incluido en la categoría adecuada de la siguiente tabla de acuerdo con la incidencia más alta registrada en cualquiera de los ensayos clínicos principales. En cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan por orden decreciente de gravedad. Algunas de las reacciones adversas son habituales con la quimioterapia, aunque Avastin puede empeorarlas cuando se administra junto con antineoplásicos. Entre dichas reacciones adversas se encuentran las siguientes: síndrome de eritrodisestesia palmoplantar con la doxorubicina liposómica pegilada o la capecitabina; neuropatía sensitiva periférica con el paclitaxel o el oxaliplatino, y trastornos ungueales o alopecia con el paclitaxel, y paroniquia con el erlotinib.

Tabla 1 Reacciones adversas muy frecuentes o frecuentes

| Clase de órganos, aparatos o sistemas afectados (SOC) | Reacciones de grado 3-5 según los CTC del NCI (diferencia ≥2 % entre los grupos de estudio al menos en un ensayo clínico) | | Reacciones de todos los grados (diferencia ≥10 % entre los grupos de estudio al menos en un ensayo clínico) |
|-------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | Muy frecuente | Frecuente | Muy frecuente |
| Infecciones e infestaciones | | Sepsis Absceso Celulitis Infección | Paroniquia |
| Trastornos de los sistemas hemático o linfático | Neutropenia febril Leucopenia Neutropenia Trombocitopenia | Anemia Linfopenia | |
| Trastornos del metabolismo y la nutrición | | Deshidratación Hiponatremia | Anorexia Hipomagnesemia Hiponatremia |
| Trastornos del sistema nervioso | Neuropatía sensorial periférica | Accidente cerebrovascular Síncope Somnolencia Cefalea | Disgeusia Cefalea Disartria |
| Trastornos oculares | | | Trastorno ocular Lagrimación aumentada |
| Trastornos cardíacos | | Insuficiencia cardíaca congestiva Taquicardia supraventricular | |
| Trastornos vasculares | Hipertensión | Tromboembolia (arterial) Trombosis venosa profunda Hemorragia | Hipertensión |

Acta No. 24 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



| | | | |
|--------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|
| <i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i> | | Embolia pulmonar Disnea Hipoxia Epistaxis | Disnea Epistaxis Rinitis Tos |
| <i>Trastornos gastrointestinales</i> | Diarrea Náuseas Vómitos Dolor abdominal | Perforación intestinal Íleo Obstrucción intestinal Fístula recto vaginales** Trastorno Gastrointestinal Estomatitis Proctalgia | Estreñimiento Estomatitis Hemorragia rectal Diarrea |
| <i>Trastornos endocrinos</i> | | | Insuficiencia ovárica** |
| <i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i> | | Síndrome de eritrodismetria palmoplantar | Dermatitis exfoliativa Piel seca Decoloración de la piel |
| <i>Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conjuntivo y óseos</i> | | Debilidad muscular Mialgia Artralgias Dolor de espalda | Artralgia |
| <i>Trastornos del aparato urinario</i> | | Proteinuria Infección urinaria | Proteinuria |
| <i>Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración</i> | Astenia Fatiga | Dolor Letargia Inflamación de las mucosas | Pirexia Astenia Dolor Inflamación de las mucosas |
| <i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</i> | | Dolor pélvico | |
| <i>Exploraciones complementarias</i> | | | Disminución del peso |

* Según los resultados de un subestudio del ensayo AVF3077s (NSABP C-08) en 295 pacientes

** Las fístulas rectovaginales son las fístulas más frecuentes de la categoría de las fístulas entero-vaginales.

Descripción de determinadas reacciones adversas registradas en ensayos clínicos:

En los pacientes tratados con Avastin se han observado las siguientes reacciones adversas, notificadas de acuerdo con los criterios NCI-CTC (Instituto Nacional del Cáncer de Canadá):

Perforaciones y fístulas gastrointestinales:

Se ha asociado Avastin con casos graves de perforación gastrointestinal. En los estudios clínicos se ha notificado perforación gastrointestinal con una incidencia inferior al 1% en pacientes con carcinoma de mama metastásico o CPNM no escamoso, hasta el 2% en pacientes con carcinoma de células renales metastásico o con cáncer de ovario en tratamiento de primera línea y hasta el 2,7% (fístula y absceso gastrointestinal inclusive) en pacientes con carcinoma colorrectal metastásico. Casos de perforación gastrointestinal también se han observado en pacientes con glioblastoma en recidiva.

En un ensayo clínico en pacientes con cáncer cervicouterino persistente, recidivante o metastásico (estudio GOG-0240), las perforaciones gastrointestinales (de todos los grados), se notificaron en el 3,2% de las pacientes; en todos estos casos, las pacientes tenían antecedentes de radioterapia pélvica.

La presentación de estos eventos adversos difería en el tipo y la intensidad: desde la observación de gas libre en una radiografía simple de abdomen, que se resolvió sin tratamiento, hasta una perforación intestinal con absceso abdominal y desenlace

Acta No. 24 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



letal. En algunos casos había inflamación intraabdominal subyacente por enfermedad ulcerosa gástrica, necrosis tumoral, diverticulitis o colitis asociada a quimioterapia. Una relación causal entre el proceso inflamatorio intraabdominal o la perforación gástrica y Avastin no se ha establecido.

Se notificaron casos con desenlace mortal en un tercio de los casos graves de perforación gastrointestinal, lo que representa el 0,2 – 1% de todos los pacientes tratados con Avastin.

En los ensayos clínicos de Avastin, se notificaron fístulas gastrointestinales (de todos los grados) con una incidencia de hasta 2% en pacientes con cáncer colorrectal y cáncer de ovario metastásicos, pero también se notificaron con menor frecuencia en pacientes con otros tipos de cáncer.

En un ensayo de pacientes con cáncer cervicouterino persistente, recidivante o metastásico, la incidencia de fístulas gastrointestinales-vaginales fue del 8,3% en las pacientes tratadas con Avastin y del 0,9% en las pacientes de referencia; todas ellas tenían antecedentes de radioterapia pélvica. Las pacientes que presenten fístulas gastrointestinales-vaginales también pueden tener obstrucciones intestinales y precisar de intervenciones quirúrgicas y de ostomías de descarga.

Fístulas no gastrointestinales:

El uso de Avastin se ha asociado a casos graves de fístulas, en ocasiones con un desenlace mortal.

En un ensayo clínico en pacientes con cáncer cervicouterino persistente, recidivante o metastásico (GOG-240), el 1,8% de las pacientes tratadas con Avastin y el 1,4% de las pacientes de referencia presentaron fístulas no gastrointestinales, vaginales, vesicales o del aparato genital femenino.

En casos poco frecuentes ($\geq 0,1\%$ - $< 1\%$) se han descrito otros tipos de fístulas en zonas corporales distintas al tubo gastrointestinal (por ejemplo: fístulas broncopleurales o biliares) en diversas indicaciones. También se han notificado casos de fístulas en la experiencia desde la comercialización de Avastin.

Estos eventos tuvieron lugar entre 1 semana y más de 1 año después de iniciar el tratamiento con Avastin; la mayoría de ellos se presentaron en los 6 primeros meses de tratamiento.

Hemorragia:

En ensayos clínicos de todas las indicaciones, la incidencia global de hemorragia de grado 3–5 según los criterios NCI-CTC fue del 0,4–6,9% en los pacientes tratados con Avastin frente al 0 – 4,5% en los del grupo de control con quimioterapia. Los eventos hemorrágicos observados en los estudios clínicos con Avastin consistieron principalmente en hemorragia asociada al tumor (v. más abajo) y hemorragia mucocutánea menor (por ejemplo: epistaxis).

- Hemorragia asociada al tumor:

Se han observado casos de hemorragia pulmonar o hemoptisis grave o masiva primordialmente en los estudios realizados en pacientes con CPNM. Entre los posibles factores de riesgo se encuentran los siguientes: características histopatológicas de carcinoma escamoso, tratamiento con antirreumáticos o antiinflamatorios, tratamiento con anticoagulantes, radioterapia previa, tratamiento con Avastin, antecedentes de aterosclerosis, tumor en el sistema nervioso central y cavitación tumoral antes del tratamiento o durante el mismo. Las únicas variables que presentaban una correlación estadísticamente significativa con la hemorragia eran el tratamiento con Avastin y la citología escamosa. De los estudios



subsiguientes se excluyó a los pacientes con CPNM con características histopatológicas conocidas de carcinoma escamoso o con características histopatológicas mixtas con predominio del carcinoma escamoso, mientras que se incluyó a los pacientes con características histopatológicas tumorales desconocidas.

En los pacientes con CPNM, excluidos aquellos con tumores con predominio de las características histopatológicas de carcinoma escamoso, la frecuencia de eventos de todos los grados fue $\leq 9,3$ % con el tratamiento con Avastin más quimioterapia en comparación con hasta el 5 % en los que recibieron solamente quimioterapia. Se han observado eventos de grado 3-5 en $\leq 2,3$ % de los pacientes tratados con Avastin más quimioterapia y en < 1 % de los que recibieron solamente quimioterapia. Las hemorragias pulmonares y las hemoptisis importantes o masivas pueden producirse repentinamente; hasta dos tercios de las hemorragias pulmonares graves tuvieron un desenlace mortal.

En los pacientes con carcinoma colorrectal se han descrito hemorragias gastrointestinales, incluidas hemorragia rectal y melena, y se han valorado como hemorragias asociadas al tumor.

Las hemorragias asociadas al tumor se observaron también en raras ocasiones en otros tipos de tumores y localizaciones, e incluyeron casos de hemorragia en el sistema nervioso central (SNC) en pacientes con metástasis en el SNC y en pacientes con glioblastoma.

La incidencia de hemorragia del SNC en pacientes con metástasis del SNC no tratadas que recibieron bevacizumab no se ha evaluado prospectivamente en estudios clínicos aleatorizados. En un análisis exploratorio retrospectivo de los datos de 13 estudios clínicos aleatorizados finalizados en pacientes con diversos tipos de tumor, 3 de 91 (3,3%) con metástasis cerebrales sufrieron hemorragia del SNC (grado 4 en todos los casos) cuando recibieron bevacizumab frente a 1 (grado 5) de 96 (1%) no tratados con bevacizumab. En dos estudios posteriores realizados en pacientes con metástasis cerebrales tratadas (unos 800 pacientes) se notificó un caso de hemorragia del SNC de grado 2.

Los pacientes con glioblastoma en recidiva pueden sufrir hemorragia intracraneal. En el estudio AVF3708g se notificó hemorragia del SNC en el 2,4% (2/84) de los pacientes del grupo de Avastin en monoterapia (grado 1) y en el 3,8% (3/79) de los tratados con Avastin e irinotecán (grados 1, 2 y 4).

En todos los estudios clínicos con Avastin, la tasa de hemorragias mucocutáneas ha sido de hasta el 50% en los pacientes tratados con Avastin. Por lo general, consistieron en epistaxis de grado 1 según los criterios NCI-CTC, con una duración inferior a 5 minutos, resuelta sin intervención médica y que no obligó a cambiar el régimen terapéutico de Avastin. De los datos clínicos sobre seguridad se infiere que la incidencia de hemorragias mucocutáneas menores (por ejemplo: epistaxis) puede depender de la dosis.

También ha habido episodios menos frecuentes de hemorragia mucocutánea menor en otras localizaciones, como hemorragia gingival y hemorragia vaginal.

Hipertensión:

En los ensayos clínicos, con la excepción del estudio JO25567, la incidencia global de hipertensión (de todos los grados) fue de hasta el 42,1 % en los grupos en los que se administró Avastin, en comparación con una incidencia de hasta el 14 % en los grupos de referencia. La incidencia global de hipertensión arterial de grado 3 y 4 según los NCI-CTC en pacientes tratados con Avastin fue del 0,4-17,9 %. La hipertensión de grado 4 (crisis hipertensiva) se registró en $\leq 1,0$ % de los pacientes



tratados con Avastin y en $\leq 0,2$ % de los pacientes que solamente recibieron la misma quimioterapia.

En el estudio JO25567, se observó hipertensión de todos los grados en el 77,3 % de los pacientes que recibieron bevacizumab en combinación con erlotinib como tratamiento de primera línea del CPNM no escamoso con mutaciones activadoras de EGFR, en comparación con el 14,3 % de los pacientes tratados con erlotinib solo. Se observó hipertensión de grado 3 en el 60,0 % de los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con erlotinib, en comparación con el 11,7 % de los pacientes tratados con erlotinib solo. No se registró ningún evento de hipertensión de grado 4 o 5.

En general, la hipertensión se controló adecuadamente con antihipertensivos orales como inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina, diuréticos e inhibidores de los canales del calcio. En raras ocasiones condujo a la suspensión del tratamiento con Avastin o la hospitalización. Se ha notificado en muy raras ocasiones encefalopatía hipertensiva, algunas de ellas letales. El riesgo de hipertensión asociada a Avastin no guardaba relación con las características basales del paciente, enfermedades subyacentes o tratamientos concomitantes.

Síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR):

Se han notificado 2 casos (0,8 %) confirmados de síndrome de encefalopatía posterior reversible en un estudio clínico. Los síntomas generalmente se resolvieron o mejoraron en unos cuantos días, aunque algunos pacientes sufrieron secuelas neurológicas.

Tromboembolia:

Tromboembolia arterial:

Entre los pacientes tratados Avastin de todas las indicaciones se observó un incremento de la incidencia de episodios tromboembólicos arteriales, como accidentes cerebrovasculares, infarto agudo de miocardio, accidentes isquémicos transitorios y otros eventos tromboembólicos arteriales.

En los ensayos clínicos, la incidencia global osciló entre $\leq 5,9\%$ en los grupos que recibieron Avastin y 1,7% en los grupos de referencia tratados con quimioterapia. Se notificaron desenlaces mortales en el 0,8% de los pacientes que recibieron Avastin en combinación con quimioterapia y en el 0,5% de los pacientes que recibieron solamente quimioterapia. Se notificaron accidentes cerebrovasculares (incluidos los accidentes isquémicos transitorios) en $\leq 2,7\%$ de los pacientes tratados con Avastin y en el 0,5% de los pacientes del grupo de referencia: el infarto de miocardio se registró en el 1,4% de los pacientes tratados con Avastin y en el 0,7% de los pacientes del grupo de referencia.

En el ensayo clínico AVF2192g se incluyó a pacientes con cáncer colorrectal metastásico en los que no estaba indicado el tratamiento con irinotecán. En este ensayo, se observaron eventos tromboembólicos arteriales en el 11% (11/100) de los pacientes tratados con Avastin y en el 5,8% (6/104) de los pacientes del grupo de referencia que recibieron quimioterapia. En el estudio AVF3708g, un ensayo clínico no comparativo en pacientes con glioblastoma recidivante, se registraron eventos tromboembólicos arteriales en $\leq 6,3$ % (5/79) de los pacientes que recibieron Avastin en combinación con irinotecán y en $\leq 4,8$ % (4/84) de los pacientes tratados solamente con Avastin.

Tromboembolia venosa:

En ensayos clínicos en todas las indicaciones, la incidencia global de eventos tromboembólicos venosos fue del 2,8-17,3 % en los grupos que incluían Avastin, en



comparación con el 3,2-15,6 % en los grupos de referencia que recibieron quimioterapia.

Entre los episodios de tromboembolia venosa se encontraban la trombosis venosa profunda y la embolia pulmonar. Se han notificado eventos tromboembólicos venosos de grado 3-5 en $\leq 7,8$ % de los pacientes tratados con quimioterapia más bevacizumab, en comparación con $\leq 4,9$ % en los pacientes que recibieron solamente quimioterapia. Los pacientes que han sufrido un evento de tromboembolia venosa pueden tener un riesgo elevado de recidiva si reciben Avastin en combinación con quimioterapia, en comparación con los que reciben solamente quimioterapia.

En un ensayo clínico en pacientes con cáncer cervicouterino persistente, recidivante o metastásico (estudio GOG-0240), grado 3-5 se han notificado eventos tromboembólicos en $\leq 10,6\%$ de los pacientes tratados con quimioterapia y bevacizumab, en comparación con $\leq 5,4\%$ en los pacientes que recibieron solamente quimioterapia.

Insuficiencia cardíaca congestiva:

En los ensayos clínicos con Avastin se ha observado insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) en todas las indicaciones oncológicas estudiadas hasta la fecha, pero predominantemente en las pacientes con carcinoma de mama metastásico. En cinco estudios de fase III (AVF2119g, E2100, BO17708 y AVF3694g) en pacientes con carcinoma de mama metastásico se describió ICC de grado 3 o superior en hasta el 3,5% de las pacientes tratadas con Avastin en combinación con quimioterapia frente a hasta un 0,9% en los grupos de control. En las pacientes del estudio AVF3694g tratadas con antraciclinas concomitantemente con bevacizumab se registraron incidencias de ICC de grado 3 o superior en los grupos de bevacizumab y de control similares a las observadas en otros estudios del carcinoma de mama metastásico: 2,9% en el grupo de antraciclina más bevacizumab y 0% en el grupo de antraciclina y placebo. Además, las incidencias de ICC de todos los grados en el estudio AVF3694g fueron similares en los grupos de antraciclina más Avastin (6,2%) y de antraciclina más placebo (6,0%).

En la mayoría de las pacientes que presentaron una ICC durante los estudios de cáncer de mama metastásico se observó una mejoría de los síntomas y/o de la función ventricular izquierda tras el tratamiento médico correspondiente.

En la mayoría de los estudios clínicos con Avastin se excluyó a los pacientes con ICC preexistente de clase II-IV de la NYHA, por lo que no hay información disponible sobre el riesgo de ICC en esta población.

La exposición anterior a antraciclinas o una radioterapia anterior de la pared torácica pueden constituir factores de riesgo posibles de ICC.

Se ha observado una incidencia elevada de ICC en un ensayo clínico de pacientes con linfoma de linfocitos B grandes difuso cuando recibieron bevacizumab con una dosis acumulada de doxorubicina >300 mg/m². En este ensayo clínico de fase III se comparó el tratamiento con rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona (R-CHOP) más bevacizumab con el tratamiento con R-CHOP sin bevacizumab. Aunque la incidencia de ICC fue, en ambos grupos, superior a la observada previamente con el tratamiento con doxorubicina, la tasa fue mayor en el grupo de R-CHOP más bevacizumab.

Cicatrización de heridas:

Avastin puede afectar adversamente a la cicatrización de heridas, por lo que se excluyó de los ensayos de fase III a los pacientes que se habían sometido a una



intervención de cirugía mayor en los 28 días anteriores al inicio del tratamiento con Avastin.

En los ensayos clínicos en el cáncer colorrectal metastásico, no se observó un riesgo elevado de hemorragia postoperatoria o de complicaciones de la cicatrización de heridas en los pacientes que se habían sometido a una intervención de cirugía mayor 28-60 días antes de iniciar el tratamiento con Avastin. Se encontró una incidencia elevada de hemorragia postoperatoria o de complicaciones de la cicatrización de heridas en los 60 días siguientes a una intervención de cirugía mayor si el paciente estaba recibiendo Avastin en el momento de la cirugía. La incidencia osciló entre el 10% (4/40) y el 20% (3/15).

Durante el uso de Avastin se han notificado casos de complicaciones graves de la cicatrización de heridas, algunas de ellas con desenlace mortal.

En los ensayos en el cáncer de mama localmente recidivante y metastásico, se observaron complicaciones de la cicatrización de las heridas de grado 3-5 en $\leq 1,1\%$ de los pacientes que recibieron Avastin y en el 0,9% de los pacientes de los grupos de referencia.

En un estudio de pacientes con glioblastoma recidivante (estudio AVF3708g), la incidencia de complicaciones postoperatorias de la cicatrización de heridas (incluida la dehiscencia de la herida quirúrgica y la fuga de líquido cefalorraquídeo en caso de craneotomía) fue del 3,6% en los pacientes tratados con Avastin en monoterapia y del 1,3% en los que recibieron Avastin más irinotecán.

Proteinuria:

En los ensayos clínicos se han registrado casos de proteinuria en el 0,7-54,7 % de los pacientes que recibieron Avastin. La intensidad de la proteinuria osciló entre una oligoproteinuria asintomática y transitoria y el síndrome nefrótico. Se registraron casos de proteinuria de grado 3 en $\leq 8,1\%$ de los pacientes tratados, y casos de proteinuria de grado 4 (síndrome nefrótico) en $\leq 1,4\%$ de los pacientes tratados.

Los pacientes con antecedentes de hipertensión arterial pueden tener un riesgo elevado de presentar proteinuria cuando son tratados con Avastin. Existen indicios de que la proteinuria de grado 1 puede estar relacionada con la dosis de Avastin. Se recomienda realizar pruebas para detectar una posible proteinuria antes de iniciar el tratamiento con Avastin. En la mayoría de los estudios clínicos, las concentraciones de proteínas en la orina ≥ 2 g/24 h implicaron la suspensión de la administración de Avastin hasta recuperar un valor < 2 g/24 h.

Hipersensibilidad, reacciones a la infusión:

En algunos estudios clínicos, las reacciones anafilácticas y anafilactoides se notificaron con mayor frecuencia en los pacientes tratados con Avastin en combinación con quimioterapia que en los que recibieron quimioterapia sola. La incidencia de estas reacciones fue frecuente en algunos estudios clínicos con Avastin (hasta un 5% en los pacientes tratados con bevacizumab).

Insuficiencia ovárica / Fecundidad:

Se ha evaluado la incidencia de nuevos casos de insuficiencia ovárica, definida como amenorrea durante 3 o más meses, concentración de FSH ≥ 30 mUI/ml y test de embarazo con determinación de β -HCG en sangre negativo. Entre las pacientes tratadas con bevacizumab se han descrito con más frecuencia nuevos casos de insuficiencia ovárica. Tras retirar el tratamiento con bevacizumab, la función ovárica se recuperó en la mayoría de ellas. Se desconocen los efectos a largo plazo del tratamiento con bevacizumab en la fecundidad.



Pacientes Ancianos:

En ensayos clínicos aleatorizados, la edad superior a 65 años se asoció a un riesgo elevado de presentar eventos tromboembólicos arteriales, incluidos el accidente cerebrovascular, el accidente isquémico transitorio y el infarto de miocardio, en comparación con los pacientes ≤ 65 años, al administrar tratamiento con Avastin. Otras reacciones que se observaron con mayor frecuencia en los pacientes >65 años fueron la leucopenia y la trombocitopenia de grado 3-4, así como la neutropenia, la diarrea, las náuseas, las cefaleas y la fatiga de todos los grados.

En un ensayo clínico en pacientes con cáncer colorrectal metastásico (estudio AVF2107), no se observó un aumento de la incidencia de otras reacciones —como perforación gastrointestinal, complicaciones de la cicatrización de las heridas, insuficiencia cardíaca congestiva y hemorragia— en pacientes ancianos (>65 años) tratados con Avastin, en comparación con los pacientes ≤ 65 años tratados con Avastin.

Alteraciones analíticas:

El tratamiento con Avastin puede asociarse a una disminución de la cifra de neutrófilos, a un descenso del número de leucocitos y a la presencia de proteínas en la orina.

En los ensayos clínicos, se observaron las siguientes alteraciones analíticas de grado 3 y 4 con una incidencia elevada ($\geq 2\%$) en los pacientes tratados con Avastin en comparación con los pacientes de los grupos de referencia: hiperglucemia, concentración de hemoglobina reducida, hipopotasemia, hiponatremia, disminución de la cifra de leucocitos, aumento del tiempo de protrombina (TP) y del índice internacional normalizado (INR).

En ensayos clínicos se ha demostrado que el aumento pasajero de la creatinina sérica (1,5-1,9 veces por encima de la concentración inicial), tanto con proteinuria como sin ella, se asocia al uso de Avastin. El aumento observado de la creatinina sérica no se asoció a una mayor incidencia de manifestaciones clínicas de insuficiencia renal en los pacientes tratados con Avastin.

Experiencia poscomercialización:

Se han identificado las siguientes reacciones adversas en la experiencia poscomercialización con Avastin (tabla 2), basándose en notificaciones espontáneas de casos y en casos publicados. Las reacciones adversas se presentan conforme a la categoría del MedDRA de órganos, aparatos o sistemas afectados, y la estimación de la correspondiente categoría de frecuencia de cada reacción adversa se basa en la siguiente clasificación: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$), muy rara ($< 1/10\ 000$).

Tabla 2: Reacciones adversas registradas en la experiencia poscomercialización



| Reacciones adversas | Categoría de frecuencia | Referencia bibliográfica |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|--------------------------|
| Infecciones e infestaciones | | |
| Fascitis necrotizante ^{1,2} | Rara | 107 |
| Trastornos del sistema inmunitario | | |
| Hipersensibilidad ^{2,4} | Desconocida | 81 |
| Reacciones a la infusión ³ | Desconocida | 81 |
| Trastornos del sistema nervioso | | |
| Encefalopatía hipertensiva ^{3,4} | Muy rara | 35 |
| Síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR) ² | Rara | 36 |
| Trastornos vasculares | | |
| Microangiopatía trombótica renal, manifestada clínicamente como proteinuria ^{2,4} | Desconocida | 71, 72 |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | | |
| Perforación del tabique nasal | Desconocida | 49 |
| Hipertensión pulmonar | Desconocida | 55 |
| Disfonía | Frecuente | 66 |
| Trastornos gastrointestinales | | |
| Úlcera gastrointestinal | Desconocida | 82 |
| Trastornos hepatobiliares | | |
| Perforación de la vesícula biliar | Desconocida | 101 |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | | |
| Osteonecrosis de mandíbula ⁵ | Desconocida | 87 |
| Osteonecrosis en localizaciones aparte de la mandíbula ^{5,7} | Desconocida | 118 |
| Trastornos congénitos, familiares y genéticos | | |
| Anomalías fetales ⁸ | Desconocida | 115 |

¹ Generalmente secundaria a complicaciones de la cicatrización de las heridas, perforación gastrointestinal o formación de fístulas.

² V. 2.4.1 Advertencias y precauciones generales.

³ Las siguientes son posibles manifestaciones concomitantes: disnea o dificultad para respirar; rubefacción, enrojecimiento o erupción; hipotensión o hipertensión; desaturación de oxígeno; dolor torácico; escalofríos; y náuseas o vómitos.

⁴ V. 2.6.1 Reacciones adversas - Ensayos clínicos.

⁵ Se han observado casos de osteonecrosis de mandíbula en pacientes tratados con Avastin principalmente en asociación con el uso anterior o concomitante de bisfosfonatos.

⁶ Casos observados en pacientes pediátricos tratados con Avastin. V. 2.5.4 Uso en poblaciones especiales, Uso en pediatría.

⁷ La osteonecrosis observada en la población pediátrica en ensayos no realizados por la empresa se identificó mediante la farmacovigilancia y, por lo tanto, se ha añadido en el apartado de la experiencia poscomercialización, dado que en los datos publicados no había información sobre el grado según los CTC ni sobre la tasa de notificación.

⁸ Se han observado casos en mujeres tratadas con bevacizumab solo o en combinación con conocidos quimioterápicos embriotóxicos. V. 2.5.2 Uso en poblaciones especiales, Embarazo.

Descripción de determinadas reacciones adversas registradas en la experiencia poscomercialización:

Trastornos oculares (notificados en relación al uso intravítreo no aprobado):

Endoftalmitis infecciosa (frecuencia desconocida; algunos casos dieron lugar a una ceguera permanente; se ha descrito un caso de extensión extraocular de una infección que dio lugar a una meningoencefalitis; Inflamación intraocular (algunos casos dieron lugar a una ceguera permanente; incluido un conglomerado de casos de inflamación ocular grave que dio lugar a la ceguera tras la formulación de un quimioterápico anticanceroso para administración i.v.), como endoftalmitis estéril, uveítis y vitritis; Desprendimiento de retina (frecuencia desconocida); Desgarro del epitelio pigmentario de la retina (frecuencia desconocida); Aumento de la presión intraocular (frecuencia desconocida); Hemorragia intraocular, como hemorragia vítrea o hemorragia retiniana (frecuencia desconocida); Hemorragia conjuntival (frecuencia desconocida).

En un estudio observacional de bases de datos administrativas en el que se comparó el uso intravítreo no aprobado de Avastin con el tratamiento aprobado en pacientes tratados por degeneración macular senil exudativa («húmeda»), se encontró un aumento del riesgo de inflamación intraocular con Avastin (*Hazard ratio* [razón de riesgos instantáneos; HR] ajustada: 1,82; IC 99 %: 1,20-2,76) (incidencia: 0,46 eventos por 100 pacientes y año; grupo de comparación: 0,26 eventos por 100 pacientes y año), así como un aumento del riesgo de intervención de cataratas (HR ajustada: 1,11;

Acta No. 24 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



IC 99 %: 1,01-1,23) (incidencia: 6,33 eventos por 100 pacientes y año; grupo de comparación: 5,64 eventos por 100 pacientes y año).

Tras aplicar métodos variables y no validados de formulación, conservación y manipulación de Avastin, se han notificado eventos oculares adversos graves (como la endoftalmitis infecciosa y otras enfermedades inflamatorias oculares) que afectaron a múltiples pacientes.

Eventos sistémicos (notificados tras el uso intravítreo no aprobado):

En un estudio observacional de bases de datos administrativas en el que se comparó el uso intravítreo no aprobado de Avastin con el tratamiento aprobado en pacientes tratados por degeneración macular senil exudativa («húmeda»), se encontró un aumento del riesgo de accidente cerebrovascular hemorrágico con Avastin (HR ajustada: 1,57; IC 99 %: 1,04-2,37) (incidencia: 0,41 eventos por 100 pacientes y año; grupo de comparación: 0,26 eventos por 100 pacientes y año) así como un aumento del riesgo de mortalidad global (HR ajustada: 1,11; IC 99 %: 1,01-1,23) (incidencia: 6,03 eventos por 100 pacientes y año; grupo de comparación: 5,51 eventos por 100 pacientes y año).

En un segundo estudio de observación se obtuvieron resultados similares en cuanto a la mortalidad por todas las causas. En un ensayo clínico comparativo y aleatorizado en el que se comparó el uso de Avastin no autorizado con un tratamiento aprobado en pacientes con degeneración macular senil exudativa («húmeda») se notificó un riesgo elevado de eventos adversos sistémicos graves con Avastin, la mayoría de los cuales implicaron la hospitalización (índice de riesgo ajustado: 1,29; IC 95 %: 1,01-1,66)

3.5.5 AVAXIM® 80U PEDRIATICO

Expediente : 19939796
Radicado : 20201170756
Fecha : 22/09/2020
Interesado : Sanofi Pasteur S.A.

Composición:

Cada 0,5ml de suspensión contiene 80 AgU de Virus inactivado de la hepatitis A, cepa GMB cultivada en células diploides humanas MRC-5

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Indicada para la inmunización activa frente a la infección causada por el virus de la hepatitis A en niños de edades comprendidas entre los 12 meses y los 15 años incluso, que presentan un riesgo de contaminación o de transmisión de la infección o de la enfermedad potencialmente mortal si ya están infectados.

Contraindicaciones: (Del Registro)

No se recomienda inyectar la vacuna por vía intravascular ni por vía intradérmica. Una reacción de hipersensibilidad después de una inyección previa y la propia alergia a cualquier componente del producto son contraindicaciones de la vacuna. La inmunogenicidad de la vacuna podría verse disminuida por un tratamiento inmunosupresor o por un estado de inmunodeficiencia. Dado que esta vacuna está inactivada, los riesgos que puede correr el feto se consideran insignificantes. Sin embargo, la vacuna no está destinada a usarse en el embarazo, salvo que haya un riesgo confirmado de hepatitis A. Por lo tanto, esta vacuna no se recomienda durante el embarazo ni la lactancia.

Acta No. 24 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de precauciones y Advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto versión 11/2019 allegado mediante radicado No. 20201170756
- Información para prescribir versión RCP CIS: 63777215_Otes sortant 2018061200106 Format T10 – Q11ADOC034 V.05 Agosto/2020 allegado mediante radicado No. 20201170756

Nueva dosificación / grupo etario:

Posología

- Vacunación primaria (primera dosis):

La vacunación primaria queda garantizada por una dosis de vacuna de 0,5 ml.

- Refuerzo:

Después de la vacunación primaria, se recomienda un refuerzo de 0,5 ml para obtener una protección a largo plazo. Esta dosis de refuerzo deberá administrarse de preferencia de 6 a 36 meses después de la primera dosis pero podrá administrarse hasta 7 años después de esta primera dosis.

Forma de administración

AVAXIM 80 U PEDIÁTRICO se debe administrar en un músculo (con el fin de minimizar las reacciones locales), en la parte superior externa del brazo de su hijo.

Si su hijo padece hemofilia o si le aparecen moratones o tiene sangrados fácilmente, la vacuna se le podría administrar, en casos excepcionales, debajo de la piel.

Esta vacuna no se debe administrar nunca en un vaso sanguíneo.

Su médico o enfermera(o) no deben inyectar la vacuna en la piel.

La vacuna no se debe administrar en la nalga.

El médico o enfermera(o) agitará la jeringa inmediatamente antes de la inyección y se asegurará de que el líquido sea turbio y blanquecino y no contenga ninguna partícula extraña.

Si su hijo usó más AVAXIM 80 U PEDIÁTRICO suspensión inyectable en jeringa precargada del que debe
No procede.

Si su hijo olvida utilizar AVAXIM 80 U PEDIÁTRICO suspensión inyectable en jeringa precargada

Su médico decidirá cuándo administrar la dosis omitida.

Si su hijo interrumpe el tratamiento con AVAXIM 80 U PEDIÁTRICO suspensión inyectable en jeringa precargada

No procede.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



RCP/IPP

Posología y forma de administración

Posología

Población pediátrica

• Vacunación primaria:

La vacunación primaria queda garantizada por una dosis de vacuna de 0,5 ml.

Refuerzo:

Se recomienda una dosis de refuerzo de 0,5 ml para asegurar una protección a largo plazo. Esta dosis de refuerzo deberá administrarse de preferencia de 6 a 36 meses después de la dosis de vacunación primaria, pero podrá administrarse hasta 7 años después de esta vacunación primaria.

Datos disponibles relativos a la vacunación con AVAXIM 80 U PEDIATRICO muestran que después de las dos dosis del calendario inicial de vacunación, no es necesaria ninguna otra vacunación de refuerzo en individuos inmunocompetentes, lo cual concuerda con las recomendaciones oficiales.

Forma de administración

Esta vacuna se debe administrar por vía intramuscular.

El lugar de inyección recomendado es la región del deltoides.

Excepcionalmente, la vacuna puede administrarse por vía subcutánea en pacientes con trombocitopenia o pacientes con riesgo de hemorragia.

La vacuna no se debe administrar en el músculo glúteo debido a la cantidad variable de tejido graso de esta región, que podría provocar variabilidad en la eficacia de la vacuna.

No inyectar por vía intravascular: asegurarse de que la aguja no penetre en un vaso sanguíneo. No inyectar por vía intradérmica

Nuevas precauciones y advertencias:

Inserto

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de usar AVAXIM 80U PEDIATRICO.

Niños y adolescentes

• Si el sistema inmunitario de su hijo está debilitado debido a:
o corticoesteroides, medicamentos citotóxicos, radioterapia u otros tratamientos que puedan debilitar el sistema inmunitario. Su médico puede esperar hasta el final del tratamiento.

o una infección por VIH (virus de inmunodeficiencia humana) o cualquier otra enfermedad que debilite el sistema inmunitario. Se recomienda administrar la vacuna aunque podría no protegerlo como sucedería en una persona con un sistema inmunitario normal.

• Si su hijo tiene una enfermedad del hígado.

• Si su hijo sufre de hemofilia o si le aparecen moratones o tiene sangrados fácilmente.

Acta No. 24 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Pueden ocurrir desmayos (principalmente en adolescentes) después, o incluso antes, de cualquier inyección con aguja. Hable también con su médico o enfermera/o si su hijo se desmayó durante la aplicación de inyección anterior.

Esta vacuna no protegerá a su hijo contra otros virus que atacan el hígado (como los virus de la hepatitis B, de la hepatitis C o de la hepatitis E).

Si su hijo ya tiene el virus de la hepatitis A cuando se administre AVAXIM 80 U PEDIÁTRICO, la vacunación podría no funcionar correctamente.

La vacuna no puede causar las infecciones de las que protege.

Al igual que con todas las vacunas, no todas las personas que reciben AVAXIM 80 U PEDIÁTRICO estarán protegidas a ciencia cierta contra la hepatitis A.

Uso de AVAXIM 80 U PEDIÁTRICO suspensión inyectable en jeringa precargada con otros medicamentos

La respuesta inmunológica puede verse disminuida en caso de administración de un tratamiento inmunosupresor.

Esta vacuna puede administrarse al mismo tiempo que el refuerzo de las vacunas de rutina del niño durante su segundo año de vida, es decir las vacunas contra la difteria, el tétanos, la tos ferina, Haemophilus influenzae de tipo b y la poliomielitis.

Esta vacuna también se puede administrar al mismo tiempo que la vacuna contra el sarampión, la parotiditis y la rubéola.

Todas las inyecciones se deben aplicar en lugares de inyección diferentes; es decir, en otra parte del cuerpo, como otro brazo u otra pierna y las vacunas no se deben mezclar en la misma jeringa.

Esta vacuna se puede administrar al mismo tiempo que las inmunoglobulinas (anticuerpos obtenidos de sangre donada), pero en lugares de inyección diferentes.

AVAXIM 80 U PEDIÁTRICO podría no funcionar tan bien si se aplica al mismo tiempo que las inmunoglobulinas. Sin embargo, es probable que su hijo esté protegido aun así contra la infección por hepatitis A.

Esta vacuna se puede administrar como refuerzo en sujetos que hayan recibido una primera vacunación con otra vacuna inactivada contra la hepatitis A.

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

Uso de AVAXIM 80 U PEDIÁTRICO suspensión inyectable en jeringa precargada con alimentos y bebidas

No procede.

Embarazo y lactancia

Como medida de precaución, es preferible no usar esta vacuna durante el embarazo, excepto en caso de riesgo importante de contaminación.

Es posible utilizar la vacuna durante la lactancia. Si está embarazada o amamantando, si piensa que podría estar embarazada o planifica quedar embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de recibir esta vacuna.

Consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar un medicamento.

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Conducción y uso de máquinas

Es improbable que esta vacuna produzca un efecto sobre la capacidad para conducir vehículos o utilizar máquinas. Sin embargo, no se ha realizado ningún estudio sobre este tema. AVAXIM 80 U PEDIÁTRICO suspensión inyectable en jeringa precargada contiene etanol, fenilalanina, potasio y sodio

AVAXIM 80 U PEDIÁTRICO contiene bajas cantidades de etanol (alcohol), inferiores a 100 mg por dosis.

AVAXIM 80 U PEDIÁTRICO contiene 10 microgramos de fenilalanina por dosis de 0,5 ml equivalentes a 0,17 microgramos/kg en una persona de 60 kg. La fenilalanina puede ser peligrosa para las personas enfermas de fenilcetonuria (PCU), una enfermedad genética rara que se caracteriza por la acumulación de fenilalanina que no puede eliminarse correctamente. AVAXIM 80 U PEDIÁTRICO contiene menos de 1 mmol (39 mg) de potasio y menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por dosis, es decir que esencialmente “no contiene potasio ni sodio.

RCP/IPP

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Como en el caso de cualquier vacuna inyectable, se recomienda disponer de un tratamiento médico apropiado y de vigilar al sujeto en caso de una eventual reacción anafiláctica después de la administración de la vacuna.

Se puede presentar síncope (desmayo) después, o incluso antes, de cualquier vacunación como respuesta psicógena a la inyección con aguja, especialmente en adolescentes. Puede venir acompañada de varios signos neurológicos como problemas transitorios de la visión, parestias y movimientos tónico-clónicos de las extremidades durante la fase de recuperación. Es importante contar con medidas de prevención para evitar lesiones en caso de desmayo.

AVAXIM 80 U PEDIÁTRICO no se ha estudiado en pacientes que presentan una inmunidad disminuida. Un tratamiento inmunosupresor o un estado de inmunodeficiencia pueden inducir una disminución de la respuesta inmunitaria a la vacuna. Por lo tanto se recomienda esperar el fin del tratamiento para vacunar o verificar la adecuada protección del sujeto. Sin embargo, se recomienda la vacunación de sujetos que presentan inmunodepresión crónica, tal como una infección con VIH, a pesar de que la respuesta en anticuerpos podría ser limitada.

Dado el tiempo de incubación de la hepatitis A, la infección podría estar presente, aunque asintomática, en el momento de la vacunación.

El efecto de la administración de AVAXIM 80 U PEDIÁTRICO durante el período de incubación de la hepatitis A no se ha documentado.

En este caso, puede ocurrir que la vacunación no tenga efecto sobre el desarrollo de la hepatitis A. La utilización de esta vacuna en sujetos que tienen una afección hepática deberá ser considerada con atención, dado que no se ha efectuado hasta ahora ningún estudio en estos sujetos.

Como con todas las vacunas, la vacunación podría no generar una respuesta protectora en ciertas personas vacunadas.

La vacuna no protege contra la infección provocada por los virus de la hepatitis B, de la hepatitis C, de la hepatitis E o por otros agentes patógenos conocidos del hígado.

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



AVAXIM 80 U PEDIÁTRICO, suspensión inyectable en jeringa precargada contiene etanol, fenilalanina, potasio y sodio.

AVAXIM 80 U PEDIÁTRICO contiene bajas cantidades de etanol (alcohol), inferiores a 100 mg por dosis.

AVAXIM 80 U PEDIÁTRICO contiene 10 microgramos de fenilalanina por dosis de 0,5 ml equivalentes a 0,17 microgramos/kg en una persona de 60 kg. La fenilalanina puede ser peligrosa para las personas enfermas de fenilcetonuria (PCU), una enfermedad genética rara que se caracteriza por la acumulación de fenilalanina que no puede eliminarse correctamente.

AVAXIM 80 U PEDIÁTRICO contiene menos de 1 mmol (39 mg) de potasio y menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por dosis, es decir que esencialmente “no contiene potasio ni sodio”.

Nuevas reacciones adversas:

Inserto

Posibles efectos adversos

.

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Se han informado efectos adversos después de la primera dosis (vacunación primaria) y la segunda dosis (dosis de refuerzo) con las frecuencias siguientes:

Efectos adversos muy frecuentes (informados en más de 1 de cada 10 personas):

- dolor en el lugar de la inyección (1),
- llanto anormal (1).

Efectos adversos frecuentes (informados por menos de 1 de cada 10 personas, pero por más de 1 de cada 100 personas):

- disminución del apetito,
- irritabilidad, insomnio,
- dolores de cabeza,
- dolores de estómago, diarreas, náuseas, vómitos,
- dolores musculares y de las articulaciones(1),
- reacciones locales en el lugar de inyección, como dolor (2), enrojecimiento, hinchazón, induración, hematoma (1),
- malestar, fiebre, fatiga o somnolencia.

Efectos adversos poco frecuentes (informados en menos de 1 de cada 100 personas, pero por más de 1 de cada 1000 personas):

- llanto anormal (2),
- erupciones cutáneas (2), picores (urticaria) (1),
- dolores en las articulaciones (2),
- hematoma en el lugar de la inyección (2).

Efectos adversos de frecuencia indeterminada (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

- desmayo en respuesta a la inyección.

(1) Frecuencia después de la primera dosis

(2) Frecuencia después de la segunda dosis

En general, los efectos adversos se informaron con menor frecuencia después de la segunda dosis que después de la primera.

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Todos los efectos adversos resultaron moderados y limitados a los primeros días después de la vacunación, y se resolvieron espontáneamente.

Comunicación de efectos adversos

Si su hijo experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación.

Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

RCP/IPP

Reacciones adversas

a. Resumen del perfil de tolerancia

Durante los estudios clínicos, más de 6200 niños de 12 meses a 15 años de edad fueron vacunados con AVAXIM 80 U PEDIÁTRICO.

La mayoría de los efectos adversos resultaron moderados y limitados a los primeros días después de la vacunación, y se resolvieron espontáneamente. Se han informado reacciones más raramente después de la administración de la dosis de refuerzo que después de la primera dosis.

Sin embargo, como para toda especialidad farmacéutica, es posible que se informen reacciones adversas más raras durante una utilización más amplia de la vacuna.

b. Lista tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas se derivan de estudios clínicos y de la experiencia posterior a la comercialización en el mundo.

En cada clase de sistemas de órganos, las reacciones adversas se clasifican por frecuencia, con las reacciones más frecuentes en primer lugar, según la siguiente convención:

Muy frecuente ($\geq 1/10$)

Frecuente ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Poco frecuente ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)

Rara ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$)

Muy rara ($< 1/10\ 000$)

Frecuencia no determinada: no puede estimarse según la base de datos disponibles.

El cuadro a continuación resume la frecuencia de las reacciones adversas registradas después de la primera dosis, después de la dosis de refuerzo y después de cualquier dosis de AVAXIM 80 U PEDIÁTRICO.



| Reacciones adversas | Frecuencia después de la dosis primaria | Frecuencia después de la dosis de refuerzo | Frecuencia después de cualquier dosis |
|---------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|--------------------------------------------|---------------------------------------|
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | | | |
| Disminución del apetito, | Frecuente | Frecuente | Frecuente |
| Trastornos psiquiátricos | | | |
| Llanto anormal | Muy frecuente | Poco frecuente | Muy frecuente |
| Irritabilidad | Frecuente | Frecuente | Frecuente |
| Insomnio | Frecuente | Frecuente | Frecuente |
| Trastornos del sistema nervioso | | | |
| Cefáleas | Frecuente | Frecuente | Muy frecuente |
| Síncope vasovagal en respuesta a la inyección | No determinada | No determinada | No determinada |
| Trastornos gastrointestinales | | | |
| Dolores abdominales | Frecuente | Frecuente | Frecuente |
| Diarreas | Frecuente | Frecuente | Frecuente |
| Náusea | Frecuente | Frecuente | Frecuente |
| Vómitos | Frecuente | Frecuente | Frecuente |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | | | |
| Erupción cutánea | NR* | Poco frecuente | Poco frecuente |
| Urticaria | Poco frecuente | NR* | Poco frecuente |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | | | |
| Artralgia | Frecuente | Poco frecuente | Frecuente |
| Mialgia | Frecuente | Frecuente | Frecuente |
| Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración | | | |
| <i>Reacciones locales</i> | | | |
| Dolor en el lugar de la inyección | Muy frecuente | Frecuente | Muy frecuente |
| Enrojecimiento en el lugar de la inyección | Frecuente | Frecuente | Frecuente |
| Induración o edema en el lugar de la inyección | Frecuente | Frecuente | Frecuente |
| Hematoma en el lugar de la inyección | Frecuente | Poco frecuente | Frecuente |
| <i>Reacciones sistémicas</i> | | | |
| Malestar | Frecuente | Frecuente | Muy frecuente |
| Fiebre | Frecuente | Frecuente | Frecuente |
| Astenia o somnolencia | | | |

* No informado durante los estudios clínicos

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación: "Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance – Site internet: www.signalement.sante.gouv.fr.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, únicamente así:

- **Modificación de dosificación / grupo etario**
- **Modificación de precauciones y Advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**

Nueva dosificación / grupo etario:

Posología

• Vacunación primaria (primera dosis):

La vacunación primaria queda garantizada por una dosis de vacuna de 0,5 ml.

Acta No. 24 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



• **Refuerzo:**

Después de la vacunación primaria, se recomienda un refuerzo de 0,5 ml para obtener una protección a largo plazo. Esta dosis de refuerzo deberá administrarse de preferencia de 6 a 36 meses después de la primera dosis, pero podrá administrarse hasta 7 años después de esta primera dosis.

Forma de administración

AVAXIM 80 U PEDIÁTRICO se debe administrar en un músculo (con el fin de minimizar las reacciones locales), en la parte superior externa del brazo de su hijo.

Si su hijo padece hemofilia o si le aparecen moratones o tiene sangrados fácilmente, la vacuna se le podría administrar, en casos excepcionales, debajo de la piel.

Esta vacuna no se debe administrar nunca en un vaso sanguíneo.

Su médico o enfermera(o) no deben inyectar la vacuna en la piel.

La vacuna no se debe administrar en la nalga.

El médico o enfermera(o) agitará la jeringa inmediatamente antes de la inyección y se asegurará de que el líquido sea turbio y blanquecino y no contenga ninguna partícula extraña.

Si su hijo usó más **AVAXIM 80 U PEDIÁTRICO** suspensión inyectable en jeringa precargada del que debe
No procede.

Si su hijo olvida utilizar **AVAXIM 80 U PEDIÁTRICO** suspensión inyectable en jeringa precargada

Su médico decidirá cuándo administrar la dosis omitida.

Si su hijo interrumpe el tratamiento con **AVAXIM 80 U PEDIÁTRICO** suspensión inyectable en jeringa precargada

No procede.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

RCP/IPP

Posología y forma de administración

Posología

Población pediátrica

• **Vacunación primaria:**

La vacunación primaria queda garantizada por una dosis de vacuna de 0,5 ml.

Refuerzo:

Se recomienda una dosis de refuerzo de 0,5 ml para asegurar una protección a largo plazo. Esta dosis de refuerzo deberá administrarse de preferencia de 6 a 36 meses después de la dosis de vacunación primaria, pero podrá administrarse hasta 7 años después de esta vacunación primaria.



Datos disponibles relativos a la vacunación con AVAXIM 80 U PEDIATRICO muestran que después de las dos dosis del calendario inicial de vacunación, no es necesaria ninguna otra vacunación de refuerzo en individuos inmunocompetentes, lo cual concuerda con las recomendaciones oficiales.

Forma de administración

Esta vacuna se debe administrar por vía intramuscular.

El lugar de inyección recomendado es la región del deltoides.

Excepcionalmente, la vacuna puede administrarse por vía subcutánea en pacientes con trombocitopenia o pacientes con riesgo de hemorragia.

La vacuna no se debe administrar en el músculo glúteo debido a la cantidad variable de tejido graso de esta región, que podría provocar variabilidad en la eficacia de la vacuna.

No inyectar por vía intravascular: asegurarse de que la aguja no penetre en un vaso sanguíneo. No inyectar por vía intradérmica

Nuevas precauciones y advertencias:

Inserto

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de usar AVAXIM 80U PEDIATRICO.

Niños y adolescentes

- Si el sistema inmunitario de su hijo está debilitado debido a:
o corticoesteroides, medicamentos citotóxicos, radioterapia u otros tratamientos que puedan debilitar el sistema inmunitario. Su médico puede esperar hasta el final del tratamiento.
o una infección por VIH (virus de inmunodeficiencia humana) o cualquier otra enfermedad que debilite el sistema inmunitario. Se recomienda administrar la vacuna aunque podría no protegerlo como sucedería en una persona con un sistema inmunitario normal.
- Si su hijo tiene una enfermedad del hígado.
- Si su hijo sufre de hemofilia o si le aparecen moratones o tiene sangrados fácilmente.
- Pueden ocurrir desmayos (principalmente en adolescentes) después, o incluso antes, de cualquier inyección con aguja. Hable también con su médico o enfermera/o si su hijo se desmayó durante la aplicación de inyección anterior.

Esta vacuna no protegerá a su hijo contra otros virus que atacan el hígado (como los virus de la hepatitis B, de la hepatitis C o de la hepatitis E).

Si su hijo ya tiene el virus de la hepatitis A cuando se administre AVAXIM 80 U PEDIÁTRICO, la vacunación podría no funcionar correctamente.

La vacuna no puede causar las infecciones de las que protege.

Al igual que con todas las vacunas, no todas las personas que reciben AVAXIM 80 U PEDIÁTRICO estarán protegidas a ciencia cierta contra la hepatitis A.



Uso de AVAXIM 80 U PEDIÁTRICO suspensión inyectable en jeringa precargada con otros medicamentos

La respuesta inmunológica puede verse disminuida en caso de administración de un tratamiento inmunosupresor.

Esta vacuna puede administrarse al mismo tiempo que el refuerzo de las vacunas de rutina del niño durante su segundo año de vida, es decir las vacunas contra la difteria, el tétanos, la tos ferina, Haemophilus influenzae de tipo b y la poliomielitis.

Esta vacuna también se puede administrar al mismo tiempo que la vacuna contra el sarampión, la parotiditis y la rubéola.

Todas las inyecciones se deben aplicar en lugares de inyección diferentes; es decir, en otra parte del cuerpo, como otro brazo u otra pierna y las vacunas no se deben mezclar en la misma jeringa.

Esta vacuna se puede administrar al mismo tiempo que las inmunoglobulinas (anticuerpos obtenidos de sangre donada), pero en lugares de inyección diferentes.

AVAXIM 80 U PEDIÁTRICO podría no funcionar tan bien si se aplica al mismo tiempo que las inmunoglobulinas. Sin embargo, es probable que su hijo esté protegido aun así contra la infección por hepatitis A.

Esta vacuna se puede administrar como refuerzo en sujetos que hayan recibido una primera vacunación con otra vacuna inactivada contra la hepatitis A.

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

Uso de AVAXIM 80 U PEDIÁTRICO suspensión inyectable en jeringa precargada con alimentos y bebidas

No procede.

Embarazo y lactancia

Como medida de precaución, es preferible no usar esta vacuna durante el embarazo, excepto en caso de riesgo importante de contaminación.

Es posible utilizar la vacuna durante la lactancia. Si está embarazada o amamantando, si piensa que podría estar embarazada o planifica quedar embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de recibir esta vacuna.

Consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar un medicamento.

Conducción y uso de máquinas

Es improbable que esta vacuna produzca un efecto sobre la capacidad para conducir vehículos o utilizar máquinas. Sin embargo, no se ha realizado ningún estudio sobre este tema. AVAXIM 80 U PEDIÁTRICO suspensión inyectable en jeringa precargada contiene etanol, fenilalanina, potasio y sodio

AVAXIM 80 U PEDIÁTRICO contiene bajas cantidades de etanol (alcohol), inferiores a 100 mg por dosis.

AVAXIM 80 U PEDIÁTRICO contiene 10 microgramos de fenilalanina por dosis de 0,5 ml equivalentes a 0,17 microgramos/kg en una persona de 60 kg. La fenilalanina puede ser peligrosa para las personas enfermas de fenilcetonuria (PCU), una enfermedad genética rara que se caracteriza por la acumulación de fenilalanina que

Acta No. 24 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



no puede eliminarse correctamente. AVAXIM 80 U PEDIÁTRICO contiene menos de 1 mmol (39 mg) de potasio y menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por dosis, es decir que esencialmente “no contiene potasio ni sodio.

RCP/IPP

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Como en el caso de cualquier vacuna inyectable, se recomienda disponer de un tratamiento médico apropiado y de vigilar al sujeto en caso de una eventual reacción anafiláctica después de la administración de la vacuna.

Se puede presentar síncope (desmayo) después, o incluso antes, de cualquier vacunación como respuesta psicógena a la inyección con aguja, especialmente en adolescentes. Puede venir acompañada de varios signos neurológicos como problemas transitorios de la visión, parestesias y movimientos tónico-clónicos de las extremidades durante la fase de recuperación. Es importante contar con medidas de prevención para evitar lesiones en caso de desmayo.

AVAXIM 80 U PEDIÁTRICO no se ha estudiado en pacientes que presentan una inmunidad disminuida. Un tratamiento inmunosupresor o un estado de inmunodeficiencia pueden inducir una disminución de la respuesta inmunitaria a la vacuna. Por lo tanto se recomienda esperar el fin del tratamiento para vacunar o verificar la adecuada protección del sujeto. Sin embargo, se recomienda la vacunación de sujetos que presentan inmunodepresión crónica, tal como una infección con VIH, a pesar de que la respuesta en anticuerpos podría ser limitada.

Dado el tiempo de incubación de la hepatitis A, la infección podría estar presente, aunque asintomática, en el momento de la vacunación.

El efecto de la administración de AVAXIM 80 U PEDIÁTRICO durante el período de incubación de la hepatitis A no se ha documentado.

En este caso, puede ocurrir que la vacunación no tenga efecto sobre el desarrollo de la hepatitis A. La utilización de esta vacuna en sujetos que tienen una afección hepática deberá ser considerada con atención, dado que no se ha efectuado hasta ahora ningún estudio en estos sujetos.

Como con todas las vacunas, la vacunación podría no generar una respuesta protectora en ciertas personas vacunadas.

La vacuna no protege contra la infección provocada por los virus de la hepatitis B, de la hepatitis C, de la hepatitis E o por otros agentes patógenos conocidos del hígado.

AVAXIM 80 U PEDIÁTRICO, suspensión inyectable en jeringa precargada contiene etanol, fenilalanina, potasio y sodio.

AVAXIM 80 U PEDIÁTRICO contiene bajas cantidades de etanol (alcohol), inferiores a 100 mg por dosis.

AVAXIM 80 U PEDIÁTRICO contiene 10 microgramos de fenilalanina por dosis de 0,5 ml equivalentes a 0,17 microgramos/kg en una persona de 60 kg. La fenilalanina puede ser peligrosa para las personas enfermas de fenilcetonuria (PCU), una enfermedad genética rara que se caracteriza por la acumulación de fenilalanina que no puede eliminarse correctamente.



AVAXIM 80 U PEDIÁTRICO contiene menos de 1 mmol (39 mg) de potasio y menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por dosis, es decir que esencialmente “no contiene potasio ni sodio”.

Nuevas reacciones adversas:

Inserto

Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Se han informado efectos adversos después de la primera dosis (vacunación primaria) y la segunda dosis (dosis de refuerzo) con las frecuencias siguientes:

Efectos adversos muy frecuentes (informados en más de 1 de cada 10 personas):

- dolor en el lugar de la inyección (1),
- llanto anormal (1).

Efectos adversos frecuentes (informados por menos de 1 de cada 10 personas, pero por más de 1 de cada 100 personas):

- disminución del apetito,
- irritabilidad, insomnio,
- dolores de cabeza,
- dolores de estómago, diarreas, náuseas, vómitos,
- dolores musculares y de las articulaciones(1),
- reacciones locales en el lugar de inyección, como dolor (2), enrojecimiento, hinchazón, induración, hematoma (1),
- malestar, fiebre, fatiga o somnolencia.

Efectos adversos poco frecuentes (informados en menos de 1 de cada 100 personas, pero por más de 1 de cada 1000 personas):

- llanto anormal (2),
- erupciones cutáneas (2), picores (urticaria) (1),
- dolores en las articulaciones (2),
- hematoma en el lugar de la inyección (2).

Efectos adversos de frecuencia indeterminada (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

- desmayo en respuesta a la inyección.

(1) Frecuencia después de la primera dosis

(2) Frecuencia después de la segunda dosis

En general, los efectos adversos se informaron con menor frecuencia después de la segunda dosis que después de la primera.

Todos los efectos adversos resultaron moderados y limitados a los primeros días después de la vacunación, y se resolvieron espontáneamente.

Comunicación de efectos adversos

Si su hijo experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. **También puede comunicarlos directamente al Programa de Farmacovigilancia de Sanofi Pasteur S.A. en Colombia.**



Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

RCP/IPP

Reacciones adversas

a. Resumen del perfil de tolerancia

Durante los estudios clínicos, más de 6200 niños de 12 meses a 15 años de edad fueron vacunados con AVAXIM 80 U PEDIÁTRICO.

La mayoría de los efectos adversos resultaron moderados y limitados a los primeros días después de la vacunación, y se resolvieron espontáneamente. Se han informado reacciones más raramente después de la administración de la dosis de refuerzo que después de la primera dosis.

Sin embargo, como para toda especialidad farmacéutica, es posible que se informen reacciones adversas más raras durante una utilización más amplia de la vacuna.

b. Lista tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas se derivan de estudios clínicos y de la experiencia posterior a la comercialización en el mundo.

En cada clase de sistemas de órganos, las reacciones adversas se clasifican por frecuencia, con las reacciones más frecuentes en primer lugar, según la siguiente convención:

Muy frecuente ($\geq 1/10$)

Frecuente ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Poco frecuente ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)

Rara ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$)

Muy rara ($< 1/10\ 000$)

Frecuencia no determinada: no puede estimarse según la base de datos disponibles.

El cuadro a continuación resume la frecuencia de las reacciones adversas registradas después de la primera dosis, después de la dosis de refuerzo y después de cualquier dosis de AVAXIM 80 U PEDIÁTRICO.



| Reacciones adversas | Frecuencia después de la dosis primaria | Frecuencia después de la dosis de refuerzo | Frecuencia después de cualquier dosis |
|---------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|--------------------------------------------|---------------------------------------|
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | | | |
| Disminución del apetito, | Frecuente | Frecuente | Frecuente |
| Trastornos psiquiátricos | | | |
| Llanto anormal | Muy frecuente | Poco frecuente | Muy frecuente |
| Irritabilidad | Frecuente | Frecuente | Frecuente |
| Insomnio | Frecuente | Frecuente | Frecuente |
| Trastornos del sistema nervioso | | | |
| Cefáleas | Frecuente | Frecuente | Muy frecuente |
| Síncope vasovagal en respuesta a la inyección | No determinada | No determinada | No determinada |
| Trastornos gastrointestinales | | | |
| Dolores abdominales | Frecuente | Frecuente | Frecuente |
| Diarreas | Frecuente | Frecuente | Frecuente |
| Náusea | Frecuente | Frecuente | Frecuente |
| Vómitos | Frecuente | Frecuente | Frecuente |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | | | |
| Erupción cutánea | NR* | Poco frecuente | Poco frecuente |
| Urticaria | Poco frecuente | NR* | Poco frecuente |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | | | |
| Artralgia | Frecuente | Poco frecuente | Frecuente |
| Mialgia | Frecuente | Frecuente | Frecuente |
| Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración | | | |
| <i>Reacciones locales</i> | | | |
| Dolor en el lugar de la inyección | Muy frecuente | Frecuente | Muy frecuente |
| Enrojecimiento en el lugar de la inyección | Frecuente | Frecuente | Frecuente |
| Induración o edema en el lugar de la inyección | Frecuente | Frecuente | Frecuente |
| Hematoma en el lugar de la inyección | Frecuente | Poco frecuente | Frecuente |
| <i>Reacciones sistémicas</i> | | | |
| Malestar | Frecuente | Frecuente | Muy frecuente |
| Fiebre | Frecuente | Frecuente | Frecuente |
| Astenia o somnolencia | | | |

* No informado durante los estudios clínicos

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del programa de vigilancia de ESAVI de su institución, o también puede comunicarlos directamente al Programa de Farmacovigilancia de Sanofi Pasteur S.A. en Colombia.

Debe allegar inserto e información para prescribir ajustados al presente concepto e incluir la información de contacto con el programa de farmacovigilancia de Sanofi Pasteur S.A. (correo electrónico, teléfono, página web).

3.5.6 KADCYLA® POLVO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA INFUSION 100mg/VIAL

Expediente : 20058197
 Radicado : 20201171068 / 20201188440
 Fecha : 14/10/2020
 Interesado : Productos Roche S.A

Composición:
 Cada vial contiene 100mg de Trastuzumab Emtansina

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Acta No. 24 de 2020 SEMNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Indicaciones: (Del Registro)

Cáncer de seno metastásico (MBC)- kadcyla (trastuzumab emtansina / T-DM1), en monoterapia, está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama HER2-positivo metastásico o localmente avanzado, que hayan recibido tratamiento previo con trastuzumab y un taxano.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Nuevas advertencias y precauciones:

Los pacientes tratados con Kadcyla han de presentar un estado tumoral HER2-positivo confirmado mediante una prueba de sobreexpresión de HER2 o amplificación génica.

Toxicidad pulmonar

En estudios clínicos con Kadcyla se han descrito casos de enfermedad pulmonar intersticial (EPI), neumonitis inclusive, que en algunos casos dieron lugar a un síndrome de dificultad respiratoria aguda o tuvieron un desenlace mortal (v. 2.6 reacciones adversas). Entre los signos y síntomas se hallan disnea, tos, fatiga e infiltrado pulmonar. Se recomienda suspender definitivamente el tratamiento con kadcyla en los pacientes diagnosticados de epi o neumonitis.

Los pacientes con disnea en reposo a causa de complicaciones neoplásicas o de comorbilidad pueden correr un mayor riesgo de sufrir un episodio pulmonar.

Hepatotoxicidad

Durante el tratamiento con kadcyla en estudios clínicos se ha descrito hepatotoxicidad, sobre todo en la forma de elevación de las transaminasas séricas (grado 1-4) (v. 2.6 reacciones adversas). Las elevaciones de las transaminasas fueron transitorias por lo general con elevación máxima en el día 8 después de terapia y recuperación posterior al grado 1 o menos antes del próximo ciclo. También se ha observado un efecto acumulativo de kadcyla sobre las transaminasas. Los pacientes con transaminasas elevadas mejoraron a 1 grado o normal dentro de 30 días de la última dosis de kadcyla en la mayoría de los casos. Se han notificado graves trastornos hepatobiliares, incluyendo hiperplasia nodular regenerativa (HNR) del hígado y algunas de ellas con un resultado fatal debido a la lesión hepática inducida por fármacos en pacientes tratados con kadcyla en los estudios clínicos. Los casos observados pueden haber sido confundidos por comorbilidades y/o medicaciones concomitantes con potencial hepatotóxico conocido.

La función hepática debe controlarse antes del inicio del tratamiento y cada dosis de kadcyla. Las reducciones de dosis o discontinuación por incremento de las transaminasas séricas y bilirrubina total se especifican en la sección 2.2 posología y forma de administración.

No se ha estudiado kadcyla en pacientes con transaminasas séricas >2.5 veces el LSN o de bilirrubina total >1.5 veces el LSN antes de comenzar el tratamiento. Se suspenderá definitivamente el tratamiento con kadcyla en los pacientes con las transaminasas séricas >3 veces el Lsn y bilirrubina total concomitante >2 veces el LSN.

En muestras de biopsias hepáticas se han identificado algunos casos de hiperplasia nodular regenerativa (HNR) en pacientes tratados con kadcyla. La HNR es una enfermedad hepática muy infrecuente, caracterizada por una transformación benigna generalizada del parénquima hepático en pequeños nódulos regenerativos. La HNR puede causar hipertensión portal no cirrótica. El diagnóstico de HNR solamente puede confirmarse mediante un análisis histopatológico. La posibilidad de NHR debe considerarse en todos los pacientes con síntomas clínicos de hipertensión portal y/o cirrosis-como el patrón visto en la exploración de la tomografía computada (CT) del hígado pero con cifras normales de



transaminasas y no otras manifestaciones de cirrosis. Ante un diagnóstico de NHR, el tratamiento con kadcylyl ha de suspenderse definitivamente.

Kadcylyl no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave. El tratamiento de pacientes con insuficiencia hepática debe instaurarse con precaución, debido a la conocida hepatotoxicidad observada con kadcylyl.

Disfunción ventricular izquierda

Los pacientes tratados con kadcylyl corren un riesgo mayor de sufrir una disfunción ventricular izquierda. Se ha observado una fracción de eyección ventricular izquierda <40% en pacientes tratados con kadcylyl; por lo tanto, la insuficiencia cardíaca congestiva sintomática es un riesgo potencial. Se deben realizar pruebas estándar de la función cardíaca (ecocardiografía o ventriculografía isotópica [MUGA]) antes de iniciar el tratamiento con kadcylyl y periódicamente después (por ejemplo: cada tres meses). No se ha estudiado el tratamiento con kadcylyl en pacientes con una fevi <50%, previo a la iniciación del tratamiento. Directrices específicas sobre modificaciones de la dosis y retirada del tratamiento se hallan en 2.2 posología y forma de administración: modificación de la dosis.

Reacciones relacionadas con la infusión

No se ha estudiado el tratamiento con kadcylyl en pacientes en los que se había suspendido definitivamente la administración de trastuzumab a causa de reacciones relacionadas con la infusión (RRI). No se recomienda el tratamiento con kadcylyl en tales pacientes.

En los estudios clínicos con kadcylyl se han descrito RRI, caracterizadas por uno o más de los síntomas siguientes: rubefacción, escalofríos, pirexia, disnea, hipotensión, sibilancias, broncoespasmos y taquicardia. En general, estos síntomas no fueron graves (v. 2.6 reacciones adversas). En la mayoría de los pacientes, estas reacciones se habían resuelto al cabo de algunas horas o un día de acabada la infusión. En pacientes con rri graves debe interrumpirse el tratamiento con kadcylyl. En el caso de una rri potencialmente mortal, debe suspenderse definitivamente el tratamiento con kadcylyl (v. 2.2 posología y forma de administración: modificación de la dosis).

Reacciones de hipersensibilidad

Se debe vigilar estrechamente a los pacientes para detectar posibles reacciones de hipersensibilidad, sobre todo durante la primera infusión. En los estudios clínicos con kadcylyl se han observado graves reacciones alérgicas o anafilácticas a la infusión. Se debe disponer de los medicamentos y el equipamiento para emergencias necesarios para tratar inmediatamente tales reacciones.

Trombocitopenia

Se ha descrito trombocitopenia o disminución del recuento de plaquetas en pacientes tratados con kadcylyl en los estudios clínicos. La mayoría de ellos presentaba episodios de trombocitopenia de grado 1 o 2 ($\geq 50.000/\text{mm}^3$), alcanzándose el nadir en el día 8 y mejorando en general hasta un grado 0 o 1 ($\geq 75.000/\text{mm}^3$) en la siguiente dosis prevista. En los ensayos clínicos, la incidencia y la gravedad de la trombocitopenia fueron mayores entre los pacientes asiáticos.

Se han descrito casos de episodios hemorrágicos con un desenlace fatal. En los ensayos clínicos con kadcylyl se han notificado casos graves de episodios hemorrágicos, incluida hemorragia del SNC; estos acontecimientos adversos no estaban relacionados con la etnia. En algunos de estos casos, los pacientes estaban recibiendo también tratamiento anticoagulante.

Durante el tratamiento con kadcylyl debe vigilarse estrechamente a los pacientes con trombocitopenia ($\leq 100.000/\text{mm}^3$) y a los que estén tomando anticoagulantes. Se

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



recomienda controlar el recuento plaquetario antes de cada dosis de kadcylla. No se ha estudiado kadcylla en pacientes con un recuento $\leq 100.000/\text{mm}^3$ antes de empezar el tratamiento. Si la cifra de plaquetas cae hasta un grado 3 o superior ($< 50.000/\text{mm}^3$), no se debe administrar kadcylla hasta que retorne al grado 1 ($\geq 75.000/\text{mm}^3$).

Véase 2.2 posología y forma de administración: modificación de la dosis.

Neurotoxicidad

En los estudios clínicos con kadcylla se ha descrito neuropatía periférica, sobre todo de grado 1 y predominantemente sensorial.

En caso de neuropatía periférica de grado 3 o 4, el tratamiento con kadcylla debe suspenderse temporalmente hasta la resolución de los síntomas o hasta que descienda a un grado ≤ 2 . Se mantendrá una vigilancia clínica sistemática de signos y síntomas de neurotoxicidad.

Extravasación

En los estudios clínicos con kadcylla se han observado reacciones secundarias a una extravasación.

Por lo general, estas reacciones fueron leves y consistieron en eritema, dolor a la palpación, dolor o tumefacción en el lugar de la infusión. Estas reacciones se produjeron más frecuentemente dentro de las 24 horas siguientes a la infusión. Hasta el momento no se conoce ningún tratamiento específico para la extravasación de kadcylla. El lugar de la infusión debe vigilarse estrechamente para detectar si se produce una infiltración subcutánea durante la administración del medicamento.

Embarazo y lactancia:

Embarazo

No se han realizado estudios de kadcylla en mujeres embarazadas. Tampoco se han realizado estudios de toxicidad en la reproducción y el desarrollo con kadcylla.

Si se administra a una mujer embarazada, trastuzumab, un componente de kadcylla, puede causar daños al feto o su muerte. Tras la comercialización se han notificado casos de oligohidramnios, algunos asociados a hipoplasia pulmonar mortal, en embarazadas tratadas con trastuzumab. Los resultados de estudios en animales de la maitansina, entidad química estrechamente relacionada del mismo grupo de maitansinoides que dm1, sugieren que dm1, el componente farmacológico de kadcylla con efecto citotóxico por inhibición microtubular, podría ser teratogénico y potencialmente embriotóxico.

No se recomienda administrar kadcylla a embarazadas. Las mujeres que puedan quedar embarazadas deben consultar a su médico, y se les advertirá sobre la posibilidad de daño fetal. Si se trata con kadcylla a una mujer embarazada, se recomienda una vigilancia estrecha por un equipo multidisciplinar.

Mujeres en edad de procrear

A las mujeres en edad de procrear se les debe aconsejar que utilicen un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con kadcylla y al menos los 7 primeros meses tras su terminación.

Lactancia

No se sabe si kadcylla pasa a la leche materna humana. Dado que muchos medicamentos se excretan con la leche materna y considerando el riesgo de reacciones adversas graves para los lactantes, es preciso interrumpir la lactancia antes de comenzar el tratamiento con



kadcyla. Al cabo de 7 meses de concluido el tratamiento puede empezar de nuevo la lactancia materna.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han llevado a cabo estudios sobre los efectos de kadcyla en la capacidad de conducir vehículos y utilizar maquinaria.

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

- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de precauciones y Advertencias
- Modificación de interacciones
- Inserto CDS 9.0 allegado mediante radicado No. 20201188440
- Información para prescribir CDS 9.0 allegado mediante radicado No. 20201188440

Nueva dosificación / grupo etario:

Posología y forma administración

Para impedir que se produzcan errores de medicación, es importante comprobar las etiquetas de los viales para asegurarse de que el medicamento que se está preparando y administrando es Kadcyla (trastuzumab emtansina) y no trastuzumab. Kadcyla debe administrarse únicamente bajo la supervisión de un profesional sanitario con experiencia en el tratamiento de pacientes con cáncer.

Los pacientes tratados con Kadcyla deben presentar un estado tumoral HER2-positivo, definido como una puntuación 3+ en un análisis validado de inmunohistoquímica (IHQ) o un índice $\geq 2,0$ en un análisis validado de hibridación in situ (ISH).

Kadcyla debe ser reconstituido y diluido por un profesional sanitario y administrado en infusión intravenosa (i.v.). No se debe administrar en inyección i.v. lenta o rápida.

Pauta posológica

La dosis recomendada de Kadcyla es de 3,6 mg/kg administrados en infusión i.v. cada 3 semanas (ciclo de 21 días).

La dosis inicial se administrará en una infusión i.v. con una duración de 90 minutos. Se debe observar a los pacientes durante la infusión y durante al menos 90 minutos después de la dosis inicial para detectar la aparición de fiebre, escalofríos u otras reacciones relacionadas con la infusión. Se debe vigilar estrechamente el lugar de la infusión para descubrir una posible infiltración subcutánea durante la administración del fármaco.

Si el paciente toleró bien las infusiones anteriores, las dosis posteriores de Kadcyla pueden administrarse en infusiones de 30 minutos; se observará al paciente durante las infusiones y hasta al menos 30 minutos después de su conclusión.

La velocidad de infusión de Kadcyla debe reducirse, o se interrumpirá la infusión, si el paciente desarrolla síntomas relacionados con la infusión. Se suspenderá Kadcyla en caso de reacciones a la infusión potencialmente mortales.

Duración del tratamiento

Los pacientes con CMM deben recibir tratamiento hasta la progresión del cáncer o la aparición de toxicidad incontrolable.

Dosis diferidas u omitidas

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Si se omite una dosis prevista, se debe administrar tan pronto como sea posible; no se esperará hasta el siguiente ciclo previsto. La pauta de administración debe ajustarse para mantener un intervalo de 3 semanas entre las dosis. La infusión puede administrarse a la velocidad que toleró el paciente en la infusión más reciente.

Modificaciones de la dosis

El tratamiento de los eventos adversos sintomáticos puede requerir la interrupción temporal, la reducción de la dosis o la suspensión del tratamiento con Kadcyła, según las pautas que se presentan en las tablas 1 y 2.

La dosis de Kadcyła no debe aumentarse de nuevo después de haber hecho una reducción de la dosis.

Tabla 1 Pauta de reducción posológica

| Pauta de reducción posológica | Dosis |
|-----------------------------------------|--------------------------|
| Dosis inicial | 3,6 mg/kg |
| Primera reducción de la dosis | 3 mg/kg |
| Segunda reducción de la dosis | 2,4 mg/kg |
| Necesidad de nueva reducción posológica | Suspender el tratamiento |

Tabla 2 Modificaciones de la dosis para los pacientes con CMM

| Modificaciones de la dosis para los pacientes con CMM | | |
|-------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Reacción adversa | Intensidad | Modificación del tratamiento |
| Aminotransferasa (AST o ALT) elevada | Grado 2 ($>2,5$ a $\leq 5 \times$ LSN) | Tratar con el mismo nivel de dosis. |
| | Grado 3 (>5 a $\leq 20 \times$ LSN) | No administrar Kadcyła hasta que la AST la ALT o ambas alcancen un grado ≤ 2 , y entonces reducir la dosis en un nivel. |
| | Grado 4 ($>20 \times$ LSN) | Suspender el tratamiento con Kadcyła. |
| Hiperbilirrubinemia | Grado 2 ($>1,5$ a $\leq 3 \times$ LSN) | No administrar Kadcyła hasta que la bilirrubina total alcance un grado ≤ 1 , y entonces tratar con el mismo nivel de dosis. |
| | Grado 3 (>3 a $\leq 10 \times$ LSN) | No administrar Kadcyła hasta que la bilirrubina total alcance un grado ≤ 1 , y entonces reducir la dosis en un nivel. |
| | Grado 4 ($>10 \times$ LSN) | Suspender el tratamiento con Kadcyła. |
| Lesión hepática inducida por fármacos | Aminotransferasas séricas $>3 \times$ LSN y bilirrubina total concomitante $>2 \times$ LSN | Suspender definitivamente el tratamiento con Kadcyła en ausencia de otra posible causa de la elevación de las enzimas hepáticas y la bilirrubina (por ejemplo, metástasis hepáticas y medicación administrada concomitantemente). |



| | | |
|-------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Trombocitopenia | Grado 3 (25.000 a <50.000/mm ³) | No administrar Kadcylla hasta que la cifra de plaquetas alcance un grado ≤ 1 ($\geq 75.000/\text{mm}^3$), y entonces tratar con el mismo nivel de dosis. |
| | Grado 4 (<25.000/mm ³) | No administrar Kadcylla hasta que la cifra de plaquetas alcance un grado ≤ 1 ($\geq 75.000/\text{mm}^3$), y entonces reducir la dosis en un nivel. |
| | ICC sintomática | Suspender el tratamiento con Kadcylla. |
| Disfunción del ventrículo izquierdo | FEVI <40% | No administrar Kadcylla. Repetir la evaluación de la FEVI en 3 semanas. Si se confirma que la FEVI es <40%, suspender el tratamiento con Kadcylla. |
| | FEVI de 40% a $\leq 45\%$ y disminución ≥ 10 puntos porcentuales respecto al valor inicial | No administrar Kadcylla. Repetir la evaluación de la FEVI en 3 semanas. Si la FEVI no se ha recuperado hasta alcanzar valores en el margen de 10 puntos porcentuales respecto a los valores iniciales, suspender el tratamiento con Kadcylla. |
| | FEVI de 40% a $\leq 45\%$ y disminución <10 puntos porcentuales respecto al valor inicial | Proseguir el tratamiento con Kadcylla. Repetir la evaluación de la FEVI en 3 semanas. |
| | FEVI >45% | Proseguir el tratamiento con Kadcylla. |

ALT: alanina-aminotransferasa; AST: aspartato-aminotransferasa; DSVI: disfunción sistólica del ventrículo izquierdo; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; ICC: insuficiencia cardíaca congestiva; LSN: límite superior de la normalidad.

* Antes de iniciar el tratamiento con Kadcylla.

Pautas posológicas especiales

Uso en geriatría: No es necesario ajustar la dosis de Kadcylla en pacientes ≥ 65 años.

Uso en pediatría: No se han establecido la seguridad ni la eficacia de Kadcylla en niños y adolescentes (<18 años).

Insuficiencia renal: No es necesario ajustar la dosis inicial de Kadcylla en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. No hay datos suficientes para determinar si sería necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal grave.

Insuficiencia hepática: No es necesario ajustar la dosis inicial en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. Kadcylla no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave. El tratamiento de pacientes con insuficiencia hepática debe instaurarse con precaución, debido a la conocida hepatotoxicidad observada con Kadcylla.

Nuevas precauciones y Advertencias:

Los pacientes tratados con Kadcylla han de presentar un estado tumoral HER2-positivo evaluado mediante la determinación de la sobreexpresión de la proteína HER2 o por amplificación génica.

Toxicidad pulmonar

En ensayos clínicos con Kadcylla se han notificado casos de neumopatía intersticial, incluida la neumonitis, algunos de los cuales dieron lugar a un síndrome de dificultad respiratoria

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



aguda o tuvieron un desenlace mortal. Entre los signos y síntomas se encuentran la disnea, la tos, la fatiga y los infiltrados pulmonares.

Se recomienda suspender permanentemente el tratamiento con Kadcylyla en pacientes con diagnóstico de neumopatía intersticial o neumonitis.

Los pacientes que padecen disnea en reposo debido a complicaciones del cáncer avanzado, a enfermedades concomitantes, y que reciben concomitantemente radioterapia pulmonar pueden tener mayor riesgo de sufrir eventos pulmonares.

Hepatotoxicidad

Se han observado casos de hepatotoxicidad, predominantemente en forma de aumentos asintomáticos de la concentración de las aminotransferasas séricas (elevación de grado 1-4), bajo tratamiento con Kadcylyla en ensayos clínicos. Las elevaciones de las aminotransferasas fueron generalmente transitorias; la elevación máxima se registró el día 8 después de iniciar el tratamiento, y los valores se recuperaron posteriormente, hasta alcanzar un grado ≤ 1 antes del siguiente ciclo. También se ha observado un efecto acumulativo de Kadcylyla en las aminotransferasas. En la mayoría de los pacientes con concentración elevada de aminotransferasas, la concentración mejoró hasta alcanzar un grado 1 o un valor normal en un plazo de 30 días desde la administración de la última dosis de Kadcylyla. En pacientes tratados con Kadcylyla en ensayos clínicos, se observaron trastornos hepatobiliares graves, entre otros la hiperplasia regenerativa nodular del hígado y algunos trastornos con desenlace mortal debido a una lesión hepática inducida por fármacos. En los casos observados quizá existieron factores de confusión como enfermedades concomitantes o medicamentos administrados concomitantemente con conocido potencial hepatotóxico.

La función hepática debe controlarse antes de iniciar el tratamiento y antes de administrar cada dosis de Kadcylyla. Las reducciones de la dosis o la suspensión del tratamiento por elevación de las aminotransferasas séricas y la bilirrubina total se especifican en Posología y forma de administración - Modificaciones de la dosis.

Kadcylyla no se ha estudiado en pacientes con concentración de aminotransferasas séricas más de 2,5 veces por encima del LSN o con una bilirrubina total más de 1,5 veces por encima del LSN antes de iniciar el tratamiento. Se suspenderá permanentemente el tratamiento con Kadcylyla en pacientes con una concentración de aminotransferasas séricas más de 3 veces por encima del LSN y concomitantemente una concentración de bilirrubina total más de 2 veces por encima del LSN.

Se han identificado casos de hiperplasia regenerativa nodular del hígado en biopsias hepáticas de pacientes tratados con Kadcylyla. La hiperplasia regenerativa nodular es una afección rara, caracterizada por una transformación benigna diseminada del parénquima hepático con formación de pequeños nódulos regenerativos, que puede dar lugar a una hipertensión portal no cirrótica. Su diagnóstico sólo puede confirmarse mediante un examen histopatológico. Se debe sospechar una hiperplasia regenerativa nodular en todos los pacientes con síntomas clínicos de hipertensión portal o un patrón de tipo cirrótico en la tomografía computarizada del hígado, pero que tengan una concentración de aminotransferasas normal y no presenten otras manifestaciones de cirrosis. Se suspenderá permanentemente el tratamiento con Kadcylyla si se diagnostica una hiperplasia regenerativa nodular.

Kadcylyla no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave. El tratamiento de pacientes con insuficiencia hepática debe instaurarse con precaución, debido a la conocida hepatotoxicidad observada con Kadcylyla.

Disfunción ventricular izquierda

Acta No. 24 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los pacientes tratados con Kadcyly corren un riesgo mayor de sufrir una disfunción ventricular izquierda. Se ha observado una fracción de eyección ventricular izquierda <40% en pacientes tratados con Kadcyly; por lo tanto, la insuficiencia cardíaca congestiva sintomática es un riesgo potencial. Se deben realizar pruebas estándar de la función cardíaca (ecocardiografía o ventriculografía isotópica [MUGA]) antes de iniciar el tratamiento con Kadcyly y periódicamente después (por ejemplo: cada tres meses).

En un estudio de observación (BO39807) en condiciones reales de pacientes con CMM que presentaban al inicio una FEVI del 40-49%, se observaron eventos de disminución de la FEVI >10% respecto al inicio o de ICC en aproximadamente el 22% de los sujetos. La mayoría de estos pacientes tenían otros factores de riesgo cardiovascular. La decisión de administrar Kadcyly a pacientes con CMM con una FEVI baja solo se tomará tras evaluar rigurosamente los beneficios y los riesgos; en estos pacientes, se debe vigilar estrechamente la función cardíaca.

En Posología y forma de administración - Modificaciones de la dosis, se presentan pautas específicas sobre la modificación de la dosis y la suspensión del tratamiento.

Reacciones relacionadas con la infusión

No se ha estudiado el uso de Kadcyly en pacientes en los que se ha suspendido permanentemente el tratamiento con trastuzumab debido a reacciones relacionadas con la infusión (RRI); no se recomienda el tratamiento con Kadcyly en estos pacientes.

En los ensayos clínicos de Kadcyly se han notificado RRI, caracterizadas por uno o más de los siguientes síntomas: rubefacción, escalofríos, pirexia, disnea, hipotensión arterial, sibilancias, broncoespasmo y taquicardia. En general, estos síntomas no fueron graves. En la mayoría de los pacientes, estas reacciones se resolvieron en un plazo de unas horas a un día después de finalizar la infusión. El tratamiento con Kadcyly debe interrumpirse en pacientes que sufran RRI graves. El tratamiento con Kadcyly debe suspenderse permanentemente en caso de RRI potencialmente mortales.

Reacciones de hipersensibilidad

Se debe vigilar estrechamente a los pacientes para detectar reacciones de hipersensibilidad, especialmente durante la primera infusión. En ensayos clínicos del tratamiento con Kadcyly se han observado casos de hipersensibilidad, incluidas reacciones graves de tipo anafiláctico. Se debe disponer de medicamentos para tratar tales reacciones, así como de equipo de emergencia, para usarlo de inmediato si fuera pre iso.

Hemorragia

Con el tratamiento con Kadcyly se han notificado casos de eventos hemorrágicos, incluidas hemorragias en el sistema nervioso central, respiratorias y gastrointestinales. Algunos de estos eventos hemorrágicos tuvieron un desenlace mortal. En algunos de los casos observados, los pacientes también estaban recibiendo tratamiento anticoagulante o tratamiento antiplaquetario o presentaban trombocitopenia; en otros casos, no había otros factores de riesgo conocidos. Cuando, desde el punto de vista médico, sea preciso el uso concomitante estos fármacos, deberán usarse con precaución y considerarse la necesidad de un control adicional.

Trombocitopenia

En ensayos clínicos de Kadcyly se han notificado casos de trombocitopenia. La mayoría de estos pacientes presentaron eventos de grado 1 o 2 (≥ 50.000 plaquetas/mm³), el valor mínimo se alcanzó el día 8 y generalmente la cifra de plaquetas mejoró hasta alcanzar un grado 0 o 1 (≥ 75.000 plaquetas/mm³) en el momento de la siguiente dosis programada. En ensayos clínicos, la incidencia y la gravedad de la trombocitopenia fueron mayores en los pacientes asiáticos.

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Durante el tratamiento con Kadcyly se debe controlar estrechamente a los pacientes con trombocitopenia (<100.000 plaquetas/ mm^3) y a los pacientes bajo tratamiento anticoagulante. Antes de administrar cada dosis de Kadcyly se recomienda controlar la cifra de plaquetas. No se ha estudiado el uso de Kadcyly en pacientes con una cifra de plaquetas $<100.000/\text{mm}^3$ antes de iniciar el tratamiento. Si el paciente presenta una cifra de plaquetas reducida hasta un grado ≥ 3 ($<50.000/\text{mm}^3$), no se debe administrar Kadcyly hasta que el número de plaquetas recupere un grado 1 ($\geq 75.000/\text{mm}^3$).

Neurotoxicidad

En ensayos clínicos de Kadcyly se han referido casos de neuropatía periférica, principalmente de grado 1 y predominantemente sensitivas. En pacientes que sufran una neuropatía periférica de grado 3 o 4, el tratamiento con Kadcyly se suspenderá temporalmente hasta que los síntomas se resuelvan o mejoren hasta alcanzar un grado ≤ 2 . Se controlará clínicamente a los pacientes de manera regular para detectar signos y síntomas de neurotoxicidad.

Extravasación

En los estudios clínicos de Kadcyly se han observado reacciones secundarias a la extravasación. Estas reacciones —eritema, dolor a la palpación, irritación, dolor o tumefacción de la piel en el lugar de la infusión— fueron en general leves, y se observaron más frecuentemente en las 24 horas posteriores a la infusión. Actualmente no se conoce el tratamiento específico de la extravasación de Kadcyly. Se debe vigilar minuciosamente el lugar de la infusión para descubrir cualquier posible infiltración subcutánea durante la administración del fármaco.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Kadcyly no influye o tiene una influencia desdeñable en la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Se desconoce la importancia de reacciones adversas notificadas como la fatiga, la cefalea, los mareos y la visión borrosa en la capacidad para conducir o utilizar máquinas. Se advertirá a los pacientes que presenten síntomas de reacciones relacionadas con la infusión (sofocos, tiritona, fiebre, dificultad para respirar, tensión arterial baja o frecuencia cardíaca elevada) que no conduzcan ni utilicen máquinas hasta que los síntomas remitan.

Uso en poblaciones especiales

Embarazo

Anticoncepción

Las mujeres con capacidad de procrear, incluidas las que sean pareja de pacientes varones con capacidad de procrear, deben usar métodos anticonceptivos eficaces mientras reciban Kadcyly y durante al menos 7 meses después de administrar la última dosis de Kadcyly.

Embarazo

No se han realizado estudios clínicos de Kadcyly en embarazadas. Tampoco se han realizado estudios de toxicología en la reproducción y el desarrollo con Kadcyly.

El trastuzumab, un componente de Kadcyly, puede producir daño o muerte fetal si se administra a mujeres embarazadas. En el marco del uso después de la comercialización, se han notificado casos de oligohidramnios, algunos asociados a hipoplasia pulmonar mortal, en embarazadas que recibieron trastuzumab. Estudios en animales de la maitansina —un compuesto químico estrechamente relacionado, de la misma clase de maitansinoides que DM1— indican que es previsible que DM1, el componente citotóxico de Kadcyly que inhibe los microtúbulos, sea teratógeno y potencialmente embriotóxico.

No se recomienda administrar Kadcyly a las embarazadas. Se indicará a las mujeres que se queden embarazadas que se pongan en contacto con su médico, y se les debe advertir

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de la posibilidad de daño fetal. Si una mujer embarazada es tratada con Kadcyly, se recomienda la vigilancia estrecha por parte de un equipo multidisciplinario.

Parto

No se ha determinado la seguridad del uso de Kadcyly durante el parto.

Lactancia

Se ignora si Kadcyly se excreta en la leche materna humana. Debido a que muchos fármacos se excretan en la leche humana y a la posibilidad de que los lactantes amamantados cuyas madres reciben Kadcyly sufran reacciones adversas graves, las pacientes deben dejar de amamantar a sus hijos antes de iniciar el tratamiento con Kadcyly; 7 meses después de recibir la última dosis de Kadcyly, las pacientes pueden amamantar a sus hijos.

Uso en pediatría

No se han estudiado la seguridad ni la eficacia en pacientes pediátricos menores de 18 años.

Uso en geriatría

No hay suficientes datos para establecer la seguridad y la eficacia de Kadcyly en pacientes ≥ 75 años.

Insuficiencia renal

Véase Pautas posológicas especiales y Farmacocinética en poblaciones especiales.

Insuficiencia hepática

Véase. Pautas posológicas especiales y Farmacocinética en poblaciones especiales.

Nuevas interacciones:

No se han llevado a cabo estudios formales de interacciones farmacológicas con Kadcyly en el ser humano. Los estudios del metabolismo in vitro en microsomas hepáticos humanos indican que DM1, un componente de trastuzumab emtansina, es metabolizado principalmente por el CYP3A4 y, en menor grado, por el CYP3A5. In vitro, DM1 no induce ni inhibe el metabolismo mediado por el citocromo P450. Se debe tener precaución al administrar Kadcyly junto con inhibidores potentes del CYP3A

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- **Modificación de dosificación / grupo etario**
- **Modificación de precauciones y Advertencias**
- **Modificación de interacciones**
- **Inserto CDS 9.0 allegado mediante radicado No. 20201188440**
- **Información para prescribir CDS 9.0 allegado mediante radicado No. 20201188440**

Nueva dosificación / grupo etario:

Posología y forma administración:

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Para impedir que se produzcan errores de medicación, es importante comprobar las etiquetas de los viales para asegurarse de que el medicamento que se está preparando y administrando es Kadcyly (trastuzumab emtansina) y no trastuzumab. Kadcyly debe administrarse únicamente bajo la supervisión de un profesional sanitario con experiencia en el tratamiento de pacientes con cáncer.

Los pacientes tratados con Kadcyly deben presentar un estado tumoral HER2-positivo, definido como una puntuación 3+ en un análisis validado de inmunohistoquímica (IHQ) o un índice $\geq 2,0$ en un análisis validado de hibridación in situ (ISH).

Kadcyly debe ser reconstituido y diluido por un profesional sanitario y administrado en infusión intravenosa (i.v.). No se debe administrar en inyección i.v. lenta o rápida.

Pauta posológica:

La dosis recomendada de Kadcyly es de 3,6 mg/kg administrados en infusión i.v. cada 3 semanas (ciclo de 21 días).

La dosis inicial se administrará en una infusión i.v. con una duración de 90 minutos. Se debe observar a los pacientes durante la infusión y durante al menos 90 minutos después de la dosis inicial para detectar la aparición de fiebre, escalofríos u otras reacciones relacionadas con la infusión. Se debe vigilar estrechamente el lugar de la infusión para descubrir una posible infiltración subcutánea durante la administración del fármaco.

Si el paciente toleró bien las infusiones anteriores, las dosis posteriores de Kadcyly pueden administrarse en infusiones de 30 minutos; se observará al paciente durante las infusiones y hasta al menos 30 minutos después de su conclusión.

La velocidad de infusión de Kadcyly debe reducirse, o se interrumpirá la infusión, si el paciente desarrolla síntomas relacionados con la infusión. Se suspenderá Kadcyly en caso de reacciones a la infusión potencialmente mortales.

Duración del tratamiento:

Los pacientes con CMM deben recibir tratamiento hasta la progresión del cáncer o la aparición de toxicidad incontrolable.

Dosis diferidas u omitidas:

Si se omite una dosis prevista, se debe administrar tan pronto como sea posible; no se esperará hasta el siguiente ciclo previsto. La pauta de administración debe ajustarse para mantener un intervalo de 3 semanas entre las dosis. La infusión puede administrarse a la velocidad que toleró el paciente en la infusión más reciente.

Modificaciones de la dosis:

El tratamiento de los eventos adversos sintomáticos puede requerir la interrupción temporal, la reducción de la dosis o la suspensión del tratamiento con Kadcyly, según las pautas que se presentan en las tablas 1 y 2.

La dosis de Kadcyly no debe aumentarse de nuevo después de haber hecho una reducción de la dosis.

Tabla 1 Pauta de reducción posológica



| Pauta de reducción posológica | Dosis |
|-----------------------------------------|--------------------------|
| Dosis inicial | 3,6 mg/kg |
| Primera reducción de la dosis | 3 mg/kg |
| Segunda reducción de la dosis | 2,4 mg/kg |
| Necesidad de nueva reducción posológica | Suspender el tratamiento |

Tabla 2 Modificaciones de la dosis para los pacientes con CMM

| Modificaciones de la dosis para los pacientes con CMM | | |
|-------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Reacción adversa | Intensidad | Modificación del tratamiento |
| Aminotransferasa (AST o ALT) elevada | Grado 2 ($>2,5$ a $\leq 5 \times$ LSN) | Tratar con el mismo nivel de dosis. |
| | Grado 3 (>5 a $\leq 20 \times$ LSN) | No administrar Kadcyra hasta que la AST la ALT o ambas alcancen un grado ≤ 2 , y entonces reducir la dosis en un nivel. |
| | Grado 4 ($>20 \times$ LSN) | Suspender el tratamiento con Kadcyra. |
| Hiperbilirrubinemia | Grado 2 ($>1,5$ a $\leq 3 \times$ LSN) | No administrar Kadcyra hasta que la bilirrubina total alcance un grado ≤ 1 , y entonces tratar con el mismo nivel de dosis. |
| | Grado 3 (>3 a $\leq 10 \times$ LSN) | No administrar Kadcyra hasta que la bilirrubina total alcance un grado ≤ 1 , y entonces reducir la dosis en un nivel. |
| | Grado 4 ($>10 \times$ LSN) | Suspender el tratamiento con Kadcyra. |
| Lesión hepática inducida por fármacos | Aminotransferasas séricas $>3 \times$ LSN y bilirrubina total concomitante $>2 \times$ LSN | Suspender definitivamente el tratamiento con Kadcyra en ausencia de otra posible causa de la elevación de las enzimas hepáticas y la bilirrubina (por ejemplo, metástasis hepáticas y medicación administrada concomitantemente). |
| Trombocitopenia | Grado 3 (25.000 a $<50.000/\text{mm}^3$) | No administrar Kadcyra hasta que la cifra de plaquetas alcance un grado ≤ 1 ($\geq 75.000/\text{mm}^3$), y entonces tratar con el mismo nivel de dosis. |
| | Grado 4 ($<25.000/\text{mm}^3$) | No administrar Kadcyra hasta que la cifra de plaquetas alcance un grado ≤ 1 ($\geq 75.000/\text{mm}^3$), y entonces reducir la dosis en un nivel. |
| | ICC sintomática | Suspender el tratamiento con Kadcyra. |

Acta No. 24 de 2020 SEMNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



| | | |
|-------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Disfunción del ventrículo izquierdo | FEVI <40% | No administrar Kadcylla. Repetir la evaluación de la FEVI en 3 semanas. Si se confirma que la FEVI es <40%, suspender el tratamiento con Kadcylla. |
| | FEVI de 40% a ≤45% y disminución ≥10 puntos porcentuales respecto al valor inicial | No administrar Kadcylla. Repetir la evaluación de la FEVI en 3 semanas. Si la FEVI no se ha recuperado hasta alcanzar valores en el margen de 10 puntos porcentuales respecto a los valores iniciales, suspender el tratamiento con Kadcylla. |
| | FEVI de 40% a ≤45% y disminución <10 puntos porcentuales respecto al valor inicial | Proseguir el tratamiento con Kadcylla. Repetir la evaluación de la FEVI en 3 semanas. |
| | FEVI >45% | Proseguir el tratamiento con Kadcylla. |

ALT: alanina-aminotransferasa; AST: aspartato-aminotransferasa; DSVI: disfunción sistólica del ventrículo izquierdo; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; ICC: insuficiencia cardíaca congestiva; LSN: límite superior de la normalidad.

* Antes de iniciar el tratamiento con Kadcylla.

Pautas posológicas especiales:

Uso en geriatría: No es necesario ajustar la dosis de Kadcylla en pacientes ≥65 años.

Uso en pediatría: No se han establecido la seguridad ni la eficacia de Kadcylla en niños y adolescentes (<18 años).

Insuficiencia renal: No es necesario ajustar la dosis inicial de Kadcylla en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. No hay datos suficientes para determinar si sería necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal grave.

Insuficiencia hepática: No es necesario ajustar la dosis inicial en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. Kadcylla no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave. El tratamiento de pacientes con insuficiencia hepática debe instaurarse con precaución, debido a la conocida hepatotoxicidad observada con Kadcylla.

Nuevas precauciones y Advertencias:

Los pacientes tratados con Kadcylla han de presentar un estado tumoral HER2-positivo evaluado mediante la determinación de la sobreexpresión de la proteína HER2 o por amplificación génica.

Toxicidad pulmonar:

En ensayos clínicos con Kadcylla se han notificado casos de neumopatía intersticial, incluida la neumonitis, algunos de los cuales dieron lugar a un síndrome de dificultad respiratoria aguda o tuvieron un desenlace mortal. Entre los signos y síntomas se encuentran la disnea, la tos, la fatiga y los infiltrados pulmonares.

Se recomienda suspender permanentemente el tratamiento con Kadcylla en pacientes con diagnóstico de neumopatía intersticial o neumonitis.

Acta No. 24 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los pacientes que padecen disnea en reposo debido a complicaciones del cáncer avanzado, a enfermedades concomitantes, y que reciben concomitantemente radioterapia pulmonar pueden tener mayor riesgo de sufrir eventos pulmonares.

Hepatotoxicidad:

Se han observado casos de hepatotoxicidad, predominantemente en forma de aumentos asintomáticos de la concentración de las aminotransferasas séricas (elevación de grado 1-4), bajo tratamiento con Kadcyta en ensayos clínicos. Las elevaciones de las aminotransferasas fueron generalmente transitorias; la elevación máxima se registró el día 8 después de iniciar el tratamiento, y los valores se recuperaron posteriormente, hasta alcanzar un grado ≤ 1 antes del siguiente ciclo. También se ha observado un efecto acumulativo de Kadcyta en las aminotransferasas. En la mayoría de los pacientes con concentración elevada de aminotransferasas, la concentración mejoró hasta alcanzar un grado 1 o un valor normal en un plazo de 30 días desde la administración de la última dosis de Kadcyta. En pacientes tratados con Kadcyta en ensayos clínicos, se observaron trastornos hepatobiliares graves, entre otros la hiperplasia regenerativa nodular del hígado y algunos trastornos con desenlace mortal debido a una lesión hepática inducida por fármacos. En los casos observados quizá existieron factores de confusión como enfermedades concomitantes o medicamentos administrados concomitantemente con conocido potencial hepatotóxico.

La función hepática debe controlarse antes de iniciar el tratamiento y antes de administrar cada dosis de Kadcyta. Las reducciones de la dosis o la suspensión del tratamiento por elevación de las aminotransferasas séricas y la bilirrubina total se especifican en Posología y forma de administración - Modificaciones de la dosis.

Kadcyta no se ha estudiado en pacientes con concentración de aminotransferasas séricas más de 2,5 veces por encima del LSN o con una bilirrubina total más de 1,5 veces por encima del LSN antes de iniciar el tratamiento. Se suspenderá permanentemente el tratamiento con Kadcyta en pacientes con una concentración de aminotransferasas séricas más de 3 veces por encima del LSN y concomitantemente una concentración de bilirrubina total más de 2 veces por encima del LSN.

Se han identificado casos de hiperplasia regenerativa nodular del hígado en biopsias hepáticas de pacientes tratados con Kadcyta. La hiperplasia regenerativa nodular es una afección rara, caracterizada por una transformación benigna diseminada del parénquima hepático con formación de pequeños nódulos regenerativos, que puede dar lugar a una hipertensión portal no cirrótica. Su diagnóstico sólo puede confirmarse mediante un examen histopatológico. Se debe sospechar una hiperplasia regenerativa nodular en todos los pacientes con síntomas clínicos de hipertensión portal o un patrón de tipo cirrótico en la tomografía computarizada del hígado, pero que tengan una concentración de aminotransferasas normal y no presenten otras manifestaciones de cirrosis. Se suspenderá permanentemente el tratamiento con Kadcyta si se diagnostica una hiperplasia regenerativa nodular.

Kadcyta no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave. El tratamiento de pacientes con insuficiencia hepática debe instaurarse con precaución, debido a la conocida hepatotoxicidad observada con Kadcyta.

Disfunción ventricular izquierda.

Los pacientes tratados con Kadcyta corren un riesgo mayor de sufrir una disfunción ventricular izquierda. Se ha observado una fracción de eyección ventricular izquierda $< 40\%$ en pacientes tratados con Kadcyta; por lo tanto, la insuficiencia cardíaca congestiva sintomática es un riesgo potencial. Se deben realizar pruebas estándar de la función cardíaca (ecocardiografía o ventriculografía isotópica [MUGA]) antes de iniciar el tratamiento con Kadcyta y periódicamente después (por ejemplo: cada tres meses).

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En un estudio de observación (BO39807) en condiciones reales de pacientes con CMM que presentaban al inicio una FEVI del 40-49%, se observaron eventos de disminución de la FEVI >10% respecto al inicio o de ICC en aproximadamente el 22% de los sujetos. La mayoría de estos pacientes tenían otros factores de riesgo cardiovascular. La decisión de administrar Kadcylla a pacientes con CMM con una FEVI baja solo se tomará tras evaluar rigurosamente los beneficios y los riesgos; en estos pacientes, se debe vigilar estrechamente la función cardíaca.

En Posología y forma de administración - Modificaciones de la dosis, se presentan pautas específicas sobre la modificación de la dosis y la suspensión del tratamiento.

Reacciones relacionadas con la infusión:

No se ha estudiado el uso de Kadcylla en pacientes en los que se ha suspendido permanentemente el tratamiento con trastuzumab debido a reacciones relacionadas con la infusión (RRI); no se recomienda el tratamiento con Kadcylla en estos pacientes.

En los ensayos clínicos de Kadcylla se han notificado RRI, caracterizadas por uno o más de los siguientes síntomas: rubefacción, escalofríos, pirexia, disnea, hipotensión arterial, sibilancias, broncoespasmo y taquicardia. En general, estos síntomas no fueron graves. En la mayoría de los pacientes, estas reacciones se resolvieron en un plazo de unas horas a un día después de finalizar la infusión. El tratamiento con Kadcylla debe interrumpirse en pacientes que sufran RRI graves. El tratamiento con Kadcylla debe suspenderse permanentemente en caso de RRI potencialmente mortales.

Reacciones de hipersensibilidad:

Se debe vigilar estrechamente a los pacientes para detectar reacciones de hipersensibilidad, especialmente durante la primera infusión. En ensayos clínicos del tratamiento con Kadcylla se han observado casos de hipersensibilidad, incluidas reacciones graves de tipo anafiláctico. Se debe disponer de medicamentos para tratar tales reacciones, así como de equipo de emergencia, para usarlo de inmediato si fuera pre iso.

Hemorragia:

Con el tratamiento con Kadcylla se han notificado casos de eventos hemorrágicos, incluidas hemorragias en el sistema nervioso central, respiratorias y gastrointestinales. Algunos de estos eventos hemorrágicos tuvieron un desenlace mortal. En algunos de los casos observados, los pacientes también estaban recibiendo tratamiento anticoagulante o tratamiento antiplaquetario o presentaban trombocitopenia; en otros casos, no había otros factores de riesgo conocidos. Cuando, desde el punto de vista médico, sea preciso el uso concomitante estos fármacos, deberán usarse con precaución y considerarse la necesidad de un control adicional.

Trombocitopenia:

En ensayos clínicos de Kadcylla se han notificado casos de trombocitopenia. La mayoría de estos pacientes presentaron eventos de grado 1 o 2 (≥ 50.000 plaquetas/ mm^3), el valor mínimo se alcanzó el día 8 y generalmente la cifra de plaquetas mejoró hasta alcanzar un grado 0 o 1 (≥ 75.000 plaquetas/ mm^3) en el momento de la siguiente dosis programada. En ensayos clínicos, la incidencia y la gravedad de la trombocitopenia fueron mayores en los pacientes asiáticos.

Durante el tratamiento con Kadcylla se debe controlar estrechamente a los pacientes con trombocitopenia (< 100.000 plaquetas/ mm^3) y a los pacientes bajo tratamiento anticoagulante. Antes de administrar cada dosis de Kadcylla se recomienda controlar

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



la cifra de plaquetas. No se ha estudiado el uso de Kadcyly en pacientes con una cifra de plaquetas $<100.000/\text{mm}^3$ antes de iniciar el tratamiento. Si el paciente presenta una cifra de plaquetas reducida hasta un grado ≥ 3 ($<50.000/\text{mm}^3$), no se debe administrar Kadcyly hasta que el número de plaquetas recupere un grado 1 ($\geq 75.000/\text{mm}^3$).

Neurotoxicidad:

En ensayos clínicos de Kadcyly se han referido casos de neuropatía periférica, principalmente de grado 1 y predominantemente sensitivas. En pacientes que sufran una neuropatía periférica de grado 3 o 4, el tratamiento con Kadcyly se suspenderá temporalmente hasta que los síntomas se resuelvan o mejoren hasta alcanzar un grado ≤ 2 . Se controlará clínicamente a los pacientes de manera regular para detectar signos y síntomas de neurotoxicidad.

Extravasación:

En los estudios clínicos de Kadcyly se han observado reacciones secundarias a la extravasación. Estas reacciones —eritema, dolor a la palpación, irritación, dolor o tumefacción de la piel en el lugar de la infusión— fueron en general leves, y se observaron más frecuentemente en las 24 horas posteriores a la infusión. Actualmente no se conoce el tratamiento específico de la extravasación de Kadcyly. Se debe vigilar minuciosamente el lugar de la infusión para descubrir cualquier posible infiltración subcutánea durante la administración del fármaco.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:

Kadcyly no influye o tiene una influencia desdeñable en la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Se desconoce la importancia de reacciones adversas notificadas como la fatiga, la cefalea, los mareos y la visión borrosa en la capacidad para conducir o utilizar máquinas. Se advertirá a los pacientes que presenten síntomas de reacciones relacionadas con la infusión (sofocos, tiritona, fiebre, dificultad para respirar, tensión arterial baja o frecuencia cardíaca elevada) que no conduzcan ni utilicen máquinas hasta que los síntomas remitan.

Uso en poblaciones especiales:

Embarazo:

Anticoncepción:

Las mujeres con capacidad de procrear, incluidas las que sean pareja de pacientes varones con capacidad de procrear, deben usar métodos anticonceptivos eficaces mientras reciban Kadcyly y durante al menos 7 meses después de administrar la última dosis de Kadcyly.

Embarazo:

No se han realizado estudios clínicos de Kadcyly en embarazadas. Tampoco se han realizado estudios de toxicología en la reproducción y el desarrollo con Kadcyly.

El trastuzumab, un componente de Kadcyly, puede producir daño o muerte fetal si se administra a mujeres embarazadas. En el marco del uso después de la comercialización, se han notificado casos de oligohidramnios, algunos asociados a hipoplasia pulmonar mortal, en embarazadas que recibieron trastuzumab. Estudios en animales de la maitansina —un compuesto químico estrechamente relacionado, de la misma clase de maitansinoides que DM1— indican que es previsible que DM1, el componente citotóxico de Kadcyly que inhibe los microtúbulos, sea teratógeno y potencialmente embriotóxico.



No se recomienda administrar Kadcylyl a las embarazadas. Se indicará a las mujeres que se queden embarazadas que se pongan en contacto con su médico, y se les debe advertir de la posibilidad de daño fetal. Si una mujer embarazada es tratada con Kadcylyl, se recomienda la vigilancia estrecha por parte de un equipo multidisciplinario.

Parto:

No se ha determinado la seguridad del uso de Kadcylyl durante el parto.

Lactancia:

Se ignora si Kadcylyl se excreta en la leche materna humana. Debido a que muchos fármacos se excretan en la leche humana y a la posibilidad de que los lactantes amamantados cuyas madres reciben Kadcylyl sufran reacciones adversas graves, las pacientes deben dejar de amamantar a sus hijos antes de iniciar el tratamiento con Kadcylyl; 7 meses después de recibir la última dosis de Kadcylyl, las pacientes pueden amamantar a sus hijos.

Uso en pediatría:

No se han estudiado la seguridad ni la eficacia en pacientes pediátricos menores de 18 años.

Uso en geriatría:

No hay suficientes datos para establecer la seguridad y la eficacia de Kadcylyl en pacientes ≥ 75 años.

Insuficiencia renal:

Véase Pautas posológicas especiales y Farmacocinética en poblaciones especiales.

Insuficiencia hepática:

Véase. Pautas posológicas especiales y Farmacocinética en poblaciones especiales.

Nuevas interacciones:

No se han llevado a cabo estudios formales de interacciones farmacológicas con Kadcylyl en el ser humano. Los estudios del metabolismo in vitro en microsomas hepáticos humanos indican que DM1, un componente de trastuzumab emtansina, es metabolizado principalmente por el CYP3A4 y, en menor grado, por el CYP3A5. In vitro, DM1 no induce ni inhibe el metabolismo mediado por el citocromo P450. Se debe tener precaución al administrar Kadcylyl junto con inhibidores potentes del CYP3A

3.5.7 KADCYLA® POLVO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA INFUSION 160mg/VIAL

Expediente : 20064940
Radicado : 20201171071 / 20201188450
Fecha : 14/10/2020
Interesado : Productos Roche S.A

Composición:

Cada vial contiene 160mg de Trastuzumab Emtansina

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Acta No. 24 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cáncer de seno metastásico (MBC)- kadcyla (trastuzumab emtansina / T-DM1), en monoterapia, está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama HER2-positivo metastásico o localmente avanzado, que hayan recibido tratamiento previo con trastuzumab y un taxano.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Nuevas advertencias y precauciones:

Los pacientes tratados con kadcyla han de presentar un estado tumoral HER2-positivo confirmado mediante una prueba de sobreexpresión de HER2 o amplificación génica.

Toxicidad pulmonar

En estudios clínicos con kadcyla se han descrito casos de enfermedad pulmonar intersticial (EPI), neumonitis inclusive, que en algunos casos dieron lugar a un síndrome de dificultad respiratoria aguda o tuvieron un desenlace mortal (v. 2.6 reacciones adversas). Entre los signos y síntomas se hallan disnea, tos, fatiga e infiltrado pulmonar. Se recomienda suspender definitivamente el tratamiento con kadcyla en los pacientes diagnosticados de EPI o neumonitis.

Los pacientes con disnea en reposo a causa de complicaciones neoplásicas o de comorbilidad pueden correr un mayor riesgo de sufrir un episodio pulmonar.

Hepatotoxicidad

Durante el tratamiento con kadcyla en estudios clínicos se ha descrito hepatotoxicidad, sobre todo en la forma de elevación de las transaminasas séricas (grado 1-4) (v. 2.6 reacciones adversas). Las elevaciones de las transaminasas fueron transitorias por lo general con elevación máxima en el día 8 después de terapia y recuperación posterior al grado 1 o menos antes del próximo ciclo. También se ha observado un efecto acumulativo de kadcyla sobre las transaminasas. Los pacientes con transaminasas elevadas mejoraron a 1 grado o normal dentro de 30 días de la última dosis de kadcyla en la mayoría de los casos. Se han notificado graves trastornos hepatobiliares, incluyendo hiperplasia nodular regenerativa (HNR) del hígado y algunas de ellas con un resultado fatal debido a la lesión hepática inducida por fármacos en pacientes tratados con kadcyla en los estudios clínicos. Los casos observados pueden haber sido confundidos por comorbilidades y/o medicaciones concomitantes con potencial hepatotóxico conocido.

La función hepática debe controlarse antes del inicio del tratamiento y cada dosis de kadcyla. Las reducciones de dosis o discontinuación por incremento de las transaminasas séricas y bilirrubina total se especifican en la sección 2.2 posología y forma de administración.

No se ha estudiado kadcyla en pacientes con transaminasas séricas >2.5 veces el Isn o de bilirrubina total >1.5 veces el LSN antes de comenzar el tratamiento. Se suspenderá definitivamente el tratamiento con kadcyla en los pacientes con las transaminasas séricas >3 veces el LSN y bilirrubina total concomitante >2 veces el LSN.

En muestras de biopsias hepáticas se han identificado algunos casos de hiperplasia nodular regenerativa (HNR) en pacientes tratados con kadcyla. La HNR es una enfermedad hepática muy infrecuente, caracterizada por una transformación benigna generalizada del parénquima hepático en pequeños nódulos regenerativos. La HNR puede causar hipertensión portal no cirrótica. El diagnóstico de HNR solamente puede confirmarse mediante un análisis histopatológico. La posibilidad de NHR debe considerarse en todos los pacientes con síntomas clínicos de hipertensión portal y/o cirrosis-como el patrón visto en la exploración de la tomografía computada (CT) del hígado pero con cifras normales de transaminasas y no otras manifestaciones de cirrosis. Ante un diagnóstico de NHR, el tratamiento con kadcyla ha de suspenderse definitivamente.

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Kadcyla no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave. El tratamiento de pacientes con insuficiencia hepática debe instaurarse con precaución, debido a la conocida hepatotoxicidad observada con kadcyla.

Disfunción ventricular izquierda

Los pacientes tratados con kadcyla corren un riesgo mayor de sufrir una disfunción ventricular izquierda. Se ha observado una fracción de eyección ventricular izquierda <40% en pacientes tratados con kadcyla; por lo tanto, la insuficiencia cardíaca congestiva sintomática es un riesgo potencial. Se deben realizar pruebas estándar de la función cardíaca (ecocardiografía o ventriculografía isotópica [MUGA]) antes de iniciar el tratamiento con kadcyla y periódicamente después (por ejemplo: cada tres meses). No se ha estudiado el tratamiento con kadcyla en pacientes con una FEVI <50%, previo a la iniciación del tratamiento. Directrices específicas sobre modificaciones de la dosis y retirada del tratamiento se hallan en 2.2 posología y forma de administración: modificación de la dosis.

Reacciones relacionadas con la infusión:

No se ha estudiado el tratamiento con kadcyla en pacientes en los que se había suspendido definitivamente la administración de trastuzumab a causa de reacciones relacionadas con la infusión (RRI). No se recomienda el tratamiento con kadcyla en tales pacientes.

En los estudios clínicos con kadcyla se han descrito RRI, caracterizadas por uno o más de los síntomas siguientes: rubefacción, escalofríos, pirexia, disnea, hipotensión, sibilancias, broncoespasmos y taquicardia. En general, estos síntomas no fueron graves (v. 2.6 reacciones adversas). En la mayoría de los pacientes, estas reacciones se habían resuelto al cabo de algunas horas o un día de acabada la infusión. En pacientes con RRI graves debe interrumpirse el tratamiento con kadcyla. En el caso de una RRI potencialmente mortal, debe suspenderse definitivamente el tratamiento con kadcyla (v. 2.2 posología y forma de administración: modificación de la dosis).

Reacciones de hipersensibilidad

Se debe vigilar estrechamente a los pacientes para detectar posibles reacciones de hipersensibilidad, sobre todo durante la primera infusión. En los estudios clínicos con kadcyla se han observado graves reacciones alérgicas o anafilácticas a la infusión. Se debe disponer de los medicamentos y el equipamiento para emergencias necesarios para tratar inmediatamente tales reacciones.

Trombocitopenia

Se ha descrito trombocitopenia o disminución del recuento de plaquetas en pacientes tratados con kadcyla en los estudios clínicos. La mayoría de ellos presentaba episodios de trombocitopenia de grado 1 o 2 ($\geq 50.000/\text{mm}^3$), alcanzándose el nadir en el día 8 y mejorando en general hasta un grado 0 o 1 ($\geq 75.000/\text{mm}^3$) en la siguiente dosis prevista. En los ensayos clínicos, la incidencia y la gravedad de la trombocitopenia fueron mayores entre los pacientes asiáticos.

Se han descrito casos de episodios hemorrágicos con un desenlace fatal. En los ensayos clínicos con kadcyla se han notificado casos graves de episodios hemorrágicos, incluida hemorragia del SNC; estos acontecimientos adversos no estaban relacionados con la etnia. En algunos de estos casos, los pacientes estaban recibiendo también tratamiento anticoagulante.

Durante el tratamiento con kadcyla debe vigilarse estrechamente a los pacientes con trombocitopenia ($\leq 100.000/\text{mm}^3$) y a los que estén tomando anticoagulantes. Se recomienda controlar el recuento plaquetario antes de cada dosis de kadcyla. No se ha estudiado kadcyla en pacientes con un recuento $\leq 100.000/\text{mm}^3$ antes de empezar el tratamiento. Si la cifra de plaquetas cae hasta un grado 3 o superior ($< 50.000/\text{mm}^3$), no se

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



debe administrar kadcylla hasta que retorne al grado 1 ($\geq 75,000/\text{mm}^3$). Véase 2.2 posología y forma de administración: modificación de la dosis.

Neurotoxicidad

En los estudios clínicos con kadcylla se ha descrito neuropatía periférica, sobre todo de grado 1 y predominantemente sensorial.

En caso de neuropatía periférica de grado 3 o 4, el tratamiento con kadcylla debe suspenderse temporalmente hasta la resolución de los síntomas o hasta que descienda a un grado ≤ 2 . Se mantendrá una vigilancia clínica sistemática de signos y síntomas de neurotoxicidad.

Extravasación

En los estudios clínicos con kadcylla se han observado reacciones secundarias a una extravasación.

Por lo general, estas reacciones fueron leves y consistieron en eritema, dolor a la palpación, dolor o tumefacción en el lugar de la infusión. Estas reacciones se produjeron más frecuentemente dentro de las 24 horas siguientes a la infusión. Hasta el momento no se conoce ningún tratamiento específico para la extravasación de kadcylla. El lugar de la infusión debe vigilarse estrechamente para detectar si se produce una infiltración subcutánea durante la administración del medicamento.

Embarazo y lactancia:

Embarazo

No se han realizado estudios de kadcylla en mujeres embarazadas. Tampoco se han realizado estudios de toxicidad en la reproducción y el desarrollo con kadcylla.

Si se administra a una mujer embarazada, trastuzumab, un componente de kadcylla, puede causar daños al feto o su muerte. Tras la comercialización se han notificado casos de oligohidramnios, algunos asociados a hipoplasia pulmonar mortal, en embarazadas tratadas con trastuzumab. Los resultados de estudios en animales de la maitansina, entidad química estrechamente relacionada del mismo grupo de maitansinoides que DM1, sugieren que DM1, el componente farmacológico de kadcylla con efecto citotóxico por inhibición microtubular, podría ser teratógeno y potencialmente embriotóxico.

No se recomienda administrar kadcylla a embarazadas. Las mujeres que puedan quedar embarazadas deben consultar a su médico, y se les advertirá sobre la posibilidad de daño fetal. Si se trata con kadcylla a una mujer embarazada, se recomienda una vigilancia estrecha por un equipo multidisciplinar.

Mujeres en edad de procrear

A las mujeres en edad de procrear se les debe aconsejar que utilicen un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con kadcylla y al menos los 7 primeros meses tras su terminación.

Lactancia

No se sabe si kadcylla pasa a la leche materna humana. Dado que muchos medicamentos se excretan con la leche materna y considerando el riesgo de reacciones adversas graves para los lactantes, es preciso interrumpir la lactancia antes de comenzar el tratamiento con kadcylla. Al cabo de 7 meses de concluido el tratamiento puede empezar de nuevo la lactancia materna.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han llevado a cabo estudios sobre los efectos de kadcylla en la capacidad de conducir vehículos y utilizar maquinaria.



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

- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de precauciones y Advertencias
- Modificación de interacciones
- Inserto CDS 9.0 allegado mediante radicado No. 20201188450
- Información para prescribir CDS 9.0 allegado mediante radicado No. 20201188450

Nueva dosificación / grupo etario:

Posología y forma administración

Para impedir que se produzcan errores de medicación, es importante comprobar las etiquetas de los viales para asegurarse de que el medicamento que se está preparando y administrando es Kadcylla (trastuzumab emtansina) y no trastuzumab. Kadcylla debe administrarse únicamente bajo la supervisión de un profesional sanitario con experiencia en el tratamiento de pacientes con cáncer.

Los pacientes tratados con Kadcylla deben presentar un estado tumoral HER2-positivo, definido como una puntuación 3+ en un análisis validado de inmunohistoquímica (IHQ) o un índice $\geq 2,0$ en un análisis validado de hibridación in situ (ISH).

Kadcylla debe ser reconstituido y diluido por un profesional sanitario y administrado en infusión intravenosa (i.v.). No se debe administrar en inyección i.v. lenta o rápida.

Pauta posológica

La dosis recomendada de Kadcylla es de 3,6 mg/kg administrados en infusión i.v. cada 3 semanas (ciclo de 21 días).

La dosis inicial se administrará en una infusión i.v. con una duración de 90 minutos. Se debe observar a los pacientes durante la infusión y durante al menos 90 minutos después de la dosis inicial para detectar la aparición de fiebre, escalofríos u otras reacciones relacionadas con la infusión. Se debe vigilar estrechamente el lugar de la infusión para descubrir una posible infiltración subcutánea durante la administración del fármaco.

Si el paciente toleró bien las infusiones anteriores, las dosis posteriores de Kadcylla pueden administrarse en infusiones de 30 minutos; se observará al paciente durante las infusiones y hasta al menos 30 minutos después de su conclusión.

La velocidad de infusión de Kadcylla debe reducirse, o se interrumpirá la infusión, si el paciente desarrolla síntomas relacionados con la infusión. Se suspenderá Kadcylla en caso de reacciones a la infusión potencialmente mortales.

Duración del tratamiento

Los pacientes con CMM deben recibir tratamiento hasta la progresión del cáncer o la aparición de toxicidad incontrolable.

Dosis diferidas u omitidas

Si se omite una dosis prevista, se debe administrar tan pronto como sea posible; no se esperará hasta el siguiente ciclo previsto. La pauta de administración debe ajustarse para mantener un intervalo de 3 semanas entre las dosis. La infusión puede administrarse a la velocidad que toleró el paciente en la infusión más reciente.

Modificaciones de la dosis

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El tratamiento de los eventos adversos sintomáticos puede requerir la interrupción temporal, la reducción de la dosis o la suspensión del tratamiento con Kadcyra, según las pautas que se presentan en las tablas 1 y 2.

La dosis de Kadcyra no debe aumentarse de nuevo después de haber hecho una reducción de la dosis.

Tabla 1 Pauta de reducción posológica

| Pauta de reducción posológica | Dosis |
|-----------------------------------------|--------------------------|
| Dosis inicial | 3,6 mg/kg |
| Primera reducción de la dosis | 3 mg/kg |
| Segunda reducción de la dosis | 2,4 mg/kg |
| Necesidad de nueva reducción posológica | Suspender el tratamiento |

Tabla 2 Modificaciones de la dosis para los pacientes con CMM

| Modificaciones de la dosis para los pacientes con CMM | | |
|-------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Reacción adversa | Intensidad | Modificación del tratamiento |
| Aminotransferasa (AST o ALT) elevada | Grado 2 ($>2,5$ a $\leq 5 \times$ LSN) | Tratar con el mismo nivel de dosis. |
| | Grado 3 (>5 a $\leq 20 \times$ LSN) | No administrar Kadcyra hasta que la AST la ALT o ambas alcancen un grado ≤ 2 , y entonces reducir la dosis en un nivel. |
| | Grado 4 ($>20 \times$ LSN) | Suspender el tratamiento con Kadcyra. |
| Hiperbilirrubinemia | Grado 2 ($>1,5$ a $\leq 3 \times$ LSN) | No administrar Kadcyra hasta que la bilirrubina total alcance un grado ≤ 1 , y entonces tratar con el mismo nivel de dosis. |
| | Grado 3 (>3 a $\leq 10 \times$ LSN) | No administrar Kadcyra hasta que la bilirrubina total alcance un grado ≤ 1 , y entonces reducir la dosis en un nivel. |
| | Grado 4 ($>10 \times$ LSN) | Suspender el tratamiento con Kadcyra. |
| Lesión hepática inducida por fármacos | Aminotransferasas séricas $>3 \times$ LSN y bilirrubina total concomitante $>2 \times$ LSN | Suspender definitivamente el tratamiento con Kadcyra en ausencia de otra posible causa de la elevación de las enzimas hepáticas y la bilirrubina (por ejemplo, metástasis hepáticas y medicación administrada concomitantemente). |
| Trombocitopenia | Grado 3 (25.000 a $<50.000/\text{mm}^3$) | No administrar Kadcyra hasta que la cifra de plaquetas alcance un grado ≤ 1 ($\geq 75.000/\text{mm}^3$), y entonces tratar con el mismo nivel de dosis. |
| | Grado 4 ($<25.000/\text{mm}^3$) | No administrar Kadcyra hasta que la cifra de plaquetas alcance un grado ≤ 1 ($\geq 75.000/\text{mm}^3$), y entonces reducir la dosis en un nivel. |
| | ICC sintomática | Suspender el tratamiento con Kadcyra. |



| | | |
|-------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Disfunción del ventrículo izquierdo | FEVI <40% | No administrar Kadcylla. Repetir la evaluación de la FEVI en 3 semanas. Si se confirma que la FEVI es <40%, suspender el tratamiento con Kadcylla. |
| | FEVI de 40% a ≤45% y disminución ≥10 puntos porcentuales respecto al valor inicial | No administrar Kadcylla. Repetir la evaluación de la FEVI en 3 semanas. Si la FEVI no se ha recuperado hasta alcanzar valores en el margen de 10 puntos porcentuales respecto a los valores iniciales, suspender el tratamiento con Kadcylla. |
| | FEVI de 40% a ≤45% y disminución <10 puntos porcentuales respecto al valor inicial | Proseguir el tratamiento con Kadcylla. Repetir la evaluación de la FEVI en 3 semanas. |
| | FEVI >45% | Proseguir el tratamiento con Kadcylla. |

ALT: alanina-aminotransferasa; AST: aspartato-aminotransferasa; DSVI: disfunción sistólica del ventrículo izquierdo; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; ICC: insuficiencia cardíaca congestiva; LSN: límite superior de la normalidad.

* Antes de iniciar el tratamiento con Kadcylla.

Pautas posológicas especiales

Uso en geriatría: No es necesario ajustar la dosis de Kadcylla en pacientes ≥65 años.

Uso en pediatría: No se han establecido la seguridad ni la eficacia de Kadcylla en niños y adolescentes (<18 años).

Insuficiencia renal: No es necesario ajustar la dosis inicial de Kadcylla en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. No hay datos suficientes para determinar si sería necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal grave.

Insuficiencia hepática: No es necesario ajustar la dosis inicial en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. Kadcylla no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave. El tratamiento de pacientes con insuficiencia hepática debe instaurarse con precaución, debido a la conocida hepatotoxicidad observada con Kadcylla.

Nuevas precauciones y Advertencias:

Los pacientes tratados con Kadcylla han de presentar un estado tumoral HER2-positivo evaluado mediante la determinación de la sobreexpresión de la proteína HER2 o por amplificación génica.

Toxicidad pulmonar

En ensayos clínicos con Kadcylla se han notificado casos de neumopatía intersticial, incluida la neumonitis, algunos de los cuales dieron lugar a un síndrome de dificultad respiratoria aguda o tuvieron un desenlace mortal. Entre los signos y síntomas se encuentran la disnea, la tos, la fatiga y los infiltrados pulmonares.

Se recomienda suspender permanentemente el tratamiento con Kadcylla en pacientes con diagnóstico de neumopatía intersticial o neumonitis.

Los pacientes que padecen disnea en reposo debido a complicaciones del cáncer avanzado, a enfermedades concomitantes, y que reciben concomitantemente radioterapia pulmonar pueden tener mayor riesgo de sufrir eventos pulmonares.

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Hepatotoxicidad

Se han observado casos de hepatotoxicidad, predominantemente en forma de aumentos asintomáticos de la concentración de las aminotransferasas séricas (elevación de grado 1-4), bajo tratamiento con Kadcyta en ensayos clínicos. Las elevaciones de las aminotransferasas fueron generalmente transitorias; la elevación máxima se registró el día 8 después de iniciar el tratamiento, y los valores se recuperaron posteriormente, hasta alcanzar un grado ≤ 1 antes del siguiente ciclo. También se ha observado un efecto acumulativo de Kadcyta en las aminotransferasas. En la mayoría de los pacientes con concentración elevada de aminotransferasas, la concentración mejoró hasta alcanzar un grado 1 o un valor normal en un plazo de 30 días desde la administración de la última dosis de Kadcyta. En pacientes tratados con Kadcyta en ensayos clínicos, se observaron trastornos hepatobiliares graves, entre otros la hiperplasia regenerativa nodular del hígado y algunos trastornos con desenlace mortal debido a una lesión hepática inducida por fármacos. En los casos observados quizá existieron factores de confusión como enfermedades concomitantes o medicamentos administrados concomitantemente con conocido potencial hepatotóxico.

La función hepática debe controlarse antes de iniciar el tratamiento y antes de administrar cada dosis de Kadcyta. Las reducciones de la dosis o la suspensión del tratamiento por elevación de las aminotransferasas séricas y la bilirrubina total se especifican en Posología y forma de administración - Modificaciones de la dosis.

Kadcyta no se ha estudiado en pacientes con concentración de aminotransferasas séricas más de 2,5 veces por encima del LSN o con una bilirrubina total más de 1,5 veces por encima del LSN antes de iniciar el tratamiento. Se suspenderá permanentemente el tratamiento con Kadcyta en pacientes con una concentración de aminotransferasas séricas más de 3 veces por encima del LSN y concomitantemente una concentración de bilirrubina total más de 2 veces por encima del LSN.

Se han identificado casos de hiperplasia regenerativa nodular del hígado en biopsias hepáticas de pacientes tratados con Kadcyta. La hiperplasia regenerativa nodular es una afección rara, caracterizada por una transformación benigna diseminada del parénquima hepático con formación de pequeños nódulos regenerativos, que puede dar lugar a una hipertensión portal no cirrótica. Su diagnóstico sólo puede confirmarse mediante un examen histopatológico. Se debe sospechar una hiperplasia regenerativa nodular en todos los pacientes con síntomas clínicos de hipertensión portal o un patrón de tipo cirrótico en la tomografía computarizada del hígado, pero que tengan una concentración de aminotransferasas normal y no presenten otras manifestaciones de cirrosis. Se suspenderá permanentemente el tratamiento con Kadcyta si se diagnostica una hiperplasia regenerativa nodular.

Kadcyta no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave. El tratamiento de pacientes con insuficiencia hepática debe instaurarse con precaución, debido a la conocida hepatotoxicidad observada con Kadcyta.

Disfunción ventricular izquierda

Los pacientes tratados con Kadcyta corren un riesgo mayor de sufrir una disfunción ventricular izquierda. Se ha observado una fracción de eyección ventricular izquierda $< 40\%$ en pacientes tratados con Kadcyta; por lo tanto, la insuficiencia cardíaca congestiva sintomática es un riesgo potencial. Se deben realizar pruebas estándar de la función cardíaca (ecocardiografía o ventriculografía isotópica [MUGA]) antes de iniciar el tratamiento con Kadcyta y periódicamente después (por ejemplo: cada tres meses).

En un estudio de observación (BO39807) en condiciones reales de pacientes con CMM que presentaban al inicio una FEVI del 40-49%, se observaron eventos de disminución de la FEVI $> 10\%$ respecto al inicio o de ICC en aproximadamente el 22% de los sujetos. La mayoría de estos pacientes tenían otros factores de riesgo cardiovascular. La decisión de administrar Kadcyta a pacientes con CMM con una FEVI baja solo se tomará tras evaluar

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



rigurosamente los beneficios y los riesgos; en estos pacientes, se debe vigilar estrechamente la función cardíaca.

En Posología y forma de administración - Modificaciones de la dosis, se presentan pautas específicas sobre la modificación de la dosis y la suspensión del tratamiento.

Reacciones relacionadas con la infusión

No se ha estudiado el uso de Kadcylyla en pacientes en los que se ha suspendido permanentemente el tratamiento con trastuzumab debido a reacciones relacionadas con la infusión (RRI); no se recomienda el tratamiento con Kadcylyla en estos pacientes.

En los ensayos clínicos de Kadcylyla se han notificado RRI, caracterizadas por uno o más de los siguientes síntomas: rubefacción, escalofríos, pirexia, disnea, hipotensión arterial, sibilancias, broncoespasmo y taquicardia. En general, estos síntomas no fueron graves. En la mayoría de los pacientes, estas reacciones se resolvieron en un plazo de unas horas a un día después de finalizar la infusión. El tratamiento con Kadcylyla debe interrumpirse en pacientes que sufran RRI graves. El tratamiento con Kadcylyla debe suspenderse permanentemente en caso de RRI potencialmente mortales.

Reacciones de hipersensibilidad

Se debe vigilar estrechamente a los pacientes para detectar reacciones de hipersensibilidad, especialmente durante la primera infusión. En ensayos clínicos del tratamiento con Kadcylyla se han observado casos de hipersensibilidad, incluidas reacciones graves de tipo anafiláctico. Se debe disponer de medicamentos para tratar tales reacciones, así como de equipo de emergencia, para usarlo de inmediato si fuera pre iso.

Hemorragia

Con el tratamiento con Kadcylyla se han notificado casos de eventos hemorrágicos, incluidas hemorragias en el sistema nervioso central, respiratorias y gastrointestinales. Algunos de estos eventos hemorrágicos tuvieron un desenlace mortal. En algunos de los casos observados, los pacientes también estaban recibiendo tratamiento anticoagulante o tratamiento antiplaquetario o presentaban trombocitopenia; en otros casos, no había otros factores de riesgo conocidos. Cuando, desde el punto de vista médico, sea preciso el uso concomitante estos fármacos, deberán usarse con precaución y considerarse la necesidad de un control adicional.

Trombocitopenia

En ensayos clínicos de Kadcylyla se han notificado casos de trombocitopenia. La mayoría de estos pacientes presentaron eventos de grado 1 o 2 (≥ 50.000 plaquetas/ mm^3), el valor mínimo se alcanzó el día 8 y generalmente la cifra de plaquetas mejoró hasta alcanzar un grado 0 o 1 (≥ 75.000 plaquetas/ mm^3) en el momento de la siguiente dosis programada. En ensayos clínicos, la incidencia y la gravedad de la trombocitopenia fueron mayores en los pacientes asiáticos.

Durante el tratamiento con Kadcylyla se debe controlar estrechamente a los pacientes con trombocitopenia (< 100.000 plaquetas/ mm^3) y a los pacientes bajo tratamiento anticoagulante. Antes de administrar cada dosis de Kadcylyla se recomienda controlar la cifra de plaquetas. No se ha estudiado el uso de Kadcylyla en pacientes con una cifra de plaquetas $< 100.000/\text{mm}^3$ antes de iniciar el tratamiento. Si el paciente presenta una cifra de plaquetas reducida hasta un grado ≥ 3 ($< 50.000/\text{mm}^3$), no se debe administrar Kadcylyla hasta que el número de plaquetas recupere un grado 1 ($\geq 75.000/\text{mm}^3$).

Neurotoxicidad

En ensayos clínicos de Kadcylyla se han referido casos de neuropatía periférica, principalmente de grado 1 y predominantemente sensitivas. En pacientes que sufran una

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



neuropatía periférica de grado 3 o 4, el tratamiento con Kadcylla se suspenderá temporalmente hasta que los síntomas se resuelvan o mejoren hasta alcanzar un grado ≤ 2 . Se controlará clínicamente a los pacientes de manera regular para detectar signos y síntomas de neurotoxicidad.

Extravasación

En los estudios clínicos de Kadcylla se han observado reacciones secundarias a la extravasación. Estas reacciones —eritema, dolor a la palpación, irritación, dolor o tumefacción de la piel en el lugar de la infusión— fueron en general leves, y se observaron más frecuentemente en las 24 horas posteriores a la infusión. Actualmente no se conoce el tratamiento específico de la extravasación de Kadcylla. Se debe vigilar minuciosamente el lugar de la infusión para descubrir cualquier posible infiltración subcutánea durante la administración del fármaco.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Kadcylla no influye o tiene una influencia desdeñable en la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Se desconoce la importancia de reacciones adversas notificadas como la fatiga, la cefalea, los mareos y la visión borrosa en la capacidad para conducir o utilizar máquinas. Se advertirá a los pacientes que presenten síntomas de reacciones relacionadas con la infusión (sofocos, tiritona, fiebre, dificultad para respirar, tensión arterial baja o frecuencia cardíaca elevada) que no conduzcan ni utilicen máquinas hasta que los síntomas remitan.

Uso en poblaciones especiales

Embarazo

Anticoncepción

Las mujeres con capacidad de procrear, incluidas las que sean pareja de pacientes varones con capacidad de procrear, deben usar métodos anticonceptivos eficaces mientras reciban Kadcylla y durante al menos 7 meses después de administrar la última dosis de Kadcylla.

Embarazo

No se han realizado estudios clínicos de Kadcylla en embarazadas. Tampoco se han realizado estudios de toxicología en la reproducción y el desarrollo con Kadcylla.

El trastuzumab, un componente de Kadcylla, puede producir daño o muerte fetal si se administra a mujeres embarazadas. En el marco del uso después de la comercialización, se han notificado casos de oligohidramnios, algunos asociados a hipoplasia pulmonar mortal, en embarazadas que recibieron trastuzumab. Estudios en animales de la maitansina —un compuesto químico estrechamente relacionado, de la misma clase de maitansinoides que DM1— indican que es previsible que DM1, el componente citotóxico de Kadcylla que inhibe los microtúbulos, sea teratógeno y potencialmente embriotóxico.

No se recomienda administrar Kadcylla a las embarazadas. Se indicará a las mujeres que se queden embarazadas que se pongan en contacto con su médico, y se les debe advertir de la posibilidad de daño fetal. Si una mujer embarazada es tratada con Kadcylla, se recomienda la vigilancia estrecha por parte de un equipo multidisciplinario.

Parto

No se ha determinado la seguridad del uso de Kadcylla durante el parto.

Lactancia

Se ignora si Kadcylla se excreta en la leche materna humana. Debido a que muchos fármacos se excretan en la leche humana y a la posibilidad de que los lactantes amamantados cuyas madres reciben Kadcylla sufran reacciones adversas graves, las

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



pacientes deben dejar de amamantar a sus hijos antes de iniciar el tratamiento con Kadcyly; 7 meses después de recibir la última dosis de Kadcyly, las pacientes pueden amamantar a sus hijos.

Uso en pediatría

No se han estudiado la seguridad ni la eficacia en pacientes pediátricos menores de 18 años.

Uso en geriatría

No hay suficientes datos para establecer la seguridad y la eficacia de Kadcyly en pacientes ≥ 75 años.

Insuficiencia renal

Véase Pautas posológicas especiales y Farmacocinética en poblaciones especiales.

Insuficiencia hepática

Véase. Pautas posológicas especiales y Farmacocinética en poblaciones especiales.

Nuevas interacciones:

No se han llevado a cabo estudios formales de interacciones farmacológicas con Kadcyly en el ser humano. Los estudios del metabolismo in vitro en microsomas hepáticos humanos indican que DM1, un componente de trastuzumab emtansina, es metabolizado principalmente por el CYP3A4 y, en menor grado, por el CYP3A5. In vitro, DM1 no induce ni inhibe el metabolismo mediado por el citocromo P450. Se debe tener precaución al administrar Kadcyly junto con inhibidores potentes del CYP3A

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- **Modificación de dosificación / grupo etario**
- **Modificación de precauciones y Advertencias**
- **Modificación de interacciones**
- **Inserto CDS 9.0 allegado mediante radicado No. 20201188450**
- **Información para prescribir CDS 9.0 allegado mediante radicado No. 20201188450**

Nueva dosificación / grupo etario:

Posología y forma administración:

Para impedir que se produzcan errores de medicación, es importante comprobar las etiquetas de los viales para asegurarse de que el medicamento que se está preparando y administrando es Kadcyly (trastuzumab emtansina) y no trastuzumab. Kadcyly debe administrarse únicamente bajo la supervisión de un profesional sanitario con experiencia en el tratamiento de pacientes con cáncer.

Los pacientes tratados con Kadcyly deben presentar un estado tumoral HER2-positivo, definido como una puntuación 3+ en un análisis validado de inmunohistoquímica (IHQ) o un índice $\geq 2,0$ en un análisis validado de hibridación in situ (ISH).

Kadcyly debe ser reconstituido y diluido por un profesional sanitario y administrado en infusión intravenosa (i.v.). No se debe administrar en inyección i.v. lenta o rápida.

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Pauta posológica:

La dosis recomendada de Kadcyly es de 3,6 mg/kg administrados en infusión i.v. cada 3 semanas (ciclo de 21 días).

La dosis inicial se administrará en una infusión i.v. con una duración de 90 minutos. Se debe observar a los pacientes durante la infusión y durante al menos 90 minutos después de la dosis inicial para detectar la aparición de fiebre, escalofríos u otras reacciones relacionadas con la infusión. Se debe vigilar estrechamente el lugar de la infusión para descubrir una posible infiltración subcutánea durante la administración del fármaco.

Si el paciente toleró bien las infusiones anteriores, las dosis posteriores de Kadcyly pueden administrarse en infusiones de 30 minutos; se observará al paciente durante las infusiones y hasta al menos 30 minutos después de su conclusión.

La velocidad de infusión de Kadcyly debe reducirse, o se interrumpirá la infusión, si el paciente desarrolla síntomas relacionados con la infusión. Se suspenderá Kadcyly en caso de reacciones a la infusión potencialmente mortales.

Duración del tratamiento:

Los pacientes con CMM deben recibir tratamiento hasta la progresión del cáncer o la aparición de toxicidad incontrolable.

Dosis diferidas u omitidas:

Si se omite una dosis prevista, se debe administrar tan pronto como sea posible; no se esperará hasta el siguiente ciclo previsto. La pauta de administración debe ajustarse para mantener un intervalo de 3 semanas entre las dosis. La infusión puede administrarse a la velocidad que toleró el paciente en la infusión más reciente.

Modificaciones de la dosis:

El tratamiento de los eventos adversos sintomáticos puede requerir la interrupción temporal, la reducción de la dosis o la suspensión del tratamiento con Kadcyly, según las pautas que se presentan en las tablas 1 y 2.

La dosis de Kadcyly no debe aumentarse de nuevo después de haber hecho una reducción de la dosis.

Tabla 1 Pauta de reducción posológica

| Pauta de reducción posológica | Dosis |
|-----------------------------------------|--------------------------|
| Dosis inicial | 3,6 mg/kg |
| Primera reducción de la dosis | 3 mg/kg |
| Segunda reducción de la dosis | 2,4 mg/kg |
| Necesidad de nueva reducción posológica | Suspender el tratamiento |



Tabla 2 Modificaciones de la dosis para los pacientes con CMM

| Modificaciones de la dosis para los pacientes con CMM | | |
|-------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Reacción adversa | Intensidad | Modificación del tratamiento |
| Aminotransferasa (AST o ALT) elevada | Grado 2 ($>2,5$ a $\leq 5 \times$ LSN) | Tratar con el mismo nivel de dosis. |
| | Grado 3 (>5 a $\leq 20 \times$ LSN) | No administrar Kadcyła hasta que la AST la ALT o ambas alcancen un grado ≤ 2 , y entonces reducir la dosis en un nivel. |
| | Grado 4 ($>20 \times$ LSN) | Suspender el tratamiento con Kadcyła. |
| Hiperbilirrubinemia | Grado 2 ($>1,5$ a $\leq 3 \times$ LSN) | No administrar Kadcyła hasta que la bilirrubina total alcance un grado ≤ 1 , y entonces tratar con el mismo nivel de dosis. |
| | Grado 3 (>3 a $\leq 10 \times$ LSN) | No administrar Kadcyła hasta que la bilirrubina total alcance un grado ≤ 1 , y entonces reducir la dosis en un nivel. |
| | Grado 4 ($>10 \times$ LSN) | Suspender el tratamiento con Kadcyła. |
| Lesión hepática inducida por fármacos | Aminotransferasas séricas $>3 \times$ LSN y bilirrubina total concomitante $>2 \times$ LSN | Suspender definitivamente el tratamiento con Kadcyła en ausencia de otra posible causa de la elevación de las enzimas hepáticas y la bilirrubina (por ejemplo, metástasis hepáticas y medicación administrada concomitantemente). |
| Trombocitopenia | Grado 3 (25.000 a $<50.000/\text{mm}^3$) | No administrar Kadcyła hasta que la cifra de plaquetas alcance un grado ≤ 1 ($\geq 75.000/\text{mm}^3$), y entonces tratar con el mismo nivel de dosis. |
| | Grado 4 ($<25.000/\text{mm}^3$) | No administrar Kadcyła hasta que la cifra de plaquetas alcance un grado ≤ 1 ($\geq 75.000/\text{mm}^3$), y entonces reducir la dosis en un nivel. |
| | ICC sintomática | Suspender el tratamiento con Kadcyła. |

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



| | | |
|-------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Disfunción del ventrículo izquierdo | FEVI <40% | No administrar Kadcylla. Repetir la evaluación de la FEVI en 3 semanas. Si se confirma que la FEVI es <40%, suspender el tratamiento con Kadcylla. |
| | FEVI de 40% a ≤45% y disminución ≥10 puntos porcentuales respecto al valor inicial | No administrar Kadcylla. Repetir la evaluación de la FEVI en 3 semanas. Si la FEVI no se ha recuperado hasta alcanzar valores en el margen de 10 puntos porcentuales respecto a los valores iniciales, suspender el tratamiento con Kadcylla. |
| | FEVI de 40% a ≤45% y disminución <10 puntos porcentuales respecto al valor inicial | Proseguir el tratamiento con Kadcylla. Repetir la evaluación de la FEVI en 3 semanas. |
| | FEVI >45% | Proseguir el tratamiento con Kadcylla. |

ALT: alanina-aminotransferasa; AST: aspartato-aminotransferasa; DSVI: disfunción sistólica del ventrículo izquierdo; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; ICC: insuficiencia cardíaca congestiva; LSN: límite superior de la normalidad.

* Antes de iniciar el tratamiento con Kadcylla.

Pautas posológicas especiales:

Uso en geriatría: No es necesario ajustar la dosis de Kadcylla en pacientes ≥65 años.

Uso en pediatría: No se han establecido la seguridad ni la eficacia de Kadcylla en niños y adolescentes (<18 años).

Insuficiencia renal: No es necesario ajustar la dosis inicial de Kadcylla en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. No hay datos suficientes para determinar si sería necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal grave.

Insuficiencia hepática: No es necesario ajustar la dosis inicial en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. Kadcylla no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave. El tratamiento de pacientes con insuficiencia hepática debe instaurarse con precaución, debido a la conocida hepatotoxicidad observada con Kadcylla.

Nuevas precauciones y Advertencias:

Los pacientes tratados con Kadcylla han de presentar un estado tumoral HER2-positivo evaluado mediante la determinación de la sobreexpresión de la proteína HER2 o por amplificación génica.

Toxicidad pulmonar:

En ensayos clínicos con Kadcylla se han notificado casos de neumopatía intersticial, incluida la neumonitis, algunos de los cuales dieron lugar a un síndrome de dificultad respiratoria aguda o tuvieron un desenlace mortal. Entre los signos y síntomas se encuentran la disnea, la tos, la fatiga y los infiltrados pulmonares.

Se recomienda suspender permanentemente el tratamiento con Kadcylla en pacientes con diagnóstico de neumopatía intersticial o neumonitis.

Acta No. 24 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los pacientes que padecen disnea en reposo debido a complicaciones del cáncer avanzado, a enfermedades concomitantes, y que reciben concomitantemente radioterapia pulmonar pueden tener mayor riesgo de sufrir eventos pulmonares.

Hepatotoxicidad:

Se han observado casos de hepatotoxicidad, predominantemente en forma de aumentos asintomáticos de la concentración de las aminotransferasas séricas (elevación de grado 1-4), bajo tratamiento con Kadcyta en ensayos clínicos. Las elevaciones de las aminotransferasas fueron generalmente transitorias; la elevación máxima se registró el día 8 después de iniciar el tratamiento, y los valores se recuperaron posteriormente, hasta alcanzar un grado ≤ 1 antes del siguiente ciclo. También se ha observado un efecto acumulativo de Kadcyta en las aminotransferasas. En la mayoría de los pacientes con concentración elevada de aminotransferasas, la concentración mejoró hasta alcanzar un grado 1 o un valor normal en un plazo de 30 días desde la administración de la última dosis de Kadcyta. En pacientes tratados con Kadcyta en ensayos clínicos, se observaron trastornos hepatobiliares graves, entre otros la hiperplasia regenerativa nodular del hígado y algunos trastornos con desenlace mortal debido a una lesión hepática inducida por fármacos. En los casos observados quizá existieron factores de confusión como enfermedades concomitantes o medicamentos administrados concomitantemente con conocido potencial hepatotóxico.

La función hepática debe controlarse antes de iniciar el tratamiento y antes de administrar cada dosis de Kadcyta. Las reducciones de la dosis o la suspensión del tratamiento por elevación de las aminotransferasas séricas y la bilirrubina total se especifican en Posología y forma de administración - Modificaciones de la dosis.

Kadcyta no se ha estudiado en pacientes con concentración de aminotransferasas séricas más de 2,5 veces por encima del LSN o con una bilirrubina total más de 1,5 veces por encima del LSN antes de iniciar el tratamiento. Se suspenderá permanentemente el tratamiento con Kadcyta en pacientes con una concentración de aminotransferasas séricas más de 3 veces por encima del LSN y concomitantemente una concentración de bilirrubina total más de 2 veces por encima del LSN.

Se han identificado casos de hiperplasia regenerativa nodular del hígado en biopsias hepáticas de pacientes tratados con Kadcyta. La hiperplasia regenerativa nodular es una afección rara, caracterizada por una transformación benigna diseminada del parénquima hepático con formación de pequeños nódulos regenerativos, que puede dar lugar a una hipertensión portal no cirrótica. Su diagnóstico sólo puede confirmarse mediante un examen histopatológico. Se debe sospechar una hiperplasia regenerativa nodular en todos los pacientes con síntomas clínicos de hipertensión portal o un patrón de tipo cirrótico en la tomografía computarizada del hígado, pero que tengan una concentración de aminotransferasas normal y no presenten otras manifestaciones de cirrosis. Se suspenderá permanentemente el tratamiento con Kadcyta si se diagnostica una hiperplasia regenerativa nodular.

Kadcyta no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave. El tratamiento de pacientes con insuficiencia hepática debe instaurarse con precaución, debido a la conocida hepatotoxicidad observada con Kadcyta.

Disfunción ventricular izquierda:

Los pacientes tratados con Kadcyta corren un riesgo mayor de sufrir una disfunción ventricular izquierda. Se ha observado una fracción de eyección ventricular izquierda $< 40\%$ en pacientes tratados con Kadcyta; por lo tanto, la insuficiencia cardíaca congestiva sintomática es un riesgo potencial. Se deben realizar pruebas estándar de la función cardíaca (ecocardiografía o ventriculografía isotópica [MUGA]) antes de



iniciar el tratamiento con Kadcyly y periódicamente después (por ejemplo: cada tres meses).

En un estudio de observación (BO39807) en condiciones reales de pacientes con CMM que presentaban al inicio una FEVI del 40-49%, se observaron eventos de disminución de la FEVI >10% respecto al inicio o de ICC en aproximadamente el 22% de los sujetos. La mayoría de estos pacientes tenían otros factores de riesgo cardiovascular. La decisión de administrar Kadcyly a pacientes con CMM con una FEVI baja solo se tomará tras evaluar rigurosamente los beneficios y los riesgos; en estos pacientes, se debe vigilar estrechamente la función cardíaca.

En Posología y forma de administración - Modificaciones de la dosis, se presentan pautas específicas sobre la modificación de la dosis y la suspensión del tratamiento.

Reacciones relacionadas con la infusión:

No se ha estudiado el uso de Kadcyly en pacientes en los que se ha suspendido permanentemente el tratamiento con trastuzumab debido a reacciones relacionadas con la infusión (RRI); no se recomienda el tratamiento con Kadcyly en estos pacientes.

En los ensayos clínicos de Kadcyly se han notificado RRI, caracterizadas por uno o más de los siguientes síntomas: rubefacción, escalofríos, pirexia, disnea, hipotensión arterial, sibilancias, broncoespasmo y taquicardia. En general, estos síntomas no fueron graves. En la mayoría de los pacientes, estas reacciones se resolvieron en un plazo de unas horas a un día después de finalizar la infusión. El tratamiento con Kadcyly debe interrumpirse en pacientes que sufran RRI graves. El tratamiento con Kadcyly debe suspenderse permanentemente en caso de RRI potencialmente mortales.

Reacciones de hipersensibilidad:

Se debe vigilar estrechamente a los pacientes para detectar reacciones de hipersensibilidad, especialmente durante la primera infusión. En ensayos clínicos del tratamiento con Kadcyly se han observado casos de hipersensibilidad, incluidas reacciones graves de tipo anafiláctico. Se debe disponer de medicamentos para tratar tales reacciones, así como de equipo de emergencia, para usarlo de inmediato si fuera pre iso.

Hemorragia:

Con el tratamiento con Kadcyly se han notificado casos de eventos hemorrágicos, incluidas hemorragias en el sistema nervioso central, respiratorias y gastrointestinales. Algunos de estos eventos hemorrágicos tuvieron un desenlace mortal. En algunos de los casos observados, los pacientes también estaban recibiendo tratamiento anticoagulante o tratamiento antiplaquetario o presentaban trombocitopenia; en otros casos, no había otros factores de riesgo conocidos. Cuando, desde el punto de vista médico, sea preciso el uso concomitante estos fármacos, deberán usarse con precaución y considerarse la necesidad de un control adicional.

Trombocitopenia:

En ensayos clínicos de Kadcyly se han notificado casos de trombocitopenia. La mayoría de estos pacientes presentaron eventos de grado 1 o 2 (≥ 50.000 plaquetas/mm³), el valor mínimo se alcanzó el día 8 y generalmente la cifra de plaquetas mejoró hasta alcanzar un grado 0 o 1 (≥ 75.000 plaquetas/mm³) en el momento de la siguiente dosis programada. En ensayos clínicos, la incidencia y la gravedad de la trombocitopenia fueron mayores en los pacientes asiáticos.



Durante el tratamiento con Kadcyly se debe controlar estrechamente a los pacientes con trombocitopenia (<100.000 plaquetas/ mm^3) y a los pacientes bajo tratamiento anticoagulante. Antes de administrar cada dosis de Kadcyly se recomienda controlar la cifra de plaquetas. No se ha estudiado el uso de Kadcyly en pacientes con una cifra de plaquetas $<100.000/\text{mm}^3$ antes de iniciar el tratamiento. Si el paciente presenta una cifra de plaquetas reducida hasta un grado ≥ 3 ($<50.000/\text{mm}^3$), no se debe administrar Kadcyly hasta que el número de plaquetas recupere un grado 1 ($\geq 75.000/\text{mm}^3$).

Neurotoxicidad:

En ensayos clínicos de Kadcyly se han referido casos de neuropatía periférica, principalmente de grado 1 y predominantemente sensitivas. En pacientes que sufran una neuropatía periférica de grado 3 o 4, el tratamiento con Kadcyly se suspenderá temporalmente hasta que los síntomas se resuelvan o mejoren hasta alcanzar un grado ≤ 2 . Se controlará clínicamente a los pacientes de manera regular para detectar signos y síntomas de neurotoxicidad.

Extravasación:

En los estudios clínicos de Kadcyly se han observado reacciones secundarias a la extravasación. Estas reacciones —eritema, dolor a la palpación, irritación, dolor o tumefacción de la piel en el lugar de la infusión— fueron en general leves, y se observaron más frecuentemente en las 24 horas posteriores a la infusión. Actualmente no se conoce el tratamiento específico de la extravasación de Kadcyly. Se debe vigilar minuciosamente el lugar de la infusión para descubrir cualquier posible infiltración subcutánea durante la administración del fármaco.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:

Kadcyly no influye o tiene una influencia desdeñable en la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Se desconoce la importancia de reacciones adversas notificadas como la fatiga, la cefalea, los mareos y la visión borrosa en la capacidad para conducir o utilizar máquinas. Se advertirá a los pacientes que presenten síntomas de reacciones relacionadas con la infusión (sofocos, tiritona, fiebre, dificultad para respirar, tensión arterial baja o frecuencia cardíaca elevada) que no conduzcan ni utilicen máquinas hasta que los síntomas remitan.

Uso en poblaciones especiales:

Embarazo:

Anticoncepción:

Las mujeres con capacidad de procrear, incluidas las que sean pareja de pacientes varones con capacidad de procrear, deben usar métodos anticonceptivos eficaces mientras reciban Kadcyly y durante al menos 7 meses después de administrar la última dosis de Kadcyly.

Embarazo:

No se han realizado estudios clínicos de Kadcyly en embarazadas. Tampoco se han realizado estudios de toxicología en la reproducción y el desarrollo con Kadcyly.

El trastuzumab, un componente de Kadcyly, puede producir daño o muerte fetal si se administra a mujeres embarazadas. En el marco del uso después de la comercialización, se han notificado casos de oligohidramnios, algunos asociados a hipoplasia pulmonar mortal, en embarazadas que recibieron trastuzumab. Estudios en animales de la maitansina —un compuesto químico estrechamente relacionado, de la misma clase de maitansinoides que DM1— indican que es previsible que DM1,



el componente citotóxico de Kadcyly que inhibe los microtúbulos, sea teratógeno y potencialmente embriotóxico.

No se recomienda administrar Kadcyly a las embarazadas. Se indicará a las mujeres que se queden embarazadas que se pongan en contacto con su médico, y se les debe advertir de la posibilidad de daño fetal. Si una mujer embarazada es tratada con Kadcyly, se recomienda la vigilancia estrecha por parte de un equipo multidisciplinario.

Parto:

No se ha determinado la seguridad del uso de Kadcyly durante el parto.

Lactancia:

Se ignora si Kadcyly se excreta en la leche materna humana. Debido a que muchos fármacos se excretan en la leche humana y a la posibilidad de que los lactantes amamantados cuyas madres reciben Kadcyly sufran reacciones adversas graves, las pacientes deben dejar de amamantar a sus hijos antes de iniciar el tratamiento con Kadcyly; 7 meses después de recibir la última dosis de Kadcyly, las pacientes pueden amamantar a sus hijos.

Uso en pediatría:

No se han estudiado la seguridad ni la eficacia en pacientes pediátricos menores de 18 años.

Uso en geriatría:

No hay suficientes datos para establecer la seguridad y la eficacia de Kadcyly en pacientes ≥ 75 años.

Insuficiencia renal:

Véase Pautas posológicas especiales y Farmacocinética en poblaciones especiales.

Insuficiencia hepática:

Véase. Pautas posológicas especiales y Farmacocinética en poblaciones especiales.

Nuevas interacciones:

No se han llevado a cabo estudios formales de interacciones farmacológicas con Kadcyly en el ser humano. Los estudios del metabolismo in vitro en microsomas hepáticos humanos indican que DM1, un componente de trastuzumab emtansina, es metabolizado principalmente por el CYP3A4 y, en menor grado, por el CYP3A5. In vitro, DM1 no induce ni inhibe el metabolismo mediado por el citocromo P450. Se debe tener precaución al administrar Kadcyly junto con inhibidores potentes del CYP3A.

3.5.8. DUPIXENT 300 mg

Expediente : 20152069
Radicado : 20191108424 / 20191136710 / 20201171131
Fecha : 22/09/2020
Interesado : Sanofi-Aventis de Colombia S.A.

Composición:

Cada jeringa prellenada por 2mL contiene 300mg de Dupilumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Indicaciones: (Del Registro)

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

Contraindicaciones: (Del Registro)

Dupixent® está contraindicado en pacientes que tienen hipersensibilidad a dupilumab conocida o a alguno de sus excipientes.

Precauciones y advertencias:

Reacciones de hipersensibilidad

Si ocurre una reacción de hipersensibilidad sistémica, se debe suspender inmediatamente la administración de Dupixent y se debe iniciar la terapia adecuada. Se ha informado un caso de reacción similar a la enfermedad del suero y un caso de reacción de enfermedad del suero, ambas consideradas graves, en estudios clínicos luego de la administración de Dupixent.

Se informó un caso de anafilaxia en el programa de desarrollo de asma después de la administración de Dupixent®.

Conjuntivitis

La conjuntivitis ocurrió con mayor frecuencia en pacientes con dermatitis atópica que recibieron Dupixent®. La mayoría de los pacientes con conjuntivitis se recuperaron o estuvieron en recuperación durante el período de tratamiento. En los pacientes con asma, la frecuencia de conjuntivitis fue baja y similar entre Dupixent® y el placebo. Los pacientes deben informar una nueva aparición o empeoramiento de los síntomas oculares a su proveedor de atención médica.

Condiciones eosinofílicas

Los pacientes que reciben tratamiento para asma pueden presentar eosinofilia sistémica grave que a veces presenta características clínicas de neumonía eosinofílica o vasculitis consistente con granulomatosis eosinofílica con poliangeítis, condiciones que a menudo se tratan con terapia sistémica con corticosteroides. Estos eventos generalmente, pero no siempre, pueden estar asociados con la reducción de la terapia con corticosteroides orales.

Los médicos deben estar atentos al rash vasculítico, empeoramiento de los síntomas pulmonares, complicaciones cardíacas y / o presentación de neuropatía en sus pacientes con eosinofilia. Se han notificado dos casos de neumonía eosinofílica y dos casos de vasculitis compatibles con granulomatosis eosinofílica con poliangeítis con Dupixent® en pacientes adultos que participaron en el programa de desarrollo de asma. No se ha establecido una asociación causal entre Dupixent® y estas condiciones.

Síntomas agudos de asma o enfermedad deteriorante

Dupixent® no debe usarse para tratar los síntomas agudos de asma o las exacerbaciones agudas. No use Dupixent® para tratar el broncoespasmo agudo o el estado asmático.

Reducción de la dosis de corticosteroides:

No interrumpa bruscamente los corticosteroides sistémicos, tópicos o inhalados al inicio de la terapia con Dupixent®. Las reducciones en la dosis de corticosteroides, si corresponde, deben ser graduales y realizarse bajo la supervisión directa de un médico. La reducción en

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



la dosis de corticosteroides puede estar asociada con síntomas de abstinencia sistémica y / o desenmascarar afecciones previamente suprimidas por la terapia sistémica con corticosteroides.

Infeción por helmintos

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

Afecciones atópicas concomitantes

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia en afecciones alérgicas o atópicas, salvo la dermatitis atópica. Se debe aconsejar a los pacientes con afecciones atópicas comórbidas (como asma) que no ajusten su tratamiento sin consultar con sus médicos. Cuando se suspenda Dupixent, considere los efectos potenciales en otras condiciones atópicas.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020008759 emitido mediante Acta No. 01 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.5.1, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto Versión Monografía Dupixent inyectable 300mg/2mL CCDS V.6.0 LRC 27-Aug-2019. Fecha de revisión: Abril 2019
- Información para prescribir Versión Monografía Dupixent inyectable 300mg/2mL CCDS V.6.0 LRC 27-Aug-2019. Fecha de revisión: Abril 2019

Nueva dosificación / grupo etario:

Posología y administración

General

Dupixent® se administra mediante inyección subcutánea

Dermatitis atópica

Adultos

La dosis recomendada de Dupixent® para pacientes adultos es una dosis inicial de 600 mg (dos inyecciones de 300 mg), seguida por 300 mg administrados cada dos semanas.

Según la respuesta terapéutica individual, la dosis puede aumentar a 300 mg por semana.

Adolescentes

La dosis recomendada de Dupixent® en pacientes adolescentes de 12 a 17 años de edad se especifica en la tabla 1:

Tabla 1: Dosis de Dupixent® para administración subcutánea en pacientes adolescentes de 12 a 17 años de edad con dermatitis atópica

| Peso corporal del paciente | Dosis inicial | Dosis subsiguientes (cada 2 semanas) |
|----------------------------|---------------|--------------------------------------|
|----------------------------|---------------|--------------------------------------|

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



| | | |
|----------------|----------------------------------|--------|
| Menos de 60 Kg | 400 mg (2 inyecciones de 200 mg) | 200 mg |
| 60 kg o más | 600 mg (2 inyecciones de 300 mg) | 300 mg |

Dupixent® puede ser utilizado con o sin tratamiento tópico

Asma

La dosis recomendada de Dupixent® para adultos y adolescentes (de 12 años de edad y mayores) es:

- Una dosis inicial de 400 mg (dos inyecciones de 200 mg) seguidos de 200 mg administrado cada dos semanas.

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

- Una dosis inicial de 600 mg (dos inyecciones de 300 mg) seguidos de 300 mg administrados cada dos semanas para pacientes con asma comórbida dependientes de corticosteroides orales o con dermatitis atópica moderada a grave para la cual Dupixent® está indicado.

Rinosinusitis crónica con poliposis nasal

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

Dosis omitida:

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

Poblaciones Especiales

Pacientes pediátricos

Dermatitis atópica

No se han establecido la seguridad ni la eficacia en pacientes pediátricos menores de 12 años con dermatitis atópica

Asma

Todavía no se ha establecido la seguridad y la eficacia en pacientes pediátricos menores de 12 años con asma.

Rinosinusitis crónica con poliposis nasal

La RSCcPN por lo general no se produce en niños. La seguridad y la eficacia en pacientes pediátricos con RSCcPN menores de 18 años de edad no se han establecido.

Pacientes adultos mayores

No se recomienda ajustar la dosis para pacientes adultos mayores.

Insuficiencia hepática

No hay datos disponibles sobre pacientes con insuficiencia hepática.

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis para pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada. No hay datos disponibles sobre pacientes con insuficiencia renal grave.

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Peso

No se recomienda ajustar la dosis según el peso corporal en pacientes de 12 años y mayores con asma ni en adultos con dermatitis atópica.

En pacientes entre los 12 y 17 años con dermatitis atópica, la dosis recomendada es de 200 mg cada dos semanas (si el peso es menor a 60 kg) o de 300 mg (si el peso es mayor o igual a 60 kg.)

Administración

Para la dosis inicial de 600 mg, administre dos inyecciones de 300 mg de Dupixent® consecutivas en lugares de inyección diferentes.

Para la dosis inicial de 400 mg, administre dos inyecciones de 200 mg de Dupixent® consecutivas en lugares de inyección diferentes.

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

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

Se recomienda cambiar el lugar de inyección en cada aplicación.

Dupixent® no debe inyectarse sobre la piel sensible, dañada, o si tiene moretones o cicatrices.

Nuevas precauciones y advertencias:

Advertencias

Reacciones de hipersensibilidad

Si ocurre una reacción de hipersensibilidad sistémica, se debe suspender inmediatamente la administración de Dupixent® y se debe iniciar la terapia adecuada. Se ha informado un caso de reacción similar a la enfermedad del suero y un caso de reacción de enfermedad del suero, ambas consideradas graves, en el programa de desarrollo de dermatitis atópica, luego de la administración de Dupixent®. Se informó un caso de anafilaxia en el programa de desarrollo de asma después de la administración de Dupixent®.

Conjuntivitis

Se produjo conjuntivitis con más frecuencia en pacientes con dermatitis atópica que recibieron Dupixent®. La mayoría de los pacientes con conjuntivitis se recuperó o estaban en recuperación durante el periodo de tratamiento. Entre los pacientes con asma, la frecuencia de conjuntivitis fue baja y similar entre Dupixent® y placebo. Los pacientes deben comunicar la nueva aparición o el empeoramiento de los síntomas oculares a su proveedor de atención médica.

Condiciones Eosinofílicas

Los pacientes que reciben tratamiento para asma pueden presentar eosinofilia sistémica grave que a veces presenta características clínicas de neumonía eosinofílica o vasculitis consistente con granulomatosis eosinofílica con poliangeítis, condiciones que a menudo se tratan con terapia sistémica con corticosteroides. Estos eventos generalmente, pero no siempre, pueden estar asociados con la reducción de la terapia con corticosteroides orales. Los médicos deben estar atentos al rash vasculítico, empeoramiento de los síntomas pulmonares, complicaciones cardíacas y / o presentación de neuropatía en sus pacientes

Acta No. 24 de 2020 SEMNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



con eosinofilia. Se han notificado casos de neumonía eosinofílica en pacientes adultos que participaron en el programa de desarrollo de asma y casos de vasculitis compatibles con granulomatosis eosinofílica con poliangeítis (EGPA) con Dupixent® en pacientes adultos que participaron en el programa de desarrollo de asma así como en pacientes adultos con asma comórbida en el programa de desarrollo de RSCcPN. No se ha establecido una asociación causal entre Dupixent® y estas condiciones.

Síntomas agudos de asma o deterioro de la enfermedad

Dupixent® no debe usarse para tratar síntomas agudos de asma o exacerbaciones agudas. Dupixent® no debe usarse para tratar los broncoespasmos agudos o el estado asmático.

Reducción de la Dosis de Corticosteroides

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

Infección por Helminthos

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

Afecciones Atópicas Concomitantes

Se debe aconsejar a los pacientes con dermatitis atópica y asma comórbida que no ajusten su tratamiento sin consultar antes con los médicos. Cuando interrumpa la administración de Dupixent®, considere los posibles efectos en otras enfermedades atópicas.

Nuevas reacciones adversas:

Dermatitis Atópica

Adultos

En la muestra agrupada de exposición general, se trataron con Dupixent® 2526 pacientes con dermatitis atópica en total en estudios clínicos controlados y sin controlar. De estos, 739 pacientes fueron expuestos durante 1 año por lo menos.

Se evaluó la seguridad de la monoterapia con Dupixent® durante la semana 16 según datos de tres estudios multicéntricos, aleatorizados, a doble ciego, controlados con placebo (SOLO 1, SOLO 2 y un estudio de fase 2 para determinar el rango de la dosis), que incluían 1564 pacientes adultos con dermatitis atópica (AD) de moderada a grave. La población del estudio tenía una media de edad de 38,2 años, el 41,1 % era de sexo femenino, el 67,9 % era de raza blanca, el 21,9 % era de raza asiática, el 7,1 % era de raza negra, y se informaron afecciones atópicas comórbidas, como asma (39,6 %), rinitis alérgica (49,0 %), alergia a alimentos (37,3 %) y conjuntivitis alérgica (23,1 %).

Se evaluó la seguridad de Dupixent® con corticosteroides tópicos (topical corticosteroids, TCS) concomitantes según datos de un estudio multicéntrico, aleatorizado, a doble ciego, controlado con placebo (CHRONOS). Se trató a un total de 740 pacientes durante un máximo de 52 semanas. La población del estudio tenía una media de edad de 37,1 años, el 39,7 % era de sexo femenino, el 66,2 % era de raza blanca, el 27,2 % era de raza asiática, el 4,6 % era de raza negra, y se informaron afecciones atópicas comórbidas como asma (39,3 %), rinitis alérgica (42,8 %), alergia a alimentos (33,4 %) y conjuntivitis alérgica (23,2 %).

Acta No. 24 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En los estudios con monoterapia, la proporción de pacientes que suspendieron el tratamiento debido a eventos adversos fue del 1,9 % del grupo de placebo, del 1,9 % del grupo de 300 mg de Dupixent® Q2W (cada 2 semanas) y del 1,5 % del grupo de 300 mg de Dupixent® QW (una vez por semana). Un paciente que recibía Dupixent® suspendió el tratamiento debido a una reacción adversa: conjuntivitis alérgica.

En el estudio con TCS concomitante, la proporción de pacientes que suspendieron el tratamiento debido a eventos adversos fue del 7,6 % del grupo de placebo + TCS, del 1,8 % del grupo de 300 mg de Dupixent® Q2W + TCS y del 2,9 % del grupo de 300 mg de Dupixent® QW + TCS. Tres pacientes que recibían Dupixent® suspendieron el tratamiento debido a una reacción adversa: una reacción en el lugar de la inyección (2 pacientes) y prurito ocular (1 paciente).

La Tabla 2 resume las reacciones adversas que ocurrieron en ≥ 1 % de los pacientes tratados con Dupixent® durante las primeras 16 semanas del tratamiento en estudios controlados con placebo.

Tabla 2: Reacciones adversas con Dupixent® que ocurrieron en ≥ 1 % de los pacientes con dermatitis atópica tratados hasta la semana 16 en estudios controlados con placebo

| Reacción adversa | Dupixent® Monoterapia ^a | | | Dupixent® + TCS ^b | | |
|------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------------------|--------------------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| | Placebo N = 517 n (%) | Dupixent® 300 mg Q2W N = 529 n (%) | Dupixent® 300 mg QW N = 518 n (%) | Placebo + TCS N = 315 n (%) | Dupixent® 300 mg Q2W + TCS N = 110 n (%) | Dupixent® 300 mg QW + TCS N = 315 n (%) |
| Reacciones en la zona de inyección | 28 (5,4 %) | 51 (9,6 %) | 72 (13,9 %) | 18 (5,7 %) | 11 (10,0 %) | 50 (15,9 %) |
| Conjuntivitis alérgica | 5 (1,0 %) | 16 (3,0 %) | 12 (2,3 %) | 10 (3,2 %) | 7 (6,4 %) | 22 (7,0 %) |
| Blefaritis | 1 (0,2 %) | 2 (0,4 %) | 6 (1,2 %) | 2 (0,6 %) | 5 (4,5 %) | 8 (2,5 %) |
| Conjuntivitis | 3 (0,6 %) | 21 (4,0 %) | 20 (3,9 %) | 1 (0,3 %) | 0 | 1 (0,3 %) |
| Herpes bucal | 8 (1,5 %) | 20 (3,8 %) | 13 (2,5 %) | 5 (1,6 %) | 3 (2,7 %) | 8 (2,5 %) |
| Prurito ocular | 1 (0,2 %) | 3 (0,6 %) | 2 (0,4 %) | 2 (0,6 %) | 2 (1,8 %) | 9 (2,9 %) |
| Conjuntivitis bacteriana | 2 (0,4 %) | 7 (1,3 %) | 8 (1,5 %) | 2 (0,6 %) | 1 (0,9 %) | 6 (1,9 %) |
| Ojo seco | 0 | 1 (0,2 %) | 6 (1,2 %) | 1 (0,3 %) | 2 (1,8 %) | 3 (1,0 %) |
| Herpes simple ^c | 4 (0,8 %) | 9 (1,7 %) | 4 (0,8 %) | 1 (0,3 %) | 1 (0,9 %) | 4 (1,3 %) |
| Eosinofilia | 2 (0,4 %) | 9 (1,7 %) | 1 (0,2 %) | 0 | 1 (0,9 %) | 1 (0,3 %) |

^a Datos de seguridad de un estudio de fase 2 para determinar el rango de la dosis, y de los estudios SOLO 1 y SOLO 2.

^b Datos de seguridad del estudio CHRONOS. Los pacientes recibían terapia de base con TCS.

^c En estudios clínicos, los casos de herpes simple eran mucocutáneos, por lo general de gravedad entre leve y moderada, y no incluyeron eccema herpético. Se informaron casos de eccema herpético por separado, y la incidencia fue más baja en pacientes tratados con Dupixent® en comparación con placebo.

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

Las reacciones adversas se describen por el sistema de clase de órgano y frecuencia usando la siguiente convención: Muy frecuente $\geq 10\%$; frecuente ≥ 1 y $\leq 10\%$; poco frecuente $\geq 0,1$ y < 1 %, rara $\geq 0,01$ y $< 0,1$ %; muy rara $< 0,01$ %; se desconoce *(no puede estimarse según los datos disponibles).

Tabla 3: Lista de reacciones adversas en estudios clínicos de dermatitis atópica^a



| Sistema de clase de órgano | Frecuencia | Reacción adversa |
|------------------------------------------------------------------|---------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Infecciones e infestaciones | Frecuente | Conjuntivitis (4%) Herpes oral (3,8%) Conjuntivitis bacteriana (1,9%) Herpes simple ^b (1,7%) |
| Trastornos sanguíneos y del sistema linfático. | Frecuente | Eosinofilia (1,7%) |
| Trastornos oculares | Frecuente | Conjuntivitis alérgica (7,0%) Prurito ocular (2,9%) Blefaritis (4,5%) Ojo seco (1,8%) |
| Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración | Muy frecuente | Reacción en el sitio de inyección (1,9%) |

^a Datos combinados de los estudios clínicos de monoterapia controlada con placebo (SOLO 1, SOLO 2 y fase 2, datos del estudio de rango de dosis) y estudio de terapia concomitante con TCS controlada con placebo (CHRONOS) en Dermatitis Atópica, pacientes expuestos a 300 mg cada dos semanas o 300 mg una vez a la semana, con o sin corticosteroides tópicos, hasta por 16 semanas.

^b En los estudios clínicos, los casos de herpes simple fueron mucocutáneos, generalmente de gravedad leve a moderada, y no incluye eczema herpético. Los casos de eccema herpético fueron reportados por separado y la incidencia fue numéricamente más baja en los pacientes tratados con Dupixent® en comparación con el placebo.

Adolescentes

La seguridad de Dupixent® se evaluó en un estudio de 250 pacientes de 12 a 17 años de edad con dermatitis atópica de moderada a severa (AD-1526). El perfil de seguridad de Dupixent® en estos pacientes en seguimiento hasta la semana 16 fue similar al perfil de seguridad de los estudios realizados en adultos con dermatitis atópica.

La seguridad a largo plazo de Dupixent® fue evaluada en un estudio de extensión abierto en pacientes entre 12 y 17 años de edad con dermatitis atópica de moderada a severa (AD-1434.) El perfil de seguridad de Dupixent® en pacientes en seguimiento hasta la semana 52 fue similar al perfil de seguridad observado en la semana 16 en el estudio AD-1526. El perfil de seguridad a largo plazo de Dupixent® observado en adolescentes fue consistente con el observado en adultos con dermatitis atópica.

Asma

Se evaluó un total de 2888 pacientes adolescentes y adultos con asma de moderada a grave en 3 estudios aleatorizados, controlados con placebo, multicéntricos de 24 a 52 semanas de duración (DRI12544, QUEST y VENTURE). De estos, 2678 tenían antecedentes de 1 o más exacerbaciones graves el año previo a la inscripción, a pesar del uso habitual de corticosteroides inhalados de medio a alto más un controlador adicional de (DRI12544 y QUEST). Se inscribió un total de 210 pacientes con asma dependiente de corticosteroides orales que recibían una dosis alta de corticosteroides inhalados más hasta dos controladores adicionales (VENTURE). La población de seguridad (DRI12544 y QUEST) tenía una media de edad de 48,1 años, el 63,4 % era de sexo femenino, el 81,9 % era de raza blanca, el 12,5 % eran asiáticos, el 4,4 % era de raza negra, el 76,9 % informó infecciones atópicas comórbidas tales como, rinitis alérgica (67,5 %), conjuntivitis alérgica (14,5 %), rinosinusitis crónica (17,3 %), poliposis nasal (12,3 %), dermatitis atópica (9,7 %) y alergia a los alimentos (8,5 %).

Acta No. 24 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Dupixent® 200 mg o de 300 mg se administró por vía subcutánea cada dos semanas, tras una dosis inicial de 400 mg o 600 mg, respectivamente.

En los estudios DRI12544 y QUEST, la proporción de pacientes que suspendieron el tratamiento debido a eventos adversos fue del 4,3 % del grupo de placebo, del 3,2 % del grupo de 200 mg de Dupixent® Q2W y del 6,1 % del grupo de 300 mg de Dupixent® Q2W.

La tabla 4 resume las reacciones adversas que se produjeron con una frecuencia de al menos el 3 % de los pacientes tratados con Dupixent® y a mayor velocidad que en sus respectivos grupos de comparador en los estudios DRI12544 y QUEST.

La frecuencia de las reacciones adversas se describe en la siguiente convención: Muy frecuente ≥ 10 %; frecuente ≥ 1 y ≤ 10 %; poco frecuente $\geq 0,1$ y < 1 %, rara $\geq 0,01$ y $< 0,1$ %; muy rara $< 0,01$ %; se desconoce *(no puede estimarse según los datos disponibles).

Tabla 4. Reacciones adversas que se produjeron en ≥ 3 % de los grupos de Dupixent® en DRI12544 y QUEST

| Reacción adversa | Frecuencia | DRI12544 y QUEST | | |
|------------------------------------------------------------------------|----------------|---------------------------------------------|---------------------------------------------|---------------------------|
| | | Dupixent 200 mg Q2W N=779 n (%) | Dupixent 300 mg Q2W N=788 n (%) | Placebo N=792 n (%) |
| <i>Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración</i> | | | | |
| Eritema en el lugar de la inyección | Muy frecuentes | 97 (12,5 %) | 132 (16,8 %) | 47 (5,9 %) |
| Edema en el lugar de la inyección | Frecuentes | 27 (3,5 %) | 48 (6,1 %) | 8 (1,0 %) |
| Prurito en el lugar de la inyección | Frecuentes | 31 (4,0 %) | 43 (5,5 %) | 9 (1,1%) |

Rinosinusitis crónica con poliposis nasal

Se evaluó a un total de 722 pacientes adultos con rinosinusitis crónica con poliposis nasal (RSCcPN) en 2 ensayos aleatorizados, controlados con placebo, multicéntricos de 24 a 52 semanas de duración (SINUS-24 y SINUS-52).

El grupo de seguridad consistió en datos de las primeras 24 semanas de tratamiento.

En el grupo de seguridad, la proporción de sujetos que interrumpieron el tratamiento debido a eventos adversos fue de 2,0 % del grupo de Dupixent® 300 mg C2S y 4,6 % del grupo de placebo. En la Tabla 6 se resumen las reacciones adversas que se produjeron con una tasa de al menos el 1 % de los pacientes tratados con Dupixent® y con una tasa mayor que en sus respectivos grupos de comparador en SINUS-24 y SINUS-52.



Tabla 6: Reacciones adversas que se produjeron en ≥ 1 % del grupo de Dupixent® en SINUS-24 y SINUS-52 y mayor que el placebo (grupo de seguridad de 24 semanas)

| Reacción adversa | SINUS-24 y SINUS-52 | |
|-----------------------------------------------------|---------------------------------------------|-----------------------------|
| | Dupixent® 300 mg Q2W N = 440 n (%) | Placebo N = 282 n (%) |
| Reacciones en el lugar de la inyección ^a | 20 (4,5 %) | 6 (2,1 %) |
| Conjuntivitis | 6 (1,4 %) | 0 (0 %) |

^aEntre las reacciones en el lugar de la inyección se incluyen reacciones en el lugar de la inyección e hinchazón

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

Tabla 7. Lista de reacciones adversas en estudios clínicos de la RSCcPN

| Clasificación por órganos y sistemas | Frecuencia | Reacción adversa |
|------------------------------------------------------------------------|------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Infecciones e infestaciones</i> | Frecuente | Conjuntivitis (1,4 %) |
| <i>Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración</i> | Frecuente | Reacción en el lugar de inyección (3,4 %) Hinchazón en el lugar de inyección (1,4 %) |

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas:

Hipersensibilidad

Se informó un caso de reacción de la enfermedad del suero y un caso de reacción similar de la enfermedad del suero, ambos considerados graves, en el programa de desarrollo de la dermatitis atópica después de la administración de Dupixent®. Se informó un caso de anafilaxia después de la administración de Dupixent en el programa de desarrollo del asma.

Eosinófilos

Los pacientes tratados con Dupixent® presentaron un mayor aumento inicial medio con respecto al basal en el recuento de eosinófilos en comparación con los pacientes tratados con placebo. Los recuentos de eosinófilos disminuyeron a los niveles casi basales durante el tratamiento del estudio.

La incidencia de eosinofilia emergente al tratamiento (≥ 500 células/mcL) fue similar en los grupos de Dupixent® y de placebo. Se informó eosinofilia emergentes al tratamiento (≥ 5.000 células/mcL) en < 2 % de los pacientes tratados con Dupixent® y $< 0,5$ % en pacientes tratados con placebo.

Infecciones

En dermatitis atópica, asma y RSCcPN, la tasa de infecciones graves fue similar entre los pacientes tratados con Dupixent® y los tratados con placebo.

No se observó un aumento en la incidencia general de infecciones o infecciones graves con Dupixent® en comparación con placebo en estudios clínicos de dermatitis atópica. Se informaron infecciones graves en el 1,0 % de los pacientes tratados con placebo y en el 0,5 % de los pacientes tratados con Dupixent® en estudios clínicos con monoterapia de 16

Acta No. 24 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



semanas. Se informaron infecciones graves en el 0,6 % de los pacientes tratados con placebo y en el 0,2 % de los pacientes tratados con Dupixent® en el estudio CHRONOS de 52 semanas.

No se observó ningún aumento en la incidencia global de infecciones con Dupixent® en comparación con el placebo en el grupo de seguridad para estudios clínicos de asma. En el grupo de seguridad de 24 semanas, se notificaron infecciones graves en el 1,0% de los pacientes tratados con Dupixent® y en el 1,1% de los pacientes tratados con placebo. En el estudio QUEST de 52 semanas, se notificaron infecciones graves en el 1,3% de los pacientes tratados con Dupixent® y en el 1,4% de los pacientes tratados con placebo.

No se observó un aumento en la incidencia general de infecciones con Dupixent® en comparación con placebo en el grupo de seguridad de los estudios clínicos de RSCcPN. En el grupo de seguridad de 24 semanas, se informaron infecciones graves en 0,7 % de los pacientes tratados con Dupixent® y en el 1,1 % de los pacientes tratados con placebo. En el estudio SINUS-52 de 52 semanas, se informaron infecciones graves en el 1,3 % de los pacientes tratados con Dupixent® y 1,3 % de los pacientes tratados con placebo.

Inmunogenicidad

Como con todas las proteínas terapéuticas, existe el potencial de inmunogenicidad con dupilumab.

Aproximadamente 6 % de los pacientes con dermatitis atópica o asma que recibieron Dupixent® 300 mg C2S durante 52 semanas desarrolló anticuerpos contra el fármaco (anti-drug antibody, ADA) a dupilumab; aproximadamente 2 % mostró respuestas de ADA persistentes y de aproximadamente el 2 % tuvieron anticuerpos neutralizantes.

Aproximadamente el 9 % de los pacientes con asma que recibieron Dupixent® 200 mg Q2W durante 52 semanas presentaron anticuerpos contra dupilumab; aproximadamente el 4 % mostró respuestas de ADA persistentes y aproximadamente el 4 % tuvo anticuerpos neutralizantes.

Aproximadamente el 4 % de los pacientes con dermatitis atópica o asma en los grupos de placebo en los estudios de 52 semanas fueron positivos para anticuerpos contra Dupixent®; aproximadamente el 2 % mostró respuestas de ADA persistentes y aproximadamente el 1 % tuvo anticuerpos neutralizantes.

En general, las respuestas no estuvieron asociadas con impacto en la exposición, la seguridad, o la eficacia de Dupixent®. Menos del 0,4 % de los pacientes que recibieron Dupixent® 300 mg Q2W y menos del 1% de los pacientes que recibieron Dupixent® 200 mg Q2W presentó respuestas de ADA de títulos más altos asociadas con disminución de la exposición y la eficacia. Además, hubo un paciente con enfermedad del suero y uno con reacción similar a la enfermedad del suero (< 0,1 %) asociado con altos niveles de ADA.

La incidencia observada de respuestas de ADA y actividad neutralizante persistentes en el ensayo depende en mayor medida de la sensibilidad y especificidad del ensayo usado. Además, la incidencia observada de la positividad de anticuerpos en un ensayo puede ser influenciada por varios factores, entre ellos, la metodología del ensayo, el manejo de la muestra, el tiempo de recolección de la muestra, los medicamentos concomitantes y el estado de la enfermedad subyacente del paciente en particular. Por estos motivos, la comparación de la incidencia de los anticuerpos contra Dupixent® y la incidencia de los anticuerpos contra otros productos puede ser engañosa.

Nuevas interacciones:

Vacunas Vivas

Dupixent® no se ha estudiado con vacunas de virus vivos. No se deben administrar vacunas de virus vivos junto con Dupixent®.

Vacunas Inactivadas

Se evaluaron las respuestas inmunitarias a la vacunación en un estudio donde se trataron pacientes con dermatitis atópica una vez por semana durante 16 semanas con 300 mg de

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



dupilumab. Después de 12 semanas de administración de dupilumab, se vacunó a los pacientes con una vacuna Tdap (dependiente de los linfocitos T, Adacel®) y con una vacuna antimeningocócica de polisacáridos (independiente de los linfocitos T, Menomune®), y se evaluaron las respuestas inmunitarias 4 semanas después. Las respuestas de los anticuerpos a la vacuna antitetánica y a la vacuna antimeningocócica de polisacáridos fueron similares en pacientes tratados con dupilumab y con placebo. No se observaron interacciones adversas entre cualquiera de las vacunas inactivadas y dupilumab en el estudio.

Interacciones con Sustratos para CYP450

En un estudio clínico de pacientes con DA (Dermatitis Atópica), se evaluaron los efectos de dupilumab en la PK de los sustratos de CYP. Los datos recopilados a partir de este estudio no indicaron ningún efecto clínicamente relevante de dupilumab sobre la actividad de CYP1A2, CYP3A, CYP2C19, CYP2D6 o CYP2C9.

Uso con otros Medicamentos para el Tratamiento del Asma

No se espera un efecto de dupilumab sobre la PK de los medicamentos coadministrados. Basándose en el análisis de la población, los medicamentos coadministrados con frecuencia no tuvieron ningún efecto en la farmacocinética de dupilumab en pacientes con asma de moderada a grave.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado en respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta No. 01 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.5.1, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora no encuentra mérito para modificar las indicaciones aprobadas para el producto de la referencia. La Sala no recomienda la ampliación del grupo etario en la indicación asma, dado el insuficiente tamaño de muestra aportado en el estudio QUEST en la población 12-17 años. Por consiguiente, la información farmacológica para el producto de la referencia se aprueba únicamente así:

Nueva dosificación / grupo etario:

Posología y administración:

General: Dupixent® se administra mediante inyección subcutánea.

Dermatitis atópica:

Adultos:

La dosis recomendada de Dupixent® para pacientes adultos es una dosis inicial de 600 mg (dos inyecciones de 300 mg), seguida por 300 mg administrados cada dos semanas.

Según la respuesta terapéutica individual, la dosis puede aumentar a 300 mg por semana.

Adolescentes:

La dosis recomendada de Dupixent® en pacientes adolescentes de 12 a 17 años de edad se especifica en la tabla 1:

Tabla 1: Dosis de Dupixent® para administración subcutánea en pacientes adolescentes de 12 a 17 años de edad con dermatitis atópica

| Peso corporal del paciente | Dosis inicial | Dosis subsiguientes (cada 2 semanas) |
|----------------------------|---------------|--------------------------------------|
|----------------------------|---------------|--------------------------------------|

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



| | | |
|----------------|----------------------------------|--------|
| Menos de 60 Kg | 400 mg (2 inyecciones de 200 mg) | 200 mg |
| 60 kg o más | 600 mg (2 inyecciones de 300 mg) | 300 mg |

Dupixent® puede ser utilizado con o sin tratamiento tópico.

Asma:

La dosis recomendada de Dupixent® para adultos es:

- Una dosis inicial de 400 mg (dos inyecciones de 200 mg) seguidos de 200 mg administrado cada dos semanas.

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

- Una dosis inicial de 600 mg (dos inyecciones de 300 mg) seguidos de 300 mg administrados cada dos semanas para pacientes con asma comórbida dependientes de corticosteroides orales o con dermatitis atópica moderada a grave para la cual Dupixent® está indicado.

Rinosinusitis crónica con poliposis nasal:

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

Dosis omitida:

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

Poblaciones Especiales:

Pacientes pediátricos:

Dermatitis atópica:

No se han establecido la seguridad ni la eficacia en pacientes pediátricos menores de 12 años con dermatitis atópica.

Rinosinusitis crónica con poliposis nasal:

La RSCcPN por lo general no se produce en niños. La seguridad y la eficacia en pacientes pediátricos con RSCcPN menores de 18 años de edad no se han establecido.

Pacientes adultos mayores: No se recomienda ajustar la dosis para pacientes adultos mayores.

Insuficiencia hepática: No hay datos disponibles sobre pacientes con insuficiencia hepática.

Insuficiencia renal: No es necesario ajustar la dosis para pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada. No hay datos disponibles sobre pacientes con insuficiencia renal grave.

Peso

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se recomienda ajustar la dosis según el peso corporal en pacientes con asma ni en adultos con dermatitis atópica.

En pacientes entre los 12 y 17 años con dermatitis atópica, la dosis recomendada es de 200 mg cada dos semanas (si el peso es menor a 60 kg) o de 300 mg (si el peso es mayor o igual a 60 kg.)

Administración:

Para la dosis inicial de 600 mg, administre dos inyecciones de 300 mg de Dupixent® consecutivas en lugares de inyección diferentes.

Para la dosis inicial de 400 mg, administre dos inyecciones de 200 mg de Dupixent® consecutivas en lugares de inyección diferentes.

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

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

Se recomienda cambiar el lugar de inyección en cada aplicación.

Dupixent® no debe inyectarse sobre la piel sensible, dañada, o si tiene moretones o cicatrices.

Nuevas precauciones y advertencias:

Advertencias:

Reacciones de hipersensibilidad:

Si ocurre una reacción de hipersensibilidad sistémica, se debe suspender inmediatamente la administración de Dupixent® y se debe iniciar la terapia adecuada. Se ha informado un caso de reacción similar a la enfermedad del suero y un caso de reacción de enfermedad del suero, ambas consideradas graves, en el programa de desarrollo de dermatitis atópica, luego de la administración de Dupixent®. Se informó un caso de anafilaxia en el programa de desarrollo de asma después de la administración de Dupixent®.

Conjuntivitis:

Se produjo conjuntivitis con más frecuencia en pacientes con dermatitis atópica que recibieron Dupixent®. La mayoría de los pacientes con conjuntivitis se recuperó o estaban en recuperación durante el periodo de tratamiento. Entre los pacientes con asma, la frecuencia de conjuntivitis fue baja y similar entre Dupixent® y placebo. Los pacientes deben comunicar la nueva aparición o el empeoramiento de los síntomas oculares a su proveedor de atención médica.

Condiciones Eosinofílicas:

Los pacientes que reciben tratamiento para asma pueden presentar eosinofilia sistémica grave que a veces presenta características clínicas de neumonía eosinofílica o vasculitis consistente con granulomatosis eosinofílica con poliangéitis, condiciones que a menudo se tratan con terapia sistémica con corticosteroides. Estos eventos generalmente, pero no siempre, pueden estar asociados con la reducción de la terapia con corticosteroides orales. Los médicos deben estar atentos al rash vasculítico, empeoramiento de los síntomas pulmonares,

Acta No. 24 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



complicaciones cardíacas y / o presentación de neuropatía en sus pacientes con eosinofilia. Se han notificado casos de neumonía eosinofílica en pacientes adultos que participaron en el programa de desarrollo de asma y casos de vasculitis compatibles con granulomatosis eosinofílica con poliangeítis (EGPA) con Dupixent® en pacientes adultos que participaron en el programa de desarrollo de asma, así como en pacientes adultos con asma comórbida en el programa de desarrollo de RSCcPN. No se ha establecido una asociación causal entre Dupixent® y estas condiciones.

Síntomas agudos de asma o deterioro de la enfermedad:

Dupixent® no debe usarse para tratar síntomas agudos de asma o exacerbaciones agudas. Dupixent® no debe usarse para tratar los broncoespasmos agudos o el estado asmático.

Reducción de la Dosis de Corticosteroides:

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

Infeción por Helmintos:

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

Afecciones Atópicas Concomitantes:

Se debe aconsejar a los pacientes con dermatitis atópica y asma comórbida que no ajusten su tratamiento sin consultar antes con los médicos. Cuando interrumpa la administración de Dupixent®, considere los posibles efectos en otras enfermedades atópicas.

Nuevas reacciones adversas:

Dermatitis Atópica:

Adultos:

En la muestra agrupada de exposición general, se trataron con Dupixent® 2526 pacientes con dermatitis atópica en total en estudios clínicos controlados y sin controlar. De estos, 739 pacientes fueron expuestos durante 1 año por lo menos.

Se evaluó la seguridad de la monoterapia con Dupixent® durante la semana 16 según datos de tres estudios multicéntricos, aleatorizados, a doble ciego, controlados con placebo (SOLO 1, SOLO 2 y un estudio de fase 2 para determinar el rango de la dosis), que incluían 1564 pacientes adultos con dermatitis atópica (AD) de moderada a grave. La población del estudio tenía una media de edad de 38,2 años, el 41,1 % era de sexo femenino, el 67,9 % era de raza blanca, el 21,9 % era de raza asiática, el 7,1 % era de raza negra, y se informaron afecciones atópicas comórbidas, como asma (39,6 %), rinitis alérgica (49,0 %), alergia a alimentos (37,3 %) y conjuntivitis alérgica (23,1 %).

Se evaluó la seguridad de Dupixent® con corticosteroides tópicos (topical corticosteroids, TCS) concomitantes según datos de un estudio multicéntrico,

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



aleatorizado, a doble ciego, controlado con placebo (CHRONOS). Se trató a un total de 740 pacientes durante un máximo de 52 semanas. La población del estudio tenía una media de edad de 37,1 años, el 39,7 % era de sexo femenino, el 66,2 % era de raza blanca, el 27,2 % era de raza asiática, el 4,6 % era de raza negra, y se informaron afecciones atópicas comórbidas como asma (39,3 %), rinitis alérgica (42,8 %), alergia a alimentos (33,4 %) y conjuntivitis alérgica (23,2 %).

En los estudios con monoterapia, la proporción de pacientes que suspendieron el tratamiento debido a eventos adversos fue del 1,9 % del grupo de placebo, del 1,9 % del grupo de 300 mg de Dupixent® Q2W (cada 2 semanas) y del 1,5 % del grupo de 300 mg de Dupixent® QW (una vez por semana). Un paciente que recibía Dupixent® suspendió el tratamiento debido a una reacción adversa: conjuntivitis alérgica.

En el estudio con TCS concomitante, la proporción de pacientes que suspendieron el tratamiento debido a eventos adversos fue del 7,6 % del grupo de placebo + TCS, del 1,8 % del grupo de 300 mg de Dupixent® Q2W + TCS y del 2,9 % del grupo de 300 mg de Dupixent® QW + TCS. Tres pacientes que recibían Dupixent® suspendieron el tratamiento debido a una reacción adversa: una reacción en el lugar de la inyección (2 pacientes) y prurito ocular (1 paciente).

La Tabla 2 resume las reacciones adversas que ocurrieron en ≥ 1 % de los pacientes tratados con Dupixent® durante las primeras 16 semanas del tratamiento en estudios controlados con placebo.

Tabla 2: Reacciones adversas con Dupixent® que ocurrieron en ≥ 1 % de los pacientes con dermatitis atópica tratados hasta la semana 16 en estudios controlados con placebo

| Reacción adversa | Dupixent® Monoterapia ^a | | | Dupixent® + TCS ^b | | |
|------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------------------|--------------------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| | Placebo N = 517 n (%) | Dupixent® 300 mg Q2W N = 529 n (%) | Dupixent® 300 mg QW N = 518 n (%) | Placebo + TCS N = 315 n (%) | Dupixent® 300 mg Q2W + TCS N = 110 n (%) | Dupixent® 300 mg QW + TCS N = 315 n (%) |
| Reacciones en la zona de inyección | 28 (5,4 %) | 51 (9,6 %) | 72 (13,9 %) | 18 (5,7 %) | 11 (10,0 %) | 50 (15,9 %) |
| Conjuntivitis alérgicas | 5 (1,0 %) | 16 (3,0 %) | 12 (2,3 %) | 10 (3,2 %) | 7 (6,4 %) | 22 (7,0 %) |
| Blefaritis | 1 (0,2 %) | 2 (0,4 %) | 6 (1,2 %) | 2 (0,6 %) | 5 (4,5 %) | 8 (2,5 %) |
| Conjuntivitis | 3 (0,6 %) | 21 (4,0 %) | 20 (3,9 %) | 1 (0,3 %) | 0 | 1 (0,3 %) |
| Herpes bucal | 8 (1,5 %) | 20 (3,8 %) | 13 (2,5 %) | 5 (1,6 %) | 3 (2,7 %) | 8 (2,5 %) |
| Prurito ocular | 1 (0,2 %) | 3 (0,6 %) | 2 (0,4 %) | 2 (0,6 %) | 2 (1,8 %) | 9 (2,9 %) |
| Conjuntivitis bacteriana | 2 (0,4 %) | 7 (1,3 %) | 8 (1,5 %) | 2 (0,6 %) | 1 (0,9 %) | 6 (1,9 %) |
| Ojo seco | 0 | 1 (0,2 %) | 6 (1,2 %) | 1 (0,3 %) | 2 (1,8 %) | 3 (1,0 %) |
| Herpes simple ^c | 4 (0,8 %) | 9 (1,7 %) | 4 (0,8 %) | 1 (0,3 %) | 1 (0,9 %) | 4 (1,3 %) |
| Eosinofilia | 2 (0,4 %) | 9 (1,7 %) | 1 (0,2 %) | 0 | 1 (0,9 %) | 1 (0,3 %) |

^a Datos de seguridad de un estudio de fase 2 para determinar el rango de la dosis, y de los estudios SOLO 1 y SOLO 2.

^b Datos de seguridad del estudio CHRONOS. Los pacientes recibían terapia de base con TCS.

^c En estudios clínicos, los casos de herpes simple eran mucocutáneos, por lo general de gravedad entre leve y moderada, y no incluyeron eccema herpético. Se informaron casos de eccema herpético por separado, y la incidencia fue más baja en pacientes tratados con Dupixent® en comparación con placebo.

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

Acta No. 24 de 2020 SEMNINMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las reacciones adversas se describen por el sistema de clase de órgano y frecuencia usando la siguiente convención: Muy frecuente $\geq 10\%$; frecuente ≥ 1 y $\leq 10\%$; poco frecuente $\geq 0,1$ y $< 1\%$; rara $\geq 0,01$ y $< 0,1\%$; muy rara $< 0,01\%$; se desconoce *(no puede estimarse según los datos disponibles).

Tabla 3: Lista de reacciones adversas en estudios clínicos de dermatitis atópica^a

| Sistema de clase de órgano | Frecuencia | Reacción adversa |
|------------------------------------------------------------------|---------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Infecciones e infestaciones | Frecuente | Conjuntivitis (4%) Herpes oral (3,8%) Conjuntivitis bacteriana (1,9%) Herpes simple ^b (1,7%) |
| Trastornos sanguíneos y del sistema linfático. | Frecuente | Eosinofilia (1,7%) |
| Trastornos oculares | Frecuente | Conjuntivitis alérgica (7,0%) Prurito ocular (2,9%) Blefaritis (4,5%) Ojo seco (1,8%) |
| Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración | Muy frecuente | Reacción en el sitio de inyección (1,9%) |

^a Datos combinados de los estudios clínicos de monoterapia controlada con placebo (SOLO 1, SOLO 2 y fase 2, datos del estudio de rango de dosis) y estudio de terapia concomitante con TCS controlada con placebo (CHRONOS) en Dermatitis Atópica, pacientes expuestos a 300 mg cada dos semanas o 300 mg una vez a la semana, con o sin corticosteroides tópicos, hasta por 16 semanas.

^b En los estudios clínicos, los casos de herpes simple fueron mucocutáneos, generalmente de gravedad leve a moderada, y no incluye eczema herpético. Los casos de eccema herpético fueron reportados por separado y la incidencia fue numéricamente más baja en los pacientes tratados con Dupixent® en comparación con el placebo.

Adolescentes:

La seguridad de Dupixent® se evaluó en un estudio de 250 pacientes de 12 a 17 años de edad con dermatitis atópica de moderada a severa (AD-1526). El perfil de seguridad de Dupixent® en estos pacientes en seguimiento hasta la semana 16 fue similar al perfil de seguridad de los estudios realizados en adultos con dermatitis atópica.

La seguridad a largo plazo de Dupixent® fue evaluada en un estudio de extensión abierto en pacientes entre 12 y 17 años de edad con dermatitis atópica de moderada a severa (AD-1434.) El perfil de seguridad de Dupixent® en pacientes en seguimiento hasta la semana 52 fue similar al perfil de seguridad observado en la semana 16 en el estudio AD-1526. El perfil de seguridad a largo plazo de Dupixent® observado en adolescentes fue consistente con el observado en adultos con dermatitis atópica.

Asma:

Se evaluó un total de 2888 pacientes adolescentes y adultos con asma de moderada a grave en 3 estudios aleatorizados, controlados con placebo, multicéntricos de 24 a 52 semanas de duración (DRI12544, QUEST y VENTURE). De estos, 2678 tenían antecedentes de 1 o más exacerbaciones graves el año previo a la inscripción, a pesar del uso habitual de corticosteroides inhalados de medio a alto más un controlador adicional de (DRI12544 y QUEST). Se inscribió un total de 210 pacientes con asma dependiente de corticosteroides orales que recibían una dosis alta de

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



corticosteroides inhalados más hasta dos controladores adicionales (VENTURE). La población de seguridad (DRI12544 y QUEST) tenía una media de edad de 48,1 años, el 63,4 % era de sexo femenino, el 81,9 % era de raza blanca, el 12,5 % eran asiáticos, el 4,4 % era de raza negra, el 76,9 % informó infecciones atópicas comórbidas tales como, rinitis alérgica (67,5 %), conjuntivitis alérgica (14,5 %), rinosinusitis crónica (17,3 %), poliposis nasal (12,3 %), dermatitis atópica (9,7 %) y alergia a los alimentos (8,5 %).

Dupixent® 200 mg o de 300 mg se administró por vía subcutánea cada dos semanas, tras una dosis inicial de 400 mg o 600 mg, respectivamente.

En los estudios DRI12544 y QUEST, la proporción de pacientes que suspendieron el tratamiento debido a eventos adversos fue del 4,3 % del grupo de placebo, del 3,2 % del grupo de 200 mg de Dupixent® Q2W y del 6,1 % del grupo de 300 mg de Dupixent® Q2W.

La tabla 4 resume las reacciones adversas que se produjeron con una frecuencia de al menos el 3 % de los pacientes tratados con Dupixent® y a mayor velocidad que en sus respectivos grupos de comparador en los estudios DRI12544 y QUEST.

La frecuencia de las reacciones adversas se describe en la siguiente convención: Muy frecuente ≥ 10 %; frecuente ≥ 1 y ≤ 10 %; poco frecuente $\geq 0,1$ y < 1 %, rara $\geq 0,01$ y $< 0,1$ %; muy rara $< 0,01$ %; se desconoce *(no puede estimarse según los datos disponibles).

Tabla 4. Reacciones adversas que se produjeron en ≥ 3 % de los grupos de Dupixent® en DRI12544 y QUEST

| Reacción adversa | Frecuencia | DRI12544 y QUEST | | |
|------------------------------------------------------------------------|----------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------|
| | | Dupixent 200 mg Q2W N=779 n (%) | Dupixent 300 mg Q2W N=788 n (%) | Placebo N=792 n (%) |
| <i>Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración</i> | | | | |
| Eritema en el lugar de la inyección | Muy frecuentes | 97 (12,5 %) | 132 (16,8 %) | 47 (5,9 %) |
| Edema en el lugar de la inyección | Frecuentes | 27 (3,5 %) | 48 (6,1 %) | 8 (1,0 %) |
| Prurito en el lugar de la inyección | Frecuentes | 31 (4,0 %) | 43 (5,5 %) | 9 (1,1%) |

Rinosinusitis crónica con poliposis nasal:

Se evaluó a un total de 722 pacientes adultos con rinosinusitis crónica con poliposis nasal (RSCcPN) en 2 ensayos aleatorizados, controlados con placebo, multicéntricos de 24 a 52 semanas de duración (SINUS-24 y SINUS-52).

El grupo de seguridad consistió en datos de las primeras 24 semanas de tratamiento.

En el grupo de seguridad, la proporción de sujetos que interrumpieron el tratamiento debido a eventos adversos fue de 2,0 % del grupo de Dupixent® 300 mg C2S y 4,6 % del grupo de placebo. En la Tabla 6 se resumen las reacciones adversas que se produjeron con una tasa de al menos el 1 % de los pacientes tratados con Dupixent® y con una tasa mayor que en sus respectivos grupos de comparador en SINUS-24 y SINUS-52.



Tabla 6: Reacciones adversas que se produjeron en ≥ 1 % del grupo de Dupixent® en SINUS-24 y SINUS-52 y mayor que el placebo (grupo de seguridad de 24 semanas)

| Reacción adversa | SINUS-24 y SINUS-52 | |
|-----------------------------------------------------|---------------------------------------------|-----------------------------|
| | Dupixent® 300 mg Q2W N = 440 n (%) | Placebo N = 282 n (%) |
| Reacciones en el lugar de la inyección ^a | 20 (4,5 %) | 6 (2,1 %) |
| Conjuntivitis | 6 (1,4 %) | 0 (0 %) |

^aEntre las reacciones en el lugar de la inyección se incluyen reacciones en el lugar de la inyección e hinchazón

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

Tabla 7. Lista de reacciones adversas en estudios clínicos de la RSCcPN

| Clasificación por órganos y sistemas | Frecuencia | Reacción adversa |
|------------------------------------------------------------------------|------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Infecciones e infestaciones</i> | Frecuente | Conjuntivitis (1,4 %) |
| <i>Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración</i> | Frecuente | Reacción en el lugar de inyección (3,4 %) Hinchazón en el lugar de inyección (1,4 %) |

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas:

Hipersensibilidad:

Se informó un caso de reacción de la enfermedad del suero y un caso de reacción similar de la enfermedad del suero, ambos considerados graves, en el programa de desarrollo de la dermatitis atópica después de la administración de Dupixent®. Se informó un caso de anafilaxia después de la administración de Dupixent en el programa de desarrollo del asma.

Eosinófilos:

Los pacientes tratados con Dupixent® presentaron un mayor aumento inicial medio con respecto al basal en el recuento de eosinófilos en comparación con los pacientes tratados con placebo. Los recuentos de eosinófilos disminuyeron a los niveles casi basales durante el tratamiento del estudio.

La incidencia de eosinofilia emergente al tratamiento (≥ 500 células/mcL) fue similar en los grupos de Dupixent® y de placebo. Se informó eosinofilia emergentes al tratamiento (≥ 5.000 células/mcL) en < 2 % de los pacientes tratados con Dupixent® y $< 0,5$ % en pacientes tratados con placebo.

Infecciones:

En dermatitis atópica, asma y RSCcPN, la tasa de infecciones graves fue similar entre los pacientes tratados con Dupixent® y los tratados con placebo.

No se observó un aumento en la incidencia general de infecciones o infecciones graves con Dupixent® en comparación con placebo en estudios clínicos de dermatitis atópica. Se informaron infecciones graves en el 1,0 % de los pacientes tratados con

Acta No. 24 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



placebo y en el 0,5 % de los pacientes tratados con Dupixent® en estudios clínicos con monoterapia de 16 semanas. Se informaron infecciones graves en el 0,6 % de los pacientes tratados con placebo y en el 0,2 % de los pacientes tratados con Dupixent® en el estudio CHRONOS de 52 semanas.

No se observó ningún aumento en la incidencia global de infecciones con Dupixent® en comparación con el placebo en el grupo de seguridad para estudios clínicos de asma. En el grupo de seguridad de 24 semanas, se notificaron infecciones graves en el 1,0% de los pacientes tratados con Dupixent® y en el 1,1% de los pacientes tratados con placebo. En el estudio QUEST de 52 semanas, se notificaron infecciones graves en el 1,3% de los pacientes tratados con Dupixent® y en el 1,4% de los pacientes tratados con placebo.

No se observó un aumento en la incidencia general de infecciones con Dupixent® en comparación con placebo en el grupo de seguridad de los estudios clínicos de RSCcPN. En el grupo de seguridad de 24 semanas, se informaron infecciones graves en 0,7 % de los pacientes tratados con Dupixent® y en el 1,1 % de los pacientes tratados con placebo. En el estudio SINUS-52 de 52 semanas, se informaron infecciones graves en el 1,3 % de los pacientes tratados con Dupixent® y 1,3 % de los pacientes tratados con placebo.

Inmunogenicidad:

Como con todas las proteínas terapéuticas, existe el potencial de inmunogenicidad con dupilumab.

Aproximadamente 6 % de los pacientes con dermatitis atópica o asma que recibieron Dupixent® 300 mg C2S durante 52 semanas desarrolló anticuerpos contra el fármaco (anti-drug antibody, ADA) a dupilumab; aproximadamente 2 % mostró respuestas de ADA persistentes y de aproximadamente el 2 % tuvieron anticuerpos neutralizantes.

Aproximadamente el 9 % de los pacientes con asma que recibieron Dupixent® 200 mg Q2W durante 52 semanas presentaron anticuerpos contra dupilumab; aproximadamente el 4 % mostró respuestas de ADA persistentes y aproximadamente el 4 % tuvo anticuerpos neutralizantes.

Aproximadamente el 4 % de los pacientes con dermatitis atópica o asma en los grupos de placebo en los estudios de 52 semanas fueron positivos para anticuerpos contra Dupixent®; aproximadamente el 2 % mostró respuestas de ADA persistentes y aproximadamente el 1 % tuvo anticuerpos neutralizantes.

En general, las respuestas no estuvieron asociadas con impacto en la exposición, la seguridad, o la eficacia de Dupixent®. Menos del 0,4 % de los pacientes que recibieron Dupixent® 300 mg Q2W y menos del 1% de los pacientes que recibieron Dupixent® 200 mg Q2W presentó respuestas de ADA de títulos más altos asociadas con disminución de la exposición y la eficacia. Además, hubo un paciente con enfermedad del suero y uno con reacción similar a la enfermedad del suero (< 0,1 %) asociado con altos niveles de ADA.

La incidencia observada de respuestas de ADA y actividad neutralizante persistentes en el ensayo depende en mayor medida de la sensibilidad y especificidad del ensayo usado. Además, la incidencia observada de la positividad de anticuerpos en un ensayo puede ser influenciada por varios factores, entre ellos, la metodología del ensayo, el manejo de la muestra, el tiempo de recolección de la muestra, los medicamentos concomitantes y el estado de la enfermedad subyacente del paciente en particular. Por estos motivos, la comparación de la incidencia de los anticuerpos contra Dupixent® y la incidencia de los anticuerpos contra otros productos puede ser engañosa.

Nuevas interacciones:

Vacunas Vivas:

Dupixent® no se ha estudiado con vacunas de virus vivos. No se deben administrar vacunas de virus vivos junto con Dupixent®.

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Vacunas Inactivadas:

Se evaluaron las respuestas inmunitarias a la vacunación en un estudio donde se trataron pacientes con dermatitis atópica una vez por semana durante 16 semanas con 300 mg de dupilumab. Después de 12 semanas de administración de dupilumab, se vacunó a los pacientes con una vacuna Tdap (dependiente de los linfocitos T, Adacel®) y con una vacuna antimeningocócica de polisacáridos (independiente de los linfocitos T, Menomune®), y se evaluaron las respuestas inmunitarias 4 semanas después. Las respuestas de los anticuerpos a la vacuna antitetánica y a la vacuna antimeningocócica de polisacáridos fueron similares en pacientes tratados con dupilumab y con placebo. No se observaron interacciones adversas entre cualquiera de las vacunas inactivadas y dupilumab en el estudio.

Interacciones con Sustratos para CYP450:

En un estudio clínico de pacientes con DA (Dermatitis Atópica), se evaluaron los efectos de dupilumab en la PK de los sustratos de CYP. Los datos recopilados a partir de este estudio no indicaron ningún efecto clínicamente relevante de dupilumab sobre la actividad de CYP1A2, CYP3A, CYP2C19, CYP2D6 o CYP2C9.

Uso con otros Medicamentos para el Tratamiento del Asma:

No se espera un efecto de dupilumab sobre la PK de los medicamentos coadministrados. Basándose en el análisis de la población, los medicamentos coadministrados con frecuencia no tuvieron ningún efecto en la farmacocinética de dupilumab en pacientes con asma de moderada a grave.

La Sala recomienda negar el inserto e información para prescribir, por cuanto no se ajustan al presente concepto.

3.5.9. NIMENRIX®

Expediente : 20051113
Radicado : 20201171311
Fecha : 23/09/2020
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición:
Cada dosis (0,5 mL) contiene:

5 µg de Polisacárido de Neisseria meningitidis del serogrupo A*
5 µg de Polisacárido de Neisseria meningitidis del serogrupo C*
5 µg de Polisacárido de Neisseria meningitidis del serogrupo W-135*
5 µg de Polisacárido de Neisseria meningitidis del serogrupo Y*
*conjugado con toxoide tetánico como proteína portadora 44 µg

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado

Indicaciones: (Del Registro)

Indicaciones:

Inmunización activa para individuos desde las 6 semanas de edad contra las enfermedades meningocócicas invasivas causadas por los serogrupos A, C, W-135 e Y de Neisseria meningitidis.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Nimenrix® no debe administrarse a sujetos con hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los excipientes incluidos en la vacuna.

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Nuevas precauciones y advertencias

Enfermedad intercurrente.

Síncope.

Trombocitopenia y trastornos de la coagulación.

Inmunodeficiencia.

Es posible que no se produzca una respuesta inmune adecuada en pacientes que reciben tratamiento inmunosupresor o en pacientes con inmunodeficiencia.

Personas con ciertas deficiencias del complemento y personas que estén recibiendo tratamiento que inhiba la activación de la vía terminal del complemento (por ejemplo, eculizumab) se encuentran en un riesgo más alto de enfermedad invasiva causada por el polisacárido meningocócico serogrupos A, C, W-135 e Y, incluso si ellos desarrollan anticuerpos después de la vacunación con nimenrix.

Poblaciones especiales.

Se dispone de información de seguridad e inmunogenicidad de un número limitado de pacientes con mayor susceptibilidad de padecer una infección meningocócica debido a afecciones tales como asplenia funcional o anatómica (como enfermedad de células falciformes).

Protección contra la enfermedad meningocócica.

Respuesta inmune en niños pequeños de 12 a 14 meses.

Un mes posterior a la vacunación, los niños pequeños de 12 a 14 meses tuvieron respuestas de RSBA a los grupos A, C, W-135 e Y similares después de una dosis de nimenrix o después de dos dosis de nimenrix administradas con intervalos de dos meses. Un año después de la vacunación, las respuestas RSBA para los grupos A, C, W-135 e Y fueron similares tanto en el grupo de una como en el de dos dosis.

Medido con un ensayo bactericida en suero utilizando complemento humano (HSBA), 1 mes después de la vacunación, las respuestas a los grupos W-135 e Y fueron menores después de una dosis única que después de 2 dosis administradas con dos meses de diferencia, mientras que las respuestas a los grupos A y C fueron similares en los dos grupos. La relevancia clínica de estos hallazgos es desconocida. Si se espera que un niño pequeño tenga un riesgo inmediato de enfermedad meningocócica invasiva debido a la exposición a los grupos W-135 e Y, se puede considerar la administración de una segunda dosis después de un intervalo de 2 meses. En el año posterior a la vacunación, las respuestas de hsba para los grupos A, C, W-135 e Y fueron similares en los grupos de una y dos dosis.

Persistencia de valores de anticuerpos bactericidas en suero.

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

- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto CDS versión 16.0 de 10 de abril de 2020 allegado mediante Rad. 20201171311
- Información para prescribir CDS versión 16.0 de 10 de abril de 2020 allegado mediante Rad. 20201171311

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Nueva dosificación / grupo etario:

Posología.

Nimenrix debe usarse de acuerdo con las recomendaciones oficiales disponibles.

Tabla 1: Posología

| Grupo Etario | Inmunización primaria | Refuerzo |
|-------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Infantes a partir de 6 semanas a menos de 6 meses de edad* | Dos dosis, cada una de 0.5 mL, con la primera dosis proporcionada a partir de las 6 semanas de edad, con un intervalo de 2 meses entre dosis | A los 12 meses de edad |
| Infantes no vacunados desde 6 meses a menos de 12 meses de edad** | Una dosis de 0.5 mL proporcionada a partir de los 6 meses de edad | A los 12 meses de edad con un intervalo mínimo de por lo menos 2 meses después de la dosis primaria |
| Niños de 12 meses de edad, adolescentes y adultos** | Una dosis de 0.5 mL | No administrada rutinariamente |

* Consulte "Efectos Farmacodinámicos" para información adicional.

** En algunas situaciones, se puede considerar la administración de una dosis primaria adicional o una dosis de refuerzo (Ver "Advertencias y Precauciones" y "Efectos Farmacodinámicos" para información adicional).

Nimenrix puede administrarse como dosis de refuerzo a individuos que han recibido vacunación primaria con Nimenrix u otras vacunas antimeningocócicas de polisacáridos conjugadas o simples.

Poblaciones especiales

Individuos que posean condiciones subyacentes que los predispongan a infección meningocócica debido a asplenia anatómica o funcional (como enfermedad de células falciformes) pueden recibir al menos una dosis de Nimenrix.

Método de Administración.

Nimenrix se indica solamente para inyección intramuscular.

En los lactantes, el sitio de inyección recomendado es la región anterolateral del muslo. En individuos a partir de 1 año de edad, el sitio de inyección recomendado es la región anterolateral del muslo o el músculo deltoides.

Para obtener instrucciones sobre la reconstitución del medicamento antes de su administración, consulte "Administración y Manipulación".

Nuevas Precauciones y Advertencias:

Bajo ninguna circunstancia se debe administrar Nimenrix por vía intravascular, intradérmica o subcutánea.

Se considera una buena práctica clínica realizar, antes de la vacunación, una revisión de los antecedentes médicos (especialmente con respecto a las vacunas anteriores y la posible aparición de reacciones adversas) y un examen clínico.

Como con todas las vacunas inyectables, el tratamiento médico y la supervisión adecuada siempre deben estar disponibles en caso de que ocurra un evento anafiláctico poco común tras la administración de la vacuna.

Enfermedad Intercurrente.

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Al igual que con otras vacunas, la vacunación con Nimenrix se debe posponer en sujetos que sufran de enfermedad febril severa aguda. La presencia de una infección leve, tal como un resfriado, no debería provocar el aplazamiento de la vacunación.

Síncope.

Se puede producir síncope (desmayo) después de cualquier vacunación, o incluso antes, como respuesta psicogénica a la inyección de la aguja. Es importante que los procedimientos estén establecidos para evitar lesiones producidas por los desmayos.

Trombocitopenia y Trastornos de la Coagulación.

Al igual que con otras vacunas administradas por vía intramuscular, Nimenrix se debe administrar con precaución en los individuos con trombocitopenia o cualquier trastorno de coagulación, ya que se puede producir sangrado después de la administración intramuscular en estos sujetos.

Inmunodeficiencia.

Es posible que no se produzca una respuesta inmune adecuada en pacientes que reciben tratamiento inmunosupresor o en pacientes con inmunodeficiencia.

Personas con ciertas deficiencias del complemento y personas que estén recibiendo tratamiento que inhiba la activación de la vía terminal del complemento (por ejemplo, eculizumab) se encuentran en un riesgo más alto de enfermedad invasiva causada por el *Neisseria meningitidis* serogrupos A, C, W-135 e Y, incluso si ellos desarrollan anticuerpos después de la vacunación con Nimenrix.

Poblaciones especiales.

Se dispone de información de seguridad e inmunogenicidad limitada en individuos con mayor susceptibilidad de padecer infección meningocócica debido a afecciones tales como asplenia funcional o anatómica (como enfermedad de células falciformes).

Protección contra la Enfermedad Meningocócica.

Nimenrix solamente conferirá protección contra los serogrupos A, C, W-135 e Y de *Neisseria meningitidis*. La vacuna no protegerá contra otros grupos de *Neisseria meningitidis*.

Al igual que con cualquier vacuna, es posible que no se produzca una respuesta inmune protectora en todas las vacunas.

Respuesta inmune de infantes de 6 meses a menos de 12 meses.

Una dosis única administrada a los 6 meses se asoció con títulos más bajos de análisis bactericida en suero del complemento humano (hSBA por sus siglas en inglés) a los grupos W-135 e Y en comparación con tres dosis administradas a los 2, 4 y 6 meses. La relevancia clínica de este hallazgo es desconocida. Si se espera que un infante de 6 meses a menos de 12 meses esté en riesgo inmediato de enfermedad meningocócica invasiva debido a la exposición a los grupos W-135 y/o Y, se puede considerar administrar una segunda dosis primaria de Nimenrix después de un intervalo de 2 meses.

Respuesta Inmune en Niños Pequeños de 12 a 14 Meses.

Un mes posterior a la vacunación, los niños pequeños de 12 a 14 meses tuvieron títulos de rSBA a los grupos A, C, W-135 e Y similares después de una dosis de Nimenrix o después de dos dosis de Nimenrix administradas con intervalos de dos meses. Un año después de la vacunación, los títulos de rSBA para los grupos A, C, W-135 e Y fueron similares tanto en el grupo de una como en el de dos dosis.

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Medido con un ensayo bactericida en suero utilizando complemento humano(hSBA), 1 mes después de la vacunación, las respuestas a los grupos W-135 e Y fueron menores después de una dosis única que después de 2 dosis administradas con dos meses de diferencia, mientras que las respuestas a los grupos A y C fueron similares en los dos grupos. La relevancia clínica de estos hallazgos es desconocida. Si se espera que un niño pequeño tenga un riesgo inmediato de enfermedad meningocócica invasiva debido a la exposición a los grupos W-135 y/o Y, se puede considerar la administración de una segunda dosis primaria después de un intervalo de 2 meses. En el año posterior a la vacunación, las respuestas de hSBA para los grupos A, C, W-135 e Y fueron similares en los grupos de una y dos dosis. Con respecto a la disminución del anticuerpo contra el grupo A o el grupo C después de una primera dosis de Nimenrix en niños de 12 a 23 meses, ver Persistencia de los títulos de anticuerpos bactericidas en suero.

Persistencia de los títulos de Anticuerpos Bactericidas en Suero.

Se ha evaluado la persistencia de los anticuerpos hasta por 10 años después de la vacunación. Lo estudios de persistencia con Nimenrix han demostrado una disminución de los valores de anticuerpos bactericidas en suero contra el grupo A cuando se utiliza complemento humano en el ensayo (hSBA). Se desconoce la relevancia clínica de esta observación.

Sin embargo, si se espera que un individuo tenga un riesgo particular de exposición al grupo A y recibió una dosis de Nimenrix más de aproximadamente 1 año antes, se puede considerar administrar una dosis de refuerzo.

Similar al comparador de MenC monovalente, se ha observado una disminución en los valores de anticuerpos con el paso del tiempo. Se desconoce la relevancia clínica de esta observación. Se puede considerar una dosis de refuerzo en individuos que permanezcan en un alto riesgo de exposición a la enfermedad meningocócica producida por los grupos A, C, W-135 e Y.

Si bien Nimenrix contiene toxoide tetánico, esta vacuna no sustituye la inmunización contra el tétanos.

Nuevas reacciones adversas:

Datos de Ensayos Clínicos.

El perfil de seguridad presentado en la tabla se basa en dos conjuntos de datos:

- Un análisis combinado en más de 9000 sujetos a partir de 1 año de edad, que han recibido una vacuna con 1 dosis de Nimenrix en estudios clínicos.
- Datos de aproximadamente 1000 lactantes (de 6 semanas a 12 meses de edad) que se han primovacunado y recibido una vacuna de refuerzo con Nimenrix.

Reacciones Adversas Localizadas y generales.

En todos los grupos etarios, se informaron reacciones adversas localizadas de dolor, enrojecimiento e inflamación en el lugar de la inyección con una frecuencia muy común después de la vacunación.

En los grupos de lactantes y niños pequeños, se informaron reacciones adversas generalizadas de somnolencia, fiebre, irritabilidad/molestias y pérdida del apetito con una frecuencia muy común después de la vacunación.

En un estudio separado para lactantes, 554 lactantes fueron preparados con 1 o 3 dosis de Nimenrix y 508 recibieron dosis de refuerzo en el segundo año de vida. Las reacciones adversas locales y generales en este estudio fueron similares en frecuencia al estudio más grande para lactantes.



En el grupo etario de 12-14 meses que recibió 2 dosis de Nimenrix suministradas con 2 meses de diferencia, la primera y la segunda dosis fueron asociadas con una reactividad local y sistémica similar.

En un estudio clínico adicional de sujetos de la misma edad que se encontraban tanto saludables como en un riesgo alto de enfermedad meningocócica debido a asplenia funcional o anatómica (como aquellos con enfermedad de células falciformes), el perfil de seguridad de Nimenrix en niños y adolescentes en riesgo fue generalmente similar al observado en la población no asplénica.

El grupo etario de 2 a 5 años informó reacciones adversas generalizadas con una frecuencia que iba de común (irritabilidad, pérdida del apetito y fiebre) a muy común (somnolencia).

En los grupos etarios de 6 a 10, 11 a 17 y ≥ 18 años de edad, se informaron reacciones adversas generalizadas con una frecuencia que iba de común (síntomas gastrointestinales y fiebre) a muy común (dolor de cabeza y fatiga).

En un estudio clínico de sujetos de 11 a 25 años a los que se les administro conjuntamente con Nimenrix y Tdap o que se les administro las vacunas por separado, las reacciones locales (dolor en el lugar de la inyección, enrojecimiento e hinchazón) y reacciones generales (fatiga y cefalea) ocurrieron con una frecuencia similar en ambos grupos y en los sujetos del análisis agrupado (muy frecuente). Las reacciones generales gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal) ocurrieron con mayor frecuencia (muy común) y la fiebre se produjo con menor frecuencia (común) en comparación con los sujetos en el análisis agrupado, pero ocurrieron con una frecuencia similar en sujetos a los que se les coadministraron las vacunas y sujetos que recibieron las vacunas por separado en el estudio.

En un estudio clínico con sujetos femeninos de 9 a 25 años de edad, las reacciones locales (dolor, enrojecimiento e hinchazón en el lugar de la inyección de Nimenrix) y las reacciones generales (dolor de cabeza, fiebre y fatiga) ocurrieron con una frecuencia similar en sujetos a los que se les co-administro Nimenrix, Tdap y HPV2 y en sujetos que recibieron Nimenrix solo, como lo hicieron en sujetos en el análisis agrupado (muy común). Las reacciones generales gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal) y mialgias ocurrieron con una frecuencia similar en los 2 grupos, pero con mayor frecuencia que en el análisis agrupado (muy común), al igual que la reacción general de erupción (común).

Las reacciones adversas informadas se enumeran de acuerdo con la siguiente frecuencia:

Muy común $\geq 1/10$.

Común $\geq 1/100$ a $< 1/10$.

Poco común $\geq 1/1000$ a $< 1/100$.

Rara $\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$.

Muy rara $< 1/10.000$.

Desconocida (no se pueden calcular a partir de los datos disponibles).

Trastornos del Metabolismo y de la Nutrición.

Muy común: pérdida del apetito.

Trastornos Psiquiátricos.

Muy común: irritabilidad.

Poco común: insomnio, llanto.

Trastornos del Sistema Nervioso.

Muy común: somnolencia, dolor de cabeza¹.

Poco común: hipoestesia¹, mareos¹.

Trastornos Gastrointestinales.

Común: síntomas gastrointestinales (incluidos diarrea, vómitos y náuseas²).

Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo.

Poco común: prurito¹, erupción³.

Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo.

Acta No. 24 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Poco común: mialgia¹, dolor en las extremidades¹.

Trastornos Generales y Alteraciones en el Lugar de la Administración.

Muy común: fiebre, inflamación en el sitio de inyección, dolor y enrojecimiento en el lugar de la inyección, fatiga¹.

Común: hematoma en el lugar de la inyección².

Poco común: malestar general, reacción en el lugar de la inyección (incluidos induración, prurito, calor, anestesia).

Desconocida: inflamación extensa de la extremidad en el lugar de la inyección, asociada frecuentemente a un eritema, que algunas veces involucra la articulación adyacente o la inflamación de toda la extremidad en la que se administró la vacuna*

* Reacción adversa identificada después de la comercialización.

1. No informado en el estudio clínico infantil (MenACWY-TT-083)
2. Ocurrió con una frecuencia de Poco común en Lactantes
3. Ocurrió con una frecuencia de Común en Lactantes

Reacciones adversas locales y generales.

En todos los grupos de edad, las reacciones adversas locales de dolor, enrojecimiento e hinchazón en el sitio de inyección se informaron con una frecuencia muy común después de la vacunación.

En los grupos de bebés y niños pequeños, las reacciones adversas generales de somnolencia, fiebre, irritabilidad/inquietud y pérdida de apetito se informaron con una frecuencia muy común después de la vacunación.

En otro estudio infantil, 554 bebés recibieron una o tres dosis de Nimenrix y 508 recibieron dosis de refuerzo en el segundo año de vida. Las reacciones adversas locales y generales en este estudio fueron similares en frecuencia al estudio infantil más grande,

En el grupo de edad de 12-14 meses que recibió dos dosis de Nimenrix administradas con 2 meses de diferencia, la primera y la segunda dosis se asociaron con una reactividad local y sistémica similar.

En un estudio clínico adicional de sujetos de edad similar que estaban sanos o con mayor riesgo de enfermedad meningocócica debido a asplenia anatómica o funcional (como la enfermedad de células falciformes), el perfil de seguridad de Nimenrix en niños y adolescentes en riesgo fue generalmente similar a lo observado en la población no asplénica.

El grupo de 2 a 5 años informó reacciones adversas generales con una frecuencia que varía de común (irritabilidad, pérdida de apetito y fiebre) a muy común (somnolencia).

En los grupos de edad de 6-10, 11-17 y ≥ 18 años, las reacciones adversas generales se informaron con una frecuencia que variaba de común (síntomas gastrointestinales y fiebre) a muy común (dolor de cabeza y fatiga).

En un estudio clínico de sujetos de 11 a 25 años que coadministraron Nimenrix y Tdap o recibieron las vacunas por separado, las reacciones locales (dolor en el lugar de la inyección, enrojecimiento e hinchazón) y reacciones generales (fatiga y dolor de cabeza) ocurrieron con una frecuencia similar en ambos grupos y en los sujetos en el análisis agrupado (muy común). Las reacciones generales eventos gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal) ocurrieron con mayor frecuencia (muy común) y la fiebre ocurrió con menos frecuencia (común) en comparación con los sujetos en el análisis agrupado, pero ocurrieron con una frecuencia similar en sujetos administrados conjuntamente vacunas y sujetos que recibieron las vacunas por separado en el estudio.

En un estudio clínico de mujeres de 9 a 25 años, las reacciones locales (dolor, enrojecimiento e hinchazón en el sitio de inyección de Nimenrix) y reacciones generales

Acta No. 24 de 2020 SEMNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



(dolor de cabeza, fiebre y fatiga) ocurrieron con una frecuencia similar en sujetos administrados conjuntamente Nimenrix, Tdap y HPV2 y en sujetos que recibieron Nimenrix solo, como lo hicieron en sujetos en el análisis agrupado (muy común). Las reacciones generales eventos gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal) y mialgia ocurrieron con una frecuencia similar en los dos grupos pero con mayor frecuencia que en el análisis agrupado (muy común), al igual que la erupción de reacción general (común).

El perfil de reacción adversa local y general de una dosis de refuerzo de Nimenrix administrada a sujetos de 12 meses de edad después de la vacunación primaria con Nimenrix u otras vacunas meningocócicas de polisacárido conjugado o simple, fue similar al perfil de reacción adversa local y general observado después de la vacunación primaria con Nimenrix, excepto los síntomas gastrointestinales (incluyendo diarrea, vómitos y náuseas) que variaron de comunes a muy comunes entre los sujetos de 6 años de edad y mayores (versus comunes después de la vacunación primaria).

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- **Modificación de dosificación / grupo etario**
- **Modificación de precauciones y advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Inserto CDS versión 16.0 de 10 de abril de 2020 allegado mediante Rad. 20201171311**
- **Información para prescribir CDS versión 16.0 de 10 de abril de 2020 allegado mediante Rad. 20201171311**

Nueva dosificación / grupo etario:

Posología:

Nimenrix debe usarse de acuerdo con las recomendaciones oficiales disponibles.

Tabla 1: Posología

| Grupo Etario | Inmunización primaria | Refuerzo |
|-------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Infantes a partir de 6 semanas a menos de 6 meses de edad* | Dos dosis, cada una de 0.5 mL, con la primera dosis proporcionada a partir de las 6 semanas de edad, con un intervalo de 2 meses entre dosis | A los 12 meses de edad |
| Infantes no vacunados desde 6 meses a menos de 12 meses de edad** | Una dosis de 0.5 mL proporcionada a partir de los 6 meses de edad | A los 12 meses de edad con un intervalo mínimo de por lo menos 2 meses después de la dosis primaria |
| Niños de 12 meses de edad, adolescentes y adultos** | Una dosis de 0.5 mL | No administrada rutinariamente |

* Consulte "Efectos Farmacodinámicos" para información adicional.

** En algunas situaciones, se puede considerar la administración de una dosis primaria adicional o una dosis de refuerzo (Ver "Advertencias y Precauciones" y "Efectos Farmacodinámicos" para información adicional).

Nimenrix puede administrarse como dosis de refuerzo a individuos que han recibido vacunación primaria con Nimenrix u otras vacunas antimeningocócicas de polisacáridos conjugadas o simples.

Poblaciones especiales:

Acta No. 24 de 2020 SEMNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Individuos que posean condiciones subyacentes que los predispongan a infección meningocócica debido a asplenia anatómica o funcional (como enfermedad de células falciformes) pueden recibir al menos una dosis de Nimenrix.

Método de Administración:

Nimenrix se indica solamente para inyección intramuscular.

En los lactantes, el sitio de inyección recomendado es la región anterolateral del muslo. En individuos a partir de 1 año de edad, el sitio de inyección recomendado es la región anterolateral del muslo o el músculo deltoides.

Para obtener instrucciones sobre la reconstitución del medicamento antes de su administración, consulte “Administración y Manipulación”.

Nuevas Precauciones y Advertencias:

Bajo ninguna circunstancia se debe administrar Nimenrix por vía intravascular, intradérmica o subcutánea.

Se considera una buena práctica clínica realizar, antes de la vacunación, una revisión de los antecedentes médicos (especialmente con respecto a las vacunas anteriores y la posible aparición de reacciones adversas) y un examen clínico.

Como con todas las vacunas inyectables, el tratamiento médico y la supervisión adecuada siempre deben estar disponibles en caso de que ocurra un evento anafiláctico poco común tras la administración de la vacuna.

Enfermedad Intercurrente:

Al igual que con otras vacunas, la vacunación con Nimenrix se debe posponer en sujetos que sufran de enfermedad febril severa aguda. La presencia de una infección leve, tal como un resfriado, no debería provocar el aplazamiento de la vacunación.

Síncope:

Se puede producir síncope (desmayo) después de cualquier vacunación, o incluso antes, como respuesta psicogénica a la inyección de la aguja. Es importante que los procedimientos estén establecidos para evitar lesiones producidas por los desmayos.

Trombocitopenia y Trastornos de la Coagulación:

Al igual que con otras vacunas administradas por vía intramuscular, Nimenrix se debe administrar con precaución en los individuos con trombocitopenia o cualquier trastorno de coagulación, ya que se puede producir sangrado después de la administración intramuscular en estos sujetos.

Inmunodeficiencia:

Es posible que no se produzca una respuesta inmune adecuada en pacientes que reciben tratamiento inmunosupresor o en pacientes con inmunodeficiencia.

Personas con ciertas deficiencias del complemento y personas que estén recibiendo tratamiento que inhiba la activación de la vía terminal del complemento (por ejemplo, eculizumab) se encuentran en un riesgo más alto de enfermedad invasiva causada por el *Neisseria meningitidis* serogrupos A, C, W-135 e Y, incluso si ellos desarrollan anticuerpos después de la vacunación con Nimenrix.

Poblaciones especiales:

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se dispone de información de seguridad e inmunogenicidad limitada en individuos con mayor susceptibilidad de padecer infección meningocócica debido a afecciones tales como asplenia funcional o anatómica (como enfermedad de células falciformes).

Protección contra la Enfermedad Meningocócica:

Nimenrix solamente conferirá protección contra los serogrupos A, C, W-135 e Y de *Neisseria meningitidis*. La vacuna no protegerá contra otros grupos de *Neisseria meningitidis*.

Al igual que con cualquier vacuna, es posible que no se produzca una respuesta inmune protectora en todas las vacunas.

Respuesta inmune de infantes de 6 meses a menos de 12 meses:

Una dosis única administrada a los 6 meses se asoció con títulos más bajos de análisis bactericida en suero del complemento humano (hSBA por sus siglas en inglés) a los grupos W-135 e Y en comparación con tres dosis administradas a los 2, 4 y 6 meses. La relevancia clínica de este hallazgo es desconocida. Si se espera que un infante de 6 meses a menos de 12 meses esté en riesgo inmediato de enfermedad meningocócica invasiva debido a la exposición a los grupos W-135 y/o Y, se puede considerar administrar una segunda dosis primaria de Nimenrix después de un intervalo de 2 meses.

Respuesta Inmune en Niños Pequeños de 12 a 14 Meses:

Un mes posterior a la vacunación, los niños pequeños de 12 a 14 meses tuvieron títulos de rSBA a los grupos A, C, W-135 e Y similares después de una dosis de Nimenrix o después de dos dosis de Nimenrix administradas con intervalos de dos meses. Un año después de la vacunación, los títulos de rSBA para los grupos A, C, W-135 e Y fueron similares tanto en el grupo de una como en el de dos dosis.

Medido con un ensayo bactericida en suero utilizando complemento humano (hSBA), 1 mes después de la vacunación, las respuestas a los grupos W-135 e Y fueron menores después de una dosis única que después de 2 dosis administradas con dos meses de diferencia, mientras que las respuestas a los grupos A y C fueron similares en los dos grupos. La relevancia clínica de estos hallazgos es desconocida. Si se espera que un niño pequeño tenga un riesgo inmediato de enfermedad meningocócica invasiva debido a la exposición a los grupos W-135 y/o Y, se puede considerar la administración de una segunda dosis primaria después de un intervalo de 2 meses. En el año posterior a la vacunación, las respuestas de hSBA para los grupos A, C, W-135 e Y fueron similares en los grupos de una y dos dosis. Con respecto a la disminución del anticuerpo contra el grupo A o el grupo C después de una primera dosis de Nimenrix en niños de 12 a 23 meses, ver Persistencia de los títulos de anticuerpos bactericidas en suero.

Persistencia de los títulos de Anticuerpos Bactericidas en Suero:

Se ha evaluado la persistencia de los anticuerpos hasta por 10 años después de la vacunación. Los estudios de persistencia con Nimenrix han demostrado una disminución de los valores de anticuerpos bactericidas en suero contra el grupo A cuando se utiliza complemento humano en el ensayo (hSBA). Se desconoce la relevancia clínica de esta observación.

Sin embargo, si se espera que un individuo tenga un riesgo particular de exposición al grupo A y recibió una dosis de Nimenrix más de aproximadamente 1 año antes, se puede considerar administrar una dosis de refuerzo.



Similar al comparador de MenC monovalente, se ha observado una disminución en los valores de anticuerpos con el paso del tiempo. Se desconoce la relevancia clínica de esta observación. Se puede considerar una dosis de refuerzo en individuos que permanezcan en un alto riesgo de exposición a la enfermedad meningocócica producida por los grupos A, C, W-135 e Y.

Si bien Nimenrix contiene toxoide tetánico, esta vacuna no sustituye la inmunización contra el tétanos.

Nuevas reacciones adversas:

Datos de Ensayos Clínicos:

El perfil de seguridad presentado en la tabla se basa en dos conjuntos de datos:

- Un análisis combinado en más de 9000 sujetos a partir de 1 año de edad, que han recibido una vacuna con 1 dosis de Nimenrix en estudios clínicos.
- Datos de aproximadamente 1000 lactantes (de 6 semanas a 12 meses de edad) que se han primovacunado y recibido una vacuna de refuerzo con Nimenrix.

Reacciones Adversas Localizadas y generales:

En todos los grupos etarios, se informaron reacciones adversas localizadas de dolor, enrojecimiento e inflamación en el lugar de la inyección con una frecuencia muy común después de la vacunación.

En los grupos de lactantes y niños pequeños, se informaron reacciones adversas generalizadas de somnolencia, fiebre, irritabilidad/molestias y pérdida del apetito con una frecuencia muy común después de la vacunación.

En un estudio separado para lactantes, 554 lactantes fueron preparados con 1 o 3 dosis de Nimenrix y 508 recibieron dosis de refuerzo en el segundo año de vida. Las reacciones adversas locales y generales en este estudio fueron similares en frecuencia al estudio más grande para lactantes.

En el grupo etario de 12-14 meses que recibió 2 dosis de Nimenrix suministradas con 2 meses de diferencia, la primera y la segunda dosis fueron asociadas con una reactividad local y sistémica similar.

En un estudio clínico adicional de sujetos de la misma edad que se encontraban tanto saludables como en un riesgo alto de enfermedad meningocócica debido a asplenia funcional o anatómica (como aquellos con enfermedad de células falciformes), el perfil de seguridad de Nimenrix en niños y adolescentes en riesgo fue generalmente similar al observado en la población no asplénica.

El grupo etario de 2 a 5 años informó reacciones adversas generalizadas con una frecuencia que iba de común (irritabilidad, pérdida del apetito y fiebre) a muy común (somnolencia).

En los grupos etarios de 6 a 10, 11 a 17 y ≥ 18 años de edad, se informaron reacciones adversas generalizadas con una frecuencia que iba de común (síntomas gastrointestinales y fiebre) a muy común (dolor de cabeza y fatiga).

En un estudio clínico de sujetos de 11 a 25 años a los que se les administro conjuntamente con Nimenrix y Tdap o que se les administro las vacunas por separado, las reacciones locales (dolor en el lugar de la inyección, enrojecimiento e hinchazón) y reacciones generales (fatiga y cefalea) ocurrieron con una frecuencia similar en ambos grupos y en los sujetos del análisis agrupado (muy frecuente). Las reacciones generales gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal)

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



ocurrieron con mayor frecuencia (muy común) y la fiebre se produjo con menor frecuencia (común) en comparación con los sujetos en el análisis agrupado, pero ocurrieron con una frecuencia similar en sujetos a los que se les coadministraron las vacunas y sujetos que recibieron las vacunas por separado en el estudio.

En un estudio clínico con sujetos femeninos de 9 a 25 años de edad, las reacciones locales (dolor, enrojecimiento e hinchazón en el lugar de la inyección de Nimenrix) y las reacciones generales (dolor de cabeza, fiebre y fatiga) ocurrieron con una frecuencia similar en sujetos a los que se les co-administró Nimenrix, Tdap y HPV2 y en sujetos que recibieron Nimenrix solo, como lo hicieron en sujetos en el análisis agrupado (muy común). Las reacciones generales gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal) y mialgias ocurrieron con una frecuencia similar en los 2 grupos, pero con mayor frecuencia que en el análisis agrupado (muy común), al igual que la reacción general de erupción (común).

Las reacciones adversas informadas se enumeran de acuerdo con la siguiente frecuencia:

Muy común $\geq 1/10$.

Común $\geq 1/100$ a $< 1/10$.

Poco común $\geq 1/1000$ a $< 1/100$.

Rara $\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$.

Muy rara $< 1/10.000$.

Desconocida (no se pueden calcular a partir de los datos disponibles).

Trastornos del Metabolismo y de la Nutrición.

Muy común: pérdida del apetito.

Trastornos Psiquiátricos.

Muy común: irritabilidad.

Poco común: insomnio, llanto.

Trastornos del Sistema Nervioso.

Muy común: somnolencia, dolor de cabeza¹.

Poco común: hipoestesia¹, mareos¹.

Trastornos Gastrointestinales.

Común: síntomas gastrointestinales (incluidos diarrea, vómitos y náuseas²).

Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo.

Poco común: prurito¹, erupción³.

Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo.

Poco común: mialgia¹, dolor en las extremidades¹.

Trastornos Generales y Alteraciones en el Lugar de la Administración.

Muy común: fiebre, inflamación en el sitio de inyección, dolor y enrojecimiento en el lugar de la inyección, fatiga¹.

Común: hematoma en el lugar de la inyección².

Poco común: malestar general, reacción en el lugar de la inyección (incluidos induración, prurito, calor, anestesia).

Desconocida: inflamación extensa de la extremidad en el lugar de la inyección, asociada frecuentemente a un eritema, que algunas veces involucra la articulación adyacente o la inflamación de toda la extremidad en la que se administró la vacuna*

*** Reacción adversa identificada después de la comercialización.**

1. No informado en el estudio clínico infantil (MenACWY-TT-083)

2. Ocurrió con una frecuencia de Poco común en Lactantes

3. Ocurrió con una frecuencia de Común en Lactantes

Reacciones adversas locales y generales:



En todos los grupos de edad, las reacciones adversas locales de dolor, enrojecimiento e hinchazón en el sitio de inyección se informaron con una frecuencia muy común después de la vacunación.

En los grupos de bebés y niños pequeños, las reacciones adversas generales de somnolencia, fiebre, irritabilidad/inquietud y pérdida de apetito se informaron con una frecuencia muy común después de la vacunación.

En otro estudio infantil, 554 bebés recibieron una o tres dosis de Nimenrix y 508 recibieron dosis de refuerzo en el segundo año de vida. Las reacciones adversas locales y generales en este estudio fueron similares en frecuencia al estudio infantil más grande,

En el grupo de edad de 12-14 meses que recibió dos dosis de Nimenrix administradas con 2 meses de diferencia, la primera y la segunda dosis se asociaron con una reactogenicidad local y sistémica similar.

En un estudio clínico adicional de sujetos de edad similar que estaban sanos o con mayor riesgo de enfermedad meningocócica debido a asplenia anatómica o funcional (como la enfermedad de células falciformes), el perfil de seguridad de Nimenrix en niños y adolescentes en riesgo fue generalmente similar a lo observado en la población no asplénica.

El grupo de 2 a 5 años informó reacciones adversas generales con una frecuencia que varía de común (irritabilidad, pérdida de apetito y fiebre) a muy común (somnolencia).

En los grupos de edad de 6-10, 11-17 y ≥ 18 años, las reacciones adversas generales se informaron con una frecuencia que variaba de común (síntomas gastrointestinales y fiebre) a muy común (dolor de cabeza y fatiga).

En un estudio clínico de sujetos de 11 a 25 años que coadministraron Nimenrix y Tdap o recibieron las vacunas por separado, las reacciones locales (dolor en el lugar de la inyección, enrojecimiento e hinchazón) y reacciones generales (fatiga y dolor de cabeza) ocurrieron con una frecuencia similar en ambos grupos y en los sujetos en el análisis agrupado (muy común). Las reacciones generales eventos gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal) ocurrieron con mayor frecuencia (muy común) y la fiebre ocurrió con menos frecuencia (común) en comparación con los sujetos en el análisis agrupado, pero ocurrieron con una frecuencia similar en sujetos administrados conjuntamente vacunas y sujetos que recibieron las vacunas por separado en el estudio.

En un estudio clínico de mujeres de 9 a 25 años, las reacciones locales (dolor, enrojecimiento e hinchazón en el sitio de inyección de Nimenrix) y reacciones generales (dolor de cabeza, fiebre y fatiga) ocurrieron con una frecuencia similar en sujetos administrados conjuntamente Nimenrix, Tdap y HPV2 y en sujetos que recibieron Nimenrix solo, como lo hicieron en sujetos en el análisis agrupado (muy común). Las reacciones generales eventos gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal) y mialgia ocurrieron con una frecuencia similar en los dos grupos pero con mayor frecuencia que en el análisis agrupado (muy común), al igual que la erupción de reacción general (común).

El perfil de reacción adversa local y general de una dosis de refuerzo de Nimenrix administrada a sujetos de 12 meses de edad después de la vacunación primaria con Nimenrix u otras vacunas meningocócicas de polisacárido conjugado o simple, fue similar al perfil de reacción adversa local y general observado después de la vacunación primaria con Nimenrix, excepto los síntomas gastrointestinales (incluyendo diarrea, vómitos y náuseas) que variaron de comunes a muy comunes entre los sujetos de 6 años de edad y mayores (versus comunes después de la vacunación primaria).

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.5.10 KEYTRUDA® 100mg

Expediente : 20085509
Radicado : 20191200070 / 20201175992
Fecha : 28/09/2020
Interesado : Merck Sharp & Dhome Colombia SAS

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

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Nuevas indicaciones:

Acta 11 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.4.2.7

Melanoma

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

Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas

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

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

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

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

Cáncer de Cabeza y Cuello

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

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

Carcinoma Urotelial

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

Carcinoma de células renales

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Contraindicaciones: (Del Registro)

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones:

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

Nuevas precauciones y advertencias:

Reacciones adversas mediadas inmunológicamente

Se han presentado reacciones adversas mediadas inmunológicamente, incluyendo casos severos y fatales, en pacientes que recibieron Keytruda. Reacciones adversas inmunomediadas, pueden ocurrir luego de la discontinuación del tratamiento. En los ensayos clínicos, la mayoría de las reacciones adversas mediadas inmunológicamente fueron reversibles y fueron manejadas con interrupciones de Keytruda, administración de corticoides y/o con tratamiento de apoyo. Reacciones adversas inmunomediadas que afectan más de un sistema corporal, pueden ocurrir simultáneamente.

Cuando se sospechan reacciones adversas mediadas inmunológicamente, se debe garantizar una evaluación adecuada para confirmar la etiología o excluir otras causas. Con base en la severidad de la reacción adversa, suspender keytruda y considerar la administración de corticoides. Después de mejorar a grado 1 o menos, iniciar la disminución de corticoides y continuar la disminución gradual durante al menos 1 mes. Con base en datos limitados de los estudios clínicos en pacientes cuyas reacciones adversas relacionadas inmunológicamente no pudieron ser controladas con el uso de corticoides, puede considerarse la administración de otros inmunosupresores sistémicos. Reiniciar Keytruda si la reacción adversa permanece en grado 1 o menos después de la disminución gradual de corticoides. Si se produce otro episodio de reacción adversa severa, suspenda Keytruda permanentemente.

Neumonitis mediada inmunológicamente

Se reportó neumonitis (incluyendo los casos fatales) en pacientes que recibieron. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de neumonitis. Si se sospecha neumonitis, evaluar con imágenes radiográficas y excluir otras causas. Administrar corticoides para grado 2 o eventos mayores (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender keytruda en caso de neumonitis moderada (grado 2) y discontinuar permanentemente keytruda en neumonitis severa (grado 3), con riesgo para la vida (grado 4) o moderada recurrente (grado 2).

Colitis mediada inmunológicamente

Se ha reportado colitis en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de colitis y excluir otras causas. Administrar corticoides para los eventos grado 2 o mayores (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender keytruda en caso de colitis moderada (grado 2) o colitis severa (grado 3) y discontinuar permanentemente keytruda en caso de colitis que ponga en riesgo la vida (grado 4).

Hepatitis mediada inmunológicamente

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se ha reportado hepatitis en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función hepática (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y como se indica con base en la evaluación clínica) y síntomas de hepatitis y excluir otras causas. Administrar corticoides (dosis inicial 0.5-1 mg/kg/día [para eventos grado 2] y 1-2 mg/kg/día [para eventos grado 3 o mayores] de prednisona o su equivalente, seguido de una reducción gradual de la dosis) y con base en la severidad de las elevaciones de las enzimas hepáticas, interrumpir o suspender Keytruda.

Nefritis mediada inmunológicamente

Se ha reportado nefritis en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función renal y excluir otras causas. Administrar corticoides para eventos grado 2 o mayores (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender keytruda en caso de nefritis moderada (grado 2) y discontinuar permanentemente Keytruda en caso de nefritis severa (grado 3) o que ponga en riesgo la vida (grado 4).

Endocrinopatías mediadas inmunológicamente

Se ha reportado hipofisitis en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de hipofisitis (incluyendo hipopituitarismo e insuficiencia suprarrenal secundaria) y excluir otras causas. Administrar corticoides para tratar la insuficiencia suprarrenal secundaria y hacer reemplazo hormonal según lo indicado clínicamente, suspender keytruda en caso de hipofisitis moderada (grado 2), interrumpir o suspender Keytruda en caso de hipofisitis severa (grado 3) o que ponga en riesgo la vida (grado 4).

Se ha reportado diabetes mellitus tipo 1, incluyendo cetoacidosis diabética, en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar hiperglucemia u otros signos y síntomas de diabetes. Administrar insulina para la diabetes tipo 1 y suspender keytruda en casos de hiperglucemia severa, hasta que se logre el control metabólico.

Se han reportado trastornos de la tiroides, incluyendo hipertiroidismo, hipotiroidismo y tiroiditis, en pacientes que reciben Keytruda y pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento; por tanto, se debe monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función tiroidea (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y según lo indicado en base a la evaluación clínica) y signos y síntomas clínicos de trastornos de la tiroides. El hipotiroidismo se puede manejar con terapia de reemplazo sin interrupción del tratamiento y sin corticoides. El hipertiroidismo puede manejarse sintomáticamente. Interrumpir o suspender Keytruda en caso de hipertiroidismo severo (grado 3) o que ponga en riesgo la vida (grado 4).

Se puede considerar la continuación de Keytruda en pacientes con endocrinopatía severa (grado 3) o que ponga en riesgo la vida (grado 4) que mejoran a grado 2 o menor y se controlan con reemplazo hormonal.

Reacciones cutáneas severas

En pacientes tratados con keytruda se han notificado reacciones cutáneas severas inmunomediadas. Monitorear a los pacientes por sospecha de reacciones cutáneas graves y excluir otras causas. Basándose en la severidad de la reacción adversa, suspender o discontinuar permanentemente Keytruda y administrar corticosteroides.

Se han notificado casos de síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y necrólisis epidérmica tóxica (TEN), algunos con resultado fatal, en pacientes tratados con Keytruda. Para signos o síntomas de SJS o TEN, interrumpir keytruda y dirigir al paciente a atención especializada para evaluación y tratamiento. Si se confirma SJS o TEN, discontinuar permanentemente Keytruda.

Otras reacciones adversas mediadas inmunológicamente

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las siguientes reacciones adversas adicionales mediadas inmunológicamente, clínicamente significativas, fueron reportadas en menos del 1% de los pacientes tratados con keytruda en Keynote-001, Keynote-002, Keynote-006 Y Keynote-010: uveítis, miositis, síndrome de Guillain-Barré, pancreatitis, encefalitis, sarcoidosis y síndrome miasténico/miastenia gravis (incluyendo exacerbación). En otros estudios clínicos con keytruda o en uso post-comercialización se reportó: miocarditis.

Casos de estas reacciones adversas inmunomediadas, algunas de las cuales fueron severas, han sido reportadas en estudios clínicos o en uso post-comercialización.

Reacciones adversas relacionadas con trasplante

El rechazo de trasplante de órganos sólidos ha sido reportado en el contexto post-comercialización en pacientes tratados con Keytruda. El tratamiento con Keytruda puede aumentar el riesgo de rechazo en receptores de trasplante de órganos sólidos. Considere el beneficio del tratamiento con Keytruda versus el riesgo de posible rechazo de órganos en estos pacientes.

Enfermedad aguda del injerto contra huesped (GVHD, por sus siglas en inglés), incluyendo GVHD fatal, ha sido reportado luego del tratamiento con Keytruda en pacientes con una historia de trasplante de células madre hematopoyéticas alogénicas (HSCT por sus siglas en inglés). Los pacientes que han experimentado gvhd después del procedimiento del trasplante pueden estar en mayor riesgo de GVHD luego del tratamiento con Keytruda. Considere el beneficio del tratamiento con Keytruda vs el riesgo del posible GVHD en pacientes con una historia de HSCT alogénica.

Enzimas hepáticas elevadas cuando keytruda se administra en combinación con axitinib para RCC

Cuando Keytruda se administra con axitinib, se han informado elevaciones superiores a las esperadas de los grados 3 y 4 de ALT y AST en pacientes con RCC avanzado. Monitoree las enzimas hepáticas antes del inicio y periódicamente durante todo el tratamiento. Considere un monitoreo más frecuente de las enzimas hepáticas en comparación a cuando los medicamentos se usan en monoterapia. Siga las pautas de manejo médico para ambos medicamentos.

Aumento de la mortalidad en pacientes con mieloma múltiple cuando keytruda se agrega a un análogo de talidomida y dexametasona

En dos ensayos clínicos aleatorizados, en pacientes con mieloma múltiple, la adición de keytruda a un análogo de la talidomida más dexametasona, un uso para el cual no está indicado el anticuerpo bloqueador de PD-1 o PD-L1, dio como resultado un aumento de la mortalidad. No se recomienda el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple con un anticuerpo bloqueador de PD-1 o PD-L1 en combinación con un análogo de la talidomida más dexametasona fuera de los ensayos clínicos controlados.

Reacciones relacionadas con la infusión

Se han reportado reacciones de infusión severas, incluyendo hipersensibilidad y anafilaxia, en 6 (0.2%) de los 2799 pacientes que reciben keytruda En Keynote-001, Keynote-002, Keynote-006 Y Keynote-010. En caso de reacciones severas a la infusión, suspender la infusión y discontinuar permanentemente Keytruda. Los pacientes con reacción leve o moderada a la infusión pueden continuar recibiendo Keytruda con supervisión cercana; se puede considerar la premedicación con antipiréticos y antihistamínicos.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020008978 emitido mediante Acta No. 01 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.5.2, con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Modificación de dosificación
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto 012020 fecha de revisión septiembre 2020 allegado mediante radicado No. 20201175992
- Información para Prescribir 012020 fecha de revisión septiembre 2020 allegado mediante radicado No. 20201175992

Nueva dosificación / grupo etario:

General

Selección de Pacientes

Para el tratamiento como agente único de Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas o Carcinoma de Células Escamosas de Cabeza y Cuello.

Los pacientes para tratamiento de NSCLC avanzado o metastásico con Keytruda o primera línea de HNSCC recurrente, metastásico o no resecable, deben ser seleccionados de acuerdo a la presencia de expresión positiva de PD-L1.

Dosis Recomendada

Keytruda es administrado como una infusión intravenosa durante 30 minutos.

La dosis recomendada de Keytruda en adultos es:

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

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

Para los pacientes con CCR tratados con Keytruda en combinación con axitinib, consulte la información para prescribir con respecto a la dosis de axitinib. Cuando se usa en combinación con Keytruda, se puede considerar un aumento 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.

Modificaciones de la dosis

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

Tabla 1: Modificaciones de Dosis Recomendadas

| Reacciones Adversas | Severidad | Modificación de la dosis |
|---------------------------|----------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|
| Neumonitis inmuno-mediada | Moderada (Grado 2) | Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1* |
| | Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4) o moderada recurrente (Grado 2) | Descontinuar permanentemente |
| Colitis Inmuno-mediada | Moderada o grave (Grados 2 o 3) | Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1* |
| | Que amenaza la vida (Grado 4) o grave recurrente (Grado 3) | Descontinuar permanentemente |
| Nefritis Inmuno-mediada | Moderada (Grado 2) | Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1* |

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



| | | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4) | Descontinuar permanentemente |
| Endocrinopatías inmuno-mediadas | Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4) | Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1* Para pacientes con endocrinopatía grave (Grado 3) o que amenaza la vida (Grado 4) que mejora a Grado 2 o menor y es controlada con reemplazo hormonal, puede considerarse la continuación de Keytruda. |
| Hepatitis inmuno-mediada Para las elevaciones de enzimas hepáticas en pacientes con CCR tratados con terapia de combinación, consulte las pautas de dosificación que se encuentran a continuación de esta tabla | Aspartato aminotransferasa (AST) o alanina aminotransferasa (ALT) >3 a 5 veces el límite superior normal (LSN) o bilirrubina total >1.5 a 3 veces LSN | Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1* |
| | AST o ALT >5 veces LSN o bilirrubina total >3 veces LSN | Descontinuar permanentemente |
| | Para pacientes con metástasis hepáticas que inician tratamiento con elevación moderada (Grado 2) de AST o ALT, si AST o ALT incrementa $\geq 50\%$ con relación a su valor basal y dura ≥ 1 semana | Descontinuar permanentemente |
| Reacciones cutáneas inmuno-mediadas o síndrome de Stevens- Johnson (SJS) o necrólisis epidérmica tóxica (TEN) | Reacciones cutáneas graves (Grado 3) o sospecha de SJS o de TEN | Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0- 1* |
| | Reacciones cutáneas graves (Grado 4) o SJS o TEN confirmados | Descontinuar permanentemente |
| Otras reacciones adversas inmuno-mediadas | Con base en la gravedad y tipo de reacción (Grado 2 o Grado 3) | Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1* |
| | Miocarditis grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4), encefalitis, o síndrome de Guillain-Barré. | Descontinuar Permanentemente |
| | Que amenaza la vida (Grado 4) o grave recurrente (Grado 3) | Descontinuar Permanentemente |
| Reacciones relacionadas con la infusión | Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4) | Descontinuar Permanentemente |

Nota: los grados de toxicidad están de acuerdo con la Terminología Común para Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer, Versión 4.0 (NCI CTCAE v.4)

* Si la dosis de los corticosteroides no puede ser reducida a ≤ 10 mg de prednisona o equivalente por día dentro de 12 semanas o la toxicidad relacionada con el tratamiento no se resuelve a Grado 0-1 dentro de 12 semanas después de la última dosis de Keytruda, entonces Keytruda debe descontinuarse permanentemente.

En pacientes con CCR tratados con Keytruda en combinación con axitinib:

Acta No. 24 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Si la ALT o la AST se incrementan ≥ 3 veces el LSN pero < 10 veces el LSN sin bilirrubina total concurrente ≥ 2 veces el LSN, suspender tanto Keytruda como axitinib hasta que estas reacciones adversas se recuperen hasta los Grados 0-1. Considerar la posibilidad de un tratamiento con corticosteroides. Considerar un nuevo tratamiento con un solo medicamento o un nuevo tratamiento secuencial con ambos medicamentos después de la recuperación. Si se vuelve a tratar con axitinib, considerar la reducción de la dosis según la información de prescripción de axitinib.
- Si ALT o AST se incrementan ≥ 10 veces LSN o > 3 veces LSN con bilirrubina total concurrente ≥ 2 veces LSN, suspender permanentemente tanto Keytruda como axitinib y considerar la terapia con corticosteroides.

Preparación y administración:

- Proteger de la luz. No congelar. No agitar.
- Equilibrar el vial de Keytruda a temperatura ambiente.
- Antes de la dilución, el vial del líquido puede estar fuera de refrigeración (temperatura de 25°C o menos) hasta por 24 horas.
- Los medicamentos parenterales deben ser inspeccionados visualmente para detectar materias particuladas y decoloración antes de la administración. Keytruda es una solución transparente a ligeramente opalescente, incolora a ligeramente amarilla. Desechar el vial si se observan partículas visibles.
- 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 mediante inversión suave.
- No congelar la solución para infusión.
- El producto no contiene conservantes. El medicamento diluido debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, las soluciones diluidas de la solución de Keytruda se pueden conservar a temperatura ambiente por un periodo acumulativo de hasta 6 horas. Las soluciones diluidas de Keytruda también se pueden conservar en refrigeración a una temperatura entre 2°C y 8°C; sin embargo, el tiempo total desde la dilución de Keytruda hasta terminar la infusión no debe exceder 24 horas. Si se refrigera, permita que los viales y/o bolsas IV alcancen la temperatura ambiente antes de utilizarlas.
- Administrar la solución para infusión por vía intravenosa durante 30 minutos, utilizando una línea de infusión de baja unión a proteínas 0.2 a 5 μ m, estéril, no pirogénica o adicionando un filtro.
- No administrar concomitantemente otros medicamentos a través de la misma línea de infusión.
- Desechar cualquier porción no utilizada del vial.

Pacientes Pediátricos

Todavía no se ha establecido la seguridad, ni la eficacia de Keytruda en menores de 18 años de edad.

Pacientes Geriátricos

No se reportaron diferencias generales, en la seguridad o eficacia, entre pacientes de edad avanzada (65 años y más) y pacientes más jóvenes (menos de 65 años). No fue necesario ningún ajuste de dosis en esta población.

Insuficiencia Renal

No es necesario hacer ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Keytruda no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia renal severa.

Insuficiencia Hepática

No es necesario hacer ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. Keytruda no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa.

Nuevas reacciones adversas:

Experiencia en los Ensayos Clínicos

Acta No. 24 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La seguridad de Keytruda fue evaluada en 2799 pacientes en estudios controlados y no controlados. La mediana de duración del tratamiento fue de 4.2 meses (rango 1 día a 30.4 meses) incluyendo 1153 pacientes tratados durante seis meses o más y 600 pacientes tratados durante un año o más. Keytruda fue descontinuado por reacciones adversas relacionadas con el tratamiento en el 5% de los pacientes. Los eventos adversos serios (EAS) relacionados con el tratamiento reportados hasta 90 días después de la última dosis se presentaron en el 10% de los pacientes que recibieron Keytruda. De estos EAS relacionados con el tratamiento, los más comunes fueron neumonitis, colitis, diarrea y pirexia.

Reacciones adversas mediadas inmunológicamente:

Las reacciones adversas mediadas inmunológicamente se presentan en base a 2799 pacientes con melanoma y NSCLC. El perfil de seguridad fue generalmente similar para los pacientes con melanoma y NSCLC. La Tabla 2 presenta la incidencia de las reacciones adversas mediadas inmunológicamente de acuerdo al Grado que se produjeron en pacientes que recibieron Keytruda.

Tabla 2: Reacciones Adversas Mediadas Inmunológicamente

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

*En estudios individuales de pacientes con HNSCC tratados con KEYTRUDA como monoterapia (n=909) la incidencia de hipotiroidismo fue de 16.1% (todos los Grados) con 0.3% de Grado 3. En pacientes con HNSCC tratados con KEYTRUDA en combinación con quimioterapia de platino y 5-FU (n=276), la incidencia de hipotiroidismo fue de 15.2%, todos los casos fueron Grado 1 o 2.

* En pacientes con NSCLC no escamoso tratados con Keytruda 200 mg en combinación con quimioterapia con pemetrexed y 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 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 descontinuación 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 descontinuación de Keytruda en 4 pacientes (0.1%). La hipofisitis fue resuelta 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 descontinuación 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%) suspendió Keytruda debido a hipotiroidismo.

Acta No. 24 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Neumonitis: La mediana de tiempo hasta la aparición de neumonitis fue de 3.3 meses (rango 2 días a 19.3 meses). La mediana de la duración fue de 1.5 meses (rango 1 día a 17.2+ meses). La neumonitis condujo a la discontinuación de Keytruda en 36 pacientes (1.3%). La neumonitis se resolvió en 55 pacientes.

Colitis: La mediana de tiempo hasta la aparición de colitis fue de 3.5 meses (rango 10 días a 16.2 meses). La mediana de la duración fue de 1.3 meses (rango 1 día a 8.7+ meses). La colitis condujo a discontinuación de Keytruda en 15 pacientes (0.5%). La colitis se resolvió en 41 pacientes.

Hepatitis: La mediana de tiempo hasta la aparición de hepatitis fue de 1.3 meses (rango 8 días a 21.4 meses). La mediana de la duración fue de 1.8 meses (rango 8 días a 20.9+ meses). La hepatitis condujo a la discontinuación de Keytruda en 6 pacientes (0.2%). La hepatitis se resolvió en 15 pacientes.

Nefritis: La mediana del tiempo hasta la aparición de la nefritis fue de 5.1 meses (rango 12 días a 12.8 meses). La mediana de duración fue de 3.3 meses (rango 12 días a 8.9+ meses). La nefritis condujo a la discontinuación de Keytruda en 3 pacientes (0.1%). La nefritis se resolvió en 5 pacientes.

Otros eventos adversos

Melanoma

La tabla 3 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes con melanoma tratados con Keytruda en KEYNOTE-006. Los eventos adversos más comunes (reportados en al menos el 15% de los pacientes) fueron artralgias y tos.

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

| Eventos Adversos | Keytruda 10 mg/Kg cada 2 o 3 semanas n=555 | | Ipilimumab 3 mg/Kg cada 3 semanas n=256 | |
|--------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|--------------|-----------------------------------------------|--------------|
| | Todos los Grados (%) | Grado 3* (%) | Todos los Grados (%) | Grado 3* (%) |
| Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo | | | | |
| Artralgia | 18 | 0 | 10 | 1 |
| Dolor de espalda | 12 | 1 | 7 | 1 |
| Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos | | | | |
| Tos | 17 | 0 | 7 | 0 |
| Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo | | | | |
| Vitiligo | 11 | 0 | 2 | 0 |

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

La Tabla 4 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes con melanoma tratados con Keytruda a una dosis de 2 mg/Kg en KEYNOTE-002. El evento adverso más común (reportado en al menos el 20% de los pacientes) fue prurito. Tabla 4: Eventos Adversos que Ocurren en $\geq 10\%$ de los Pacientes con Melanoma Tratados con Keytruda y a una Incidencia Mayor que en el Brazo con Quimioterapia (Diferencia Entre Brazo de $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grados 3-4]) (KEYNOTE-002)



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

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

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

Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas

Monoterapia

La Tabla 5 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes previamente tratados con NSCLC que recibieron Keytruda en KEYNOTE-010. El evento adverso más común (reportado en al menos el 15% de los pacientes) fue tos. Los eventos adversos que ocurrieron en pacientes con NSCLC no tratado previamente que recibieron Keytruda en KEYNOTE-024 fueron generalmente similares a aquellos que ocurrieron en los pacientes en KEYNOTE-010.

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

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

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

Terapia Combinada

Acta No. 24 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La tabla 6 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 20% de los pacientes tratados con Keytruda, pemetrexed y quimioterapia con platino en KEYNOTE-189. Los eventos adversos que ocurrieron en pacientes con NSCLC no tratados previamente que recibieron Keytruda en combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel en KEYNOTE-407 fueron en general similares a los que ocurren en pacientes en KEYNOTE-189 con la excepción de alopecia (46%) y artralgia (21%).

Tabla 6: Eventos adversos que ocurrieron en $\geq 20\%$ de los pacientes que recibieron Keytruda con quimioterapia con pemetrexed y platino y con una incidencia mayor que en pacientes que recibieron placebo con quimioterapia con pemetrexed y platino (diferencia entre los brazos $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grados 3-4]) (KEYNOTE 189)

| Eventos Adversos | Keytruda + Pemetrexed + Quimioterapia con platino n=405 | | Placebo + Pemetrexed + Quimioterapia con platino n=202 | |
|------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|---------------|--------------------------------------------------------|---------------|
| | Todos los grados* (%) | Grado 3-4 (%) | Todos los grados (%) | Grado 3-4 (%) |
| Trastornos Generales y Condiciones en el Sitio de Administración | | | | |
| Fatiga | 41 | 6 | 38 | 2.5 |
| Astenia | 20 | 6 | 24 | 3.5 |
| Desórdenes Gastrointestinales | | | | |
| Diarrea | 31 | 5 | 21 | 3.0 |
| Desórdenes de la Sangre y Sistema Linfático | | | | |
| Neutropenia | 27 | 16 | 24 | 12 |
| Desórdenes de la Piel y Tejido Subcutáneo | | | | |
| Rash | 20 | 1.7 | 11 | 1.5 |

* Clasificado por NCI CTCAE v4.03

Otros tipos de Cáncer

Monoterapia

Los eventos adversos que ocurrieron en los pacientes con HNSCC, carcinoma urotelial, 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% vs 4.9%), inflamación de la mucosa (10% vs 5%) y estomatitis (8% vs 3.5%).

Carcinoma de células renales

Las reacciones adversas más comunes que ocurrieron en al menos el 20% de los pacientes no tratados previamente con RCC que recibieron Keytruda y axitinib en KEYNOTE-426 fueron diarrea, hipertensión, fatiga, hipotiroidismo, disminución del apetito, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, náuseas, ALT aumentada, AST aumentada, disfonía, tos y estreñimiento.



En KEYNOTE-426, una incidencia mayor a la esperada de Grados 3 y 4 de ALT aumentada (20%) y AST aumentada (13%) se observó en pacientes no tratados previamente con CCR que recibieron Keytruda en combinación con axitinib. La mediana de tiempo para el inicio del incremento de ALT fue de 2,3 meses (rango: 7 días a 19,8 meses). En pacientes con ALT ≥ 3 veces LSN (Grados 2-4, n = 116), 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%) volvieron a someterse a tratamiento con Keytruda (3%) o axitinib (31%) en monoterapia o con ambos (50%). De estos pacientes, el 55% no tuvo recurrencia de ALT > 3 veces el LSN, y de los pacientes con recurrencia de ALT > 3 veces el LSN, todos se recuperaron. No hubo eventos adversos hepáticos de Grado 5.

Experiencia post- comercialización

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

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: artritis.

Desórdenes oculares: Síndrome Vogt-Kayanagi-Harada

Trastornos del sistema inmune: linfocitosis hemofagocítica

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

3.5.11 TWINRIX SUSPENSIÓN INYECTABLE

Expediente : 216963
Radicado : 20201188403
Fecha : 14/10/2020
Interesado : Glaxosmithkline Colombia S.A.

Composición:

Cada dosis de 1 mL contiene:

- 720 Unidades Elisa de Antígeno del virus de la Hepatitis A (CEPA HM175)
- 20 mcg de Antígeno superficial del virus Hepatitis B (AGHBS) obtenido por tecnología del ADNr

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Twinrix está indicado para su utilización en adultos, adolescentes y niños a partir de 1 año de edad, no inmunizados, que estén en riesgo de infección tanto de hepatitis A como de hepatitis B.

Contraindicaciones: (Del Registro)

No debe administrarse Twinrix a personas con hipersensibilidad conocida a cualquier componente de la vacuna ni a personas que hayan demostrado previamente señales de hipersensibilidad tras la administración de Twinrix o de las vacunas monovalentes de hepatitis A o hepatitis B



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

- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de reacciones adversas
- Inseto GDS09/IPI09 de 26 de septiembre de 2019 allegado mediante Rad. 20201188403
- Información para prescribir GDS09/IPI09 de 26 de septiembre de 2019 allegado mediante Rad. 20201188403

Nueva dosificación / grupo etario:

Posología

Se recomienda una dosis de 1,0 ml de Twinrix para adultos, adolescentes y niños a partir de 1 año de edad.

Esquema de vacunación primario

- Adultos y adolescentes a partir de 16 años de edad

El ciclo primario de vacunación habitual con Twinrix consta de tres dosis, la primera de las cuales se administra en la fecha elegida, la segunda un mes después y la tercera seis meses después de la primera dosis.

En circunstancias excepcionales en adultos, cuando se prevé un viaje dentro de un mes o más después de iniciar el ciclo de vacunación, pero se dispone de tiempo insuficiente para permitir que se complete el esquema de vacunación primario de 0, 1 y 6 meses, se puede utilizar un esquema de vacunación de 3 inyecciones intramusculares administradas a los 0, 7 y 21 días. Cuando se administra este esquema, se recomienda una cuarta dosis a los 12 meses de la administración de la primera dosis.

- Niños y adolescentes a partir de 1 año de edad y hasta los 15 años

El ciclo primario estándar de vacunación con Twinrix consta de dos dosis, la primera administrada en la fecha elegida y la segunda dosis de seis a doce meses después de la primera dosis. La protección frente a la infección por el virus de la hepatitis B no se consigue en todos los vacunados hasta después de la segunda dosis, por lo cual es importante la administración de esta segunda dosis para garantizar la protección frente a la infección por hepatitis B.

Deberá respetarse el esquema recomendado. Una vez iniciado, el ciclo primario de vacunación debe completarse con la misma vacuna.

Dosis de refuerzo

Actualmente se dispone de datos de persistencia de anticuerpos a largo plazo, de hasta 20 años después de la vacunación con Twinrix en los adultos y adolescentes, (0, 1 y 6 meses). Se dispone de datos a largo plazo de persistencia de anticuerpos después de la vacunación con Twinrix (0, 6 meses), de hasta 10 años en individuos de 1 a 11 años de edad al momento de la primovacuna, y de hasta 15 años en individuos de 12 a 15 años de edad al momento de la primovacuna.

Los títulos de anticuerpos anti-HBs y anti-HAV observados después del ciclo de vacunación primaria con la vacuna combinada, están en el rango de los que se observan después de la vacunación con las vacunas monovalentes. Por tanto, de la experiencia con las vacunas monovalentes, se pueden extraer las directrices generales para la vacunación de refuerzo.

Hepatitis B

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se ha establecido la necesidad de una dosis de refuerzo de la vacuna contra la hepatitis B en individuos sanos que han recibido la serie primaria de vacunación completa; sin embargo, actualmente algunos programas oficiales de vacunación recomiendan una dosis de refuerzo que debe ser respetada.

En algunos grupos de sujetos o pacientes con riesgo mayor de exposición al VHB (por ejemplo, pacientes en hemodiálisis o inmunocomprometidos) deben tenerse en cuenta medidas para asegurar un nivel de anticuerpos protectores ≥ 10 UI/l.

Hepatitis A

Todavía no se ha establecido completamente si los individuos inmunocompetentes que han respondido a la vacunación de hepatitis A requerirán dosis de refuerzo, ya que en ausencia de anticuerpos detectables se puede asegurar la protección mediante la memoria inmunológica. Las directrices sobre dosis de refuerzo se basan en asumir que para la protección, se requieren anticuerpos.

En situaciones en que se requiera una dosis de refuerzo para hepatitis A y hepatitis B se puede administrar Twinrix. Como alternativa, a los sujetos vacunados inicialmente con Twinrix se les puede administrar una dosis de refuerzo de cualquiera de las vacunas monovalentes. No se han evaluado la seguridad e inmunogenicidad de Twinrix, administrado como dosis de refuerzo luego de un esquema de vacunación primario de dos dosis.

Método de administración

Twinrix debe inyectarse por vía intramuscular, preferentemente en la región deltoidea en adultos, adolescentes y niños, o en la cara anterolateral del muslo en los lactantes.

Puesto que la administración de una inyección intradérmica o intramuscular en el músculo glúteo podría resultar en una respuesta subóptima a la vacuna, debe evitarse el uso de estas vías. De manera excepcional, se puede administrar Twinrix por vía subcutánea a pacientes con trombocitopenia o con trastornos hemorrágicos, debido a que puede producirse sangrado tras la administración intramuscular en estos sujetos. Sin embargo, esta vía de administración puede producir una respuesta inmune a la vacuna inferior a la óptima.

Nuevas reacciones adversas:

Los eventos adversos generales y locales reportados luego de la vacunación primaria con Twinrix, fueron categorizados por frecuencia.

Las reacciones adversas notificadas se enumeran conforme a las siguientes frecuencias:

Muy frecuentes: Mayor o igual que 1/10
Frecuentes: Mayor o igual que 1/100 y < 1/10
No frecuentes: Mayor o igual que 1/1000 y < 1/100
Raras: Mayor o igual que 1/10000 y < 1/1000
Muy raras: < 1/10000

- Adultos y adolescentes a partir de 16 años de edad

El perfil de seguridad que se presenta a continuación se basa en los datos de más de 6,000 sujetos que recibieron ya sea el esquema estándar de 0, 1, 6 meses o el esquema acelerado de 0, 7, 21 días.



| Ensayos clínicos | | |
|--------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| Tipo de sistema de órganos | Frecuencia | Reacciones adversas |
| Infecciones e infestaciones | No frecuentes | Infección del tracto respiratorio superior |
| Alteraciones en sangre y el sistema linfático | Raras | Linfadenopatía |
| Alteraciones en el metabolismo y la nutrición | Raras | Disminución del apetito |
| Alteraciones en el sistema nervioso | Muy frecuentes | Cefalea |
| | No frecuentes | Mareos |
| | Raras | Hipoestesia, parestesia |
| Alteraciones vasculares | Raras | Hipotensión |
| Alteraciones gastrointestinales | Frecuentes | Síntomas gastrointestinales (como diarrea, náuseas, vómitos) |
| Alteraciones en la piel y tejido subcutáneo | Raras | Erupción cutánea, prurito |
| | Muy raras | Urticaria |
| Alteraciones musculoesqueléticas y en tejido conectivo | No frecuentes | Mialgia |
| | Raras | Artralgia |
| Alteraciones generales y en el sitio de administración | Muy frecuentes | Dolor y enrojecimiento en el sitio de inyección, fatiga |
| | Frecuentes | Inflamación en el sitio de inyección, reacción en el sitio de inyección, malestar |
| | No frecuentes | Fiebre ($\geq 37,5$ °C) |
| | Raras | Síndrome gripal, escalofríos |
| Datos poscomercialización* | | |
| Tipo de sistema de órganos | Reacciones adversas | |
| Infecciones e infestaciones | Meningitis | |
| Alteraciones en sangre y el sistema linfático | Trombocitopenia, púrpura trombocitopénica | |
| Alteraciones en el sistema inmune | Anafilaxia, reacciones alérgicas incluyendo reacciones anafilactoides y de tipo enfermedad del suero | |
| Alteraciones en el sistema nervioso | Encefalitis, encefalopatía, neuritis, neuropatía, parálisis, convulsiones | |
| Alteraciones vasculares | Vasculitis | |
| Alteraciones en la piel y tejido subcutáneo | Edema angioneurótico, liquen plano, eritema multiforme | |
| Alteraciones musculoesqueléticas y en tejido conectivo | Artritis, debilidad muscular | |
| Alteraciones generales y en el sitio de administración | Dolor inmediato en el sitio de inyección, sensación de punzada y ardor | |

* Estas reacciones adversas se reportaron tanto con las vacunas monovalentes contra la hepatitis A o B Twinrix (con un cronograma de 0, 1, 6 meses o de 0, 7, 21 días) como con las de GlaxoSmithKline.

En un estudio comparativo se observó que la frecuencia de reacciones adversas solicitadas que se producen tras la administración de Twinrix, no es diferente de la frecuencia de reacciones adversas solicitadas que se producen tras la administración de las vacunas monovalentes.

En un estudio clínico donde se administró Twinrix a los 0, 7, 21 días, se comunicaron los síntomas generales solicitados con las mismas categorías de frecuencia definidas anteriormente. Tras una cuarta dosis administrada a los 12 meses, la incidencia de reacciones adversas sistémicas fue comparable a la observada tras la vacunación a 0, 7, 21 días.

- Niños y adolescentes a partir de 1 año de edad y hasta los 15 años inclusive

Estudios clínicos incluyeron la administración de 1537 dosis de Twinrix en un esquema de dos dosis a 778 sujetos, desde 1 año hasta e incluyendo 15 años de edad.

Acta No. 24 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



| Ensayos clínicos | | |
|--------------------------------------------------------|----------------|---------------------------------------------------------------------------|
| Tipo de sistema de órganos | Frecuencia | Reacciones adversas |
| Alteraciones en el metabolismo y la nutrición | Muy frecuentes | Pérdida de apetito |
| Alteraciones psiquiátricas | Muy frecuentes | Irritabilidad |
| Alteraciones en el sistema nervioso | Muy frecuentes | Cefalea |
| | Frecuentes | Somnolencia |
| Alteraciones gastrointestinales | Frecuentes | Síntomas gastrointestinales |
| Alteraciones generales y en el sitio de administración | Muy frecuentes | Fatiga, dolor y enrojecimiento en el sitio de inyección |
| | Frecuentes | Fiebre, inflamación en el sitio de inyección |
| Datos poscomercialización* | | |
| Tipo de sistema de órganos | Frecuencia | Reacciones adversas |
| Trastornos del sistema inmune | Muy raras | Reacciones alérgicas, incluidas reacciones anafilácticas y anafilactoides |
| Trastornos del sistema nervioso | Muy raras | Síncope o respuestas vasovagales a la inyección, hipoestesia |

* Estas reacciones adversas se reportaron durante la farmacovigilancia posterior a la vacuna con Twinrix según el cronograma de 2 dosis.

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

3.6. RENOVACIONES DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

3.6.1 SIMPONI® IV

Expediente : 20069677
 Radicado : 20201150378
 Fecha : 27/08/2020
 Interesado : Janssen Cilag S.A.

Composición:

Cada vial de un solo uso contiene 50 mg de Golimumab por 4 mL (o 12.5 mg de Golimumab por mL).

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Artritis reumatoide (AR)

SIMPONI®, mediante administración subcutánea (SC), en combinación con metotrexato (MTX), está indicado para el tratamiento de artritis reumatoide activa, en pacientes adultos cuando la respuesta a los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMES), incluido el MTX, ha sido inadecuada. Inhibición de la progresión del daño estructural.

SIMPONI® IV, mediante administración intravenosa (IV), en combinación con metotrexato (MTX), está indicado para el tratamiento de artritis reumatoide activa, en pacientes adultos cuando la respuesta a los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMES), incluido el MTX, ha sido inadecuada. Inhibición de la progresión del daño estructural.

Artritis psoriásica (APs)

Acta No. 24 de 2020 SEMNINMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



SIMPONI®, mediante administración subcutánea, en combinación con MTX, está indicado para el tratamiento de artritis psoriásica activa, en pacientes adultos cuando la respuesta al tratamiento previo con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMES), no ha sido adecuada. Inhibición de la progresión del daño estructural.

SIMPONI® IV, mediante administración intravenosa, solo o en combinación con MTX, está indicado para:

- Reducir los signos y síntomas
- Mejorar la función física
- Inhibir la progresión del daño estructural
- Mejorar la entesitis y la dactilitis
- Mejorar la psoriasis y la enfermedad de psoriasis en uñas
- Mejorar la calidad de vida relacionada con la salud de pacientes adultos con artritis psoriásica activa.

Espondilitis anquilosante (EA)

SIMPONI®, mediante administración subcutánea, está indicado para el tratamiento de la espondilitis anquilosante activa, en pacientes adultos que han respondido de forma inadecuada al tratamiento convencional.

SIMPONI® IV, mediante administración intravenosa, está indicado para:

- Reducir los signos y síntomas
- Mejorar la función física
- Mejorar el rango de movimiento
- Mejorar la calidad de vida relacionada con la salud de pacientes adultos con espondilitis anquilosante activa.

Espondiloartritis axial no radiográfica (nr Axial SpA)

SIMPONI®, mediante administración subcutánea, está indicado en pacientes adultos con espondiloartritis axial activa no radiográfica severa con signos objetivos de inflamación, como se indica por la evidencia de proteína C-reactiva (PCR) elevada y/o resonancia magnética (MRI), que han tenido una respuesta inadecuada a, o son intolerantes a, medicamentos antiinflamatorios no esteroides (AINEs).

Colitis ulcerativa (CU)

SIMPONI®, mediante administración subcutánea, está indicado para el tratamiento de colitis ulcerativa activa, de moderada a severa, en pacientes adultos que han respondido en forma inadecuada al tratamiento convencional.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
Tuberculosis (TB) activa u otras infecciones graves como sepsis, e infecciones oportunistas.
Insuficiencia cardíaca moderada o grave (clase III/IV según la clasificación NYHA).
Niños menores de 18 años.

Precauciones y advertencias:

Infecciones

Se han notificado infecciones bacterianas (incluidas sepsis y neumonía), por micobacterias (tuberculosis), fúngicas invasivas y oportunistas, incluyendo casos fatales, en pacientes que recibían bloqueadores del TNF, incluyendo SIMPONI®. En los pacientes se ha presentado con frecuencia enfermedad diseminada en lugar de localizada. Algunas de estas infecciones graves se han producido en pacientes con terapia inmunosupresora



concomitante que, junto con su enfermedad subyacente, podía predisponerlos a las infecciones.

Se deben considerar cuidadosamente los beneficios y los riesgos del tratamiento con SIMPONI® antes de iniciar o continuar dicho tratamiento en pacientes que hayan residido o viajado a regiones donde las infecciones fúngicas invasivas como histoplasmosis, coccidioidomicosis o blastomicosis son endémicas. En pacientes de riesgo tratados con SIMPONI® se debe sospechar una enfermedad fúngica invasiva si desarrollan una enfermedad sistémica grave. Pruebas de antígeno y anticuerpo pueden dar resultados negativos en algunos pacientes con infección activa. Se debe considerar un tratamiento antifúngico empírico adecuado mientras se realiza un estudio diagnóstico. Si es factible, la decisión de administrar un tratamiento antifúngico empírico se debe realizar consultando con un médico experto en el diagnóstico y el tratamiento de infecciones fúngicas invasivas y se debe tomar en consideración los riesgos de una infección fúngica grave y los riesgos de un tratamiento antifúngico.

SIMPONI® no debe administrarse en pacientes con infección activa clínicamente importante. Se debe tomar precaución cuando se considera el uso de SIMPONI® en pacientes con infección crónica o con antecedentes de infección recurrente. Se debe aconsejar a los pacientes que tomen las medidas adecuadas para evitar exponerse a factores potenciales de riesgo de infección.

Tuberculosis

Se deben evaluar en los pacientes los factores de riesgo de tuberculosis (incluyendo contacto cercano con alguna persona con tuberculosis activa) y determinar la existencia de infección tuberculosa latente antes del tratamiento con SIMPONI®. Se debe iniciar el tratamiento de la infección tuberculosa latente previo al tratamiento con SIMPONI®.

Se debe considerar el tratamiento antituberculoso antes de iniciar el tratamiento con SIMPONI® en pacientes con antecedentes de tuberculosis activa o latente, y en quienes no se pueda confirmar que hayan recibido un tratamiento adecuado.

Las pruebas para tuberculosis latente pueden dar resultados falso negativo, especialmente en pacientes inmunocomprometidos o gravemente enfermos. Antes de iniciar el tratamiento con SIMPONI®, se debe considerar el tratamiento para tuberculosis latente en pacientes que presentan factores de riesgo significativos de tuberculosis a pesar de los resultados negativos en las pruebas de tuberculosis latente. La decisión para iniciar el tratamiento antituberculoso en estos pacientes sólo se debe realizar después de consultar con un médico experto en el tratamiento de la tuberculosis y considerando el riesgo de infección tuberculosa latente y los riesgos del tratamiento antituberculoso.

En pacientes que reciben SIMPONI®, la tuberculosis se ha presentado frecuentemente como enfermedad diseminada o extrapulmonar. Ocurrieron casos de tuberculosis activa en pacientes tratados con SIMPONI® durante y después del tratamiento de tuberculosis latente. Se debe monitorear estrechamente los signos y síntomas de tuberculosis activa en los pacientes que reciben SIMPONI®, incluyendo pacientes que han dado resultado negativo en las pruebas de tuberculosis latente, pacientes con tratamiento de tuberculosis latente o pacientes tratados previamente de infección tuberculosa.

Neoplasias malignas

Se desconoce el papel potencial de la terapia con bloqueadores del TNF en el desarrollo de neoplasias malignas. Se debe tener precaución cuando se considera el tratamiento con bloqueadores del TNF en pacientes con antecedentes de neoplasias malignas, o cuando se considera continuar el tratamiento en los pacientes que desarrollan neoplasias malignas.

Neoplasias malignas pediátricas

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se han reportado casos posteriores a la comercialización, algunos fatales, de neoplasias malignas en niños, adolescentes y adultos jóvenes (hasta 22 años de edad) que recibían agentes bloqueadores del TNF (inicio del tratamiento \leq 18 años de edad) para el tratamiento de Artritis Juvenil Idiopática (JIA), Enfermedad de Crohn u otras condiciones. Aproximadamente la mitad de los reportes fueron linfomas. Los otros casos representaban diversos tipos de neoplasias malignas, incluyendo neoplasias malignas que no son usualmente observados en niños y adolescentes. La mayoría de los pacientes recibían de forma concomitante inmunosupresores como metotrexato, azatioprina o 6-mercaptopurina. El papel de los bloqueadores del TNF en el desarrollo de neoplasias malignas en niños y adolescentes aún no es claro.

Linfoma

En el periodo controlado de los estudios clínicos de todos los agentes bloqueadores del TNF, incluyendo SIMPONI®, se han observado más casos de linfoma en los pacientes que recibieron tratamiento anti-TNF en comparación con los pacientes del grupo control. Durante la fase 2 y 3 de los estudios clínicos en AR, APs y EA con SIMPONI®, la incidencia de linfoma en los pacientes tratados con SIMPONI® fue mayor que la esperada en la población general. Los pacientes con artritis reumatoide y otras enfermedades inflamatorias crónicas, particularmente pacientes con enfermedad muy activa y/o con exposición crónica a tratamientos inmunosupresores, pueden tener mayor riesgo (varias veces mayor) que la población general de desarrollar linfoma, incluso en ausencia de tratamiento con bloqueadores del TNF.

Se han reportado casos raros de linfoma de células T hepatoesplénico (HSTCL) en pacientes tratados con otros agentes bloqueadores del TNF (ver sección Reacciones adversas). Este tipo raro de linfoma de células T tiene un curso de la enfermedad muy agresivo y es usualmente fatal. Casi todos estos casos han ocurrido en pacientes con Enfermedad de Crohn o con colitis ulcerativa. La mayoría fueron en varones adolescentes y adultos jóvenes. Casi todos estos pacientes habían recibido tratamiento con azatioprina (AZA) o 6-mercaptopurina (6-MP) concomitantemente con un bloqueador del TNF en o previo al diagnóstico. El riesgo potencial de la combinación de AZA o 6-MP y SIMPONI®, debe ser considerado cuidadosamente. No se puede excluir el riesgo del desarrollo de linfoma de células T hepatoesplénico en pacientes tratados con bloqueadores del TNF.

Leucemia

Se han reportado casos de leucemia aguda y crónica con el uso de bloqueadores del TNF, incluyendo SIMPONI®, en artritis reumatoide y otras indicaciones. Incluso en la ausencia del tratamiento con bloqueadores del TNF, los pacientes con artritis reumatoide pueden tener mayor riesgo (aproximadamente el doble) que la población general de desarrollar leucemia.

Neoplasias malignas distintas al linfoma

En el periodo controlado de los estudios clínicos de fase 2 y fase 3 en AR, APs, EA y CU con SIMPONI®, la incidencia de neoplasias malignas distintas al linfoma (excluyendo el cáncer de piel no melanoma) fue similar entre los grupos con SIMPONI® y el control.

En un ensayo clínico exploratorio donde se evaluó el uso de SIMPONI® en pacientes con asma persistente severo, más pacientes tratados con SIMPONI® reportaron neoplasias malignas comparado con los pacientes del grupo control (ver sección Reacciones Adversas). Se desconoce la significancia de estos hallazgos.

Displasia/Carcinoma de colon

Se desconoce si el tratamiento con SIMPONI® tiene influencia sobre el riesgo de desarrollar displasia o cáncer de colon. Todos los pacientes con colitis ulcerativa que presentan un mayor riesgo de displasia o carcinoma de colon (por ejemplo, pacientes con colitis ulcerativa de larga evolución o colangitis esclerosante primaria), o quienes tuvieron un antecedente

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de displasia o carcinoma de colon deben someterse a una revisión a intervalos regulares para el diagnóstico de displasia antes de recibir el tratamiento, y a lo largo del curso de su enfermedad. Esta evaluación debe incluir colonoscopia y biopsia según recomendaciones locales. En pacientes con displasia de nuevo diagnóstico, tratados con SIMPONI®, se debe revisar cuidadosamente los riesgos y los beneficios para los pacientes y se debe considerar la continuación del tratamiento.

Cánceres de piel

Se ha reportado melanoma y carcinoma de células de Merkel en pacientes tratados con agentes bloqueadores del TNF, incluyendo SIMPONI® (ver sección Reacciones Adversas). Se recomienda exámenes periódicos de la piel para todos los pacientes, especialmente para aquellos con factores de riesgo para cáncer de piel.

Reactivación del virus de la hepatitis B

Tal y como ocurre con otros medicamentos inmunosupresores, el uso de los agentes bloqueadores del TNF, incluyendo SIMPONI® se ha relacionado con la reactivación del virus de la hepatitis B (HBV) en pacientes portadores crónicos del virus (es decir, positivos para el antígeno de superficie). Los pacientes deben hacerse la prueba de infección por HBV antes de iniciar el tratamiento con los inmunosupresores, incluyendo SIMPONI®. Para aquellos pacientes que dan resultado positivo para el antígeno de superficie de la hepatitis B, se recomienda consultar con un médico experto en el tratamiento de la hepatitis B. Se debe evaluar y monitorear adecuadamente a los portadores crónicos de la hepatitis B antes de iniciar el tratamiento, durante el tratamiento y durante varios meses después de la discontinuación del tratamiento con SIMPONI®.

Insuficiencia cardíaca congestiva (ICC)

Se han reportado casos de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) y casos de nueva aparición de ICC con bloqueadores del TNF, incluyendo SIMPONI®. Algunos casos tuvieron un desenlace mortal. No se ha estudiado SIMPONI® en pacientes con ICC. SIMPONI® debe ser usado con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca. Si se decide administrar SIMPONI® a pacientes con insuficiencia cardíaca, estos deben ser estrechamente monitoreados durante el tratamiento, y se debe discontinuar el tratamiento con SIMPONI® si aparecen síntomas nuevos o se observa el empeoramiento de los síntomas de la insuficiencia cardíaca.

Trastornos desmielinizantes

El uso de agentes bloqueadores del TNF se ha relacionado con casos de nueva aparición o exacerbación de los síntomas clínicos y/o evidencia radiográfica de trastornos desmielinizantes del sistema nervioso central, incluyendo esclerosis múltiple (EM) y trastornos desmielinizantes periféricos, incluyendo síndrome de Guillain-Barré. Los prescriptores deben tener precaución al considerar el uso de los bloqueadores del TNF, incluyendo SIMPONI®, en pacientes con trastornos desmielinizantes del sistema nervioso central o periférico. Se debe considerar la discontinuación del tratamiento con SIMPONI® si se presentan estos trastornos.

Inmunosupresión

Existe la posibilidad de que los agentes bloqueadores del TNF, incluido el golimumab, afecten las defensas del huésped contra las infecciones y los tumores malignos, ya que el TNF media la inflamación y modula las respuestas inmunes celulares.

Cirugía

La experiencia sobre la seguridad del tratamiento con golimumab en pacientes sometidos a intervenciones quirúrgicas, incluida la artroplastia, es limitada. Si se planea una intervención quirúrgica se debe tener en cuenta la larga semivida de este medicamento. En

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



un paciente que requiera cirugía durante el tratamiento con golimumab se debe controlar estrechamente la aparición de infecciones, y adoptar las medidas adecuadas.

Procesos autoinmunes

El tratamiento con bloqueadores del TNF, incluyendo SIMPONI®, puede resultar en la formación de anticuerpos antinucleares (ANA) y, raramente, en el desarrollo de un síndrome tipo lupus (ver sección Reacciones Adversas). Si un paciente desarrolla síntomas indicativos de un síndrome tipo lupus después del tratamiento con SIMPONI® se debe discontinuar el tratamiento.

Administración concomitante de SIMPONI® con anakinra

En estudios clínicos con el uso concomitante de anakinra y otro agente bloqueador del TNF, etanercept, se han observado infecciones graves y neutropenia, sin beneficio clínico añadido. Debido a la naturaleza de las reacciones adversas observadas con este tratamiento combinado, la aparición de toxicidades similares puede resultar también de la combinación de anakinra con otros agentes bloqueadores del TNF. Por lo tanto, no se recomienda combinar SIMPONI® con anakinra.

Administración concomitante de SIMPONI® con abatacept

En estudios clínicos, la administración concomitante de agentes bloqueadores del TNF y abatacept se ha relacionado con un mayor riesgo de infecciones incluyendo infecciones graves en comparación con la administración sola de los agentes bloqueadores del TNF, sin beneficio clínico añadido. Debido a la naturaleza de las reacciones adversas observadas con el tratamiento combinado de agentes bloqueadores del TNF y abatacept, no se recomienda la combinación de SIMPONI® con abatacept.

Administración concomitante con otras terapias biológicas

No hay información suficiente relativa al uso concomitante de SIMPONI® con otras terapias biológicas utilizadas para tratar las mismas afecciones que SIMPONI®. No se recomienda el uso concomitante de SIMPONI® con estos medicamentos biológicos debido a la posibilidad de un incremento del riesgo de infección.

Cambio entre terapias biológicas

Cuando se cambia de una terapia biológica a otra, se debe continuar monitoreando a los pacientes, ya que la superposición de la actividad biológica podría incrementar el riesgo de infección.

Reacciones hematológicas

Se han reportado casos de pancitopenia, leucopenia, neutropenia, agranulocitosis y trombocitopenia en pacientes que recibían bloqueadores del TNF, incluyendo SIMPONI®. Se debe tener precaución en los pacientes tratados con SIMPONI® que tengan citopenias significativas o hayan tenido antecedentes de citopenias significativas. Se debe indicar a todos los pacientes que si desarrollan signos y síntomas indicativos de discrasias sanguíneas (por ejemplo, fiebre persistente, sangrado, cardenales, palidez) deben acudir inmediatamente en busca de asistencia médica. Se debe considerar interrumpir la administración de golimumab en pacientes en los cuales se confirmen alteraciones hematológicas significativas.

Vacunas de microorganismos vivos / Agentes infecciosos terapéuticos

Los pacientes tratados con SIMPONI® pueden recibir vacunas concomitantemente, a excepción de las vacunas de microorganismos vivos. En pacientes que están recibiendo terapia anti-TNF, los datos disponibles sobre la respuesta a la vacunación con vacunas de microorganismos vivos o sobre la transmisión secundaria de la infección por vacunas de

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



microorganismos vivos es limitada. El uso de vacunas de microorganismos vivos puede causar infecciones clínicas, incluyendo infecciones diseminadas.

Otros usos de los agentes infecciosos terapéuticos tales como bacterias vivas atenuadas (por ejemplo, la instilación BCG en la vejiga para el tratamiento de cáncer) podrían causar infecciones clínicas, incluyendo infecciones diseminadas. Se recomienda que no se administren los agentes infecciosos terapéuticos de forma concomitante con SIMPONI®.

Vacunas no-vivas

Los pacientes con artritis psoriásica tratados con SIMPONI® en un estudio de fase 3 en APs consiguieron desarrollar una respuesta inmune efectiva de las células B frente a la vacuna antineumocócica polisacárida. Un número similar de pacientes con artritis psoriásica que recibieron SIMPONI® y los que no recibieron SIMPONI® tuvieron por lo menos un incremento de 2 veces la valoración de los anticuerpos. La proporción de pacientes con respuesta a la vacuna neumocócica fue menor en los pacientes tratados con SIMPONI® y en los pacientes control que recibieron MTX en comparación con los pacientes que no recibieron MTX. En general, los datos indican que SIMPONI® no suprime la respuesta inmune humoral a esta vacuna.

Reacciones alérgicas

Sensibilidad al látex

La funda de la aguja de la jeringa precargada que viene en la pluma autoinyectable/precargada contiene goma seca natural (un derivado del látex), el cual puede causar reacciones alérgicas a las personas sensibles al látex.

Reacciones de hipersensibilidad

Durante la experiencia posterior a la comercialización, se han reportado reacciones graves de hipersensibilidad sistémica (incluida reacción anafiláctica), después de la administración de SIMPONI®. Algunas de estas reacciones ocurrieron después de la primera administración de SIMPONI®. Si ocurre una reacción anafiláctica u otra reacción grave, se debe interrumpir inmediatamente la administración de SIMPONI® y se debe iniciar un tratamiento adecuado.

Poblaciones especiales

Uso geriátrico

En estudios de fase 3 por vía subcutánea en AR, APs y EA y en estudios de fase 3 por vía intravenosa en AR, no se observaron diferencias generales referentes a las reacciones adversas, reacciones adversas graves e infecciones graves en pacientes de 65 años o mayores que recibieron SIMPONI® en comparación con los pacientes más jóvenes. En estudios de fase 3 por vía intravenosa en APs y EA hubo un número de pacientes de 65 años o mayores para determinar si respondían de manera diferente que los pacientes de 18 y 65 años de edad.

En CU, hubo un número insuficiente de pacientes de 65 años o mayores para determinar si ellos responden de forma diferente que los pacientes de 18 a 65 años. Debido a que la incidencia de infecciones es mayor en la población de edad avanzada en general, se debe tener precaución al momento de tratar a los ancianos. No hubo pacientes de 65 años o mayores en el estudio de nr Axial SpA.

Reacciones adversas:

A través de esta sección, se presentan las reacciones adversas. Las reacciones adversas son eventos adversos que fueron considerados estar razonablemente relacionados con el uso de golimumab en base a la evaluación exhaustiva de la información disponible de los

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



eventos adversos. No se puede establecer una relación causal con golimumab de forma segura en casos individuales. Además, debido a que los estudios clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variables, las tasas de las reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un medicamento no pueden compararse directamente con las tasas de los estudios clínicos de otro medicamento y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

Están disponibles datos de seguridad, provenientes de estudios clínicos de fase 2 y 3, de 6161 pacientes tratados con golimumab, incluyendo 3090 pacientes con artritis reumatoide, 634 con artritis psoriásica, 768 con espondilitis anquilosante, 1245 con colitis ulcerativa, 231 con asma severo persistente y 193 con espondiloartritis axial no radiográfica activa (nr Axial SpA).

En general, el perfil de seguridad general fue similar en pacientes que recibieron golimumab por las vías de administración subcutánea o intravenosa.

Tabla de reacciones adversas

En la Tabla 1 se enumeran las reacciones adversas observadas en los estudios clínicos y las notificadas de la experiencia post-comercialización a nivel mundial con el uso de golimumab. Dentro de la clasificación por órganos y sistemas, las reacciones adversas se enumeran según su frecuencia de acuerdo con la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 1: Tabla de las reacciones adversas

| | |
|---------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Infecciones e infestaciones | |
| Muy frecuentes: | Infección del tracto respiratorio superior (nasofaringitis, faringitis, laringitis y rinitis) |
| Frecuentes: | Infecciones bacterianas (como celulitis), infección del tracto respiratorio inferior (como neumonía), infecciones víricas (como influenza y herpes), bronquitis, sinusitis, infecciones fúngicas superficiales, abscesos. |
| Poco frecuentes: | Sepsis, incluyendo shock séptico, pielonefritis |
| Raras: | Tuberculosis, infecciones oportunistas (como infecciones fúngicas invasivas [[histoplasmosis, coccidioidomycosis y neumocistiasis], bacterianas, infección micobacteriana atípica y protozoaria), reactivación de hepatitis B, artritis bacteriana, bursitis infecciosa |
| Neoplasias benignas, malignas y no especificadas | |
| Poco frecuentes: | Neoplasias (como cáncer de piel, carcinoma de células escamosas, nevo melanocítico) |
| Raras: | Linfoma, leucemia, melanoma, carcinoma de células de Merkel |
| Frecuencia no conocida: | Linfoma hepatoesplénico de células T* |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | |
| Frecuentes: | Leucopenia (incluyendo neutropenia), anemia. |
| Poco frecuentes: | Trombocitopenia, pancitopenia |
| Raras: | Anemia aplásica, agranulocytosis |



| | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Trastornos del sistema inmunológico | |
| Frecuentes: | Reacciones alérgicas (broncoespasmo, hipersensibilidad, urticaria), autoanticuerpo positivo |
| Raras: | Reacciones graves de hipersensibilidad sistémica (incluyendo reacción anafiláctica), vasculitis (sistémica), sarcoidosis |
| Trastornos endocrinos | |
| Poco frecuentes: | Trastorno de tiroides (como hipotiroidismo, hipertiroidismo y bocio) |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | |
| Poco frecuentes: | Glucosa en sangre elevada, lípidos elevados. |
| Trastornos psiquiátricos | |
| Frecuentes | Depresión, insomnio |
| Trastornos del sistema nervioso | |
| Frecuentes: | Mareo, cefalea, parestesia |
| Poco frecuentes: | Trastornos del equilibrio |
| Raras: | Trastornos desmielinizantes (central y periférico), disgeusia |
| Trastornos oculares | |
| Poco frecuentes: | Trastornos visuales (como visión borrosa y disminución de la agudeza visual), conjuntivitis, alergia ocular (como prurito e irritación) |
| Trastornos cardíacos | |
| Poco frecuentes: | Aritmia, trastorno isquémico de la arteria coronaria |
| Raras: | Insuficiencia cardíaca congestiva (nueva aparición o empeoramiento) |
| Trastornos vasculares | |
| Frecuentes: | Hipertensión |
| Poco frecuentes | Trombosis (como venosa profunda y aórtica), rubefacción |
| Raras | Fenómeno de Raynaud |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | |
| Frecuentes: | Asma y síntomas relacionados (como sibilancias e hiperactividad bronquial) |
| Poco frecuentes: | Enfermedad pulmonar intersticial |
| Trastornos gastrointestinales | |
| Frecuentes | Dispepsia, dolor abdominal y gastrointestinal, náuseas, trastornos gastrointestinales inflamatorias (como gastritis y colitis), estomatitis |
| Poco frecuentes: | Estreñimiento, enfermedad por reflujo gastroesofágico. |
| Trastornos hepatobiliares | |
| Frecuentes: | Alanina aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada |
| Poco frecuentes | Colelitiasis, trastornos hepáticos |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | |
| Frecuentes: | Prurito, erupción, alopecia, dermatitis |
| Poco frecuentes: | Reacción cutánea ampollosa, psoriasis (por nueva aparición o empeoramiento de psoriasis pre-existente, palmar/plantar y pustular), urticaria, Reacciones liquenoides, exfoliación de la piel, vasculitis (cutánea) |
| Raras | |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo | |
| Raras | Síndrome tipo lupus |
| Trastornos renales y urinarios | |
| Raras: | Trastornos vesicales, trastornos renales |
| Trastornos del aparato reproductor y de la mama | |
| Poco frecuentes: | Trastornos de la mama, trastornos del ciclo menstrual |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | |
| Frecuentes: | Pirexia, astenia, reacción en la zona de inyección (como eritema, urticaria, induración, dolor, hematoma, prurito, irritación y parestesia en la zona de inyección), malestar torácico |
| Raras: | Alteración de la cicatrización |
| Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos | |
| Frecuentes: | Fracturas óseas |

*: Observado con otros antagonistas del TNF.

Los datos descritos a continuación refleja las reacciones adversas en estudios clínicos de fase 2 y fase 3 por la vía subcutánea, excepto para reacciones de la administración y elevaciones de las enzimas hepáticas, las cuales incluyen datos de la vía subcutánea e intravenosa. A lo largo de esta sección, la mediana del tiempo de duración del seguimiento (aproximadamente 4 años) es generalmente presentada para todos los usos de golimumab.

Acta No. 24 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Donde el uso de golimumab se describe por dosis, la mediana del tiempo de duración del seguimiento varía (aproximadamente 2 años para la dosis de 50 mg y aproximadamente de 3 años para la dosis de 100 mg) ya que los pacientes pudieron cambiar entre las dosis.

Infecciones (ver sección Advertencias y precauciones)

En el periodo controlado de los estudios pivotaes, la infección del tracto respiratorio superior fue la reacción adversa más frecuentemente reportada en 12.6% de los pacientes en el grupo tratado con golimumab (incidencia por paciente-año: 0.61; IC del 95%: 0.55, 0.67) en comparación con el 11.0% de los pacientes control (incidencia por paciente-año: 0.55; IC del 95%: 0.46, 0.64). En el periodo controlado y no controlado de los estudios, con una mediana del tiempo de seguimiento de aproximadamente 4 años, la incidencia por paciente-año de las infecciones del tracto respiratorio superior fue de 0.35 casos (IC del 95%: 0.34, 0.36) para los pacientes tratados con golimumab.

En el periodo controlado de los estudios pivotaes, se observaron infecciones en el 23.0% de los pacientes tratados con golimumab (incidencia por paciente-año: 1.32; IC del 95%: 1.23, 1.41) en comparación con el 20.2% de los pacientes control (incidencia por paciente-año: 1.22; IC del 95%: 1.09, 1.36). En el periodo controlado y no controlada de los estudios, con una mediana del tiempo de seguimiento de aproximadamente 4 años, la incidencia por paciente-año de las infecciones fue de 0.81 casos (IC del 95%: 0.79, 0.83) para los pacientes tratados con golimumab.

Se observaron infecciones graves en pacientes tratados con golimumab incluyendo sepsis, neumonía, celulitis, abscesos, infecciones oportunistas y tuberculosis. En el período controlado de los estudios en AR, APs, colitis ulcerativa, EA y nr Axial SpA se observaron infecciones graves en el 1.2% de los pacientes tratados con golimumab y en el 1.2% de los pacientes control. La incidencia de infecciones graves por paciente-año de seguimiento en el periodo controlado de los estudios en RA, APs, EA, nr Axial SpA fue 0.07; IC del 95%: 0.05, 0.11 para el grupo tratado con 100 mg de golimumab, 0.03; IC del 95%: 0.01, 0.06 para el grupo tratado con 50 mg de golimumab y 0.04; IC del 95%: 0.02, 0.07 para el grupo placebo. En el período controlado de los estudios en CU con inducción de golimumab, se observaron infecciones graves en el 0.8% de los pacientes tratados con golimumab en comparación con el 1.5% de los pacientes tratados con el control. En el periodo controlado y no controlado de los estudios pivotaes con una mediana de seguimiento de hasta 3 años, hubo una mayor incidencia de infecciones graves, incluyendo infecciones oportunistas y tuberculosis, en los pacientes que recibieron 100 mg de golimumab en comparación con los pacientes que recibieron 50 mg de golimumab. La incidencia por paciente-año de todas las infecciones graves fue de 0.04; IC del 95%: 0.04, 0.05 en los pacientes que recibieron 100 mg de golimumab y 0.03; IC del 95%: 0.02, 0.03 en pacientes que recibieron 50 mg de golimumab. Estos resultados pueden malinterpretarse por el diseño de los estudios pivotaes y la diferente duración del seguimiento entre los grupos tratados.

Neoplasias malignas (ver sección Advertencias y precauciones)

Linfoma: La incidencia de linfoma en los pacientes tratados con golimumab durante los estudios pivotaes, fue mayor que la esperada en la población general. En el periodo controlado y no controlado de estos estudios, con una mediana de seguimiento de hasta 3 años, se observó una mayor incidencia de linfoma en los pacientes que recibieron 100 mg de golimumab en comparación con los pacientes que recibieron 50 mg de golimumab. Estos resultados pueden malinterpretarse por del número pequeño de casos, el diseño de los estudios en fase 3 y la diferente duración del seguimiento entre los grupos tratados. La mayoría de linfomas ocurrieron en el Estudio 2 en AR, que incluyó pacientes previamente expuestos a agentes anti-TNF siendo su enfermedad de mayor duración y más refractaria.

Neoplasias malignas distintas al linfoma: En los periodos controlados de los estudios pivotaes, la incidencia de neoplasias malignas distintas al linfoma (excluyendo cáncer de piel no melanoma) fue similar entre los grupos tratados con golimumab y con el control. Durante aproximadamente 4 años de seguimiento, la incidencia de neoplasias malignas distintas al linfoma (excluyendo cáncer de piel no melanoma) fue similar al de la población

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



en general. En un ensayo clínico exploratorio donde se incluyó a pacientes con asma severa persistente, más pacientes tratados con golimumab presentaron neoplasias malignas en comparación con los pacientes control. Se desconoce la significancia de estos hallazgos en la población con asma.

Se desconoce el rol potencial del tratamiento con bloqueadores del TNF en el desarrollo de las neoplasias malignas.

Trastornos desmielinizantes (ver sección Advertencias y precauciones)

En los periodos controlados y no controlados de los estudios pivotaes, con una mediana de seguimiento de hasta 3 años, se observó una mayor incidencia de desmielinización en los pacientes que recibieron 100 mg de golimumab en comparación con los pacientes que recibieron 50 mg de golimumab. Estos resultados pueden malinterpretarse por el número pequeño de casos, el diseño de los estudios pivotaes y la diferente duración del seguimiento entre los grupos tratados.

Incremento de las enzimas hepáticas

En los periodos controlados de los estudios pivotaes en AR y APs se produjo un leve incremento de la ALT [>1 y <3 x límite superior de la normalidad (LSN)] en una proporción similar en los pacientes tratados con golimumab y en los pacientes control (22.1% al 27.4% de los pacientes); en los estudios en EA y nr Axial SpA, más pacientes tratados con golimumab (26.9%) que los pacientes control (10.6%) presentaron leve incremento de la ALT. En los periodos controlados y no controlados de los estudios pivotaes en AR y APs, con una mediana de seguimiento de aproximadamente 5 años, la incidencia del leve incremento de la ALT fue similar en los pacientes tratados con golimumab y en los pacientes control.

En el periodo controlado de los estudios pivotaes en CU con inducción de golimumab, se produjo leve incremento de la ALT (>1 y <3 x LSN) en similar proporción en los pacientes tratados con golimumab y en los pacientes control (7.8% a 6.9%, respectivamente). En los periodos controlados y no controlados de los estudios pivotaes en CU con una mediana de seguimiento de aproximadamente 2 años, la proporción de pacientes con leve incremento de la ALT fue 24.7% en los pacientes que recibieron golimumab.

En el periodo controlado de los estudios pivotaes en AR y EA, los incrementos de la ALT ≥ 5 x LSN fueron poco frecuentes y se observaron más en pacientes tratados con golimumab (0.4% al 0.9%) que en los pacientes control (0.0%). Esta tendencia no fue observada en la población con APs. En los periodos controlados y no controlados de los estudios pivotaes en AR, APs y EA, con una mediana de seguimiento de hasta 5 años, la incidencia del incremento de la ALT ≥ 5 x LSN fue similar en los pacientes tratados con golimumab y en los pacientes control. La mayoría de estos incrementos fueron asintomáticos. No se reportaron casos en los periodos controlados y no controlados del estudio en nr Axial SpA (hasta por 1 año).

En los periodos controlado de los estudios pivotaes en CU con inducción de golimumab, se produjeron incrementos de la ALT ≥ 5 x LSN en similar proporción en los pacientes tratados con golimumab en comparación con los pacientes tratados con placebo (0.3% a 1.0%, respectivamente). En los periodos controlados y no controlados de los estudios pivotaes en CU con una mediana de seguimiento de aproximadamente 2 años, la proporción de pacientes con incrementos de la ALT ≥ 5 x LSN fue 0.8% en los pacientes que recibieron golimumab.

En los estudios pivotaes por vía IV, los incrementos de las enzimas hepáticas fueron comparables a los observados en los estudios por vía subcutánea con las siguientes excepciones:



En el período controlado del estudio pivotal por vía IV de APs se observaron elevaciones leves de ALT (> 1 y < 3 x LSN) en mayor número en los pacientes tratados con golimumab (34%) que en los pacientes control (26%).

En el período controlado del estudio pivotal por vía IV de APs se observaron elevaciones de ALT ≥ 3 y < 5 LSN en mayor número en los pacientes tratados con golimumab (2.9%) que en los pacientes control (0.4%).

En el período controlado del estudio pivotal por vía intravenosa de APs se observaron elevaciones de ALT ≥ 5 x LSN en mayor número en los pacientes tratados con golimumab (1.7%) que en los pacientes control (0.4%).

Reacciones en el lugar de la inyección

En los periodos controlados de los estudios pivotaes, el 5.4% de los pacientes tratados con golimumab tuvieron reacciones en el lugar de la inyección en comparación con el 2.0% de los pacientes tratados con el control. La mayoría de las reacciones en el lugar de la inyección fueron leves y moderadas y la manifestación más frecuente fue eritema en el lugar de la inyección.

En los periodos controlados de los estudios pivotaes por vía IV el 0.2% de los sujetos tratados con placebo y el 2.8% de los sujetos tratados con golimumab tuvieron una reacción debido a la infusión. Las reacciones más comunes a la infusión fueron erupción y dolor de cabeza. No se reportaron reacciones graves por la infusión.

En los estudios controlados de fase 2 y/o 3 en AR, APs, EA, nr Axial SpA, asma severo persistente y en estudios de fase 2/3 en CU, ningún paciente tratado con golimumab desarrolló reacciones anafilácticas que se consideren relacionadas a golimumab.

Anticuerpos antinucleares (ANA) / anticuerpos anti-ADN de doble cadena (dsDNA)

En los periodos controlados y no controlados de los estudios pivotaes hasta el año de seguimiento, el 3.5% de los pacientes tratados con golimumab y el 2.3% de los pacientes control tuvieron resultados positivos para ANA de nueva aparición (títulos de 1:160 o mayor). La frecuencia de los anticuerpos anti-dsDNA al año de seguimiento en los pacientes que en el estado basal dieron resultados negativos para anti-dsDNA fue 1.1%.

Interacciones:

No se han realizado estudios específicos de interacción farmacológica con SIMPONI®.

Uso concomitante de SIMPONI® con otras terapias biológicas

No se recomienda combinar SIMPONI® con otras terapias biológicas utilizadas para tratar las mismas afecciones que SIMPONI®, incluyendo anakinra y abatacept.

Vacunas de microorganismos vivos/Agentes infecciosos terapéuticos

No se deben administrar vacunas de microorganismos vivos concomitantemente con SIMPONI®.

No se debe administrar los agentes infecciosos terapéuticos concomitantemente con SIMPONI®.

Metotrexato

No se ha observado efectos significativos de metotrexato sobre la depuración de SIMPONI® IV administrado por vía intravenosa. Después de la administración subcutánea, el uso concomitante de metotrexato causó un incremento de las concentraciones mínimas en estado estacionario de SIMPONI® en pacientes con AR, APs o EA. Sin embargo, los datos no sugieren la necesidad de ajustar la dosis de SIMPONI® ni de metotrexato.



Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

SIMPONI® se administra mediante inyección subcutánea y SIMPONI® IV se administra mediante infusión intravenosa.

No se ha establecido la eficacia y seguridad del cambio entre las formulaciones de administración intravenosa y subcutánea.

Dosis – Adultos

Artritis reumatoide

Inyección subcutánea

50 mg de SIMPONI® administrado mediante inyección subcutánea una vez al mes, en el mismo día de cada mes.

Infusión intravenosa

2 mg/kg de SIMPONI® IV administrado mediante infusión intravenosa de 30 minutos en la semana 0 y 4 y posteriormente cada 8 semanas (ver sección Instrucciones de uso, manejo y disposición).

Artritis psoriásica

Inyección subcutánea

50 mg de SIMPONI® administrado mediante inyección subcutánea una vez al mes, el mismo día de cada mes.

Infusión intravenosa

2 mg/kg de SIMPONI® IV administrado mediante infusión intravenosa de 30 minutos en la semana 0 y 4 y posteriormente cada 8 semanas (ver sección Instrucciones de uso, manejo y disposición).

Espondilitis anquilosante

Inyección subcutánea

50 mg de SIMPONI® administrado mediante inyección subcutánea una vez al mes, el mismo día de cada mes.

Infusión intravenosa

2 mg/kg de SIMPONI® IV administrado mediante infusión intravenosa de 30 minutos en la semana 0 y 4 y posteriormente cada 8 semanas (ver sección Instrucciones de uso, manejo y disposición).

Espondiloartritis axial no radiográfica

50 mg de SIMPONI® administrado mediante inyección subcutánea una vez al mes, el mismo día de cada mes.

Colitis ulcerativa

Pacientes con peso corporal menor de 80 Kg

Administrar inicialmente 200 mg de SIMPONI®, mediante administración subcutánea, seguidos por 100 mg en la semana 2. Los pacientes que tienen una respuesta adecuada deben recibir 50 mg en la semana 6 y posteriormente cada 4 semanas. Los pacientes que tienen una respuesta inadecuada se pueden beneficiar de continuar con 100 mg en la semana 6 y posteriormente cada 4 semanas (ver sección Propiedades farmacodinámicas).

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Pacientes con peso corporal mayor de 80 Kg

200 mg de SIMPONI®, mediante administración subcutánea en la semana 0, seguido por 100 mg en la semana 2, y posteriormente 100 mg cada 4 semanas.

Durante el tratamiento de mantenimiento, los corticosteroides se pueden reducir de acuerdo con las guías de la práctica clínica.

Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica se alcanza generalmente dentro de la semana 12 a la 14 de tratamiento (después de 4 dosis). La continuación del tratamiento debe ser reconsiderada en pacientes que no muestran evidencia de beneficio terapéutico dentro de este período de tiempo.

Método de administración

SIMPONI® y SIMPONI® IV deben utilizarse bajo la dirección y supervisión de un médico.

Inyección subcutánea

Después de recibir entrenamiento adecuado en la técnica de inyección subcutánea, el paciente puede autoinyectarse SIMPONI®, si el médico determina que es lo adecuado y con el seguimiento médico necesario.

Al momento de la administración, si se requieren múltiples inyecciones, las inyecciones deben ser administradas en diferentes partes del cuerpo (Ver Instrucciones para Inyectar SIMPONI® con la pluma autoinyectable/precargada de uso único SmartJect®). Las instrucciones completas para la administración de SIMPONI® se proporcionan en las secciones “Instrucciones de uso, manejo y disposición” y la sección “Instrucciones para Inyectar SIMPONI® con la pluma autoinyectable/precargada de uso único SmartJect®”. Se debe enseñar a los pacientes a inyectarse la cantidad completa de SIMPONI® según las instrucciones descritas en la sección “Instrucciones para Inyectar SIMPONI® con la pluma autoinyectable/precargada de uso único SmartJect®”.

Infusión intravenosa

La infusión intravenosa de SIMPONI® IV debe ser administrada por profesionales de la salud cuidadosamente entrenados para detectar cualquier evento relacionado con la infusión.

Las instrucciones completas para la infusión intravenosa de SIMPONI® se proporciona en la sección “Instrucciones de uso, manejo y disposición”.

Poblaciones especiales

Pediátricos

La seguridad y la eficacia de SIMPONI® no han sido establecidas en pacientes pediátricos menores de 18 años; por lo tanto, no se pueden hacer recomendaciones sobre la dosificación.

Personas mayores (65 años de edad y mayores)

No se requiere ajuste de la dosis para los pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia renal y hepática

No se han realizado estudios específicos con SIMPONI® en pacientes con insuficiencia renal e insuficiencia hepática.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Acta No. 24 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

- Evaluación farmacológica
- Inseto CCDS Febrero 2019 allegado mediante radicado No. 20201150378
- Información para prescribir CCDS Febrero 2019 allegado mediante radicado No. 20201150378

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 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. 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 considera que el lugar para colocar los beneficios y riesgos con sus respectivas magnitudes es el ítem de estudios clínicos.

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 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.

Por tanto, la Sala considera que las indicaciones del producto de la referencia corresponden a las siguientes:

- **Artritis reumatoide (AR)**

Simponi® IV, mediante administración intravenosa (IV), en combinación con metotrexato (MTX), está indicado para el tratamiento de artritis reumatoide activa, en pacientes adultos cuando la respuesta a los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMES), incluido el MTX, ha sido inadecuada.

- **Artritis psoriásica (APS)**

Simponi® IV, mediante administración intravenosa, en combinación con MTX, está indicado para el tratamiento de artritis psoriásica activa, en pacientes adultos cuando la respuesta al tratamiento previo con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMES), no ha sido adecuada.

- **Espondilitis anquilosante (EA)**

Simponi® IV, mediante administración intravenosa, está indicado para el tratamiento de la espondilitis anquilosante activa, en pacientes adultos que han respondido de forma inadecuada al tratamiento convencional.

Así mismo, la Sala le aclara al interesado que las indicaciones para la vía subcutánea son las siguientes:

- **Artritis reumatoide (AR)**

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Simponi® SC, mediante administración subcutánea (SC), en combinación con metotrexato (MTX), está indicado para el tratamiento de artritis reumatoide activa, en pacientes adultos cuando la respuesta a los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMES), incluido el MTX, ha sido inadecuada.

- **Artritis psoriásica (APS)**

Simponi® SC, mediante administración subcutánea, en combinación con MTX, está indicado para el tratamiento de artritis psoriásica activa, en pacientes adultos cuando la respuesta al tratamiento previo con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMES), no ha sido adecuada.

- **Espondilitis anquilosante (EA)**

Simponi® SC, mediante administración subcutánea, está indicado para el tratamiento de la espondilitis anquilosante activa, en pacientes adultos que han respondido de forma inadecuada al tratamiento convencional.

- **Espondiloartritis axial no radiográfica (NR AXIAL SPA)**

Simponi® SC, mediante administración subcutánea, está indicado en pacientes adultos con espondiloartritis axial activa no radiográfica severa con signos objetivos de inflamación, como se indica por la evidencia de proteína c-reactiva (PCR) elevada y/o resonancia magnética (MRI), que han tenido una respuesta inadecuada a, o son intolerantes a, medicamentos antiinflamatorios no esteroides (AINES).

- **Colitis ulcerativa (CU)**

Simponi® SC, mediante administración subcutánea, está indicado para el tratamiento de colitis ulcerativa activa, de moderada a severa, en pacientes adultos que han respondido en forma inadecuada al tratamiento convencional.

El interesado debe ajustar el inserto e información para prescribir al presente concepto.

Así mismo, debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad, los cuales se relacionarán y detallarán en el acto administrativo correspondiente.

3.6.2 ENTEROGERMINA PLUS

Expediente : 20078798
Radicado : 20201150751
Fecha : 27/08/2020
Interesado : Sanofi Aventis de Colombia S.A

Composición:

Cada 5 mL de suspensión oral contiene 4000 millones de unidades de Esporas de *Bacillus clausii*

Forma farmacéutica: Suspensión oral

Indicaciones:

Tratamiento de la disbacteriosis intestinal. Terapia de restauración de la flora intestinal alterada durante el tratamiento con antibióticos o agentes quimioterapéuticos.
Coadyuvante en el manejo de la diarrea.

Contraindicaciones:

Acta No. 24 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Este medicamento es para uso por VIA ORAL ÚNICAMENTE. NO SE DEBE INYECTAR ni administrar por ninguna otra vía. Han ocurrido reacciones anafilácticas severas como shock anafiláctico, cuando se usa una vía incorrecta de administración.

La presencia posible de partículas visibles en los frascos de ENTEROGERMINA®, se debe a agregados de esporas de *Bacillus clausii*, y por lo tanto, no indica que el producto haya sufrido algún cambio. Agite el frasco antes de usar.

Si el paciente recibe terapia con antibiótico, se recomienda que el producto se administre en el intervalo entre una dosis de antibiótico y la próxima dosis.

Ha habido informes de bacteriemia, septicemia o sepsis en pacientes que toman *Bacillus clausii* quienes a su vez están inmunocomprometidos o están hospitalizados debido a una enfermedad grave. ENTEROGERMINA® debe usarse en estos pacientes solo si los beneficios potenciales superan a los riesgos potenciales.

Si los síntomas no cedieran ante el tratamiento después de 2 a 3 días, debe suspender el producto y consultar al médico.

Evítese el uso indiscriminado de este producto debido a que aumenta el riesgo de reacciones adversas. Es aconsejable que tanto la administración de este producto por primera vez, así como su uso prolongado por persistencia de los síntomas, debe hacerse por recomendación del médico.

Si está embarazada o en periodo de lactancia, consulte al médico antes de usar este producto.

Mantener fuera del alcance de los niños.

Embarazo

Se dispone de datos limitados sobre el uso de probióticos, incluido ENTEROGERMINA, en mujeres embarazadas. Sin embargo, no se puede sacar conclusiones sobre si el uso de ENTEROGERMINA es seguro o no durante el embarazo. ENTEROGERMINA se debe usar durante el embarazo únicamente si los beneficios potenciales para la madre superan los riesgos potenciales, incluyendo aquellos para el feto.

Lactancia

Se dispone de datos limitados sobre la presencia de ENTEROGERMINA en la leche materna, la producción de leche, o los efectos en el lactante amamantado. Sin embargo, no se puede sacar conclusiones sobre si el uso de ENTEROGERMINA es seguro o no durante la lactancia. ENTEROGERMINA se debe usar durante la lactancia únicamente si los beneficios potenciales para la madre superan los riesgos potenciales, incluyendo aquellos para el niño amamantado.

Reacciones adversas:

Trastornos en la piel y tejidos subcutáneos

Durante la experiencia post-mercadeo, se han reportado reacciones de hipersensibilidad, incluyendo rash, urticaria y angioedema.

Infecciones e infestaciones:

Frecuencia no conocida: bacteriemia, septicemia o sepsis en pacientes inmunocomprometidos u hospitalizados debido a una enfermedad grave.

Acta No. 24 de 2020 SEMNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Interacciones:

No se han realizado estudios sobre interacciones. No hay interacciones conocidas consecutivas al uso concomitante con otros medicamentos.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

- Infantes y niños: 1 frasco al día. (4000 millones: 4 millardos de esporas de Bacillus clausii al día).
- Adultos: 1 frasco al día. (4000 millones: 4 millardos de esporas de Bacillus clausii al día).

Ingerir el contenido del frasco directamente o diluirlo en agua o en otras bebidas (ej. Leche, té o jugo de naranja).

Condición de venta: Venta libre

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto Versión CCSI V3 LRC 12- Marzo - 2020 Revisión 15 May 2020 allegado mediante radicado No. 20201150751
- Información para prescribir Versión CCSI V3 LRC 12- Marzo – 2020 Revisión 15 May 2020 allegado mediante radicado No. 20201150751

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que la información presentada para soportar la nueva indicación no es suficiente ni adecuada para sustentarla, por lo tanto, el interesado debe allegar estudios clínicos adicionales con comparadores, mayor casuística y metodología adecuada que permita establecer seguridad y eficacia del producto en la indicación solicitada.

Así mismo, debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad, los cuales se relacionarán y detallarán en el acto administrativo correspondiente.

3.6.3 KOGENATE® FS 500UI

Expediente : 19947689
Radicado : 20201151474 / 20201153263
Fecha : 01/09/2020
Interesado : Bayer S.A.

Composición:

Cada vial contiene 500 UI de Factor Antihemofílico Recombinante (formulado con sucrosa)

Forma farmacéutica:

Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: (Del Documento)

Tratamiento de la hemofilia a y profilaxis del sangrado.

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tratamiento profiláctico de rutina para prevenir o reducir la frecuencia de episodios de sangrado en adultos con hemofilia A.

Tratamiento profiláctico de pacientes pediátricos para reducir la frecuencia de episodios de sangrado espontáneos en la hemofilia a y disminuir considerablemente el riesgo de daño articular en comparación con el tratamiento episódico.

Kogenate® no contiene factor de von willebrand y no está indicado para tratar la enfermedad de von willebrand.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto y específicamente a las proteínas de ratón o hámster. Úsese bajo estricta vigilancia médica.

Precauciones y advertencias:

Hipersensibilidad conocida a la proteína de ratón o hámster.

Los pacientes deberán ser informados que la posible aparición de opresión en el pecho, mareo, hipotensión leve y náuseas durante la infusión pueden ser signos iniciales de hipersensibilidad y reacción anafiláctica. De ser necesario, se deberá iniciar el tratamiento para la hipersensibilidad, incluyendo un tratamiento sintomático. Si se produjera una reacción alérgica o anafiláctica, se deberá interrumpir inmediatamente la inyección o infusión. En caso de shock, se seguirán las pautas médicas habituales para tratar el mismo. La formación de anticuerpos neutralizantes en circulación del factor VIII puede ocurrir durante el tratamiento de pacientes con Hemofilia A. La formación de inhibidores es especialmente común en niños pequeños con hemofilia severa durante los primeros años de tratamiento o en pacientes de cualquier edad que han recibido poco tratamiento previo con FVIII. No obstante, la formación de inhibidores puede ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento de un paciente con Hemofilia A. Los pacientes tratados con cualquier preparación de Factor Antihemofílico, incluyendo rFVIII, deberán ser monitoreados cuidadosamente mediante la apropiada observación clínica y pruebas de laboratorio para determinar la presencia de inhibidores del Factor Antihemofílico (Recombinante), de acuerdo a las recomendaciones del centro de tratamiento de hemofilia del paciente. Los pacientes hemofílicos con factores de riesgo cardiovascular, pueden tener el mismo riesgo de desarrollar eventos cardiovasculares que los pacientes no hemofílicos, una vez que la coagulación ha sido normalizada con el tratamiento con FVIII.

Pueden llegar a observarse infecciones relacionadas con el catéter si la administración de Kogenate® FS Factor Antihemofílico (Recombinante) se realiza mediante dispositivos de acceso venoso central (central venous acces devices, CVAD). Estas infecciones no han sido asociadas con el producto en sí.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas al medicamento se presentan dentro de cada agrupación por frecuencia y clases de órganos o sistemas. Los eventos que aparecen en cursivas se relacionan con la experiencia posterior a la comercialización del producto.

Muy Frecuentes: $\geq 10\%$

Frecuentes: $\geq 1\%$ a $< 10\%$ ($>1/100$ a $<1/10$)

Poco frecuentes: $\geq 0.1\%$ a $< 1\%$ ($>1/1,000$ a $<1/100$)

Infrecuentes: $\geq 0.01\%$ a $< 0.1\%$ ($>1/10,000$ a $<1/1,000$)

Acta No. 24 de 2020 SEMNINMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



| Muy Frecuentes | Frecuentes | Poco frecuentes | In-frecuentes | Desconocida |
|--------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|---------------------------------------------------------------------|
| Trastornos de la sangre y el sistema linfático | | | | |
| Desarrollo de Inhibidores al FVIII en PUPs/MTPs | | Formación de inhibidores del factor VIII <i>(en estudios de pacientes tratados previamente (previously treated patients, PTPs))</i> | | |
| Trastornos generales y condiciones del lugar de la administración | | | | |
| | Reacción en el lugar de infusión | | | |
| | | | | Reacción febril relacionada con la infusión |
| Trastornos del sistema inmunológico | | | | |
| | Reacciones por hipersensibilidad relacionadas con la piel | | | |
| | | | | Reacciones por hipersensibilidad sistémicas (incluso anafilácticas) |
| Trastornos del sistema nervioso | | | | |
| | | | | Disgeusia |

Descripción de reacciones adversas selectas

En estudios clínicos, Kogenate Bayer se ha usado para el tratamiento de episodios de sangrado en 60 PUPs y MTPs pediátricos (estos últimos se definen como pacientes con 4 o menos días de exposición). Nueve de los 60 PUPs/MTPs (15%) tratados con Kogenate Bayer formaron inhibidores: En total, seis de los 60 (10%) tuvieron un título de más de 10 UB, y 3 de los 60 (5%) tuvieron un título inferior a 10 UB. La media de los días de exposición en el momento de detección del inhibidor en estos pacientes fue de 9 días (intervalo de 3 a 18 días). Para el tratamiento de pacientes que formaron inhibidores, consulte la Sección Dosis y método de administración.

Cuatro de los cinco pacientes que no habían llegado a 20 días de exposición al final del estudio, alcanzaron finalmente más de 20 días de exposición durante un seguimiento posterior al estudio y uno de ellos presentó un inhibidor de título bajo. El quinto paciente no pudo ser localizado para el seguimiento.

En estudios clínicos con 73 PTPs (definidos como pacientes con más de 100 días de exposición), a los que se dio seguimiento durante cuatro años, no se observó nueva formación de inhibidores.

En estudios extensos con Kogenate Bayer posteriores al registro y en los cuales participaron más de 1000 pacientes, se observó lo siguiente: En los subgrupos de PUPs/MTPs (definidos como pacientes con menos de 20 días de exposición), menos de 11% tuvieron nueva formación de inhibidores. Menos de 0.2% de los PTPs tuvieron nueva formación de inhibidores.

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los registros disponibles, han reportado tasas de inhibidores en PUPs con Hemofilia A grave en un rango de 28 a 38% para los productos de FVIII.

Interacciones:

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se conocen interacciones con otros medicamentos.

Interacciones farmacológicas

Aparte de las interacciones conocidas del FVIII con otras proteínas coagulantes, no se ha establecido ninguna otra interacción farmacológica.

Interacciones entre medicamento y alimentos

No se han establecido interacciones con alimentos.

Interacciones entre medicamentos y otros productos a base de hierbas

No se han establecido interacciones con preparaciones herbales.

Interacciones entre medicamento y procedimientos de laboratorio

No se conocen interacciones con pruebas de laboratorio.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

La dosificación y duración de la terapia de sustitución para lograr la hemostasia se deben personalizar en función de las necesidades del paciente (peso, gravedad del trastorno de la función hemostática, lugar y magnitud/gravedad del sangrado, título de inhibidores y nivel de factor VIII que se desea).

El efecto clínico de rFVIII es el elemento más importante en la evaluación de la eficacia del tratamiento. Quizás deba administrarse más Kogenate Bayer de lo que se calcule para lograr resultados clínicos satisfactorios. Si la dosis calculada no permite alcanzar las concentraciones de factor VIII esperadas o no es posible controlar el sangrado después de administrar la dosis calculada, debe sospecharse la presencia de un inhibidor circulante en el paciente. Es necesario corroborar la presencia de este y cuantificar la concentración del inhibidor mediante un análisis de laboratorio apropiado. Cuando está presente un inhibidor, el requisito posológico de Kogenate Bayer es sumamente variable y la respuesta clínica es la única manera de determinar la dosis adecuada.

El aumento porcentual in vivo de la concentración de factor VIII se puede estimar multiplicando por 2% la dosis de Kogenate Bayer por kilogramo de peso corporal (UI/kg).

Cálculo 1:

Dosis Requerida (UI) = peso corporal (kg) x incremento deseado de factor VIII (% de lo normal) x 0,5 (UI/kg)

Cálculo 2:

Incremento esperado de factor VIII (% de lo normal) = (2%/UI/kg x UI administradas) / peso corporal (kg)

La dosis única usual es de 10-30 UI/kg de peso corporal.



La dosis necesaria para alcanzar la hemostasia depende del tipo y severidad del episodio de sangrado.

Dosis Necesaria para Alcanzar la Hemostasia

| Evento Hemorrágico | Nivel de Actividad del Factor VIII en plasma terapéuticamente necesario | Dosis Necesaria para Mantener en Nivel Terapéutico en plasma |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|
| Hemorragias Menores (superficiales, sangrados iniciales, sangrados en las articulaciones) | 20-40% | 10-20 UI por kg Repetir la dosis si persisten las evidencias de sangrado. |
| Hemorragia Moderada a mayores (sangrados musculares, en la cavidad oral, hemartrosis definidas, traumatismos conocidos) | 30-60% | 15-30 UI por kg Repetir una dosis en 12 a 24 horas si es necesario. |
| Cirugía (Procedimientos quirúrgicos menores) | | |
| Hemorragia mayor o posiblemente mortal (hemorragias intracraneales, intraabdominales o intratorácicas, sangrado gastro-intestinal, sangrado del sistema nervioso central, sangrado de los espacios retrofaríngeo o retroperitoneales o en la vaina del músculo psoasiliaco) | 80-100% | Dosis inicial 40-50 UI por kg Repetir la dosis de 20-25 UI por kg cada 8 a 12 horas |
| Fracturas | | |
| Traumatismo en la Cabeza | | |

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



| | | |
|----------------------------------------------------------------|--------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Cirugía (procedimientos quirúrgicos mayores)</p> | <p>~100%</p> | <p>a) Por infusión en bolo Dosis preoperatoria 50 UI/kg. Verificar actividad ~100% antes de la cirugía. Repetir si es necesario luego de 6 a 12 horas</p> |
| | | <p>iniciamente y por 10 a 14 días hasta completar la cicatrización. b) Por infusión continua Aumentar la actividad de factor VIII antes de la cirugía con una infusión en bolo inicial y seguir con una infusión continua (en UI/h/kg), ajustando la dosis de acuerdo a la eliminación o depuración) diaria del paciente y al nivel deseado de factor VIII por lo menos 7 días.</p> |

Velocidad de administración

Según los datos de estudios clínicos con pacientes en edades de 0 a 68 años, la dosis completa se administra en un tiempo medio de 5 minutos. Se debe adaptar la velocidad de administración a la respuesta de cada paciente de modo individual.

El producto se debe administrar en menos de 3 horas después de la reconstitución.

Información adicional sobre poblaciones especiales

Pacientes pediátricos

El uso de Kogenate Bayer es apropiado para pacientes pediátricos. Se han realizado estudios de seguridad y eficacia en pacientes pediátricos menores de 4 años, no tratados previamente y mínimamente tratados.

Pacientes geriátricos

Los estudios clínicos con Kogenate Bayer no han incluido cantidades suficientes de pacientes de 65 años o más, como para poder determinar si estos responden de modo distinto al de los pacientes más jóvenes. No obstante, en la experiencia clínica con Kogenate Bayer y otros productos de factor VIII no se han identificado diferencias entre los pacientes jóvenes y de edad avanzada. Al igual que cualquier otro paciente que reciba rFVIII, la selección de la dosis para un paciente de edad avanzada se debe personalizar.

Condición de venta:

- Venta con fórmula médica
- Uso institucional

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los

Acta No. 24 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



siguientes puntos con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto V8 allegado mediante radicado No. 20201151474
- Información para prescribir V8 allegado mediante radicado No. 20201151474

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad los cuales serán especificados en el acto administrativo.

En cuanto al plan de gestión de riesgos (PGR): Una vez revisada la versión 4.0 del producto Kogenate, se solicitar allegar la ultima versión disponible, debido a que en el informe periódico de seguridad menciona que el PGR que no ha surtido cambios en ese periodo es una versión superior al allegado para evaluación.

3.6.4 Ig VENA 1 g/20 ml

Expediente : 19945794
Radicado : 20201156705
Fecha : 04/09/2020
Interesado : Kedrion de Colombia S.A.S

Composición: Cada mL contiene 50mg de Inmunoglobulina Humana Normal con inactivación vírica. Proteínas humanas (50 g/l) con un contenido mínimo de Ig G de 95%

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Ig VENA se utiliza para:

- Síndromes de inmunodeficiencia primaria como:
 - Agammaglobulinemia e hipogammaglobulinemia congénitas
 - Inmunodeficiencia variable común
 - Inmunodeficiencia severa combinada
 - Síndrome de Wiskott Aldrich
 - Mieloma o leucemia linfocítica con hipogammaglobulinemia severa secundaria e infecciones recurrentes
- Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP) en adultos

Contraindicaciones:

Pacientes con antecedentes de respuestas anafilácticas o de hipersensibilidad severa a la inmunoglobulina (humana). Pacientes con deficiencia de IgA (< 0,05 g/L). Intolerancia a inmunoglobulinas humanas especialmente en pacientes con anticuerpos anti IgA.

Precauciones y advertencias:

En raras ocasiones, la inmunoglobulina normal humana puede inducir una reacción anafiláctica acompañada de una disminución de la presión sanguínea, incluso en pacientes que anteriormente hayan tolerado el tratamiento con inmunoglobulina normal humana. Los pacientes con anticuerpos a IgA o con deficiencias de IgA que formen parte de una enfermedad de inmunodeficiencia primaria subyacente para la cual se indique el tratamiento con IGIV pueden estar en mayor riesgo de desarrollar una reacción anafiláctica.

Debido a que se elabora a partir de plasma humano, su uso puede implicar el riesgo de transmisión de agentes infecciosos, tales como virus, el agente de la variante de la

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



enfermedad de Creutzfeldt-Jakob y, teóricamente, el agente de la enfermedad clásica de Creutzfeldt-Jakob. Lo mismo sucede en el caso de virus desconocidos o emergentes y otros patógenos. No se han confirmado casos de transmisión viral ni de la variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob que hayan estado asociados al uso de inmunoglobulina humana.

Las medidas normales para la prevención de infecciones ocasionadas por el uso de medicamentos elaborados a partir de sangre o plasma humano incluyen la selección de donantes, la selección de donaciones y mezclas de plasma individuales con base en marcadores específicos de infección y la incorporación pasos efectivos durante la elaboración para la inactivación o eliminación de virus. A pesar de estas medidas, cuando se administran medicamentos elaborados a partir de sangre o plasma humano, no se puede descartar totalmente la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos. Lo mismo sucede en el caso de virus desconocidos o emergentes y otros patógenos.

Se considera que las medidas que se han tomado son efectivas contra virus encapsulados como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis C (VHC) así como contra los virus no encapsulados de la hepatitis A (VHA) y el parvovirus B19.

Se cuenta con experiencia clínica reconfortante con respecto a la ausencia de transmisión de hepatitis A o del parvovirus B19 a través de las inmunoglobulinas. Además, se asume que el contenido de anticuerpos realiza un aporte significativo a la seguridad viral.

Se recomienda encarecidamente llevar un registro del nombre y del número de lote del producto cada vez que se administre inmunoglobulina humana a un paciente para contar con información que relacione al paciente con el lote del producto.

Niños y adolescentes

Transitorio y leve glucosuria (presencia de glucosa en orina) sin signos clínicos se ha observado tras la administración de Ig en vena en pacientes pediátricos.

Este suceso puede estar relacionado con la maltosa, contenida en Ig vena desde en los túbulos renales, Maltosa se hidroliza a glucosa que se reabsorbe y generalmente muy poco se excreta en la orina.

La reabsorción de glucosa es dependiente de la edad. El aumento transitorio de la maltosa en plasma puede exceder la capacidad renal de la reabsorción del azúcar, y dar lugar a la prueba positiva para la glucosa en la orina.

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

La presencia de anticuerpos en las preparaciones de inmunoglobulina puede interferir con las respuestas de los pacientes a vacunas vivas como las vacunas contra sarampión, paperas, rubéola y varicela.

Vacunas de virus atenuados

La administración de la inmunoglobulina puede deteriorar, durante un período de al menos seis semanas y hasta tres meses, la eficacia de las vacunas de virus atenuados como por ejemplo las vacunas contra el sarampión, la rubeola, las paperas y la varicela. Después de la administración de este medicamento debe transcurrir un intervalo de tres meses antes de la vacunación con vacunas de virus vivos atenuados. En el caso de las vacunas contra el sarampión, el deterioro puede persistir por hasta un año. Por lo tanto, los pacientes que reciben la vacuna contra el sarampión deben controlar su estado de anticuerpos.

Prueba sanguínea

Ig VENA puede interferir con algunas pruebas sanguíneas debido al aumento transitorio de los anticuerpos transferidos pasivamente a su sangre después de la inyección de inmunoglobulina; este aumento de anticuerpos puede conllevar a resultados engañosos en las pruebas serológicas. La transmisión pasiva de anticuerpos a los antígenos de eritrocitos, por ejemplo A, B, D (que determinan el grupo sanguíneo), pueden interferir con algunas pruebas serológicas para anticuerpos contra glóbulos rojos, por ejemplo la

Acta No. 24 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



prueba de antiglobulina directa (DAT, prueba directa de Coombs).

Interferencia con exámenes de laboratorio

Después de la infusión de inmunoglobulina, el aumento transitorio de los diferentes anticuerpos transferidos pasivamente a la sangre del paciente puede ocasionar resultados positivos engañosos en exámenes serológicos, por ej. hepatitis A, hepatitis B, sarampión y varicela. La transmisión pasiva de anticuerpos a antígenos eritrocíticos, por ej. A, B, D, puede interferir con algunos exámenes serológicos para la determinación de anticuerpos de glóbulos rojos, como por ej. el test de antiglobulina (test de Coombs).

Se pueden presentar hiperproteinemia e incremento en la viscosidad del suero en pacientes que estén recibiendo tratamiento con IGIV. Además, se puede presentar hiponatremia relacionada con productos de IGIV. Clínicamente es supremamente importante distinguir la hiponatremia verdadera de una pseudohiponatremia que esté asociada con la disminución concomitante de osmolalidad sérica calculada o brecha osmolar elevada, debido a que el tratamiento enfocado en la reducción de suero sin agua en pacientes con pseudohiponatremia puede dar como resultado el agotamiento del volumen, un mayor aumento en la viscosidad sérica y una posible predisposición a eventos tromboembólicos.

Prueba de Glucosa Sanguínea

Algunos tipos de sistemas de pruebas de glucosa sanguínea (por ejemplo los métodos que se basan en la glucosa deshidrogenasa pirroloquinolino quinona (GDH-PQQ) o glucosa-di-óxidorreductasa) interpretan falsamente la maltosa (100 mg/ml) contenida en Ig VENA como glucosa. Esto puede resultar en elevación falsa de las lecturas de glucosa durante una infusión y durante un período de aproximadamente quince horas después de finalizada la infusión y, en consecuencia, en caso de administración inapropiada de insulina, conllevar a hipoglicemia potencialmente mortal o incluso fatal. Además, los casos de hipoglicemia real podrían no tratarse si el estado hipoglucémico se enmascara por lecturas de glucosa falsamente elevadas. En consecuencia, cuando se administre Ig VENA u otros productos que contengan maltosa parenteral, la medición de la glucosa sanguínea debe realizarse con un método específico para glucosa. La información del producto del sistema de prueba glucosa sanguínea, incluido el de las tiras reactivas, debe revisarse cuidadosamente para determinar si el sistema es apropiado para utilizarlo con productos parenterales que contienen maltosa. Si existe alguna incertidumbre, contacte al fabricante del sistema de prueba para determinar si el sistema es apropiado para utilización con productos parenterales que contengan maltosa.

Embarazo y lactancia

No se cuenta con información suficiente en mujeres en embarazo o en madres lactantes. Se ha comprobado que los productos de IGIV administrados a las madres atraviesan la placenta, en mayor grado durante las últimas doce semanas de gestación.

El personal médico debe prestar atención a los posibles riesgos y beneficios para cada paciente de manera individual.

Existe riesgo de la caída de la presión arterial, reacción alérgica o shock anafiláctico.

En el caso de presentarse debe suspenderse el tratamiento e iniciar tratamiento establecido.

Embarazo: la seguridad de IgVENA en el embarazo no se ha establecido en ensayos clínicos controlados y, por tanto, debe administrarse con precaución en mujeres embarazadas y madres en periodo de lactancia. Se ha observado que las IgIV administradas durante el embarazo atraviesan la placenta, de forma creciente durante el tercer trimestre. La experiencia clínica con inmunoglobulinas indica que no es de esperar efectos perjudiciales durante el embarazo, en el feto, ni en el recién nacido.

Lactancia: las inmunoglobulinas se excretan en la leche materna y pueden contribuir a proteger al neonato frente a patógenos que entran a través de las mucosas.

Fertilidad: La experiencia clínica con inmunoglobulinas sugiere que no deben esperarse efectos adversos sobre la fertilidad.

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Conducción y operación de máquinas

En la actualidad no se cuenta con información sobre los efectos de la administración de inmunoglobulina humana IV en la capacidad de conducir o manejar automóviles o maquinaria pesada.

Reacciones adversas:

Como ocurre con todos los medicamentos, Ig VENA puede producir efectos secundarios, aunque no todas las personas los presentan.

Los siguientes efectos secundarios pueden presentarse generalmente después del tratamiento con inmunoglobulinas:

Escalofríos, cefalea, mareo, fiebre, vómito, náuseas, reacciones alérgicas, artralgias (dolores en las articulaciones), presión arterial baja y dolor lumbar moderado reportados ocasionalmente.

Se han reportado raramente caída repentina de la presión arterial y, en casos aislados, reacciones de hipersensibilidad (shock anafiláctico), incluso cuando el paciente no había demostrado hipersensibilidad a la administración previa.

Casos de meningitis transitoria no infecciosa (meningitis aséptica reversible), casos aislados de reducción temporal de glóbulos rojos (anemia hemolítica reversible/hemólisis) y casos raros de reacciones cutáneas transitorias.

Aumento en el nivel de creatinina sérica en la sangre y/o falla renal repentina.

Eventos tromboembólicos (formación de coágulos sanguíneos) que pueden causar infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, obstrucción de las venas pulmonares (embolia pulmonar) y trombosis venosa profunda reportados muy raramente.

Los efectos secundarios que se han reportado después de la administración de Ig VENA en ensayos clínicos y durante el uso poscomercialización del medicamento se listan a continuación en orden descendente de frecuencia.

Poco frecuentes (pueden afectar a 1 de 100 personas)

Dolor de espalda

Raros (pueden afectar a 1 de 1000 personas)

Náuseas
Debilidad generalizada, fatiga, fiebre
Dolor muscular
Cefalea, somnolencia

Frecuencia desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles)

Meningitis no infecciosa
Destrucción y falta resultante de glóbulos rojos
Reacciones alérgicas y choque alérgico potencialmente mortal
Estado de confusión
Accidente cerebrovascular, mareo, temblores descontrolados, entumecimiento u hormigueo en la piel o en una extremidad
Ataque cardíaco, coloración azul o púrpura en la piel, ritmo cardíaco acelerado, ritmo cardíaco lento, latidos irregulares del corazón
Coágulos sanguíneos en las venas y vasos sanguíneos mayores, presión arterial baja, presión arterial alta, palidez
Coágulos sanguíneos en la arteria principal del pulmón, volumen anormal de líquido en los pulmones, dificultad para respirar con sibilancia o tos
Vómito, diarrea, dolor abdominal

Acta No. 24 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Hinchazón rápida de la piel, urticaria, enrojecimiento e inflamación de la piel, erupción cutánea, picazón, eczema, sudoración excesiva
Dolor articular y muscular, dolor de espalda, dolor de cuello, rigidez musculoesquelética
Falla renal repentina
Inflamación de las venas en el lugar de la inyección, escalofríos, dolor o malestar en el pecho, inflamación de la cara, malestar general
Aumento del nivel de creatinina en sangre

Si cualquiera de los efectos secundarios se vuelve serio o si observa algún efecto secundario no listado en este inserto, por favor infórmele al médico.

Población pediátrica

No existen riesgos pediátricos específicos relacionados con ninguno de los anteriores efectos adversos. Los pacientes pediátricos pueden ser más susceptibles a la sobrecarga de volumen.

Transitorio y leve glucosuria (presencia de glucosa en orina) sin significancia clínica se ha observado tras la administración de Ig VENA en los niños.

Interacciones:

La presencia de anticuerpos en las preparaciones de inmunoglobulina puede interferir con las respuestas de los pacientes a vacunas vivas como las vacunas contra sarampión, paperas, rubéola y varicela.

Vacunas de virus atenuados

La administración de la inmunoglobulina puede deteriorar, durante un período de al menos seis semanas y hasta tres meses, la eficacia de las vacunas de virus atenuados como por ejemplo las vacunas contra el sarampión, la rubeola, las paperas y la varicela. Después de la administración de este medicamento debe transcurrir un intervalo de tres meses antes de la vacunación con vacunas de virus vivos atenuados. En el caso de las vacunas contra el sarampión, el deterioro puede persistir por hasta un año. Por lo tanto, los pacientes que reciben la vacuna contra el sarampión deben controlar su estado de anticuerpos.

Prueba sanguínea

Ig VENA puede interferir con algunas pruebas sanguíneas debido al aumento transitorio de los anticuerpos transferidos pasivamente a su sangre después de la inyección de inmunoglobulina; este aumento de anticuerpos puede conllevar a resultados engañosos en las pruebas serológicas. La transmisión pasiva de anticuerpos a los antígenos de eritrocitos, por ejemplo A, B, D (que determinan el grupo sanguíneo), pueden interferir con algunas pruebas serológicas para anticuerpos contra glóbulos rojos, por ejemplo la prueba de antiglobulina directa (DAT, prueba directa de Coombs).

Interferencia con exámenes de laboratorio

Después de la infusión de inmunoglobulina, el aumento transitorio de los diferentes anticuerpos transferidos pasivamente a la sangre del paciente puede ocasionar resultados positivos engañosos en exámenes serológicos, por ej. hepatitis A, hepatitis B, sarampión y varicela. La transmisión pasiva de anticuerpos a antígenos eritrocíticos, por ej. A, B, D, puede interferir con algunos exámenes serológicos para la determinación de anticuerpos de glóbulos rojos, como por ej. el test de antiglobulina (test de Coombs).

Se pueden presentar hiperproteinemia e incremento en la viscosidad del suero en pacientes que estén recibiendo tratamiento con IGIV. Además, se puede presentar hiponatremia relacionada con productos de IGIV. Clínicamente es supremamente importante distinguir la hiponatremia verdadera de una pseudohiponatremia que esté asociada con la disminución concomitante de osmolalidad sérica calculada o brecha osmolar elevada, debido a que el tratamiento enfocado en la reducción de suero sin agua en pacientes con pseudohiponatremia puede dar como resultado el agotamiento del volumen, un mayor aumento en la viscosidad sérica y una posible predisposición a eventos tromboembólicos.

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Prueba de Glucosa Sanguínea

Algunos tipos de sistemas de pruebas de glucosa sanguínea (por ejemplo los métodos que se basan en la glucosa deshidrogenasa pirroloquinolino quinona (GDH-PQQ) o glucosa-di-óxidorreductasa) interpretan falsamente la maltosa (100 mg/ml) contenida en Ig VENA como glucosa. Esto puede resultar en elevación falsa de las lecturas de glucosa durante una infusión y durante un período de aproximadamente quince horas después de finalizada la infusión y, en consecuencia, en caso de administración inapropiada de insulina, conllevar a hipoglicemia potencialmente mortal o incluso fatal. Además, los casos de hipoglicemia real podrían no tratarse si el estado hipoglucémico se enmascara por lecturas de glucosa falsamente elevadas. En consecuencia, cuando se administre Ig VENA u otros productos que contengan maltosa parenteral, la medición de la glucosa sanguínea debe realizarse con un método específico para glucosa. La información del producto del sistema de prueba glucosa sanguínea, incluido el de las tiras reactivas, debe revisarse cuidadosamente para determinar si el sistema es apropiado para utilizarlo con productos parenterales que contienen maltosa. Si existe alguna incertidumbre, contacte al fabricante del sistema de prueba para determinar si el sistema es apropiado para utilización con productos parenterales que contengan maltosa.

Embarazo y lactancia

No se cuenta con información suficiente en mujeres en embarazo o en madres lactantes. Se ha comprobado que los productos de IGIV administrados a las madres atraviesan la placenta, en mayor grado durante las últimas doce semanas de gestación.

El personal médico debe prestar atención a los posibles riesgos y beneficios para cada paciente de manera individual.

Existe riesgo de la caída de la presión arterial, reacción alérgica o shock anafiláctico.

En el caso de presentarse debe suspenderse el tratamiento e iniciar tratamiento establecido.

Embarazo: la seguridad de IgVENA en el embarazo no se ha establecido en ensayos clínicos controlados y, por tanto, debe administrarse con precaución en mujeres embarazadas y madres en periodo de lactancia. Se ha observado que las IgIV administradas durante el embarazo atraviesan la placenta, de forma creciente durante el tercer trimestre. La experiencia clínica con inmunoglobulinas indica que no es de esperar efectos perjudiciales durante el embarazo, en el feto, ni en el recién nacido.

Lactancia: las inmunoglobulinas se excretan en la leche materna y pueden contribuir a proteger al neonato frente a patógenos que entran a través de las mucosas.

Fertilidad: La experiencia clínica con inmunoglobulinas sugiere que no deben esperarse efectos adversos sobre la fertilidad.

Conducción y operación de máquinas

En la actualidad no se cuenta con información sobre los efectos de la administración de inmunoglobulina humana IV en la capacidad de conducir o manejar automóviles o maquinaria pesada.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Ig VENA es para niños y adultos

Posología

La dosis y pauta posológica dependen de la indicación.

En el caso del tratamiento reconstitutivo puede que sea necesario personalizar la dosis para cada paciente en función de la farmacocinética y la respuesta clínica.

Las siguientes pautas posológicas se facilitan como referencia:

Acta No. 24 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Tratamiento reconstitutivo en síndromes de inmunodeficiencia primaria

La pauta posológica debe lograr una concentración mínima de IgG (medida antes de la siguiente infusión) de 4-6 g/l. Se necesitan de tres a seis meses tras el inicio del tratamiento para que se produzca el equilibrio.

La dosis inicial recomendada es de 0,4-0,8 g/kg seguida de 0,2 g/kg como mínimo cada tres semanas. La dosis necesaria para alcanzar una concentración mínima de 6 g/l es de aproximadamente 0,2-0,8 g/kg/mes. El intervalo de administración una vez alcanzado el equilibrio estacionario varía de 2 a 4 semanas.

Las concentraciones mínimas se deben medir para ajustar la dosis y el intervalo de administración.

- Tratamiento reconstitutivo en caso de mieloma o leucemia linfocítica crónica con hipogammaglobulinemia secundaria grave e infecciones recurrentes; tratamiento reconstitutivo en niños con SIDA e infecciones recurrentes

La dosis recomendada es de 0,2-0,4 g/kg cada tres o cuatro semanas.

- Púrpura trombocitopenia idiopática

Para tratar una crisis, se deben administrar 0,8-1,0 g/Kg el primer día. Esta dosis se puede repetir una vez al cabo de 3 días o bien se pueden administrar 0,4 g/Kg al día durante un periodo de dos a cinco días. El tratamiento se puede repetir si se produce una recaída.

- Síndrome de Guillain Barre

0,4 g/kg/día durante un periodo de tres a siete días.

- Enfermedad de Kawasaki

Se deben administrar 1,6-2,0 g/Kg en dosis divididas durante un periodo de dos a cinco días o 2,0 g/Kg como dosis única. Los pacientes deben recibir un tratamiento concomitante con ácido acetilsalicílico.

- Miastenia grave

Se deben administrar 0,4 g/kg/día durante 5 días consecutivos en las fases críticas no compensadas suficientemente por el tratamiento específico

- Alotrasplante de médula ósea

El tratamiento con inmunoglobulina humana normal se puede utilizar como parte del régimen de acondicionamiento y después del trasplante. Para el tratamiento de las infecciones y la profilaxis frente al rechazo inverso, la dosis se puede adaptar individualmente. La dosis inicial es por lo general de 0,5 g/Kg/semana y se empieza a administrar siete días antes del trasplante hasta tres meses después del trasplante.

En caso de observar una ausencia persistente de producción de anticuerpos, se recomienda una dosis de 0,5 g/Kg/mes hasta que el nivel de anticuerpos vuelva a ser normal.

- Poliradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP)

Dosis inicial: 2 g/kg durante cuatro días consecutivos; se recomienda administrar la dosis inicial cada 3 – 4 semanas hasta que se logre el beneficio máximo.

Mantenimiento de la dosis: a definir por el médico tratante; se recomienda que una vez se logre el beneficio máximo, la dosis se reduzca y la frecuencia de administración se ajuste hasta que la dosis de mantenimiento efectiva más baja sea identificada.

La dosis inicial ha demostrado tolerancia por hasta 7 ciclos de tratamiento consecutivos realizados durante un periodo de 6 meses.

Las dosis recomendadas son resumidas en la siguiente tabla:



| INDICACIÓN | Dosis | Frecuencia de inyecciones |
|---------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Tratamiento reconstitutivo en caso de inmunodeficiencia primaria. | Dosis inicial 0.4 -0.8 g/ Kg a partir de entonces | Cada 2 -4 semanas hasta obtener una concentración mínima de IgG de 4-6g/L. |
| Tratamiento reconstitutivo en caso de inmunodeficiencia secundaria. | 0.2 -0.8 g/ Kg | Cada 3 -4 semanas hasta obtener una concentración mínima de IgG de 4-6g/L. |
| Niños con SIDA | 0.2 -0.4 g/ Kg | Cada 3 -4 semanas |
| Inmunodulación | | |
| Púrpura trombocitopenia idiopática | 0.8- 1 g/kg o 0.4 g/kg/d | El día 1 con posibilidad de repetición después de 3 días. Durante 2 a 5 días Durante 3 a 7 días |
| Síndrome de Guillan Barre | 0.4 g/kg/d | En varias dosis durante 2 a 5 días junto con ácido acetilsalicílico |
| Enfermedad de Kawasaki | 1.6- 2 g/kg o 2 g/kg | En una dosis junto con ácido acetilsalicílico |
| Miastenia grave | 0.4 g/kg/d | Durante 5 días consecutivos en las fases críticas no compensadas suficientemente por el tratamiento específico |
| Alotrasplante de médula ósea: | | |
| Tratamiento de infecciones y profilaxis del rechazo inverso | 0.5 g/kg | Cada semana desde el día 7 hasta tres meses después del trasplante. |
| Ausencia persistente de producción de anticuerpos | 0.5 g/Kg | Cada mes hasta recuperar el nivel normal de anticuerpos |
| Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP)* | - dosis inicial: 2 g/kg - dosis de mantenimiento | En 4 días consecutivos cada 3-4 semanas Ajustar de acuerdo con las necesidades del paciente, ver arriba |

*La dosis se basa en la dosis utilizada en los estudios clínicos realizados con Ig VENA.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los



siguientes puntos con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

Evaluación farmacológica

Inserto allegado mediante Radicado No. 20201156705

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora le recuerda al interesado que las indicaciones y posología aprobadas para las IgGIV son las siguientes, por tanto, debe ajustarse a las mismas o presentar estudios clínicos que sustenten indicaciones adicionales:

Indicaciones:

Tratamiento de reposición en adultos, niños y adolescentes en:

- Síndromes de inmunodeficiencia primaria (IDP) con producción de anticuerpos deteriorada.
- Síndromes de inmunodeficiencia secundaria (SIS) en pacientes que han demostrado una deficiencia de anticuerpos específicos (PSAF)* o un nivel sérico de <4 g/l:
 - Síndrome de Wiskot-Aldrich
 - Niños con SIDA congénita e infecciones graves o recurrentes que no responden al tratamiento antimicrobiano
 - Mieloma o leucemia linfocítica crónica severa con hipogammaglobulinemia secundaria e infecciones graves o recurrentes que no responden al tratamiento antimicrobiano
 - Después de trasplante de médula ósea

*PSAF=incapacidad de duplicar el título de anticuerpos IgG ante el antígeno de las vacunas neumocócica polisacárida y polipeptídica.

Inmunomodulación en adultos, niños y adolescentes en:

- Trombocitopenia inmune primaria, en pacientes con riesgo elevado de sufrir hemorragia o en pacientes antes de someterse a cirugía para corregir el recuento de plaquetas.
- Síndrome de Guillain Barré.
- Enfermedad de Kawasaki.
- Polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PCID).
- Neuropatía motora multifocal (NMM).

Dosificación:

Los tratamientos de reemplazo deberían iniciarse y monitorizarse bajo la supervisión de un médico experimentado en el tratamiento de inmunodeficiencias.

Posología:

La dosis y el régimen posológico dependen de la indicación.

Es posible que se deba individualizar la dosis para cada paciente dependiendo de su respuesta clínica. La dosis basada en el peso corporal puede requerir un ajuste en pacientes con un peso bajo o elevado. Así pues, en pacientes con sobrepeso, la dosis se debe basar en el peso corporal estándar fisiológico.

Los siguientes regímenes posológicos se pueden usar como referencia:

Terapia de sustitución en síndromes de inmunodeficiencia primaria:



El régimen posológico debe alcanzar un nivel valle de inmunoglobulina G (IgG) (medido justo antes de la perfusión siguiente) de al menos 6 g/l o dentro del intervalo de referencia normal para la edad de la población. Se requieren de tres a seis meses después del inicio de la terapia para llegar al equilibrio (concentraciones de IgG en estado estacionario). La dosis inicial recomendada es de 0,4-0,8 g/kg en una sola dosis, seguida de al menos 0,2 g/kg administrados cada tres o cuatro semanas.

La dosis requerida para alcanzar un nivel valle de 6 g/l es del orden de 0,2-0,8 g/kg/mes.

El intervalo de dosificación cuando se ha alcanzado el estado de equilibrio varía de 3 a 4 semanas.

Deberían medirse y evaluarse los niveles mínimos de IgG, junto con la incidencia de las infecciones bacterianas. Para reducir la tasa de infección puede resultar necesario incrementar la dosificación y perseguir niveles mínimos mayores.

Inmunodeficiencias secundarias:

La dosis recomendada es de 0,2 – 0,4 g/kg cada tres o cuatro semanas.

Las concentraciones valle de IgG se deben medir y evaluar junto con la incidencia de infección. La dosis se debe ajustar según sea necesario para lograr una protección óptima frente a las infecciones, y puede ser necesario un incremento en pacientes con infección persistente, así como también se debe considerar una reducción cuando el paciente permanezca sin infecciones.

Púrpura trombocitopénica inmunitaria:

Existen dos pautas de tratamiento alternativas:

- 0,8-1g/kg administrado una vez el primer día; esta dosis puede repetirse una vez en el plazo de 3 días
- 0,4 g/kg administrado diariamente durante 2 a 5 días.

El tratamiento se puede repetir si hay una recaída.

Síndrome de Guillain Barré:

- 0,4 g/kg/día durante 5 días (posible repetición de la administración en caso de recaída).

Enfermedad de Kawasaki:

- Deberán administrarse 2,0 g/kg en una sola dosis. Los pacientes han de recibir un tratamiento concomitante con ácido acetilsalicílico.

Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP):

Dosis inicial: 2 g/kg divididos a lo largo de entre 2 y 5 días consecutivos.

Dosis de mantenimiento:

1 g/kg a lo largo de 1 a 2 días consecutivos cada 3 semanas.

El efecto del tratamiento se debe evaluar tras cada ciclo. Si no se observa ningún efecto del tratamiento tras 6 meses, se debe suspender el mismo.

Si el tratamiento es eficaz, el tratamiento a largo plazo debe estar sujeto al criterio del médico de acuerdo con la respuesta del paciente y a la respuesta de mantenimiento. Es posible que la administración y los intervalos necesiten adaptarse de acuerdo con la evolución individual de la enfermedad.

Neuropatía motora multifocal (NMM):

Dosis inicial: 2 g/kg administrados a lo largo de 2-5 días consecutivos.

Dosis de mantenimiento: 1 g/kg cada 2 a 4 semanas o 2 g/kg cada 4 a 8 semanas.



El efecto del tratamiento se debe evaluar tras cada ciclo. Si no se observa ningún efecto del tratamiento tras 6 meses, se debe suspender el mismo.

Si el tratamiento es eficaz, el tratamiento a largo plazo debe estar sujeto al criterio del médico de acuerdo con la respuesta del paciente y a la respuesta de mantenimiento. Es posible que la administración y los intervalos necesiten adaptarse de acuerdo con la evolución individual de la enfermedad.

Las dosis recomendadas se resumen en la siguiente tabla:

| Indicación | Dosis | Frecuencia de inyección |
|------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Terapia de sustitución | | |
| Síndromes de inmunodeficiencia primaria | dosis inicial: entre 0,4 y 0,8 g/kg Dosis de mantenimiento: entre 0,2 y 0,8 g/kg | cada 3 - 4 semanas |
| Inmunodeficiencia secundaria | entre 0,2 y 0,4 g/kg | cada 3 - 4 semanas |
| Inmunomodulación | | |
| Trombocitopenia inmune primaria | entre 0,8 y 1 g/kg o 0,4 g/kg/día | el 1er día, posiblemente repetidos una vez en el plazo de 3 días. |
| Síndrome de Guillain Barré | 0,4 g/kg/día | durante 5 días |
| Enfermedad de Kawasaki | 2 g/kg | En una dosis en asociación con ácido acetilsalicílico |
| Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP) | Dosis inicial: 2 g/kg Dosis de mantenimiento: 1 g/kg | En dosis divididas durante 2-5 días Cada 3 semanas durante 1-2 días |
| Neuropatía motora multifocal (NMM) | Dosis inicial: 2 g/kg Dosis de mantenimiento: 1 g/kg o 2 g/kg | Durante 2-5 días consecutivos Cada 2-4 semanas o Cada 4-8 semanas durante 2-5 días |

Población pediátrica: La posología en niños y adolescentes no se diferencia de la de los adultos, dado que la posología correspondiente a cada indicación viene dada por el peso corporal y se ajusta al resultado clínico de las enfermedades mencionadas anteriormente.

Insuficiencia hepática: No se dispone de datos para que sea necesario un ajuste de la dosis.

Insuficiencia renal: No se necesita ajuste de la dosis, a menos que esté clínicamente justificado.



Pacientes de edad avanzada: No se necesita ajuste de la dosis, a menos que esté clínicamente justificado.

Para la primera infusión de IgGIV, la velocidad inicial de infusión debe estar entre 0,1 a 0,5 mg/kg/min, durante los primeros 30 minutos. Luego se puede incrementar a 0,4 mg/kg/min, siempre y cuando el paciente no experimente ninguna incomodidad. Se pueden hacer incrementos subsiguientes en la velocidad de infusión hasta un máximo de 6 a 8 mg/kg/min, siempre y cuando el preparado sea bien tolerado. La infusión se debe interrumpir inmediatamente si se presentan reacciones adversas. Una vez que los síntomas se calmen, se puede continuar la infusión, a una velocidad que sea mejor tolerada por el paciente. Cuando se hace la infusión a las velocidades indicadas, IgGIV es bien tolerado y es poco probable que cause reacciones adversas. Sin embargo, la primera infusión de IgGIV puede llevar a reacciones sistémicas, en pacientes agammaglobulinémicos o hipogammaglobulinémicos. Algunos de estos efectos pueden ocurrir como resultado de la reacción entre los anticuerpos administrados y los antígenos libres en la sangre y tejidos de receptores inmunodeficientes.

En consecuencia con lo anterior, debe allegar el inserto ajustado al presente concepto.

Con relación al plan de gestión de riesgos-PGR:

Revisada la versión 3,3 del PGR Ig Vena, el PGR presentado indica que es para la Unión europea (EU RMP), de acuerdo a lo anterior se debe aclarar cuál es el plan de gestión de riesgos que se aplicará en Colombia, bien sea que se modifique el título o allegue un oficio en el que se aclara que este plan es válido para Colombia.

Se le recuerda al interesado que debe diligenciar de manera completa el formato de presentación de solicitud unificada de evaluación farmacológica y registro sanitario o renovación para medicamentos biológicos - ASS-RSA-FM110, lo anterior por cuanto la información referente al PGR incluida en dicho formato se encuentra inadecuadamente diligenciada en el ítem 7.3 Plan de farmacovigilancia.

Por último, debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad y laboratorio de Microbiología de Productos Farmacéuticos y otras Tecnologías los cuales serán especificados en el acto administrativo.

3.6.5 Ig VENA 2,5 g/50 ml

Expediente : 19945795
Radicado : 20201159693
Fecha : 08/09/2020
Interesado : Kedrion de Colombia S.A.S.

Composición:

Cada mL contiene 50mg de Inmunoglobulina Humana Normal con inactivación vírica. Proteínas humanas (50 g/l) con un contenido mínimo de Ig G de 95%

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Ig VENA se utiliza para:

- Síndromes de inmunodeficiencia primaria como:
 - Agammaglobulinemia e hipogammaglobulinemia congénitas
 - Inmunodeficiencia variable común
 - Inmunodeficiencia severa combinada

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Síndrome de Wiskott Aldrich
 - Mieloma o leucemia linfocítica con hipogammaglobulinemia severa secundaria e infecciones recurrentes
- Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP) en adultos

Contraindicaciones:

Pacientes con antecedentes de respuestas anafilácticas o de hipersensibilidad severa a la inmunoglobulina (humana). Pacientes con deficiencia de IgA (< 0,05 g/L). Intolerancia a inmunoglobulinas humanas especialmente en pacientes con anticuerpos anti IgA.

Precauciones y advertencias:

En raras ocasiones, la inmunoglobulina normal humana puede inducir una reacción anafiláctica acompañada de una disminución de la presión sanguínea, incluso en pacientes que anteriormente hayan tolerado el tratamiento con inmunoglobulina normal humana. Los pacientes con anticuerpos a IgA o con deficiencias de IgA que formen parte de una enfermedad de inmunodeficiencia primaria subyacente para la cual se indique el tratamiento con IGIV pueden estar en mayor riesgo de desarrollar una reacción anafiláctica.

Debido a que se elabora a partir de plasma humano, su uso puede implicar el riesgo de transmisión de agentes infecciosos, tales como virus, el agente de la variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob y, teóricamente, el agente de la enfermedad clásica de Creutzfeldt-Jakob. Lo mismo sucede en el caso de virus desconocidos o emergentes y otros patógenos. No se han confirmado casos de transmisión viral ni de la variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob que hayan estado asociados al uso de inmunoglobulina humana.

Las medidas normales para la prevención de infecciones ocasionadas por el uso de medicamentos elaborados a partir de sangre o plasma humano incluyen la selección de donantes, la selección de donaciones y mezclas de plasma individuales con base en marcadores específicos de infección y la incorporación pasos efectivos durante la elaboración para la inactivación o eliminación de virus. A pesar de estas medidas, cuando se administran medicamentos elaborados a partir de sangre o plasma humano, no se puede descartar totalmente la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos. Lo mismo sucede en el caso de virus desconocidos o emergentes y otros patógenos.

Se considera que las medidas que se han tomado son efectivas contra virus encapsulados como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis C (VHC) así como contra los virus no encapsulados de la hepatitis A (VHA) y el parvovirus B19.

Se cuenta con experiencia clínica reconfortante con respecto a la ausencia de transmisión de hepatitis A o del parvovirus B19 a través de las inmunoglobulinas. Además, se asume que el contenido de anticuerpos realiza un aporte significativo a la seguridad viral.

Se recomienda encarecidamente llevar un registro del nombre y del número de lote del producto cada vez que se administre inmunoglobulina humana a un paciente para contar con información que relacione al paciente con el lote del producto.

Niños y adolescentes

Transitorio y leve glucosuria (presencia de glucosa en orina) sin signos clínicos se ha observado tras la administración de Ig en vena en pacientes pediátricos.

Este suceso puede estar relacionado con la maltosa, contenida en Ig vena desde en los túbulos renales, Maltosa se hidroliza a glucosa que se reabsorbe y generalmente muy poco se excreta en la orina.

La reabsorción de glucosa es dependiente de la edad. El aumento transitorio de la maltosa en plasma puede exceder la capacidad renal de la reabsorción del azúcar, y dar lugar a la prueba positiva para la glucosa en la orina.

Acta No. 24 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

La presencia de anticuerpos en las preparaciones de inmunoglobulina puede interferir con las respuestas de los pacientes a vacunas vivas como las vacunas contra sarampión, paperas, rubéola y varicela.

Vacunas de virus atenuados

La administración de la inmunoglobulina puede deteriorar, durante un período de al menos seis semanas y hasta tres meses, la eficacia de las vacunas de virus atenuados como por ejemplo las vacunas contra el sarampión, la rubeola, las paperas y la varicela. Después de la administración de este medicamento debe transcurrir un intervalo de tres meses antes de la vacunación con vacunas de virus vivos atenuados. En el caso de las vacunas contra el sarampión, el deterioro puede persistir por hasta un año. Por lo tanto, los pacientes que reciben la vacuna contra el sarampión deben controlar su estado de anticuerpos.

Prueba sanguínea

Ig VENA puede interferir con algunas pruebas sanguíneas debido al aumento transitorio de los anticuerpos transferidos pasivamente a su sangre después de la inyección de inmunoglobulina; este aumento de anticuerpos puede conllevar a resultados engañosos en las pruebas serológicas. La transmisión pasiva de anticuerpos a los antígenos de eritrocitos, por ejemplo A, B, D (que determinan el grupo sanguíneo), pueden interferir con algunas pruebas serológicas para anticuerpos contra glóbulos rojos, por ejemplo la prueba de antiglobulina directa (DAT, prueba directa de Coombs).

Interferencia con exámenes de laboratorio

Después de la infusión de inmunoglobulina, el aumento transitorio de los diferentes anticuerpos transferidos pasivamente a la sangre del paciente puede ocasionar resultados positivos engañosos en exámenes serológicos, por ej. hepatitis A, hepatitis B, sarampión y varicela. La transmisión pasiva de anticuerpos a antígenos eritrocíticos, por ej. A, B, D, puede interferir con algunos exámenes serológicos para la determinación de anticuerpos de glóbulos rojos, como por ej. el test de antiglobulina (test de Coombs).

Se pueden presentar hiperproteinemia e incremento en la viscosidad del suero en pacientes que estén recibiendo tratamiento con IGIV. Además, se puede presentar hiponatremia relacionada con productos de IGIV. Clínicamente es supremamente importante distinguir la hiponatremia verdadera de una pseudohiponatremia que esté asociada con la disminución concomitante de osmolalidad sérica calculada o brecha osmolar elevada, debido a que el tratamiento enfocado en la reducción de suero sin agua en pacientes con pseudohiponatremia puede dar como resultado el agotamiento del volumen, un mayor aumento en la viscosidad sérica y una posible predisposición a eventos tromboembólicos.

Prueba de Glucosa Sanguínea

Algunos tipos de sistemas de pruebas de glucosa sanguínea (por ejemplo los métodos que se basan en la glucosa deshidrogenasa pirroloquinolino quinona (GDH-PQQ) o glucosa-di-óxidorreductasa) interpretan falsamente la maltosa (100 mg/ml) contenida en Ig VENA como glucosa. Esto puede resultar en elevación falsa de las lecturas de glucosa durante una infusión y durante un período de aproximadamente quince horas después de finalizada la infusión y, en consecuencia, en caso de administración inapropiada de insulina, conllevar a hipoglicemia potencialmente mortal o incluso fatal. Además, los casos de hipoglicemia real podrían no tratarse si el estado hipoglucémico se enmascara por lecturas de glucosa falsamente elevadas. En consecuencia, cuando se administre Ig VENA u otros productos que contengan maltosa parenteral, la medición de la glucosa sanguínea debe realizarse con un método específico para glucosa. La información del producto del sistema de prueba glucosa sanguínea, incluido el de las tiras reactivas, debe revisarse cuidadosamente para determinar si el sistema es apropiado para utilizarlo con productos parenterales que contienen maltosa. Si existe alguna incertidumbre, contacte al fabricante del sistema de prueba para determinar si el sistema es apropiado para utilización con productos parenterales que contengan maltosa.

Acta No. 24 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Embarazo y lactancia

No se cuenta con información suficiente en mujeres en embarazo o en madres lactantes. Se ha comprobado que los productos de IGIV administrados a las madres atraviesan la placenta, en mayor grado durante las últimas doce semanas de gestación.

El personal médico debe prestar atención a los posibles riesgos y beneficios para cada paciente de manera individual.

Existe riesgo de la caída de la presión arterial, reacción alérgica o shock anafiláctico.

En el caso de presentarse debe suspenderse el tratamiento e iniciar tratamiento establecido.

Embarazo: la seguridad de IgVENA en el embarazo no se ha establecido en ensayos clínicos controlados y, por tanto, debe administrarse con precaución en mujeres embarazadas y madres en periodo de lactancia. Se ha observado que las IgIV administradas durante el embarazo atraviesan la placenta, de forma creciente durante el tercer trimestre. La experiencia clínica con inmunoglobulinas indica que no es de esperar efectos perjudiciales durante el embarazo, en el feto, ni en el recién nacido.

Lactancia: las inmunoglobulinas se excretan en la leche materna y pueden contribuir a proteger al neonato frente a patógenos que entran a través de las mucosas.

Fertilidad: La experiencia clínica con inmunoglobulinas sugiere que no deben esperarse efectos adversos sobre la fertilidad.

Conducción y operación de máquinas

En la actualidad no se cuenta con información sobre los efectos de la administración de inmunoglobulina humana IV en la capacidad de conducir o manejar automóviles o maquinaria pesada.

Reacciones adversas:

Como ocurre con todos los medicamentos, Ig VENA puede producir efectos secundarios, aunque no todas las personas los presentan.

Los siguientes efectos secundarios pueden presentarse generalmente después del tratamiento con inmunoglobulinas:

Escalofríos, cefalea, mareo, fiebre, vómito, náuseas, reacciones alérgicas, artralgias (dolores en las articulaciones), presión arterial baja y dolor lumbar moderado reportados ocasionalmente.

Se han reportado raramente caída repentina de la presión arterial y, en casos aislados, reacciones de hipersensibilidad (shock anafiláctico), incluso cuando el paciente no había demostrado hipersensibilidad a la administración previa.

Casos de meningitis transitoria no infecciosa (meningitis aséptica reversible), casos aislados de reducción temporal de glóbulos rojos (anemia hemolítica reversible/hemólisis) y casos raros de reacciones cutáneas transitorias.

Aumento en el nivel de creatinina sérica en la sangre y/o falla renal repentina.

Eventos tromboembólicos (formación de coágulos sanguíneos) que pueden causar infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, obstrucción de las venas pulmonares (embolia pulmonar) y trombosis venosa profunda reportados muy raramente.

Los efectos secundarios que se han reportado después de la administración de Ig VENA en ensayos clínicos y durante el uso poscomercialización del medicamento se listan a continuación en orden descendente de frecuencia.

Poco frecuentes (pueden afectar a 1 de 100 personas)

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Dolor de espalda

Raros (pueden afectar a 1 de 1000 personas)

Náuseas
Debilidad generalizada, fatiga, fiebre
Dolor muscular
Cefalea, somnolencia

Frecuencia desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles)

Meningitis no infecciosa
Destrucción y falta resultante de glóbulos rojos
Reacciones alérgicas y choque alérgico potencialmente mortal
Estado de confusión
Accidente cerebrovascular, mareo, temblores descontrolados, entumecimiento u hormigueo en la piel o en una extremidad
Ataque cardíaco, coloración azul o púrpura en la piel, ritmo cardíaco acelerado, ritmo cardíaco lento, latidos irregulares del corazón
Coágulos sanguíneos en las venas y vasos sanguíneos mayores, presión arterial baja, presión arterial alta, palidez
Coágulos sanguíneos en la arteria principal del pulmón, volumen anormal de líquido en los pulmones, dificultad para respirar con sibilancia o tos
Vómito, diarrea, dolor abdominal
Hinchazón rápida de la piel, urticaria, enrojecimiento e inflamación de la piel, erupción cutánea, picazón, eczema, sudoración excesiva
Dolor articular y muscular, dolor de espalda, dolor de cuello, rigidez musculoesquelética
Falla renal repentina
Inflamación de las venas en el lugar de la inyección, escalofríos, dolor o malestar en el pecho, inflamación de la cara, malestar general
Aumento del nivel de creatinina en sangre

Si cualquiera de los efectos secundarios se vuelve serio o si observa algún efecto secundario no listado en este inserto, por favor infórmele al médico.

Población pediátrica

No existen riesgos pediátricos específicos relacionados con ninguno de los anteriores efectos adversos. Los pacientes pediátricos pueden ser más susceptibles a la sobrecarga de volumen.

Transitorio y leve glucosuria (presencia de glucosa en orina) sin significancia clínica se ha observado tras la administración de Ig VENA en los niños.

Interacciones:

La presencia de anticuerpos en las preparaciones de inmunoglobulina puede interferir con las respuestas de los pacientes a vacunas vivas como las vacunas contra sarampión, paperas, rubéola y varicela.

Vacunas de virus atenuados

La administración de la inmunoglobulina puede deteriorar, durante un período de al menos seis semanas y hasta tres meses, la eficacia de las vacunas de virus atenuados como por ejemplo las vacunas contra el sarampión, la rubeola, las paperas y la varicela. Después de la administración de este medicamento debe transcurrir un intervalo de tres meses antes de la vacunación con vacunas de virus vivos atenuados. En el caso de las vacunas contra el sarampión, el deterioro puede persistir por hasta un año. Por lo tanto, los pacientes que reciben la vacuna contra el sarampión deben controlar su estado de anticuerpos.

Prueba sanguínea

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Ig VENA puede interferir con algunas pruebas sanguíneas debido al aumento transitorio de los anticuerpos transferidos pasivamente a su sangre después de la inyección de inmunoglobulina; este aumento de anticuerpos puede conllevar a resultados engañosos en las pruebas serológicas. La transmisión pasiva de anticuerpos a los antígenos de eritrocitos, por ejemplo A, B, D (que determinan el grupo sanguíneo), pueden interferir con algunas pruebas serológicas para anticuerpos contra glóbulos rojos, por ejemplo la prueba de antiglobulina directa (DAT, prueba directa de Coombs).

Interferencia con exámenes de laboratorio

Después de la infusión de inmunoglobulina, el aumento transitorio de los diferentes anticuerpos transferidos pasivamente a la sangre del paciente puede ocasionar resultados positivos engañosos en exámenes serológicos, por ej. hepatitis A, hepatitis B, sarampión y varicela. La transmisión pasiva de anticuerpos a antígenos eritrocíticos, por ej. A, B, D, puede interferir con algunos exámenes serológicos para la determinación de anticuerpos de glóbulos rojos, como por ej. el test de antiglobulina (test de Coombs).

Se pueden presentar hiperproteinemia e incremento en la viscosidad del suero en pacientes que estén recibiendo tratamiento con IGIV. Además, se puede presentar hiponatremia relacionada con productos de IGIV. Clínicamente es supremamente importante distinguir la hiponatremia verdadera de una pseudohiponatremia que esté asociada con la disminución concomitante de osmolalidad sérica calculada o brecha osmolar elevada, debido a que el tratamiento enfocado en la reducción de suero sin agua en pacientes con pseudohiponatremia puede dar como resultado el agotamiento del volumen, un mayor aumento en la viscosidad sérica y una posible predisposición a eventos tromboembólicos.

Prueba de Glucosa Sanguínea

Algunos tipos de sistemas de pruebas de glucosa sanguínea (por ejemplo los métodos que se basan en la glucosa deshidrogenasa pirroloquinolino quinona (GDH-PQQ) o glucosa-di-óxidorreductasa) interpretan falsamente la maltosa (100 mg/ml) contenida en Ig VENA como glucosa. Esto puede resultar en elevación falsa de las lecturas de glucosa durante una infusión y durante un período de aproximadamente quince horas después de finalizada la infusión y, en consecuencia, en caso de administración inapropiada de insulina, conllevar a hipoglicemia potencialmente mortal o incluso fatal. Además, los casos de hipoglicemia real podrían no tratarse si el estado hipoglucémico se enmascara por lecturas de glucosa falsamente elevadas. En consecuencia, cuando se administre Ig VENA u otros productos que contengan maltosa parenteral, la medición de la glucosa sanguínea debe realizarse con un método específico para glucosa. La información del producto del sistema de prueba glucosa sanguínea, incluido el de las tiras reactivas, debe revisarse cuidadosamente para determinar si el sistema es apropiado para utilizarlo con productos parenterales que contienen maltosa. Si existe alguna incertidumbre, contacte al fabricante del sistema de prueba para determinar si el sistema es apropiado para utilización con productos parenterales que contengan maltosa.

Embarazo y lactancia

No se cuenta con información suficiente en mujeres en embarazo o en madres lactantes. Se ha comprobado que los productos de IGIV administrados a las madres atraviesan la placenta, en mayor grado durante las últimas doce semanas de gestación.

El personal médico debe prestar atención a los posibles riesgos y beneficios para cada paciente de manera individual.

Existe riesgo de la caída de la presión arterial, reacción alérgica o shock anafiláctico.

En el caso de presentarse debe suspenderse el tratamiento e iniciar tratamiento establecido.

Embarazo: la seguridad de IgVENA en el embarazo no se ha establecido en ensayos clínicos controlados y, por tanto, debe administrarse con precaución en mujeres embarazadas y madres en periodo de lactancia. Se ha observado que las IgIV administradas durante el embarazo atraviesan la placenta, de forma creciente durante el



tercer trimestre. La experiencia clínica con inmunoglobulinas indica que no es de esperar efectos perjudiciales durante el embarazo, en el feto, ni en el recién nacido.

Lactancia: las inmunoglobulinas se excretan en la leche materna y pueden contribuir a proteger al neonato frente a patógenos que entran a través de las mucosas.

Fertilidad: La experiencia clínica con inmunoglobulinas sugiere que no deben esperarse efectos adversos sobre la fertilidad.

Conducción y operación de máquinas

En la actualidad no se cuenta con información sobre los efectos de la administración de inmunoglobulina humana IV en la capacidad de conducir o manejar automóviles o maquinaria pesada.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Ig VENA es para niños y adultos

Posología

La dosis y pauta posológica dependen de la indicación.

En el caso del tratamiento reconstitutivo puede que sea necesario personalizar la dosis para cada paciente en función de la farmacocinética y la respuesta clínica.

Las siguientes pautas posológicas se facilitan como referencia:

- Tratamiento reconstitutivo en síndromes de inmunodeficiencia primaria

La pauta posológica debe lograr una concentración mínima de IgG (medida antes de la siguiente infusión) de 4-6 g/l. Se necesitan de tres a seis meses tras el inicio del tratamiento para que se produzca el equilibrio.

La dosis inicial recomendada es de 0,4-0,8 g/kg seguida de 0,2 g/kg como mínimo cada tres semanas. La dosis necesaria para alcanzar una concentración mínima de 6 g/l es de aproximadamente 0,2-0,8 g/kg/mes. El intervalo de administración una vez alcanzado el equilibrio estacionario varía de 2 a 4 semanas.

Las concentraciones mínimas se deben medir para ajustar la dosis y el intervalo de administración.

- Tratamiento reconstitutivo en caso de mieloma o leucemia linfocítica crónica con hipogammaglobulinemia secundaria grave e infecciones recurrentes; tratamiento reconstitutivo en niños con SIDA e infecciones recurrentes

La dosis recomendada es de 0,2-0,4 g/kg cada tres o cuatro semanas.

- Púrpura trombocitopenia idiopática

Para tratar una crisis, se deben administrar 0,8-1,0 g/Kg el primer día. Esta dosis se puede repetir una vez al cabo de 3 días o bien se pueden administrar 0,4 g/Kg al día durante un periodo de dos a cinco días. El tratamiento se puede repetir si se produce una recaída.

- Síndrome de Guillain Barre

0,4 g/kg/día durante un periodo de tres a siete días.

- Enfermedad de Kawasaki

Se deben administrar 1,6-2,0 g/Kg en dosis divididas durante un periodo de dos a cinco días o 2,0 g/Kg como dosis única. Los pacientes deben recibir un tratamiento concomitante con ácido acetilsalicílico.

- Miastenia grave



Se deben administrar 0,4 g/kg/día durante 5 días consecutivos en las fases críticas no compensadas suficientemente por el tratamiento específico

- Alotrasplante de médula ósea

El tratamiento con inmunoglobulina humana normal se puede utilizar como parte del régimen de acondicionamiento y después del trasplante. Para el tratamiento de las infecciones y la profilaxis frente al rechazo inverso, la dosis se puede adaptar individualmente. La dosis inicial es por lo general de 0,5 g/Kg/semana y se empieza a administrar siete días antes del trasplante hasta tres meses después del trasplante.

En caso de observar una ausencia persistente de producción de anticuerpos, se recomienda una dosis de 0,5 g/Kg/mes hasta que el nivel de anticuerpos vuelva a ser normal.

- Poliradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP)

Dosis inicial: 2 g/kg durante cuatro días consecutivos; se recomienda administrar la dosis inicial cada 3 – 4 semanas hasta que se logre el beneficio máximo.

Mantenimiento de la dosis: a definir por el médico tratante; se recomienda que una vez se logre el beneficio máximo, la dosis se reduzca y la frecuencia de administración se ajuste hasta que la dosis de mantenimiento efectiva más baja sea identificada.

La dosis inicial ha demostrado tolerancia por hasta 7 ciclos de tratamiento consecutivos realizados durante un período de 6 meses.

Las dosis recomendadas son resumidas en la siguiente tabla:

| INDICACIÓN | Dosis | Frecuencia de inyecciones |
|---------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| Tratamiento reconstitutivo en caso de inmunodeficiencia primaria. | Dosis inicial 0.4 -0.8 g/ Kg | Cada 2 -4 semanas hasta obtener una concentración mínima de IgG de 4-6g/L. |
| | a partir de entonces 0.2 -0.8 g/ Kg | Cada 3 -4 semanas hasta obtener una concentración mínima de IgG de 4-6g/L. |
| Tratamiento reconstitutivo en caso de inmunodeficiencia secundaria. | 0.2 -0.4 g/ Kg | Cada 3 -4 semanas |
| Niños con SIDA | 0.2 -0.4 g/ Kg | |



| | | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Immunodulación</p> <p>Púrpura trombocitopenia idiopática</p> <p>Síndrome de Guillan Barre</p> <p>Enfermedad de Kawasaki</p> | <p>0.8- 1 g/kg</p> <p>o</p> <p>0.4 g/kg/d</p> <p>0.4 g/kg/d</p> <p>1.6- 2 g/kg</p> <p>o</p> <p>2 g/kg</p> | <p>El día 1 con posibilidad de repetición después de 3 días.</p> <p>Durante 2 a 5 días</p> <p>Durante 3 a 7 días</p> <p>En varias dosis durante 2 a 5 días junto con ácido acetilsalicílico</p> <p>En una dosis junto con ácido acetilsalicílico</p> |
| <p>Miastenia grave</p> | <p>0.4 g/kg/d</p> | <p>Durante 5 días consecutivos en las fases críticas no compensadas suficientemente por el tratamiento específico</p> |
| <p>Alotrasplante de médula ósea:</p> <p>Tratamiento de infecciones y profilaxis del rechazo inverso</p> <p>Ausencia persistente de producción de anticuerpos</p> | <p>0.5 g/kg</p> <p>0.5 g/Kg</p> | <p>Cada semana desde el día 7 hasta tres meses después del trasplante.</p> <p>Cada mes hasta recuperar el nivel normal de anticuerpos</p> |
| <p>Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP)*</p> | <p>- dosis inicial: 2 g/kg</p> <p>- dosis de mantenimiento</p> | <p>En 4 días consecutivos cada 3-4 semanas</p> <p>Ajustar de acuerdo con las necesidades del paciente, ver arriba</p> |

*La dosis se basa en la dosis utilizada en los estudios clínicos realizados con Ig VENA.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

Evaluación farmacológica
Inserto allegado mediante Radicado No. 20201159693

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora le recuerda al interesado que las indicaciones y posología aprobadas para las IgGIV son las siguientes, por tanto, debe ajustarse a las mismas o presentar estudios clínicos que sustenten indicaciones adicionales:

Indicaciones:

Tratamiento de reposición en adultos, niños y adolescentes en:

- **Síndromes de inmunodeficiencia primaria (IDP) con producción de anticuerpos deteriorada.**

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Síndromes de inmunodeficiencia secundaria (SIS) en pacientes que han demostrado una deficiencia de anticuerpos específicos (PSAF)* o un nivel sérico de <4 g/l:
 - Síndrome de Wiskot-Aldrich
 - Niños con SIDA congénita e infecciones graves o recurrentes que no responden al tratamiento antimicrobiano
 - Mieloma o leucemia linfocítica crónica severa con hipogammaglobulinemia secundaria e infecciones graves o recurrentes que no responden al tratamiento antimicrobiano
 - Después de trasplante de médula ósea

*PSAF=incapacidad de duplicar el título de anticuerpos IgG ante el antígeno de las vacunas neumocócica polisacárida y polipeptídica.

Inmunomodulación en adultos, niños y adolescentes en:

- Trombocitopenia inmune primaria, en pacientes con riesgo elevado de sufrir hemorragia o en pacientes antes de someterse a cirugía para corregir el recuento de plaquetas.
- Síndrome de Guillain Barré.
- Enfermedad de Kawasaki.
- Polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PCID).
- Neuropatía motora multifocal (NMM).

Dosificación:

Los tratamientos de reemplazo deberían iniciarse y monitorizarse bajo la supervisión de un médico experimentado en el tratamiento de inmunodeficiencias.

Posología:

La dosis y el régimen posológico dependen de la indicación.

Es posible que se deba individualizar la dosis para cada paciente dependiendo de su respuesta clínica. La dosis basada en el peso corporal puede requerir un ajuste en pacientes con un peso bajo o elevado. Así pues, en pacientes con sobrepeso, la dosis se debe basar en el peso corporal estándar fisiológico.

Los siguientes regímenes posológicos se pueden usar como referencia:

Terapia de sustitución en síndromes de inmunodeficiencia primaria:

El régimen posológico debe alcanzar un nivel valle de inmunoglobulina G (IgG) (medido justo antes de la perfusión siguiente) de al menos 6 g/l o dentro del intervalo de referencia normal para la edad de la población. Se requieren de tres a seis meses después del inicio de la terapia para llegar al equilibrio (concentraciones de IgG en estado estacionario). La dosis inicial recomendada es de 0,4-0,8 g/kg en una sola dosis, seguida de al menos 0,2 g/kg administrados cada tres o cuatro semanas.

La dosis requerida para alcanzar un nivel valle de 6 g/l es del orden de 0,2-0,8 g/kg/mes.

El intervalo de dosificación cuando se ha alcanzado el estado de equilibrio varía de 3 a 4 semanas.

Deberían medirse y evaluarse los niveles mínimos de IgG, junto con la incidencia de las infecciones bacterianas. Para reducir la tasa de infección puede resultar necesario incrementar la dosificación y perseguir niveles mínimos mayores.

Inmunodeficiencias secundarias:

La dosis recomendada es de 0,2 – 0,4 g/kg cada tres o cuatro semanas.



Las concentraciones valle de IgG se deben medir y evaluar junto con la incidencia de infección. La dosis se debe ajustar según sea necesario para lograr una protección óptima frente a las infecciones, y puede ser necesario un incremento en pacientes con infección persistente, así como también se debe considerar una reducción cuando el paciente permanezca sin infecciones.

Púrpura trombocitopénica inmunitaria:

Existen dos pautas de tratamiento alternativas:

- 0,8-1g/kg administrado una vez el primer día; esta dosis puede repetirse una vez en el plazo de 3 días
- 0,4 g/kg administrado diariamente durante 2 a 5 días.

El tratamiento se puede repetir si hay una recaída.

Síndrome de Guillain Barré:

- 0,4 g/kg/día durante 5 días (posible repetición de la administración en caso de recaída).

Enfermedad de Kawasaki:

- Deberán administrarse 2,0 g/kg en una sola dosis. Los pacientes han de recibir un tratamiento concomitante con ácido acetilsalicílico.

Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP):

Dosis inicial: 2 g/kg divididos a lo largo de entre 2 y 5 días consecutivos.

Dosis de mantenimiento:

1 g/kg a lo largo de 1 a 2 días consecutivos cada 3 semanas.

El efecto del tratamiento se debe evaluar tras cada ciclo. Si no se observa ningún efecto del tratamiento tras 6 meses, se debe suspender el mismo.

Si el tratamiento es eficaz, el tratamiento a largo plazo debe estar sujeto al criterio del médico de acuerdo con la respuesta del paciente y a la respuesta de mantenimiento. Es posible que la administración y los intervalos necesiten adaptarse de acuerdo con la evolución individual de la enfermedad.

Neuropatía motora multifocal (NMM):

Dosis inicial: 2 g/kg administrados a lo largo de 2-5 días consecutivos.

Dosis de mantenimiento: 1 g/kg cada 2 a 4 semanas o 2 g/kg cada 4 a 8 semanas.

El efecto del tratamiento se debe evaluar tras cada ciclo. Si no se observa ningún efecto del tratamiento tras 6 meses, se debe suspender el mismo.

Si el tratamiento es eficaz, el tratamiento a largo plazo debe estar sujeto al criterio del médico de acuerdo con la respuesta del paciente y a la respuesta de mantenimiento. Es posible que la administración y los intervalos necesiten adaptarse de acuerdo con la evolución individual de la enfermedad.

Las dosis recomendadas se resumen en la siguiente tabla:

| Indicación | Dosis | Frecuencia de inyección |
|-----------------------------------------|----------------------------------------------------------------|-------------------------|
| Terapia de sustitución | | |
| Síndromes de inmunodeficiencia primaria | dosis inicial: entre 0,4 y 0,8 g/kg Dosis de mantenimiento: | cada 3 - 4 semanas |



| | | |
|------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | entre 0,2 y 0,8 g/kg | |
| Inmunodeficiencia secundaria | entre 0,2 y 0,4 g/kg | cada 3 - 4 semanas |
| Inmunomodulación | | |
| Trombocitopenia inmune primaria | entre 0,8 y 1 g/kg o 0,4 g/kg/día | el 1er día, posiblemente repetidos una vez en el plazo de 3 días. |
| Síndrome de Guillain Barré | 0,4 g/kg/día | durante 5 días |
| Enfermedad de Kawasaki | 2 g/kg | En una dosis en asociación con ácido acetilsalicílico |
| Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP) | Dosis inicial: 2 g/kg Dosis de mantenimiento: 1 g/kg | En dosis divididas durante 2-5 días Cada 3 semanas durante 1-2 días |
| Neuropatía motora multifocal (NMM) | Dosis inicial: 2 g/kg Dosis de mantenimiento: 1 g/kg o 2 g/kg | Durante 2-5 días consecutivos Cada 2-4 semanas o Cada 4-8 semanas durante 2-5 días |

Población pediátrica: La posología en niños y adolescentes no se diferencia de la de los adultos, dado que la posología correspondiente a cada indicación viene dada por el peso corporal y se ajusta al resultado clínico de las enfermedades mencionadas anteriormente.

Insuficiencia hepática: No se dispone de datos para que sea necesario un ajuste de la dosis.

Insuficiencia renal: No se necesita ajuste de la dosis, a menos que esté clínicamente justificado.

Pacientes de edad avanzada: No se necesita ajuste de la dosis, a menos que esté clínicamente justificado.

Para la primera infusión de IgGIV, la velocidad inicial de infusión debe estar entre 0,1 a 0,5 mg/kg/min, durante los primeros 30 minutos. Luego se puede incrementar a 0,4 mg/kg/min, siempre y cuando el paciente no experimente ninguna incomodidad. Se pueden hacer incrementos subsiguientes en la velocidad de infusión hasta un máximo de 6 a 8 mg/kg/min, siempre y cuando el preparado sea bien tolerado. La infusión se debe interrumpir inmediatamente si se presentan reacciones adversas. Una vez que los síntomas se calmen, se puede continuar la infusión, a una velocidad que sea mejor tolerada por el paciente. Cuando se hace la infusión a las velocidades indicadas, IgGIV es bien tolerado y es poco probable que cause reacciones adversas. Sin embargo, la primera infusión de IgGIV puede llevar a reacciones sistémicas, en pacientes agammaglobulinémicos o hipogammaglobulinémicos. Algunos de estos efectos pueden ocurrir como resultado de la reacción entre los anticuerpos

Acta No. 24 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



administrados y los antígenos libres en la sangre y tejidos de receptores inmunodeficientes.

En consecuencia con lo anterior, debe allegar el inserto ajustado al presente concepto.

Con relación al plan de gestión de riesgos-PGR:

Revisada la versión 3,3 del PGR Ig Vena, el PGR presentado indica que es para la Unión europea (EU RMP), de acuerdo a lo anterior se debe aclarar cuál es el plan de gestión de riesgos que se aplicará en Colombia, bien sea que se modifique el título o allegue un oficio en el que se aclara que este plan es válido para Colombia.

Se le recuerda al interesado que debe diligenciar de manera completa el formato de presentación de solicitud unificada de evaluación farmacológica y registro sanitario o renovación para medicamentos biológicos - ASS-RSA-FM110, lo anterior por cuanto la información referente al PGR incluida en dicho formato se encuentra inadecuadamente diligenciada en el ítem 7.3 Plan de farmacovigilancia.

Por último, debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad y laboratorio de Microbiología de Productos Farmacéuticos y otras Tecnologías los cuales serán especificados en el acto administrativo.

3.6.6. BRONCHO VAXOM NIÑOS SOBRES

Expediente : 19942558
Radicado : 20201157118
Fecha : 04/09/2020
Interesado : Química Suiza Colombia S.A.

Composición:

Cada sobre contiene 3,5 mg de Liofilizado estandarizado om-85 correspondiente a: lisados bacterianos liofilizados de: *Haemophilus influenzae*, *Diplococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae* y *ozaenae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* y *viridans*, *Neisseria catarrhalis*

Forma farmacéutica: Polvo para reconstituir a solución oral

Indicaciones:

Inmunoterapia: prevención de infecciones recurrentes de las vías respiratorias y exacerbaciones infecciosas agudas de la bronquitis crónica. Adyuvante en el tratamiento de las infecciones agudas de las vías respiratorias.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad conocida a los principios activos o excipientes de Broncho-Vaxom® indicados en la composición.

Precauciones y advertencias: puede provocar reacciones de hipersensibilidad. Si se presentaran reacciones alérgicas o signos de intolerancia, el tratamiento debe suspenderse de inmediato.

Precauciones y advertencias:

Broncho-Vaxom® puede provocar reacciones de hipersensibilidad. Si se presentaran reacciones alérgicas o signos de intolerancia, el tratamiento debe suspenderse de inmediato.

Reacciones adversas:

Acta No. 24 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los efectos adversos informados se clasifican a continuación según su frecuencia: muy común ($\geq 1/10$), común ($< 1/10, \geq 1/100$), no común ($< 1/100, \geq 1/1\ 000$), raro ($< 1/1\ 000, \geq 1/10\ 000$), muy raro ($< 10\ 000$) y de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos del sistema inmune

No común: hipersensibilidad (erupción, urticaria eritematosa, edema palpebral, edema facial, prurito generalizado, disnea).

Frecuencia no conocida: angioedema.

Trastornos del sistema nervioso

Común: dolor de cabeza.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Común: tos.

Trastornos gastrointestinales

Común: diarrea, dolor abdominal.

No común: náuseas, vómitos.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Común: sarpullido.

No común: eritema, rash eritematoso, rash generalizado, prurito.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

No común: fatiga, edema periférico.

Raro: fiebre

En caso de trastornos gastrointestinales persistentes, debe interrumpirse el tratamiento.

En el caso de reacciones cutáneas y problemas respiratorios persistentes, el tratamiento debe interrumpirse pues puede constituir una reacción alérgica.

Interacciones:

Hasta el momento no se conocen interacciones con otros medicamentos.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Niños de 6 meses a 12 años:

Tratamiento preventivo y/o terapia de consolidación: 1 sobre de Broncho-Vaxom®

Niños en ayunas durante 10 días consecutivos al mes durante un período total de 3 meses. Tratamiento de episodios agudos: 1 sobre por día de Broncho-Vaxom® Niños en ayunas hasta la desaparición de los síntomas (cómo mínimo durante 10 días). En aquellos casos en los que se necesiten antibióticos, la administración de Broncho-Vaxom® debe combinarse preferiblemente desde el inicio de la terapia.

Niños menores de 6 meses: no se ha establecido la seguridad y eficacia de pacientes pediátricos menores a 6 meses de edad.

Uso en poblaciones especiales:

Insuficiencia renal y/o hepática: no se encuentran disponibles datos relacionados a seguridad y eficacia de Broncho-Vaxom® en estos pacientes.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de la evaluación farmacológica con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

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 allegar información clínica actualizada a la luz del estado del arte, que soporte las indicaciones e información farmacológica solicitadas.

Con relación al plan de gestión de riesgos-PGR:

Una vez revisada la versión 3 del PGR del producto Broncho Vaxom, se solicita allegar versiones más recientes del PGR y PSUR.

Así mismo, el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad, los cuales se relacionarán y detallarán en el acto administrativo correspondiente.

3.6.7 KOGENATE® FS 1000UI

Expediente : 19947690
Radicado : 20201149824 / 20201153259
Fecha : 01/09/2020
Interesado : Bayer S.A.

Composición:

Cada vial contiene 1000 UI de Factor Antihemofílico Recombinante (formulado con sucrosa)

Forma farmacéutica:

Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: (Del Documento)

Tratamiento de la hemofilia a y profilaxis del sangrado.

Tratamiento profiláctico de rutina para prevenir o reducir la frecuencia de episodios de sangrado en adultos con hemofilia A.

Tratamiento profiláctico de pacientes pediátricos para reducir la frecuencia de episodios de sangrado espontáneos en la hemofilia a y disminuir considerablemente el riesgo de daño articular en comparación con el tratamiento episódico.

Kogenate® no contiene factor de von willebrand y no está indicado para tratar la enfermedad de von willebrand.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto y específicamente a las proteínas de ratón o hámster. Úsese bajo estricta vigilancia médica.

Precauciones y advertencias:

Hipersensibilidad conocida a la proteína de ratón o hámster.

Los pacientes deberán ser informados que la posible aparición de opresión en el pecho, mareo, hipotensión leve y náuseas durante la infusión pueden ser signos iniciales de hipersensibilidad y reacción anafiláctica. De ser necesario, se deberá iniciar el tratamiento

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



para la hipersensibilidad, incluyendo un tratamiento sintomático. Si se produjera una reacción alérgica o anafiláctica, se deberá interrumpir inmediatamente la inyección o infusión. En caso de shock, se seguirán las pautas médicas habituales para tratar el mismo. La formación de anticuerpos neutralizantes en circulación del factor VIII puede ocurrir durante el tratamiento de pacientes con Hemofilia A. La formación de inhibidores es especialmente común en niños pequeños con hemofilia severa durante los primeros años de tratamiento o en pacientes de cualquier edad que han recibido poco tratamiento previo con FVIII. No obstante, la formación de inhibidores puede ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento de un paciente con Hemofilia A. Los pacientes tratados con cualquier preparación de Factor Antihemofílico, incluyendo rFVIII, deberán ser monitoreados cuidadosamente mediante la apropiada observación clínica y pruebas de laboratorio para determinar la presencia de inhibidores del Factor Antihemofílico (Recombinante), de acuerdo a las recomendaciones del centro de tratamiento de hemofilia del paciente. Los pacientes hemofílicos con factores de riesgo cardiovascular, pueden tener el mismo riesgo de desarrollar eventos cardiovasculares que los pacientes no hemofílicos, una vez que la coagulación ha sido normalizada con el tratamiento con FVIII.

Pueden llegar a observarse infecciones relacionadas con el catéter si la administración de Kogenate® FS Factor Antihemofílico (Recombinante) se realiza mediante dispositivos de acceso venoso central (central venous acces devices, CVAD). Estas infecciones no han sido asociadas con el producto en sí.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas al medicamento se presentan dentro de cada agrupación por frecuencia y clases de órganos o sistemas. Los eventos que aparecen en cursivas se relacionan con la experiencia posterior a la comercialización del producto.

Muy Frecuentes: $\geq 10\%$

Frecuentes: $\geq 1\%$ a $< 10\%$ ($>1/100$ a $<1/10$)

Poco frecuentes: $\geq 0.1\%$ a $< 1\%$ ($>1/1,000$ a $<1/100$)

Infrecuentes: $\geq 0.01\%$ a $< 0.1\%$ ($>1/10,000$ a $<1/1,000$)

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



| Muy Frecuentes | Frecuentes | Poco frecuentes | In-frecuentes | Desconocida |
|--------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|---------------------------------------------------------------------|
| Trastornos de la sangre y el sistema linfático | | | | |
| Desarrollo de Inhibidores al FVIII en PUPs/MTPs | | Formación de inhibidores del factor VIII <i>(en estudios de pacientes tratados previamente (previously treated patients, PTPs))</i> | | |
| Trastornos generales y condiciones del lugar de la administración | | | | |
| | Reacción en el lugar de infusión | | | |
| | | | | Reacción febril relacionada con la infusión |
| Trastornos del sistema inmunológico | | | | |
| | Reacciones por hipersensibilidad relacionadas con la piel | | | |
| | | | | Reacciones por hipersensibilidad sistémicas (incluso anafilácticas) |
| Trastornos del sistema nervioso | | | | |
| | | | | Disgeusia |

Descripción de reacciones adversas selectas

En estudios clínicos, Kogenate Bayer se ha usado para el tratamiento de episodios de sangrado en 60 PUPs y MTPs pediátricos (estos últimos se definen como pacientes con 4 o menos días de exposición). Nueve de los 60 PUPs/MTPs (15%) tratados con Kogenate Bayer formaron inhibidores: En total, seis de los 60 (10%) tuvieron un título de más de 10 UB, y 3 de los 60 (5%) tuvieron un título inferior a 10 UB. La media de los días de exposición en el momento de detección del inhibidor en estos pacientes fue de 9 días (intervalo de 3 a 18 días). Para el tratamiento de pacientes que formaron inhibidores, consulte la Sección Dosis y método de administración.

Cuatro de los cinco pacientes que no habían llegado a 20 días de exposición al final del estudio, alcanzaron finalmente más de 20 días de exposición durante un seguimiento posterior al estudio y uno de ellos presentó un inhibidor de título bajo. El quinto paciente no pudo ser localizado para el seguimiento.

En estudios clínicos con 73 PTPs (definidos como pacientes con más de 100 días de exposición), a los que se dio seguimiento durante cuatro años, no se observó nueva formación de inhibidores.

En estudios extensos con Kogenate Bayer posteriores al registro y en los cuales participaron más de 1000 pacientes, se observó lo siguiente: En los subgrupos de PUPs/MTPs (definidos como pacientes con menos de 20 días de exposición), menos de 11% tuvieron nueva formación de inhibidores. Menos de 0.2% de los PTPs tuvieron nueva formación de inhibidores.

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los registros disponibles, han reportado tasas de inhibidores en PUPs con Hemofilia A grave en un rango de 28 a 38% para los productos de FVIII.

Interacciones:

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se conocen interacciones con otros medicamentos.

Interacciones farmacológicas

Aparte de las interacciones conocidas del FVIII con otras proteínas coagulantes, no se ha establecido ninguna otra interacción farmacológica.

Interacciones entre medicamento y alimentos

No se han establecido interacciones con alimentos.

Interacciones entre medicamentos y otros productos a base de hierbas

No se han establecido interacciones con preparaciones herbales.

Interacciones entre medicamento y procedimientos de laboratorio

No se conocen interacciones con pruebas de laboratorio.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

La dosificación y duración de la terapia de sustitución para lograr la hemostasia se deben personalizar en función de las necesidades del paciente (peso, gravedad del trastorno de la función hemostática, lugar y magnitud/gravedad del sangrado, título de inhibidores y nivel de factor VIII que se desea).

El efecto clínico de rFVIII es el elemento más importante en la evaluación de la eficacia del tratamiento. Quizás deba administrarse más Kogenate Bayer de lo que se calcule para lograr resultados clínicos satisfactorios. Si la dosis calculada no permite alcanzar las concentraciones de factor VIII esperadas o no es posible controlar el sangrado después de administrar la dosis calculada, debe sospecharse la presencia de un inhibidor circulante en el paciente. Es necesario corroborar la presencia de este y cuantificar la concentración del inhibidor mediante un análisis de laboratorio apropiado. Cuando está presente un inhibidor, el requisito posológico de Kogenate Bayer es sumamente variable y la respuesta clínica es la única manera de determinar la dosis adecuada.

El aumento porcentual in vivo de la concentración de factor VIII se puede estimar multiplicando por 2% la dosis de Kogenate Bayer por kilogramo de peso corporal (UI/kg).

Cálculo 1:

Dosis Requerida (UI) = peso corporal (kg) x incremento deseado de factor VIII (% de lo normal) x 0,5 (UI/kg)

Cálculo 2:

Incremento esperado de factor VIII (% de lo normal) = (2%/UI/kg x UI administradas) / peso corporal (kg)

La dosis única usual es de 10-30 UI/kg de peso corporal.

La dosis necesaria para alcanzar la hemostasia depende del tipo y severidad del episodio de sangrado.

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Dosis Necesaria para Alcanzar la Hemostasia

| Evento Hemorrágico | Nivel de Actividad del Factor VIII en plasma terapéuticamente necesario | Dosis Necesaria para Mantener en Nivel Terapéutico en plasma |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|
| Hemorragias Menores (superficiales, sangrados iniciales, sangrados en las articulaciones) | 20-40% | 10-20 UI por kg Repetir la dosis si persisten las evidencias de sangrado. |
| Hemorragia Moderada a mayores (sangrados musculares, en la cavidad oral, hemartrosis definidas, traumatismos conocidos) | 30-60% | 15-30 UI por kg Repetir una dosis en 12 a 24 horas si es necesario. |
| Cirugía (Procedimientos quirúrgicos menores) | | |
| Hemorragia mayor o posiblemente mortal (hemorragias intracraneales, intraabdominales o intratorácicas, sangrado gastrointestinal, sangrado del sistema nervioso central, sangrado de los espacios retrofaríngeo o retroperitoneales o en la vaina del músculo psoasiliaco) | 80-100% | Dosis inicial 40-50 UI por kg Repetir la dosis de 20-25 UI por kg cada 8 a 12 horas |
| Fracturas | | |
| Traumatismo en la Cabeza | | |

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



| | | |
|----------------------------------------------------------------|---------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Cirugía (procedimientos quirúrgicos mayores)</p> | <p>~ 100%</p> | <p>a) Por infusión en bolo Dosis preoperatoria 50 UI/kg. Verificar actividad ~100% antes de la cirugía. Repetir si es necesario luego de 6 a 12 horas</p> |
| | | <p>iniciamente y por 10 a 14 días hasta completar la cicatrización. b) Por infusión continua Aumentar la actividad de factor VIII antes de la cirugía con una infusión en bolo inicial y seguir con una infusión continua (en UI/hv/kg), ajustando la dosis de acuerdo a la eliminación o depuración) diaria del paciente y al nivel deseado de factor VIII por lo menos 7 días.</p> |

Velocidad de administración

Según los datos de estudios clínicos con pacientes en edades de 0 a 68 años, la dosis completa se administra en un tiempo medio de 5 minutos. Se debe adaptar la velocidad de administración a la respuesta de cada paciente de modo individual.

El producto se debe administrar en menos de 3 horas después de la reconstitución.

Información adicional sobre poblaciones especiales

Pacientes pediátricos

El uso de Kogenate Bayer es apropiado para pacientes pediátricos. Se han realizado estudios de seguridad y eficacia en pacientes pediátricos menores de 4 años, no tratados previamente y mínimamente tratados.

Pacientes geriátricos

Los estudios clínicos con Kogenate Bayer no han incluido cantidades suficientes de pacientes de 65 años o más, como para poder determinar si estos responden de modo distinto al de los pacientes más jóvenes. No obstante, en la experiencia clínica con Kogenate Bayer y otros productos de factor VIII no se han identificado diferencias entre los pacientes jóvenes y de edad avanzada. Al igual que cualquier otro paciente que reciba rFVIII, la selección de la dosis para un paciente de edad avanzada se debe personalizar.

Condición de venta:

- Venta con fórmula médica
- Uso institucional

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



siguientes puntos con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto V8 allegado mediante radicado No. 20201151474
- Información para prescribir V8 allegado mediante radicado No. 20201151474

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad los cuales serán especificados en el acto administrativo.

En cuanto al plan de gestión de riesgos (PGR): Una vez revisada la versión 4.0 del producto Kogenate, se solicitar allegar la ultima versión disponible, debido a que en el informe periódico de seguridad menciona que el PGR que no ha surtido cambios en ese periodo es una versión superior al allegado para evaluación.

3.6.8. BRONCHO VAXOM CAPSULAS

Expediente : 5581
Radicado : 20201157170
Fecha : 04/09/2020
Interesado : Química Suiza Colombia S.A.

Composición:

Cada cápsula dura contiene 7 mg de Liofilizado estandarizado om-85 correspondiente a: lisados bacterianos liofilizados de: *Haemophilus influenza*, *Diplococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae* y *ozaenae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* y *viridans*, *Neisseria catarrhalis*

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Indicaciones:

Immunoterapia: prevención de infecciones recurrentes de las vías respiratorias y exacerbaciones infecciosas agudas de la bronquitis crónica. Adyuvante en el tratamiento de las infecciones agudas de las vías respiratorias.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad conocida a los principios activos o excipientes de Broncho-Vaxom® indicados en la composición.

Precauciones y advertencias: puede provocar reacciones de hipersensibilidad. Si se presentaran reacciones alérgicas o signos de intolerancia, el tratamiento debe suspenderse de inmediato.

Precauciones y advertencias:

Broncho-Vaxom® puede provocar reacciones de hipersensibilidad. si se presentaran reacciones alérgicas o signos de intolerancia, el tratamiento debe suspenderse de inmediato.

Reacciones adversas:

Los efectos adversos informados se clasifican a continuación según su frecuencia: muy común ($\geq 1/10$), común ($< 1/10, \geq 1/100$), no común ($< 1/100, \geq 1/1000$), raro ($< 1/1000, \geq 1/10000$), muy raro (< 10000) y de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos del sistema inmune

No común: hipersensibilidad (erupción, urticaria eritematosa, edema palpebral, edema facial, prurito generalizado, disnea).

Frecuencia no conocida: angioedema.

Trastornos del sistema nervioso

Común: dolor de cabeza.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Común: tos.

Trastornos gastrointestinales

Común: diarrea, dolor abdominal.

No común: náuseas, vómitos.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Común: sarpullido.

No común: eritema, rash eritematoso, rash generalizado, prurito.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

No común: fatiga, edema periférico.

Raro: fiebre

En caso de trastornos gastrointestinales persistentes, debe interrumpirse el tratamiento.

En el caso de reacciones cutáneas y problemas respiratorios persistentes, el tratamiento debe interrumpirse pues puede constituir una reacción alérgica.

Interacciones:

Hasta el momento no se conocen interacciones con otros medicamentos.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Adultos y niños mayores de 12 años:

Tratamiento preventivo y/o terapia de consolidación: 1 cápsula diaria en ayunas durante 10 días consecutivo al mes durante un periodo total de 3 meses.

Tratamiento de episodios agudos: 1 cápsula diaria en ayunas hasta la desaparición de los síntomas (cómo mínimo durante 10 días). En aquellos casos en los que se necesiten antibióticos, la administración de Broncho-Vaxom® debe combinarse preferiblemente desde el inicio de la terapia.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión 31.03.2020 allegado mediante radicado No. 20201157170

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 allegar información clínica actualizada a

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



la luz del estado del arte, que soporte las indicaciones e información farmacológica solicitadas.

Con relación al plan de gestión de riesgos-PGR:

Una vez revisada la versión 3 del PGR del producto Broncho Vaxom, se solicita allegar versiones más recientes del PGR y PSUR.

Así mismo, el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad, los cuales se relacionarán y detallarán en el acto administrativo correspondiente.

3.6.9. BRONCHO VAXOM NIÑOS

Expediente : 24275
Radicado : 20201157838
Fecha : 07/09/2020
Interesado : Química Suiza Colombia S.A.

Composición:

Cada cápsula dura contiene 3,5 mg de liofilizado estandarizado om-85 correspondiente a: lisados bacterianos liofilizados de: Haemophilus influenzae, Streptococcus (Diplococcus) pneumoniae, Klebsiella pneumoniae y ozaenae, Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogenes y sanguinis (viridans), Moraxella (Branhamella/Neisseria) catarrhalis.

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Indicaciones:

Inmunoterapia: prevención de infecciones recurrentes de las vías respiratorias y exacerbaciones infecciosas agudas de la bronquitis crónica. Adyuvante en el tratamiento de las infecciones agudas de las vías respiratorias.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad conocida a los principios activos o excipientes de Broncho-Vaxom® indicados en la composición.

Precauciones y advertencias:

Broncho-Vaxom® puede provocar reacciones de hipersensibilidad. si se presentaran reacciones alérgicas o signos de intolerancia, el tratamiento debe suspenderse de inmediato.

Reacciones adversas:

Los efectos adversos informados se clasifican a continuación según su frecuencia: muy común ($\geq 1/10$), común ($< 1/10, \geq 1/100$), no común ($< 1/100, \geq 1/1000$), raro ($< 1/1000, \geq 1/10000$), muy raro (< 10000) y de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos del sistema inmune

No común: hipersensibilidad (erupción, urticaria eritematosa, edema palpebral, edema facial, prurito generalizado, disnea).

Frecuencia no conocida: angioedema.

Trastornos del sistema nervioso

Común: dolor de cabeza.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Común: tos.

Trastornos gastrointestinales
Común: diarrea, dolor abdominal.
No común: náuseas, vómitos.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Común: sarpullido.
No común: eritema, rash eritematoso, rash generalizado, prurito.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración
No común: fatiga, edema periférico.
Raro: fiebre

En caso de trastornos gastrointestinales persistentes, debe interrumpirse el tratamiento.
En el caso de reacciones cutáneas y problemas respiratorios persistentes, el tratamiento debe interrumpirse pues puede constituir una reacción alérgica.

Interacciones:

Hasta el momento no se conocen interacciones con otros medicamentos.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Pediatría (Niños de 6 meses a 12 años):

Tratamiento preventivo y/o terapia de consolidación:
1 cápsula diaria de Broncho- Vaxom®
Niños en ayunas durante 10 días consecutivo al mes durante un periodo total de 3 meses.

Tratamiento de episodios agudos: 1 cápsula diaria de Broncho- Vaxom®
Niños en ayunas hasta la desaparición de los síntomas (cómo mínimo durante 10 días). En aquellos casos en los que se necesiten antibióticos, la administración de Broncho-Vaxom® debe combinarse preferiblemente desde el inicio de la terapia.

Nota: en caso de que el niño tenga dificultad en tragar la cápsula, esta puede abrirse y verter su contenido en una bebida (agua, zumo de fruta, leche, etc.). En este caso los sobres están mejor adaptados a la utilización en pediatría.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión 31.03.2020 allegado mediante radicado No. 20201157838

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 allegar información clínica actualizada a la luz del estado del arte, que soporte las indicaciones e información farmacológica solicitadas.

Con relación al plan de gestión de riesgos-PGR:

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Una vez revisada la versión 3 del PGR del producto Broncho Vaxom, se solicita allegar versiones más recientes del PGR y PSUR.

Así mismo, el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad, los cuales se relacionarán y detallarán en el acto administrativo correspondiente.

3.6.10 TYPHIM VI

Expediente : 41360
Radicado : 20201159937
Fecha : 09/09/2020
Interesado : Sanofi Pasteur S.A

Composición:

Cada 0,5 ml contiene 25 mcg de Polisacarido capsular VI purificado de Salmonella Typhi cepa Ty2

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Este medicamento es una vacuna recomendada para la prevención de la fiebre tifoidea en adultos y niños mayores de 2 años. Typhim VI esta destinada a los viajeros que se dirigen a zonas de endemia, los emigrantes, el personal de salud y los militares.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo, o alguno de los excipientes, o al formaldehído (que puede estar presente en cada dosis como restos debido a su uso durante la fabricación). Debe posponerse la vacunación en caso de enfermedad febril aguda.

Precauciones y advertencias:

No inyectar por vía intravascular:

Esta vacuna protege contra el riesgo infeccioso vinculado a la Salmonella typhi pero no ofrece protección contra las bacterias Salmonella paratyphi A o B ni contra salmonellas no tifoideas.

En los niños menores de 2 años, no se indica esta vacuna debido a un riesgo de respuesta insuficiente en anticuerpos.

La inmunogenicidad de Typhim VI puede verse reducida por un tratamiento inmunosupresor o un estado de inmunodeficiencia. Por lo tanto, se recomienda esperar hasta el final del tratamiento o de la enfermedad para vacunar. Sin embargo, la vacunación de los sujetos que presentan una inmunosupresión crónica, como una infección por el VIH, está recomendada incluso si la respuesta inmune puede ser limitada.

En los sujetos que sufren trombocitopenia o trastornos de coagulación, la inyección se realizará por vía subcutánea. Al igual que con todas las vacunas inyectables, se recomienda disponer siempre de un tratamiento médico apropiado y vigilar al sujeto en el caso, raro, de que aparezca una reacción anafiláctica después de la administración de la vacuna.

Nuevas reacciones adversas:

Las reacciones adversas que se enumeran a continuación son las encontradas en estudios clínicos (análisis combinado) y en la experiencia adquirida tras la comercialización por todo el mundo. El análisis combinado se realizó en 6 estudios recientes para los que el estándar de recolección de datos de seguridad fue similar y recopilaba los datos de 1532 sujetos (97 niños y adolescentes de 2 a 17 años de edad y 1435 adultos).

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En cada clase de sistema de órganos, los eventos adversos se clasifican por su frecuencia, las reacciones más frecuentes en primer lugar según la convención siguiente:

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 ($< 1/10\ 000$), incluyendo los casos aislados; Frecuencia indeterminada (no puede estimarse en base a los datos disponibles).

La tabla a continuación resume las frecuencias de las reacciones adversas registradas después de cualquier dosis de TYPHIM Vi en niños y adolescentes de 2 a 17 años de edad y en adultos.

| Reacciones adversas | Niños y adolescentes 2 -17 años (N=97) | Adultos ≥ 18 años (N=1435) |
|--------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|---------------------------------------|
| | Frecuencia | Frecuencia |
| Trastornos del sistema inmunológico | | |
| Reacciones anafilácticas, anafilactoides, incluyendo choque | Indeterminado* | |
| Enfermedad sérica | Indeterminado* | |
| Trastornos del sistema nervioso | | |
| Síncope vasovagal en respuesta a la inyección | Indeterminado* | |
| Cefaleas | Muy frecuentes | Frecuentes |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | | |
| Asma | Indeterminado* | |
| Trastornos gastrointestinales | | |
| Náuseas | Indeterminado* | |
| Vómitos | Indeterminado* | |
| Diarreas | Indeterminado* | |
| Dolores abdominales | Indeterminado* | |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | | |
| Reacciones de tipo alérgico como prurito, erupciones, urticaria | Indeterminado* | |
| Trastornos musculoesqueléticos y sistémicos | | |
| Artralgia | Indeterminado* | |
| Mialgia | Muy frecuentes | Muy frecuentes |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | | |
| Dolor en el lugar de la inyección | Muy frecuentes | |
| Eritema en el lugar de la inyección | Muy frecuentes | Frecuentes |
| Prurito en el lugar de la inyección | - | Poco frecuente |
| Hinchazón / edema / induración en el lugar de la inyección | Muy frecuentes | Frecuentes |
| Malestar | Frecuentes | Muy frecuentes |
| Fiebre | Frecuentes | - |
| Fatiga / astenia | Frecuentes | Muy frecuentes |

*informadas durante la vigilancia posterior a la comercialización

Las reacciones sistémicas informadas más frecuentemente en los niños y adolescentes (de 2 a 17 años de edad) fueron las reacciones en el lugar de la inyección: dolor (52,6 %), hinchazón / edema / induración (16,5 %) y eritema (14,4 %). Las reacciones sistémicas informadas más frecuentemente fueron mialgias (14,6 %) y cefáleas (13,5 %).

En adultos de 18 años de edad y más, las reacciones adversas informadas con más frecuencia fueron dolor el lugar de la inyección (75,6 %), mialgias (47,1 %) y fatiga / astenia (25,0 %).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Las reacciones sistémicas informadas más frecuentemente en los niños y adolescentes (de 2 a 17 años de edad) fueron las reacciones en el lugar de la inyección: dolor (52,6 %), hinchazón / edema / induración (16,5 %) y eritema (14,4 %). Las reacciones sistémicas informadas más frecuentemente fueron mialgias (14,6 %) y cefáleas (13,5 %).



En adultos de 18 años de edad y más, las reacciones adversas informadas con más frecuencia fueron dolor el lugar de la inyección (75,6 %), mialgias (47,1 %) y fatiga / astenia (25,0 %).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las 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: Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet: <http://www.signalement-sante.gouv.fr>.

Interacciones:

Esta vacuna puede asociarse a otras vacunas usuales durante una misma sesión de vacunación (hepatitis A, fiebre amarilla, difteria, tétanos, poliomielitis, rabia, meningitis A + C y hepatitis B), usando lugares de inyección diferentes.

Vía de administración: Intramuscular o subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Posología

Reservado al adulto y al niño mayor de 2 años.

Una sola inyección asegura la protección. Si se mantiene la exposición al riesgo, se practicará una revacunación cada 3 años.

El esquema de vacunación es el mismo en el niño y en el adulto.

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 aprobación de los siguientes puntos, con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión 3 allegado mediante radicado No. 20201159937
- Información para prescribir versión 18/Jun/2014 allegado mediante radicado No. 20201159937

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 allegar el inserto y la información para prescribir actualizados en el sentido de incluir la información de contacto con el programa de farmacovigilancia de Sanofi Pasteur S.A. (correo electrónico, teléfono, página web), así como actualizar lo relacionado a la notificación de sospecha de reacciones adversas y comunicación de efectos adversos conforme a lo conceptualizado en el numeral 3.5.5. de la presente Acta.

Así mismo, el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad, laboratorio de Microbiología de Productos Farmacéuticos y otras Tecnologías y laboratorio de Productos Biológicos los cuales se relacionarán y detallarán en el acto administrativo correspondiente.

3.6.11 TOUJEO

Expediente : 20082633
Radicado : 20201162960

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Fecha : 11/09/2020
Interesado : Sanofi-aventis de Colombia S.A.

Composición:

Cada mL de solución para inyección contiene 10.91 mg de Insulina Glargina equivalente a 300 U de Insulina Glargina

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Tratamiento de la Diabetes Mellitus en adultos

Contraindicaciones:

No debe usarse en pacientes con hipersensibilidad a insulina glargina o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y Advertencias:

General:

La terapia de insulina por lo general necesita d habilidades adecuadas de autocontrol de la diabetes, lo que incluye el monitoreo de la glucosa, una técnica adecuada de inyección y manejo de la hipo e hiperglucemia. Los pacientes deben ser instruidos sobre estos procedimientos de autocontrol. Además, los pacientes deben ser instruidos sobre cómo manejar situaciones especiales, como la administración de una dosis inadecuada de insulina o su omisión, la administración inadvertida de una dosis aumentada de insulina, ingesta alimentaria inadecuada o la omisión de comidas. El grado en el cual el paciente se involucra en el control de su diabetes es variable y generalmente es determinado por el médico.

El tratamiento con insulina requiere una atención constante a la posibilidad de hiper o hipoglucemia. Los pacientes y sus familiares deben conocer qué pasos seguir si ocurre o se sospecha hiperglucemia o hipoglucemia y deben saber cuándo informárselo al médico.

En caso de un control insuficiente de la glucosa o de una tendencia a episodios hiper o hipoglucémicos, se deberá revisar el cumplimiento del paciente con el régimen de insulina prescrito, los lugares de inyección y las técnicas adecuadas de inyección, el manejo de los dispositivos de inyección y el resto de los factores relevantes antes de considerar el ajuste de la dosis.

- Hipoglucemia:

El momento del caso de hipoglucemia depende de los perfiles de acción de los productos de insulina usados y, por lo tanto, puede alterarse al cambiarse los regimenes de tratamiento.

Al igual que con todos los productos de insulina, debe prestarse una atención particular, y es aconsejable reforzar el monitoreo de la glucemia, en el caso de pacientes cuyas secuelas derivadas de episodios hipoglucémicos podrían ser de una relevancia clínica destacada. Un ejemplo de esto pueden ser pacientes con estenosis significativa de las arterias coronarias o de los vasos sanguíneos que riegan el cerebro (riesgo de complicaciones cardiacas o cerebrales de la hipoglucemia), así como pacientes con retinopatía proliferativa, en particular si no se tratan con fotocoagulación (riesgo de amaurosis temporal tras la hipoglucemia).

No obstante, bajo ciertas condiciones, al igual que para todos los productos de insulina, pueden cambiar los síntomas de aviso de la hipoglucemia, ser menos marcados o estar ausentes, por ejemplo:

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Si mejora notablemente el control glucémico
- Si la hipoglucemia se está desarrollando gradualmente
- En pacientes de edad avanzada
- Cuando está presente una neuropatía autónoma
- En pacientes con antecedentes de larga data de diabetes
- En pacientes que padecen una enfermedad psiquiátrica
- En pacientes que reciben un tratamiento concomitante con otros fármacos específicos (consulte la Sección Interacciones).

Tales situaciones pueden llevar a una hipoglucemia grave (y, posiblemente, a la pérdida de la consciencia) antes de que el paciente se dé cuenta de la hipoglucemia.

El efecto prolongado de Toujeo® por vía subcutánea puede retrasar la recuperación de la hipoglucemia.

Si se observan valores normales o disminuidos de hemoglobina glicosilada, se debe considerar la posibilidad de episodios de hipoglucemia recurrentes y no reconocidos (especialmente nocturnos).

Para reducir el riesgo de hipoglucemia, son esenciales el cumplimiento del paciente con la posología y régimen dietético, la administración correcta de la insulina y la atención a los síntomas de hipoglucemia.

La presencia de factores que aumentan la susceptibilidad a la hipoglucemia necesita en particular de un monitoreo estrecho y puede necesitar de ajustes de dosis. Entre estos factores están:

- Cambio en el área de inyección
- Aumento de la sensibilidad de insulina (por ejemplo, al eliminar factores de estrés)
- Ejercicio físico aumentado, prolongado o inusual
- Enfermedad intercurrente (por ejemplo, vómito, diarrea)
- Ingesta alimentaria inadecuada
- Consumo de alcohol
- Algunas enfermedades endocrinas no compensadas
- Tratamiento concomitante con algunos medicamentos

En pacientes con insuficiencia renal, puede haber disminución de la necesidad de insulina debido a la reducción del metabolismo de la insulina.

En pacientes de edad avanzada, el deterioro progresivo de la función renal puede llevar a una disminución constante de la necesidad de insulina.

En pacientes con insuficiencia hepática grave, puede haber disminución de la necesidad de insulina debido a la reducción de la capacidad gluconeogénica y del metabolismo de la insulina.

Usualmente la hipoglucemia puede corregirse mediante la ingesta inmediata de glucosa. Para que esta acción correctiva inicial pueda tomarse inmediatamente, los pacientes deben llevar consigo como mínimo 20 gramos de carbohidratos todo el tiempo.

- Enfermedad inter-recurrente

La enfermedad inter-recurrente necesita de un monitoreo metabólico reforzado. En muchos casos, se indican las pruebas de orina para cetonas y, a menudo, es necesario ajustar la dosis de insulina. Muchas veces disminuye la necesidad de insulina. En los pacientes con diabetes tipo 1, se debe mantener el suministro de carbohidratos incluso si los pacientes solo pueden ingerir poca o ninguna comida o está vomitando, etc.; en los pacientes con diabetes tipo 1, nunca debe retirarse la insulina por completo.

- Prevención de errores de administración

Siempre debe verificarse la etiqueta de la insulina antes de cada inyección para evitar errores de administración entre Toujeo® y otras insulinas. Se han notificado errores de



administración en los cuales se han administrado accidentalmente otras insulinas, en particular insulinas de acción corta, en vez de insulinas de acción prolongada.

Para evitar errores de posología y sobredosis potenciales, también se les debe orientar a los pacientes que nunca usen una jeringa para retirar Toujeo® de la pluma precargada SoloStar hacia una jeringa.

También se les debe orientar a los pacientes que no reutilicen agujas. Antes de cada inyección debe colocarse una nueva aguja estéril. La reutilización de agujas aumenta el riesgo del bloqueo de la aguja, lo que puede causar la administración de una dosis inferior o superior. En caso de agujas bloqueadas, los pacientes deben seguir las instrucciones descritas en el Paso 3 de las Instrucciones de Uso de Toujeo® SoloStar.

Al igual que con todas las plumas de insulina, los pacientes tienen que verificar visualmente el número de unidades seleccionadas en el contador de dosis de la pluma. Los pacientes ciegos o deficientes visuales deben recibir instrucciones para obtener ayuda o asistencia de otra persona con buena visión y que haya sido entrenada en el uso del dispositivo de insulina.

Reacciones adversas:

Las siguientes reacciones adversas se han observado durante estudios clínicos realizados con TOUJEO® y durante la experiencia clínica con insulina glargina 100 U/ml.

Se usa la siguiente clasificación de frecuencia de CIOMS, cuando corresponde:

Muy frecuente $\geq 10\%$; Frecuente ≥ 1 y $< 10\%$; Poco frecuente $\geq 0,1$ y $< 1\%$; Rara $\geq 0,01$ y $< 0,1\%$; Muy rara $< 0,01\%$; Desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

- Hipoglucemia

La hipoglucemia, en general la reacción adversa más frecuente de la terapia de insulina, puede ocurrir si la dosis de insulina es muy alta en relación con la necesidad de insulina.

Al igual que con todas las insulinas, los ataques hipoglucémicos graves, especialmente si son recurrentes, pueden llevar a daño neurológico grave. Los episodios hipoglucémicos prolongados o graves pueden ser una amenaza a la vida.

En muchos pacientes, los signos y síntomas de neuroglucopenia están precedidos por signos de contrarregulación adrenérgica. Generalmente, mientras mayor y más rápida es la disminución de la glucemia, es más destacable el fenómeno de contrarregulación y sus síntomas.

Para la incidencia de hipoglucemia en ensayos clínicos, consulte la tabla en la sección de Eficacia Clínica / Estudios Clínicos.

- Ojos

Un cambio acentuado del control glucémico puede provocar trastornos visuales temporales, debido a la alteración temporal de la turgencia e índice de refracción del cristalino.

La mejora a largo plazo del control glucémico disminuye el riesgo de progresión de la retinopatía diabética. No obstante, al igual que para todos los regímenes de insulina, la intensificación de la terapia de insulina con mejora abrupta del control glucémico puede estar asociada con el empeoramiento temporal de la retinopatía diabética.

En pacientes con retinopatía proliferativa, en particular si no son tratados con fotocoagulación, los episodios hipoglucémicos graves pueden llevar a amaurosis temporal.



Consulte la sección de Eficacia Clínica / Estudios Clínicos para información adicional sobre los resultados del estudio de retinopatía.

- Lipodistrofia

Al igual que con cualquier otra terapia de insulina, puede ocurrir lipodistrofia en el lugar de la inyección y retrasar la absorción de insulina. En los estudios clínicos, con regímenes que incluían insulina glargina, se observó lipohipertrofia en del 1 al 2% de los pacientes, mientras que lipoatrofia fue poco frecuente. La rotación continua del lugar de la inyección en un área dada puede ayudar a reducir o prevenir estas reacciones.

- Reacciones alérgicas

Reacciones alérgicas en el lugar de la inyección

Al igual que con cualquier terapia de insulina, estas reacciones incluyen enrojecimiento, dolor, prurito, urticaria, hinchazón e inflamación. En los estudios clínicos de TOUJEO® en pacientes adultos, la incidencia de reacciones en el lugar de la inyección en general fue similar en los pacientes tratados con TOUJEO® (2,5%) y en los pacientes tratados con LANTUS® (2,8%). La mayoría de las reacciones menores a la insulina se resuelven habitualmente de unos pocos días hasta unas pocas semanas.

Alergia sistémica

Las reacciones alérgicas de tipo inmediato son raras. Tales reacciones a la insulina (incluida la insulina glargina) o a los excipientes pueden, por ejemplo, asociarse con reacciones cutáneas generalizadas, angioedema, broncoespasmo e hipotensión y choque anafiláctico y pueden constituir una amenaza a la vida.

- Otras reacciones

La administración de insulina puede provocar la formación de anticuerpos antiinsulina. En estudios clínicos comparando TOUJEO® y LANTUS®, se observaron frecuencias semejantes de anticuerpos antiinsulina en ambos grupos de tratamiento. Al igual que con todas las insulinas, en casos raros, la presencia de tales anticuerpos antiinsulina puede hacer necesario el ajuste de la dosis de insulina para corregir la tendencia a la hiperglucemia o a la hipoglucemia.

La insulina, en algunos casos raros, puede causar retención de sodio y edema, en particular si el control metabólico anteriormente insuficiente se mejora mediante una terapia de insulina intensificada.

- Población pediátrica

La seguridad y la eficacia de Toujeo® se ha demostrado en un estudio clínico en pacientes pediátricos ≥ 6 años y adolescentes < 18 años. La frecuencia, el tipo y la gravedad de las reacciones adversas en la población pediátrica no indican diferencias con respecto a la experiencia en la población general con diabetes.

Interacciones:

Un número de sustancias que afecta el metabolismo de la glucosa y pueden necesitar de ajuste en la dosis de insulina y, en especial, de un monitoreo estrecho.

A continuación se encuentran ejemplos de sustancias que pueden aumentar el efecto hipoglucemiante y la susceptibilidad a la hipoglucemia:

Productos anti-hiperglucémicos, inhibidores de la ECA, salicilatos, disopiramida; fibratos; fluoxetina, inhibidores de la MAO; pentoxifilina; propoxifeno; antibióticos sulfonamidas.

A continuación se encuentran ejemplos de sustancias que pueden reducir el efecto hipoglucemiante:

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Corticosteroides; danazol; diazóxido; diuréticos; agentes simpatomiméticos (como la adrenalina, salbutamol, terbutalina); glucagón; isoniacida; derivados de la fenotiazina; somatropina; hormonas tiroideas; estrógenos, progestágenos (por ejemplo, en los anticonceptivos orales), inhibidores de proteasas y medicamentos antipsicóticos atípicos (por ejemplo, olanzapina y clozapina).

Los betabloqueadores, la clonidina, las sales de litio y el alcohol pueden potenciar o bien debilitar el efecto hipoglucemiante de la insulina. La pentamidina puede causar hipoglucemia, la cual puede a veces venir seguida de hiperglucemia.

Además, bajo la influencia de medicamentos simpatolíticos como los betabloqueadores, la clonidina, la guanetidina y la reserpina, los signos de contrarregulación adrenérgica pueden reducirse o estar ausente.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo Etario:

General:

La insulina glargina 300 U/mL (Toujeo®) es un producto análogo recombinante de la insulina humana de acción prolongada.

Estas unidades son exclusivamente de Toujeo® y no son las mismas que las Unidades Internacionales, ni las unidades utilizadas para expresar la potencia de otros análogos de insulina.

Toujeo® exhibe un perfil hipoglucemiante más prolongado y constante que Lantus.

Toujeo® se administra por vía subcutánea.

Toujeo® se administra una vez al día, en cualquier hora del día, de preferencia siempre a la misma hora de cada día.

Toujeo® permite una mayor flexibilidad en la administración una vez por día. En caso necesario, los pacientes pueden administrarse sus inyecciones hasta 3 horas antes o después de su hora habitual de administración.

Los niveles de glucemia deseados, así como las dosis y horario de los medicamentos antihiperglucémicos deben determinarse y ajustarse individualmente.

Se podría necesitar ajuste de dosis, por ejemplo, si hubiera alteración del peso o estilo de vida del paciente, si hubiera un cambio en el horario de la dosis de insulina o si surgieran otras circunstancias que aumentasen la susceptibilidad a hipo o hiperglucemia. Toda alteración de la dosis de insulina debe realizarse cuidadosamente y exclusivamente bajo supervisión médica.

Toujeo® no es la insulina de elección para el tratamiento de la cetoacidosis diabética. El tratamiento preferido es una inyección intravenosa de insulina de acción corta.

Para todos los pacientes con diabetes se recomienda el monitoreo de la glucemia.

- Inicio de Toujeo®

Pacientes con diabetes mellitus tipo 1:

Toujeo® debe usarse una vez al día con la insulina a la hora de comer y necesita de ajustes individuales de dosis.

Pacientes con diabetes mellitus tipo 2:



La dosis inicial recomendada es de 0,2 U/kg una vez al día, seguida de ajustes individuales de la posología.

- Cambio de Lantus (insulina glargina 100 U/ml) u otras insulinas básicas a Toujeo®

Al cambiar de un régimen de tratamiento con un producto de insulina de acción intermedia u otro de acción prolongada a un régimen con Toujeo®, será necesario ajustar la cantidad y horario del producto análogo de insulina de acción corta o rápida o de la dosis de cualquier fármaco anti-hiperglucémico.

- El cambio de productos de insulina básica una vez al día a Toujeo® una vez al día puede hacerse unidad por unidad con base en la dosis anterior de insulina básica.
- Al realizarse el cambio de productos de insulina básica dos veces al día a Toujeo® una vez al día, la dosis inicial recomendada de Toujeo® es del 80% de la dosis diaria total de la insulina básica que se está abandonando.

Se recomienda un programa de monitoreo metabólico estrecho bajo supervisión médica durante el cambio y en las semanas iniciales subsiguientes. Al igual que para todos los análogos de insulina, esto es particularmente cierto para pacientes que necesiten elevadas dosis de insulina debido a anticuerpos antiinsulina humana, los cuales pueden presentar una mejora destacable de la respuesta a insulina al utilizar insulina glargina.

Al mejorar el control metabólico y, como resultado, aumentar la sensibilidad a insulina (disminución de las necesidades de insulina) pueden necesitarse ajustes posteriores de las dosis de Toujeo® y otros productos de insulina o fármacos anti-hiperglucémicos no insulínicos en el régimen de tratamiento.

- Cambio de Toujeo® a insulinas básicas 100 U/ml
Se recomienda supervisión médica con un programa de monitoreo estrecho durante el cambio y en las semanas iniciales subsiguientes.
Consulte la información de prescripción del producto al cual el paciente se está cambiando.

- Mezcla, dilución
Toujeo® no debe mezclarse con ningún otro producto de insulina. La mezcla altera el perfil de acción/tiempo de Toujeo® y provoca precipitación.

Toujeo® no debe diluirse. La dilución altera el perfil de acción/tiempo de Toujeo®.

Poblaciones Especiales:

Poblaciones Especiales

Niños

Toujeo® se puede utilizar en pacientes pediátricos a partir de los 6 años. Al cambiar de insulina basal a Toujeo®, la reducción de la dosis de insulina basal y en bolo debe considerarse de forma individual, para minimizar el riesgo de hipoglucemia.

La seguridad y eficacia de TOUJEO® no se han establecido en pacientes pediátricos (menores de 6 años de edad).

Personas de edad avanzada:

Toujeo® puede usarse en pacientes de edad avanzada. Se recomienda un monitoreo estrecho de la glucosa y la dosis de insulina debe ajustarse de manera individual. En pacientes de edad avanzada, el deterioro progresivo de la función renal puede llevar a una disminución constante de la necesidad de insulina.

Insuficiencia renal:

Acta No. 24 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Toujeo® puede usarse en pacientes con insuficiencia renal. Se recomienda un monitoreo estrecho de la glucosa y la dosis de insulina debe ajustarse de manera individual.

En pacientes con insuficiencia renal, puede haber disminución de la necesidad de insulina debido a la reducción del metabolismo de la insulina.

Insuficiencia hepática:

Toujeo® puede usarse en pacientes con insuficiencia hepática. Se recomienda un monitoreo estrecho de la glucosa y la dosis de insulina debe ajustarse de manera individual. En pacientes con insuficiencia hepática, puede haber disminución de la necesidad de insulina debido a la reducción de la capacidad gluconeogénica y del metabolismo de la insulina.

Administración:

Toujeo® se administra mediante una inyección en el tejido subcutáneo.

Al igual que con todas las insulinas, los lugares de inyección en un área de inyección (abdomen, muslo o deltoides) deben rotarse de una inyección a la siguiente.

Toujeo® no se destina a la administración por vía intravenosa.

La duración prolongada de la actividad de la insulina glargina depende de su inyección en el tejido subcutáneo. La administración intravenosa de la dosis habitual subcutánea podría llevar a una hipoglucemia grave.

Toujeo® no se destina a la administración mediante una bomba de infusión de insulina.

Toujeo® es una solución transparente, no una suspensión. Por lo tanto, no necesita de resuspensión antes del uso.

Con la pluma precargada Toujeo® SoloStar, se puede inyectar una dosis de 1 a 80 unidades por inyección, con pasos de 1 unidad.

- El contador de dosis muestra el número de unidades de Toujeo® que se inyectarán. La pluma precargada Toujeo® SoloStar se ha diseñado específicamente para Toujeo®, por lo tanto, no es necesario recalcular la dosis.

- Toujeo® nunca debe extraerse del cartucho de la pluma precargada hacia una jeringa

Los pacientes también deben ser orientados a no reutilizar las agujas. Se debe colocar una nueva aguja estéril antes de cada inyección. La reutilización de agujas aumenta el riesgo de bloqueo de la aguja, lo que puede provocar la administración de una dosis inferior o superior. El uso de una nueva aguja estéril para cada inyección también minimiza el riesgo de contaminación e infección

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 aprobación de los siguientes puntos, con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión 01 allegado mediante radicado No. 20201162960
- Información para prescribir versión CCDSv4 allegado mediante radicado No. 20201162960

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 de aprobarse la evaluación farmacológica la indicación debería ser aprobada únicamente con la siguiente

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



indicación: Tratamiento de la Diabetes Mellitus en niños > 6 años de edad, adolescentes y adultos en pacientes que requieran tratamiento con insulina.

Así mismo, el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad, los cuales se relacionarán y detallarán en el acto administrativo correspondiente.

3.6.12 SIMULECT LIOFILIZADO PARA INYECCION 20 mg / VIAL

Expediente : 229421
Radicado : 20191090425 / 20191171265 / 20191219303 / 20201176337
Fecha : 29/02/2020
Interesado : Novartis De Colombia S.A.

Composición:
Cada vial contiene 20mg de Basiliximab

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado

Indicaciones: (Del Documento)

Profilaxis del rechazo agudo de órganos en trasplante renal de Novo y debe utilizarse concomitantemente con inmunosupresión basada en ciclosporina para micro emulsión y corticosteroides.

Contraindicaciones: (Del Documento)

Hipersensibilidad al producto o alguno de sus componentes. Debe ser prescrito solo por médicos experimentados en el uso de terapia inmunosupresora tras un trasplante de órganos, la información sobre el uso de inmunosupresores diferentes a ciclosporina y corticoides es limitada embarazo y lactancia, no se han realizado estudios en mujeres embarazadas o en periodo de lactancia.

Precauciones y advertencias:

Generales

Simulect debe ser prescrito únicamente por médicos avezados en la utilización de tratamientos inmunodepresores tras un trasplante de órgano.

Los pacientes que reciban tratamiento con Simulect deben ser atendidos en centros dotados de suficiente personal, de un laboratorio adecuado, de recursos médicos de apoyo y de medicamentos contra las reacciones de hipersensibilidad graves.

Reacciones de hipersensibilidad

Se han apreciado importantes reacciones de hipersensibilidad aguda (en menos de 24 horas), tanto en la exposición inicial a Simulect como en otra posterior, a saber, reacciones anafilactoideas, como exantema, urticaria, prurito, estornudos, sibilancias, hipotensión, taquicardia, disnea, broncoespasmo, edema pulmonar, insuficiencia cardíaca, fallo respiratorio y síndrome de fuga capilar. Si la hipersensibilidad es grave, se debe suspender el tratamiento con Simulect de forma inmediata y definitiva, es decir, no se debe administrar ninguna otra dosis. Se debe tener cautela a la hora de administrar nuevamente Simulect a un paciente. Se tienen cada vez más indicios de que ciertos pacientes son más propensos a padecer reacciones de hipersensibilidad. Se trata de pacientes a los que, tras la primera administración de Simulect, se ha debido interrumpir la inmunodepresión concomitante de forma prematura por diversas causas, por ejemplo, debido a que no se efectuó el trasplante o a la pérdida temprana del injerto. En algunos de estos pacientes se han observado reacciones de hipersensibilidad aguda al repetir la administración de Simulect en un trasplante ulterior.

Neoplasias e infecciones

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los pacientes con trasplante que reciben tratamientos inmunodepresores basados en asociaciones con o sin Simulect son más susceptibles de padecer trastornos linfoproliferativos (como linfomas) e infecciones oportunistas (como citomegalovirus). En los ensayos clínicos, la incidencia de infecciones oportunistas fue similar en los pacientes que recibían tratamientos inmunodepresores con o sin Simulect. En un análisis conjunto de dos estudios de ampliación de cinco años, no se apreciaron diferencias en la incidencia de neoplasias malignas y de trastornos linfoproliferativos entre los tratamientos inmunodepresores con o sin Simulect.

Vacunas

No se dispone de datos sobre los efectos de las vacunas atenuadas o inactivas o sobre la transmisión de infecciones a través de vacunas atenuadas en los pacientes tratados con Simulect. No se recomienda la administración de vacunas atenuadas (elaboradas con microbios vivos) a los pacientes inmunodeprimidos. Estos pacientes pueden recibir vacunas inactivadas, pero la respuesta a la vacuna puede depender del grado de inmunodepresión. Reacciones adversas:

Resumen del perfil toxicológico

Simulect ha sido objeto de cuatro estudios comparativos con placebo, con doble enmascaramiento y aleatorizados, realizados en pacientes con trasplante renal: en dos de estos estudios los pacientes recibieron simultáneamente ciclosporina para microemulsión y corticosteroides (346 y 380 pacientes); en otro estudio los pacientes recibieron al mismo tiempo ciclosporina para microemulsión, azatioprina y corticosteroides (340 pacientes), y en el cuarto, los pacientes recibieron concomitantemente ciclosporina para microemulsión, micofenolato mofetilo y corticosteroides (123 pacientes).

Simulect también se comparó con un preparado de inmunoglobulinas policlonales dirigidas contra los linfocitos T (ATG/ALG) en un estudio comparativo con tratamiento activo realizado en pacientes que habían recibido un trasplante renal; todos los pacientes recibieron simultáneamente ciclosporina para microemulsión, micofenolato mofetilo y corticosteroides (135 pacientes). Los datos de seguridad en pacientes pediátricos se obtuvieron de un estudio farmacocinético y farmacodinámico realizado sin enmascaramiento en receptores de trasplante renal (41 pacientes).

Incidencia de acontecimientos adversos: los datos indican que Simulect no produce más acontecimientos adversos que los que se observan en los receptores de un trasplante a consecuencia de sus enfermedades subyacentes y la administración simultánea de inmunodepresores y otros medicamentos. En los cuatro ensayos comparativos con placebo, los 590 pacientes tratados con la dosis recomendada de Simulect presentaron idéntica pauta de acontecimientos adversos que los 595 pacientes que recibieron el placebo. Simulect no aumentó la incidencia de acontecimientos adversos graves más que el placebo. La incidencia global de acontecimientos adversos asociados al tratamiento en la totalidad de pacientes de los estudios no fue significativamente diferente entre Simulect (7,1%-40%) y el placebo (7,6%-39%). En el estudio comparativo con tratamiento activo, menos pacientes con Simulect (11,4%) que con ATG/ALG (41,5%) padecieron acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento.

Antecedentes de uso en adultos: los acontecimientos registrados con mayor frecuencia (>20%) tras la biterapia o triterapia en ambos grupos de tratamiento (Simulect frente al placebo o ATG/ALG) fueron: estreñimiento, infecciones de las vías urinarias, dolor, náuseas, edema periférico, hipertensión, anemia, cefalea, hiperpotasemia, hipercolesterolemia, complicación de la herida quirúrgica, incremento de peso, aumento de creatinina en sangre, hipofosfatemia, diarrea e infección de las vías respiratorias altas. **Experiencia pediátrica:** los acontecimientos más frecuentes (>20%) tras biterapias en ambas cohortes (<35 kg frente a ≥35 kg de peso) fueron: infecciones de las vías urinarias, hipertricosis, rinitis, fiebre, hipertensión, infección de las vías respiratorias altas e infección vírica, septicemia y estreñimiento.

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Incidencia de neoplasias malignas: en todos los estudios, la incidencia global de neoplasias malignas fue semejante entre los grupos que recibieron Simulect o el tratamiento de referencia. En términos generales se registró enfermedad linfoproliferativa o linfoma en el 0,1% (1/701) de los pacientes del grupo de Simulect, en el 0,3% (2/595) de los pacientes que recibieron el placebo y en ninguno de los pacientes tratados con ATG/ALG. Se comunicaron otros procesos malignos en el 1,0% (7/701) de los pacientes del grupo de Simulect, en el 1,2% (7/595) de los pacientes que recibieron el placebo y en el 4,6% (3/65) de los pacientes tratados con ATG/ALG.

No se apreciaron diferencias en la incidencia de neoplasias malignas o de trastornos linfoproliferativos entre Simulect (7%; 21/295) y el placebo (7%; 21/291) en un análisis conjunto de dos estudios de ampliación de 5 años.

Incidencia de episodios infecciosos: la incidencia global y la pauta de episodios infecciosos entre los pacientes en biterapia y triterapia fueron similares entre los grupos de Simulect o del placebo (Simulect: 75,9%, placebo o ATG/ALG: 75,6%). La incidencia de infecciones graves fue similar en el grupo de Simulect y en los grupos que recibieron el medicamento de comparación (26,1% y 24,8%, respectivamente). La incidencia de infecciones por citomegalovirus (CMV) tras la administración de biterapias o triterapias fue similar en ambos grupos (14,6% frente a 17,3%). La incidencia y las causas de muerte tras una biterapia o triterapia fueron similares en los grupos de Simulect (2,9%) y del placebo o ATG/ALG (2,6%), siendo las infecciones la causa más común de muerte en ambos grupos de tratamiento (Simulect: 1,3%, placebo o ATG/ALG: 1,4%). En un análisis conjunto de dos estudios de ampliación de cinco años, la frecuencia y causa de muertes fueron similares en ambos grupos terapéuticos (Simulect: 15%, placebo: 11%), la causa principal de muerte fueron las anomalías cardíacas, como la insuficiencia cardíaca o el infarto de miocardio (Simulect: 5%, placebo: 4%).

Reacciones adversas procedentes de comunicaciones espontáneas realizadas desde la comercialización del producto Las comunicaciones espontáneas efectuadas desde la comercialización del producto han permitido identificar las reacciones adversas siguientes, presentadas por clase de órgano, aparato o sistema.

Como estas reacciones son comunicadas voluntariamente por una población de tamaño incierto no siempre es posible estimar su frecuencia con exactitud.

Trastornos del sistema inmunitario

Reacciones de hipersensibilidad o anafilactoideas, como exantema, urticaria, prurito, estornudos, sibilancias, broncoespasmo, disnea, edema pulmonar, fallo cardíaco, hipotensión, taquicardia, fallo respiratorio, síndrome de fuga capilar, síndrome de liberación de citocinas.

Interacciones:

Simulect es una inmunoglobulina, de modo que no cabe esperar que ocurran interacciones farmacológicas de carácter metabólico.

Comedicación habitual en los trasplantes de órganos

En los ensayos clínicos se han administrado junto a Simulect otros medicamentos de uso habitual en los trasplantes de órgano –además de la ciclosporina para microemulsión, corticoesteroides, azatioprina y micofenolato mofetilo–, sin que jamás se observara un aumento de efectos adversos. Entre esos medicamentos figuran antivíricos, antibacterianos y antimicóticos sistémicos, analgésicos y antihipertensores tales como los betabloqueantes o los antagonistas del calcio y los diuréticos.

En los estudios de fase III originales, en los tres primeros meses que siguieron al trasplante, el 14% de los pacientes del grupo de Simulect y el 27% de los pacientes del grupo del placebo padecieron episodios de rechazo agudo que debieron tratarse con anticuerpos

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



(OKT 3 o ATG/ALG), sin que se observara un incremento de acontecimientos adversos ni de infecciones en el grupo de Simulect con respecto al placebo. En tres ensayos clínicos se ha investigado el uso de Simulect asociado a triterapias a base de azatioprina o de micofenolato mofetilo. La depuración corporal total de basiliximab (Simulect) se redujo en un 22% en promedio cuando se añadió azatioprina a un tratamiento consistente en ciclosporina para microemulsión y corticoesteroides. La depuración corporal total de basiliximab (Simulect) se redujo en un 51% en promedio cuando se añadió micofenolato mofetilo a un tratamiento consistente en ciclosporina para microemulsión y corticoesteroides. El uso de Simulect como parte de una triterapia con azatioprina o micofenolato mofetilo no incrementó los acontecimientos adversos ni las infecciones más que el placebo.

Anticuerpos humanos antimurínicos

En un ensayo clínico donde participaron 172 pacientes tratados con Simulect se observó la formación de anticuerpos humanos antimurínicos, sin valor diagnóstico de la tolerabilidad clínica. La incidencia fue de 2/138 en los pacientes no expuestos a muromonab-CD3 y de 4/34 en los pacientes que recibieron muromonab-CD3 de forma simultánea. El uso de Simulect no impide la administración subsiguiente de un tratamiento con preparados de anticuerpos dirigidos contra linfocitos murinos.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Posología

Población destinataria general

Adultos

La dosis total convencional es de 40 mg, que se reparte en dos dosis de 20 mg cada una. La primera dosis de 20 mg se proporciona en las dos horas que preceden al trasplante quirúrgico. No se debe administrar Simulect a menos de tener la absoluta certeza de que el paciente recibirá el injerto y un tratamiento inmunodepresor concomitante.

La segunda dosis de 20 mg se administra cuatro días después del trasplante. En caso de reacciones de hipersensibilidad graves a Simulect o de pérdida del injerto no debe administrarse la segunda dosis.

Poblaciones especiales

Pacientes pediátricos (1-17 años)

En los pacientes pediátricos que pesan menos de 35 kg, la dosis total recomendada es de 20 mg, repartida en dos dosis de 10 mg cada una. En los pacientes pediátricos que pesen 35 kg o más se recomienda una dosis idéntica a la de los adultos, a saber, 40 mg en total, repartida en dos dosis de 20 mg cada una. La primera dosis debe administrarse durante las dos horas que preceden al trasplante. No se debe administrar Simulect a menos de tener la absoluta certeza de que el paciente recibirá el injerto y un tratamiento inmunodepresor concomitante. La segunda dosis debe administrarse 4 días después del trasplante. En caso de reacciones de hipersensibilidad graves a Simulect o de pérdida del injerto no debe administrarse la segunda dosis.

Pacientes geriátricos (\geq 65 años)

Aunque se dispone de escasos datos sobre el uso de Simulect en personas de edad avanzada, no existen pruebas de que estos pacientes requieran una posología diferente de la de adultos más jóvenes.

Modo de administración

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Una vez reconstituido, Simulect puede administrarse en infusión intravenosa durante 20-30 minutos o en bolo intravenoso. En el apartado instrucciones de uso y manipulación se proporciona información sobre la reconstitución de Simulect.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recurso de reposición contra la Resolución No. 2020028281, en el sentido de:

- Revocar el artículo primero de la Resolución No. 2020028281 del 26 de Agosto del 2020.
- Como consecuencia de lo anterior se apruebe la evaluación farmacológica, inserto versión Ene-2014, información para prescribir versión Ene-2014 y declaración sucinta versión Ene-2014, para el producto Simulect Liofilizado para Inyección 20 mg/vial a favor de Novartis Pharma AG con domicilio en Suiza.
- Se conceda la renovación del Registro Sanitario del producto Simulect Liofilizado para Inyección 20 mg/vial.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que la información permite concluir que no se han presentado cambios que modifiquen el balance riesgo / beneficio del producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición:

Cada vial contiene 20mg de Basiliximab

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado

Indicaciones:

Profilaxis del rechazo agudo de órganos en trasplante renal de novo y debe utilizarse concomitantemente con inmunosupresión basada en ciclosporina para micro emulsión y corticosteroides.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al producto o alguno de sus componentes.

Debe ser prescrito solo por médicos experimentados en el uso de terapia inmunosupresora tras un trasplante de órganos, la información sobre el uso de inmunosupresores diferentes a ciclosporina y corticoides es limitada embarazo y lactancia, no se han realizado estudios en mujeres embarazadas o en periodo de lactancia.

Precauciones y advertencias:

Generales:

Simulect debe ser prescrito únicamente por médicos avezados en la utilización de tratamientos inmunodepresores tras un trasplante de órgano.

Los pacientes que reciban tratamiento con Simulect deben ser atendidos en centros dotados de suficiente personal, de un laboratorio adecuado, de recursos médicos de apoyo y de medicamentos contra las reacciones de hipersensibilidad graves.

Reacciones de hipersensibilidad:

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se han apreciado importantes reacciones de hipersensibilidad aguda (en menos de 24 horas), tanto en la exposición inicial a Simulect como en otra posterior, a saber, reacciones anafilactoideas, como exantema, urticaria, prurito, estornudos, sibilancias, hipotensión, taquicardia, disnea, broncoespasmo, edema pulmonar, insuficiencia cardíaca, fallo respiratorio y síndrome de fuga capilar. Si la hipersensibilidad es grave, se debe suspender el tratamiento con Simulect de forma inmediata y definitiva, es decir, no se debe administrar ninguna otra dosis. Se debe tener cautela a la hora de administrar nuevamente Simulect a un paciente. Se tienen cada vez más indicios de que ciertos pacientes son más propensos a padecer reacciones de hipersensibilidad. Se trata de pacientes a los que, tras la primera administración de Simulect, se ha debido interrumpir la inmunodepresión concomitante de forma prematura por diversas causas, por ejemplo, debido a que no se efectuó el trasplante o a la pérdida temprana del injerto. En algunos de estos pacientes se han observado reacciones de hipersensibilidad aguda al repetir la administración de Simulect en un trasplante ulterior.

Neoplasias e infecciones:

Los pacientes con trasplante que reciben tratamientos inmunodepresores basados en asociaciones con o sin Simulect son más susceptibles de padecer trastornos linfoproliferativos (como linfomas) e infecciones oportunistas (como citomegalovirus). En los ensayos clínicos, la incidencia de infecciones oportunistas fue similar en los pacientes que recibían tratamientos inmunodepresores con o sin Simulect. En un análisis conjunto de dos estudios de ampliación de cinco años, no se apreciaron diferencias en la incidencia de neoplasias malignas y de trastornos linfoproliferativos entre los tratamientos inmunodepresores con o sin Simulect.

Vacunas:

No se dispone de datos sobre los efectos de las vacunas atenuadas o inactivas o sobre la transmisión de infecciones a través de vacunas atenuadas en los pacientes tratados con Simulect. No se recomienda la administración de vacunas atenuadas (elaboradas con microbios vivos) a los pacientes inmunodeprimidos. Estos pacientes pueden recibir vacunas inactivadas, pero la respuesta a la vacuna puede depender del grado de inmunodepresión.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil toxicológico:

Simulect ha sido objeto de cuatro estudios comparativos con placebo, con doble enmascaramiento y aleatorizados, realizados en pacientes con trasplante renal: en dos de estos estudios los pacientes recibieron simultáneamente ciclosporina para microemulsión y corticosteroides (346 y 380 pacientes); en otro estudio los pacientes recibieron al mismo tiempo ciclosporina para microemulsión, azatioprina y corticosteroides (340 pacientes), y en el cuarto, los pacientes recibieron concomitantemente ciclosporina para microemulsión, micofenolato mofetilo y corticosteroides (123 pacientes).

Simulect también se comparó con un preparado de inmunoglobulinas policlonales dirigidas contra los linfocitos T (ATG/ALG) en un estudio comparativo con tratamiento activo realizado en pacientes que habían recibido un trasplante renal; todos los pacientes recibieron simultáneamente ciclosporina para microemulsión, micofenolato mofetilo y corticosteroides (135 pacientes). Los datos de seguridad en pacientes pediátricos se obtuvieron de un estudio farmacocinético y farmacodinámico realizado sin enmascaramiento en receptores de trasplante renal (41 pacientes).

Incidencia de acontecimientos adversos:

Acta No. 24 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los datos indican que Simulect no produce más acontecimientos adversos que los que se observan en los receptores de un trasplante a consecuencia de sus enfermedades subyacentes y la administración simultánea de inmunodepresores y otros medicamentos. En los cuatro ensayos comparativos con placebo, los 590 pacientes tratados con la dosis recomendada de Simulect presentaron idéntica pauta de acontecimientos adversos que los 595 pacientes que recibieron el placebo. Simulect no aumentó la incidencia de acontecimientos adversos graves más que el placebo. La incidencia global de acontecimientos adversos asociados al tratamiento en la totalidad de pacientes de los estudios no fue significativamente diferente entre Simulect (7,1%-40%) y el placebo (7,6%-39%). En el estudio comparativo con tratamiento activo, menos pacientes con Simulect (11,4%) que con ATG/ALG (41,5%) padecieron acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento.

Antecedentes de uso en adultos:

Los acontecimientos registrados con mayor frecuencia (>20%) tras la biterapia o triterapia en ambos grupos de tratamiento (Simulect frente al placebo o ATG/ALG) fueron: estreñimiento, infecciones de las vías urinarias, dolor, náuseas, edema periférico, hipertensión, anemia, cefalea, hiperpotasemia, hipercolesterolemia, complicación de la herida quirúrgica, incremento de peso, aumento de creatinina en sangre, hipofosfatemia, diarrea e infección de las vías respiratorias altas. Experiencia pediátrica: los acontecimientos más frecuentes (>20%) tras biterapias en ambas cohortes (<35 kg frente a ≥35 kg de peso) fueron: infecciones de las vías urinarias, hipertricosis, rinitis, fiebre, hipertensión, infección de las vías respiratorias altas e infección vírica, septicemia y estreñimiento.

Incidencia de neoplasias malignas:

En todos los estudios, la incidencia global de neoplasias malignas fue semejante entre los grupos que recibieron Simulect o el tratamiento de referencia. En términos generales se registró enfermedad linfoproliferativa o linfoma en el 0,1% (1/701) de los pacientes del grupo de Simulect, en el 0,3% (2/595) de los pacientes que recibieron el placebo y en ninguno de los pacientes tratados con ATG/ALG. Se comunicaron otros procesos malignos en el 1,0% (7/701) de los pacientes del grupo de Simulect, en el 1,2% (7/595) de los pacientes que recibieron el placebo y en el 4,6% (3/65) de los pacientes tratados con ATG/ALG.

No se apreciaron diferencias en la incidencia de neoplasias malignas o de trastornos linfoproliferativos entre Simulect (7%; 21/295) y el placebo (7%; 21/291) en un análisis conjunto de dos estudios de ampliación de 5 años.

Incidencia de episodios infecciosos:

La incidencia global y la pauta de episodios infecciosos entre los pacientes en biterapia y triterapia fueron similares entre los grupos de Simulect o del placebo (Simulect: 75,9%, placebo o ATG/ALG: 75,6%). La incidencia de infecciones graves fue similar en el grupo de Simulect y en los grupos que recibieron el medicamento de comparación (26,1% y 24,8%, respectivamente). La incidencia de infecciones por citomegalovirus (CMV) tras la administración de biterapias o triterapias fue similar en ambos grupos (14,6% frente a 17,3%). La incidencia y las causas de muerte tras una biterapia o triterapia fueron similares en los grupos de Simulect (2,9%) y del placebo o ATG/ALG (2,6%), siendo las infecciones la causa más común de muerte en ambos grupos de tratamiento (Simulect: 1,3%, placebo o ATG/ALG: 1,4%). En un análisis conjunto de dos estudios de ampliación de cinco años, la frecuencia y causa de muertes fueron similares en ambos grupos terapéuticos (Simulect: 15%, placebo: 11%), la causa principal de muerte fueron las anomalías cardíacas, como la insuficiencia cardíaca o el infarto de miocardio (Simulect: 5%, placebo: 4%).

Reacciones adversas procedentes de comunicaciones espontáneas realizadas desde la comercialización del producto Las comunicaciones espontáneas efectuadas desde



la comercialización del producto han permitido identificar las reacciones adversas siguientes, presentadas por clase de órgano, aparato o sistema.

Como estas reacciones son comunicadas voluntariamente por una población de tamaño incierto no siempre es posible estimar su frecuencia con exactitud.

Trastornos del sistema inmunitario:

Reacciones de hipersensibilidad o anafilactoideas, como exantema, urticaria, prurito, estornudos, sibilancias, broncoespasmo, disnea, edema pulmonar, fallo cardíaco, hipotensión, taquicardia, fallo respiratorio, síndrome de fuga capilar, síndrome de liberación de citocinas.

Interacciones:

Simulect es una inmunoglobulina, de modo que no cabe esperar que ocurran interacciones farmacológicas de carácter metabólico.

Comedicación habitual en los trasplantes de órganos:

En los ensayos clínicos se han administrado junto a Simulect otros medicamentos de uso habitual en los trasplantes de órgano –además de la ciclosporina para microemulsión, corticoesteroides, azatioprina y micofenolato mofetilo–, sin que jamás se observara un aumento de efectos adversos. Entre esos medicamentos figuran antivíricos, antibacterianos y antimicóticos sistémicos, analgésicos y antihipertensores tales como los betabloqueantes o los antagonistas del calcio y los diuréticos.

En los estudios de fase III originales, en los tres primeros meses que siguieron al trasplante, el 14% de los pacientes del grupo de Simulect y el 27% de los pacientes del grupo del placebo padecieron episodios de rechazo agudo que debieron tratarse con anticuerpos (OKT 3 o ATG/ALG), sin que se observara un incremento de acontecimientos adversos ni de infecciones en el grupo de Simulect con respecto al placebo. En tres ensayos clínicos se ha investigado el uso de Simulect asociado a triterapias a base de azatioprina o de micofenolato mofetilo. La depuración corporal total de basiliximab (Simulect) se redujo en un 22% en promedio cuando se añadió azatioprina a un tratamiento consistente en ciclosporina para microemulsión y corticoesteroides. La depuración corporal total de basiliximab (Simulect) se redujo en un 51% en promedio cuando se añadió micofenolato mofetilo a un tratamiento consistente en ciclosporina para microemulsión y corticoesteroides. El uso de Simulect como parte de una triterapia con azatioprina o micofenolato mofetilo no incrementó los acontecimientos adversos ni las infecciones más que el placebo.

Anticuerpos humanos antimurínicos:

En un ensayo clínico donde participaron 172 pacientes tratados con Simulect se observó la formación de anticuerpos humanos antimurínicos, sin valor diagnóstico de la tolerabilidad clínica. La incidencia fue de 2/138 en los pacientes no expuestos a muromonab-CD3 y de 4/34 en los pacientes que recibieron muromonab-CD3 de forma simultánea. El uso de Simulect no impide la administración subsiguiente de un tratamiento con preparados de anticuerpos dirigidos contra linfocitos murinos.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Posología:

Población destinataria general:

Adultos:

Acta No. 24 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La dosis total convencional es de 40 mg, que se reparte en dos dosis de 20 mg cada una. La primera dosis de 20 mg se proporciona en las dos horas que preceden al trasplante quirúrgico. No se debe administrar Simulect a menos de tener la absoluta certeza de que el paciente recibirá el injerto y un tratamiento inmunodepresor concomitante.

La segunda dosis de 20 mg se administra cuatro días después del trasplante. En caso de reacciones de hipersensibilidad graves a Simulect o de pérdida del injerto no debe administrarse la segunda dosis.

Poblaciones especiales:

Pacientes pediátricos (1-17 años):

En los pacientes pediátricos que pesan menos de 35 kg, la dosis total recomendada es de 20 mg, repartida en dos dosis de 10 mg cada una. En los pacientes pediátricos que pesen 35 kg o más se recomienda una dosis idéntica a la de los adultos, a saber, 40 mg en total, repartida en dos dosis de 20 mg cada una. La primera dosis debe administrarse durante las dos horas que preceden al trasplante. No se debe administrar Simulect a menos de tener la absoluta certeza de que el paciente recibirá el injerto y un tratamiento inmunodepresor concomitante. La segunda dosis debe administrarse 4 días después del trasplante. En caso de reacciones de hipersensibilidad graves a Simulect o de pérdida del injerto no debe administrarse la segunda dosis.

Pacientes geriátricos (≥ 65 años):

Aunque se dispone de escasos datos sobre el uso de Simulect en personas de edad avanzada, no existen pruebas de que estos pacientes requieran una posología diferente de la de adultos más jóvenes.

Modo de administración:

Una vez reconstituido, Simulect puede administrarse en infusión intravenosa durante 20-30 minutos o en bolo intravenoso. En el apartado instrucciones de uso y manipulación se proporciona información sobre la reconstitución de Simulect.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 18.4.0.0.N10

Así mismo, la Sala recomienda aprobar el inserto versión Ene-2014, la información para prescribir versión Ene-2014 y la declaración sucinta versión Ene 2014 allegados mediante radicado No. 20191090425.

Por último, una vez revisada la información presentada en el recurso de reposición, se considera que el interesado debe allegar el plan de gestión de riesgos correspondiente en la fase de registro sanitario.

3.6.13 HYPERRAB®

Expediente : 20053162
Radicado : 20191130043 / 20201174399
Fecha : 25/09/2020
Interesado : Grifols Therapeutics Inc

Composición:

Cada vial por 2 mL contiene 16,5% de proteínas de Inmunoglobulina Humana con potencia antirrábica 300,00UI

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

Hyperrab® se encuentra indicado para la inmunización pasiva contra el virus de la rabia después de una exposición o mordedura por animales. Simultáneamente la administración de una vacuna para la inmunización activa contra la Rabia.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a alguno de los componentes. Se desconoce la seguridad de este producto en mujeres embarazadas y en población pediátrica.

Precauciones y advertencias:

Precauciones:

General

HyperRAB S/D no debe ser administrado intravenosamente debido al potencial para reacciones serias. Aunque las reacciones sistémicas a las preparaciones de inmunoglobulina son raras, debe tenerse disponible epinefrina para el tratamiento de síntomas anafilactoides agudos.

Otros anticuerpos en la preparación de HyperRAB S/D pueden interferir con la respuesta a vacunas vivas tales como aquellas contra el sarampión, parotiditis, polio o rubéola. Por tanto, la inmunización con vacunas vivas no debe ser administrada dentro de 3 meses después de la administración de HyperRAB S/D.

Embarazo

No se ha conducido estudios sobre reproducción en animales con HyperRAB S/D. También se desconoce si HyperRAB S/D pudiera ocasionar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada o si pudiera afectar la capacidad para la reproducción. HyperRAB S/D debe ser administrado a una mujer embarazada sólo si es claramente necesario.

Uso pediátrico La seguridad y efectividad en la población pediátrica no han sido establecidas.

Advertencias

La Inmunoglobulina antirrábica (Humana) — HyperRAB® S/D es hecho a partir de plasma humano. Los productos hechos a partir de plasma humano pueden contener agentes infecciosos, tales como virus, y, teóricamente, el agente de la enfermedad de Creutzfeldt - Jakob (CJD) que pueden causar enfermedad. El riesgo de que dichos productos transmitan un agente infeccioso ha sido reducido mediante la selección de los donantes de plasma en busca de exposición previa a ciertos virus, haciendo pruebas en busca de la presencia de ciertas infecciones virales en curso, y mediante la inactivación y/o remoción de ciertos virus. A pesar de estas medidas, dichos productos pueden aún potencialmente transmitir enfermedades. También existe la posibilidad de que agentes infecciosos desconocidos puedan encontrarse presentes en dichos productos. Los individuos que reciben infusiones de productos de sangre o plasma pueden desarrollar signos y/o síntomas de ciertas infecciones virales, particularmente hepatitis C. TODA infección que un médico considere que ha sido posiblemente transmitida por este producto debe ser reportada por el médico o por otro proveedor de cuidados de salud a Grifols.

El médico debe discutir los riesgos y beneficios de este producto con el paciente, ante de prescribirlo o administrarlo al paciente.

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



HyperRAB S/D debe ser administrado con cautela a pacientes con historial de reacciones alérgicas sistémicas previas después de la administración de preparaciones de inmunoglobulina humana.

El médico tratante que desee administrar HyperRAB S/D a personas con deficiencia aislada de inmunoglobulina A (IgA) debe sopesar los beneficios de la inmunización contra el riesgo potencial de reacciones de hipersensibilidad. Dichas personas tienen mayor posibilidad de desarrollar anticuerpos a IgA y pudieran presentar reacciones anafilácticas a la administración subsiguiente de productos de sangre que contengan IgA.

Al igual que con todas las preparaciones administradas por vía intramuscular, pueden encontrarse complicaciones de sangrado en pacientes con trombocitopenia u otro trastorno hemorrágico.

Reacciones adversas:

En ocasiones puede observarse dolor en el sitio de inyección y ligeras elevaciones en la temperatura. En pacientes con deficiencia de inmunoglobulina se ha presentado ocasionalmente sensibilización a inyecciones repetidas. Edema angioneurótico, erupción de la piel, síndrome nefrótico, y choque anafiláctico han sido raramente reportados después de la inyección intramuscular, de manera que una relación causal entre la inmunoglobulina y estas reacciones no es clara.

Interacciones:

No debe administrarse dosis repetidas de HyperRAB S/D una vez que el tratamiento con la vacuna ha sido iniciado ya que esto pudiera impedir la expresión completa de la inmunidad activa esperada de la vacuna antirrábica.

Vía de administración: Intramuscular

Dosificación y Grupo etario:

La vacuna antirrábica e HyperRAB® S/D deben ser administrados a todas las personas de las que se sospeche exposición a la rabia con una excepción: las personas que han sido previamente inmunizadas con vacuna contra la rabia y que tienen un título adecuado confirmado de anticuerpos contra la rabia deben recibir sólo la vacuna. HyperRAB® S/D debe ser administrado tan pronto como sea posible después de la exposición, pero puede ser administrado hasta el octavo día después de que se dio la primera dosis de vacuna. Las recomendaciones para el uso de inmunización pasiva y activa después de la exposición a un animal sospechoso de tener rabia han sido detalladas por el Comité Asesor Sobre Prácticas de Inmunización (ACIP) del Servicio de Salud Pública de los Estados Unidos. Cada exposición a una posible infección por rabia debe ser evaluada individualmente.

La dosis recomendada para HyperRAB S/D es de 20 UI/kg (0.133 mL/kg) de peso corporal administrada preferiblemente el momento de la primera dosis de vacuna. Puede también administrarse durante el período comprendido hasta el 7º día después que se ha administrado la primera dosis de vacuna. De ser anatómicamente factible, hasta la dosis completa de HyperRAB S/D debe ser exhaustivamente infiltrada en el área alrededor de la herida y el resto debe ser administrado intramuscularmente en el músculo deltoides de la parte superior del brazo o en la cara lateral del músculo del muslo. La región glútea no debe ser usada como sitio de inyección debido al riesgo de lesión al nervio ciático. HyperRAB S/D nunca debe ser administrado en la misma jeringa o aguja o en el mismo sitio anatómico que la vacuna.

Esquema de profilaxis antirrábica postexposición—Estados Unidos, 1999

Acta No. 24 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



| Estatus de vacunación | Tratamiento | Régimen * |
|-------------------------|-----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| No previamente vacunado | Limpieza de la herida | Todo tratamiento <u>postexposición</u> debe comenzar con la inmediata y exhaustiva limpieza de todas las heridas con agua y jabón. De encontrarse disponible, un agente <u>virucida</u> , tal como la solución de yoduro de <u>povidona</u> , debe ser utilizado para irrigar las heridas. |
| | RIG | Administre 20 UI/kg de peso corporal. De ser anatómicamente factible, la dosis completa debe ser infiltrada alrededor de la(s) herida(s) y cualquier volumen remanente debe ser administrado IM en un sitio anatómico distante de la <u>administración</u> de la vacuna. Además, no debe administrarse RIG en la misma <u>jeringa</u> que la vacuna. Debido a que RIG pudiera suprimir parcialmente la producción activa de anticuerpos, no debe administrarse más que la dosis recomendada. |
| | <u>Vacuna</u> | HDCV, RVA, o PCEC 1.0 mL, IM (área <u>deltoidea</u> †), una en cada uno de los días 0 ‡, 3, 7, 14, y 28. |
| Previamente vacunado † | Limpieza de la herida | Todo tratamiento <u>postexposición</u> debe comenzar con la inmediata y exhaustiva limpieza de todas las heridas con agua y jabón. De <u>encontrarse disponible</u> , un agente <u>virucida</u> , tal como la solución de yoduro de <u>povidona</u> , debe ser utilizado para <u>irrigar las heridas</u> . |
| | RIG | No debe administrarse RIG. |
| | <u>Vacuna</u> | HDCV, RVA, o PCEC 1.0 mL, IM (área <u>deltoidea</u> †), una en cada uno de los días 0 § y 3. |

HDCV = vacuna de células diploides humana; PCEC = vacuna purificada de células de embrión de pollo; RIG= inmunoglobulina

antirrábica; RVA = vacuna antirrábica adsorbida; IM, intramuscular

* Estos regímenes son aplicables para todos los grupos de edad, incluyendo niños.

† El área deltoidea es el único lugar aceptable de vacunación para adultos y niños mayores. Para niños más jóvenes, puede utilizarse la cara lateral del muslo. La vacuna nunca debe ser administrada en el área glútea.

§ El día 0 es el día en que se administró la primera dosis de vacuna.

¶ Cualquier persona con historial de vacunación preexposición con HDCV, RVA, o PCEC; profilaxis postexposición previa con HDCV, RVA, o PCEC; o vacunación previa con cualquier otro tipo de vacuna antirrábica e historial documentado de respuesta de anticuerpos a la vacunación previa.

Embarazo No se ha conducido estudios sobre reproducción en animales con HyperRAB S/D. También se desconoce si HyperRAB S/D pudiera ocasionar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada o si pudiera afectar la capacidad para la reproducción. HyperRAB S/D debe ser administrado a una mujer embarazada sólo si es claramente necesario.

Uso pediátrico: La seguridad y efectividad en la población pediátrica no han sido establecidas.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020006070 emitido mediante Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.6.2, con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de evaluación farmacológica, con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión Rer.May 2019 allegado mediante radicado No. 20191130043

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

3.6.14 GENFILGRAS: PEGFILGRASTIM (6mg/0.6ml)

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Expediente : 20066850
Radicado : 20191133346 / 20201139029 / 20201188395
Fecha : 14/10/2020
Interesado : Laboratorios Franco Colombiano Lafrancol S.A.S.

Composición:

Cada jeringa prellenada contiene 6mg de Pegfilgrastim en 0.6 mL de solución inyectable

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

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

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Leucemia mieloide aguda (LMA)

Datos clínicos obtenidos a partir de un número limitado de pacientes sugieren que pegfilgrastim tiene un efecto similar a filgrastim en el tiempo de recuperación de la neutropenia severa en pacientes con (LMA) de novo. Sin embargo, no se han establecido los efectos a largo plazo de pegfilgrastim en la LMA; por lo tanto, se debe usar con precaución en esa población de pacientes.

Los factores estimuladores de colonias de granulocitos pueden estimular el crecimiento de células mieloides in vitro y podrían observarse efectos similares en algunas células no mieloides in vitro.

No se ha investigado la seguridad y eficacia de pegfilgrastim en pacientes con síndrome mielodisplásico, leucemia mieloide crónica ni en pacientes con LMA secundaria; por lo tanto no debe utilizarse en estos pacientes. Se debe tener especial precaución para establecer el diagnóstico diferencial de transformación de blastos en leucemia mieloide crónica frente a LMA.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de pegfilgrastim administrado en pacientes menores de 55 años con LMA de novo con citogenética t (15;17).

No se ha investigado la seguridad y eficacia de pegfilgrastim en pacientes tratados con dosis altas de quimioterapia. No debe utilizarse este medicamento para aumentar las dosis de quimioterapia citotóxica por encima de las pautas posológicas establecidas.

Reacciones adversas pulmonares

Tras la administración de factores estimuladores de colonias de granulocitos (G-CSFs), se han notificado reacciones adversas pulmonares, en particular neumonía intersticial. Los pacientes con historial reciente de infiltrados pulmonares o neumonía pueden presentar un mayor riesgo.

La aparición de síntomas respiratorios tales como tos, fiebre y disnea, en asociación con signos radiológicos de infiltración pulmonar y deterioro de la función pulmonar, junto con un aumento del recuento de neutrófilos pueden ser los síntomas preliminares del síndrome de distrés respiratorio del adulto (SDRA). En estos casos, se deberá suspender la

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



administración de pegfilgrastim, a discreción del médico, y administrar el tratamiento apropiado.

Glomerulonefritis

Se ha notificado glomerulonefritis en pacientes que reciben filgrastim y pegfilgrastim. En general, los acontecimientos de glomerulonefritis se resuelven tras reducción de dosis o retirada de filgrastim y pegfilgrastim. Se recomienda monitorización de análisis de orina.

Síndrome de fuga capilar

Se ha notificado síndrome de fuga capilar tras la administración de factores estimuladores de colonias de granulocitos, que se caracteriza por hipotensión, hipoalbuminemia, edema y hemoconcentración. Los pacientes que desarrollan síntomas del síndrome de fuga capilar se deben supervisar estrechamente y deben recibir tratamiento sintomático estándar, que puede incluir la necesidad de cuidados intensivos.

Esplenomegalia y ruptura esplénica

Se han notificado casos generalmente asintomáticos de esplenomegalia y se han notificado casos de ruptura esplénica después de la administración de pegfilgrastim, incluyendo algunos casos mortales. Por lo tanto, el tamaño del bazo debe controlarse cuidadosamente (p.ej. examen clínico, ultrasonido). Debe considerarse un diagnóstico de ruptura esplénica en los pacientes que refieran dolor en la parte superior izquierda del abdomen o en el extremo del hombro.

Trombocitopenia y anemia

El tratamiento con pegfilgrastim solo no evita la trombocitopenia ni la anemia debidas al mantenimiento de las dosis completas de quimioterapia mielosupresora en el esquema prescrito. Se recomienda controlar regularmente las plaquetas y el hematocrito. Se debe tener especial cuidado cuando se administra en monoterapia o en combinación con medicamentos quimioterápicos que se conocen por causar trombocitopenia grave.

Anemia de células falciformes

Las crisis de anemia de células falciformes se asocian con la utilización de pegfilgrastim en pacientes con rasgo de células falciformes o anemia de células falciformes. Por tanto, los médicos deben tener precaución al prescribir pegfilgrastim a pacientes con rasgo de células falciformes o anemia de células falciformes, deben monitorizar los parámetros clínicos y de laboratorio y estar alerta sobre la posible asociación de estos medicamentos con el aumento del tamaño del bazo y una crisis veno-oclusiva.

Leucocitosis

Se han observado recuentos de los glóbulos blancos iguales o superiores a $100 \times 10^9/l$ en menos del 1% de los pacientes tratados con pegfilgrastim. No se han notificado reacciones adversas directamente atribuibles a este grado de leucocitosis. Dichas elevaciones de los glóbulos blancos son pasajeras, normalmente ocurren de 24 a 48 horas después de la administración y son consistentes con los efectos farmacodinámicos de este medicamento. En consistencia con los efectos clínicos y del potencial para leucocitosis, se deben realizar recuentos de leucocitos a intervalos regulares durante el tratamiento. Se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con estos medicamentos, si el recuento de leucocitos supera los $50 \times 10^9/l$ tras el nadir esperado.

Hipersensibilidad

Se ha notificado hipersensibilidad, incluyendo reacciones anafilácticas, que ocurrieron durante el tratamiento inicial o subsecuente en pacientes tratados con pegfilgrastim. Suspenda definitivamente pegfilgrastim en pacientes con hipersensibilidad clínica

Acta No. 24 de 2020 SEMNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



significativa. No administre pegfilgrastim en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a pegfilgrastim o filgrastim. Ante una reacción alérgica grave, se debe administrar un tratamiento adecuado, con un estrecho seguimiento del paciente durante varios días.

Inmunogenicidad

Como con todas las proteínas terapéuticas, existe la posibilidad de inmunogenicidad. La tasa de generación de anticuerpos contra pegfilgrastim es generalmente baja. Como con todos los biológicos, se generan anticuerpos de unión; sin embargo, hasta el momento no se han asociado con una actividad neutralizante.

Aortitis

Se ha notificado aortitis después de la administración de filgrastim o pegfilgrastim en sujetos sanos y en pacientes con cáncer. Los síntomas experimentados incluían fiebre, dolor abdominal, malestar general, dolor de espalda y marcadores inflamatorios aumentados (p. ej. proteína C reactiva y recuento de glóbulos blancos). En la mayoría de los casos se diagnosticó aortitis mediante TAC y en general se resolvió después de la suspensión de filgrastim o pegfilgrastim.

Movilización de células madre de la sangre

No se ha evaluado de manera adecuada la seguridad y eficacia de Genfilgras® Peg en la movilización de células madre de la sangre en pacientes o donantes sanos.

El aumento de la actividad hematopoyética de la médula ósea en respuesta a la terapia con factores de crecimiento, se ha asociado con cambios positivos transitorios en imágenes óseas. Esto debe tenerse en cuenta cuando se interpreten resultados de imágenes óseas.

Excipientes con efecto conocido

Este medicamento contiene 50 mg de sorbitol en cada unidad de volumen, equivalente a 30 mg por dosis de 6 mg.

Genfilgras® Peg contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por 6 mg de dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

Todos los pacientes

El capuchón de la aguja de la jeringa precargada contiene caucho natural (un derivado del látex) que puede provocar reacciones alérgicas graves.

Embarazo – Lactancia:

Embarazo

No hay datos o estos son limitados relativos al uso de pegfilgrastim en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción. No se recomienda utilizar Pegfilgrastim durante el embarazo, ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos.

Lactancia

No se dispone de información suficiente relativa a la excreción de pegfilgrastim/metabolitos en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/lactantes. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con pegfilgrastim tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.



Reacciones adversas:

Las reacciones adversas notificadas más comúnmente 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, rubor 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 de forma poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) síndrome de fuga 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; ver sección “Descripción de las reacciones adversas seleccionadas” abajo. 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 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.

Se ordenan las frecuencias estimadas para reacciones adversas de acuerdo con el siguiente criterio: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); muy rara ($\geq 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Muy frecuentes:

Cefalea¹, náuseas¹, dolor oseo.

Frecuentes:

Trombocitopenia¹, leucocitosis¹, dolor musculoesquelético (mialgia, artralgia, dolor en las extremidades, dolor en la espalda, dolor músculo-esquelético, dolor en el cuello, dolor en la zona de inyección¹, dolor torácico no-cardíaco

Poco frecuentes:

Crisis de células falciformes², esplenomegalia², ruptura esplénica², reacciones de hipersensibilidad, anafilaxis, síndrome de fuga capilar¹, síndrome de distrés respiratorio del adulto², reacciones adversas pulmonares (neumonía intersticial, edema pulmonar, infiltraciones pulmonares y fibrosis pulmonar), hemoptisis, síndrome de Sweet (dermatosis febril aguda)^{1,2}, vasculitis cutánea^{1,2}, glomerulonefritis², reacción en la zona de inyección², aumento de la lactato deshidrogenasa y fosfatasa alcalina¹, aumento reversible en las pruebas de la función hepática para ALT o AST¹.

Raras:

Aortitis, hemorragia pulmonar.

¹ Ver “Descripción de reacciones adversas seleccionadas”.

² Se ha identificado esta reacción adversa en la monitorización poscomercialización, pero no se ha observado la misma en los ensayos clínicos controlados aleatorizados en adultos. Se ha estimado la frecuencia de la categoría de acuerdo con un cálculo estadístico basado en 1.576 pacientes que recibieron pegfilgrastim en nueve ensayos clínicos aleatorizados.

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.

Con el tratamiento inicial o posterior con pegfilgrastim, se han notificado reacciones en la zona de inyección, incluyendo eritema en la zona de inyección (poco frecuente) y dolor en la zona de inyección (acontecimientos frecuentes).

Se han notificado frecuentemente casos de leucocitosis (recuentos de los leucocitos $> 100 \times 10^9/l$).

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 leves a moderados, reversibles 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 alanina aminotransferasa (ALT) o aspartato aminotransferasa (AST), 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 fuga capilar en la experiencia poscomercialización con el uso de factores estimuladores de colonias de granulocitos. Estos casos ocurrieron generalmente en pacientes con enfermedades neoplásicas malignas avanzadas, sepsis, que toman múltiples medicamentos de quimioterapia 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.

Interacciones:

Debido a la potencial sensibilidad a la quimioterapia citotóxica de las células mieloides en rápida división, pegfilgrastim debe administrarse a partir de las 24 horas después de la administración de la quimioterapia citotóxica. En los ensayos clínicos pegfilgrastim se administró de forma segura 14 días antes de la quimioterapia. La administración simultánea de Genfilgras® Peg con fármacos quimioterápicos no ha sido evaluada en pacientes. En modelos animales la administración simultánea de pegfilgrastim y 5-fluouracilo (5-FU) u otros antimetabolitos ha aumentado 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 la posibilidad de interacción con el litio, que también estimula la liberación de los neutrófilos. No hay evidencia de que dicha interacción sea nociva.



La seguridad y eficacia de Genfilgras® Peg no han sido evaluadas en pacientes tratados con fármacos quimioterápicos con acción mielosupresora retardada, 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 Genfilgras® Peg debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en oncología y/o hematología.

Posología

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

Poblaciones especiales

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Genfilgras® Peg en niños y adolescentes. Los datos actualmente disponibles no permiten hacer una recomendación posológica.

Pacientes con insuficiencia renal

No se recomienda modificar la dosis en pacientes con insuficiencia renal, incluidos aquellos con enfermedad renal terminal.

Forma de administración

Las inyecciones se deben administrar por vía subcutánea en el muslo, abdomen o en la parte superior del brazo.

Instrucciones de manipulación del medicamento antes de la administración.

Antes de usar Genfilgras® Peg se debe comprobar visualmente que la solución esté libre de partículas. Solamente se deben inyectar las soluciones que sean transparentes e incoloras.

La agitación excesiva puede producir el agregamiento de pegfilgrastim, haciéndolo biológicamente inactivo.

Dejar que la jeringa prellenada alcance la temperatura ambiente antes de inyectarla.

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. 202002562 emitido mediante Acta No. 16 de 2019 numeral 3.6.1, para la aprobación de los siguientes puntos con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 20191133346
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 20191133346

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.6.1, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que la información permite concluir que no se han presentado cambios que modifiquen el balance riesgo / beneficio del producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición:

Cada jeringa prellenada contiene 6mg de Pegfilgrastim en 0.6 mL de solución inyectable

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

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

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Leucemia mieloide aguda (LMA):

Datos clínicos obtenidos a partir de un número limitado de pacientes sugieren que pegfilgrastim tiene un efecto similar a filgrastim en el tiempo de recuperación de la neutropenia severa en pacientes con (LMA) de novo. Sin embargo, no se han establecido los efectos a largo plazo de pegfilgrastim en la LMA; por lo tanto, se debe usar con precaución en esa población de pacientes.

Los factores estimuladores de colonias de granulocitos pueden estimular el crecimiento de células mieloides in vitro y podrían observarse efectos similares en algunas células no mieloides in vitro.

No se ha investigado la seguridad y eficacia de pegfilgrastim en pacientes con síndrome mielodisplásico, leucemia mieloide crónica ni en pacientes con LMA secundaria; por lo tanto, no debe utilizarse en estos pacientes. Se debe tener especial precaución para establecer el diagnóstico diferencial de transformación de blastos en leucemia mieloide crónica frente a LMA.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de pegfilgrastim administrado en pacientes menores de 55 años con LMA de novo con citogenética t (15;17).

No se ha investigado la seguridad y eficacia de pegfilgrastim en pacientes tratados con dosis altas de quimioterapia. No debe utilizarse este medicamento para aumentar las dosis de quimioterapia citotóxica por encima de las pautas posológicas establecidas.

Reacciones adversas pulmonares:

Tras la administración de factores estimuladores de colonias de granulocitos (G-CSFs), se han notificado reacciones adversas pulmonares, en particular neumonía intersticial. Los pacientes con historial reciente de infiltrados pulmonares o neumonía pueden presentar un mayor riesgo.

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La aparición de síntomas respiratorios tales como tos, fiebre y disnea, en asociación con signos radiológicos de infiltración pulmonar y deterioro de la función pulmonar, junto con un aumento del recuento de neutrófilos pueden ser los síntomas preliminares del síndrome de distrés respiratorio del adulto (SDRA). En estos casos, se deberá suspender la administración de pegfilgrastim, a discreción del médico, y administrar el tratamiento apropiado.

Glomerulonefritis:

Se ha notificado glomerulonefritis en pacientes que reciben filgrastim y pegfilgrastim. En general, los acontecimientos de glomerulonefritis se resuelven tras reducción de dosis o retirada de filgrastim y pegfilgrastim. Se recomienda monitorización de análisis de orina.

Síndrome de fuga capilar:

Se ha notificado síndrome de fuga capilar tras la administración de factores estimuladores de colonias de granulocitos, que se caracteriza por hipotensión, hipoalbuminemia, edema y hemoconcentración. Los pacientes que desarrollan síntomas del síndrome de fuga capilar se deben supervisar estrechamente y deben recibir tratamiento sintomático estándar, que puede incluir la necesidad de cuidados intensivos.

Esplenomegalia y ruptura esplénica:

Se han notificado casos generalmente asintomáticos de esplenomegalia y se han notificado casos de ruptura esplénica después de la administración de pegfilgrastim, incluyendo algunos casos mortales. Por lo tanto, el tamaño del bazo debe controlarse cuidadosamente (p.ej. examen clínico, ultrasonido). Debe considerarse un diagnóstico de ruptura esplénica en los pacientes que refieran dolor en la parte superior izquierda del abdomen o en el extremo del hombro.

Trombocitopenia y anemia:

El tratamiento con pegfilgrastim solo no evita la trombocitopenia ni la anemia debidas al mantenimiento de las dosis completas de quimioterapia mielosupresora en el esquema prescrito. Se recomienda controlar regularmente las plaquetas y el hematocrito. Se debe tener especial cuidado cuando se administra en monoterapia o en combinación con medicamentos quimioterápicos que se conocen por causar trombocitopenia grave.

Anemia de células falciformes:

Las crisis de anemia de células falciformes se asocian con la utilización de pegfilgrastim en pacientes con rasgo de células falciformes o anemia de células falciformes. Por tanto, los médicos deben tener precaución al prescribir pegfilgrastim a pacientes con rasgo de células falciformes o anemia de células falciformes, deben monitorizar los parámetros clínicos y de laboratorio y estar alerta sobre la posible asociación de estos medicamentos con el aumento del tamaño del bazo y una crisis veno-oclusiva.

Leucocitosis:

Se han observado recuentos de los glóbulos blancos iguales o superiores a $100 \times 10^9/l$ en menos del 1% de los pacientes tratados con pegfilgrastim. No se han notificado reacciones adversas directamente atribuibles a este grado de leucocitosis. Dichas elevaciones de los glóbulos blancos son pasajeras, normalmente ocurren de 24 a 48 horas después de la administración y son consistentes con los efectos farmacodinámicos de este medicamento. En consistencia con los efectos clínicos y del potencial para leucocitosis, se deben realizar recuentos de leucocitos a intervalos



regulares durante el tratamiento. Se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con estos medicamentos, si el recuento de leucocitos supera los $50 \times 10^9/l$ tras el nadir esperado.

Hipersensibilidad:

Se ha notificado hipersensibilidad, incluyendo reacciones anafilácticas, que ocurrieron durante el tratamiento inicial o subsecuente en pacientes tratados con pegfilgrastim. Suspenda definitivamente pegfilgrastim en pacientes con hipersensibilidad clínica significativa. No administre pegfilgrastim en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a pegfilgrastim o filgrastim. Ante una reacción alérgica grave, se debe administrar un tratamiento adecuado, con un estrecho seguimiento del paciente durante varios días.

Inmunogenicidad:

Como con todas las proteínas terapéuticas, existe la posibilidad de inmunogenicidad. La tasa de generación de anticuerpos contra pegfilgrastim es generalmente baja. Como con todos los biológicos, se generan anticuerpos de unión; sin embargo, hasta el momento no se han asociado con una actividad neutralizante.

Aortitis:

Se ha notificado aortitis después de la administración de filgrastim o pegfilgrastim en sujetos sanos y en pacientes con cáncer. Los síntomas experimentados incluían fiebre, dolor abdominal, malestar general, dolor de espalda y marcadores inflamatorios aumentados (p. ej. proteína C reactiva y recuento de glóbulos blancos). En la mayoría de los casos se diagnosticó aortitis mediante TAC y en general se resolvió después de la suspensión de filgrastim o pegfilgrastim.

Movilización de células madre de la sangre:

No se ha evaluado de manera adecuada la seguridad y eficacia de Genfilgras® Peg en la movilización de células madre de la sangre en pacientes o donantes sanos.

El aumento de la actividad hematopoyética de la médula ósea en respuesta a la terapia con factores de crecimiento, se ha asociado con cambios positivos transitorios en imágenes óseas. Esto debe tenerse en cuenta cuando se interpreten resultados de imágenes óseas.

Excipientes con efecto conocido :

Este medicamento contiene 50 mg de sorbitol en cada unidad de volumen, equivalente a 30 mg por dosis de 6 mg.

Genfilgras® Peg contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por 6 mg de dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

Todos los pacientes:

El capuchón de la aguja de la jeringa precargada contiene caucho natural (un derivado del látex) que puede provocar reacciones alérgicas graves.

Embarazo – Lactancia:

Embarazo:

No hay datos o estos son limitados relativos al uso de pegfilgrastim en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la



reproducción. No se recomienda utilizar Pegfilgrastim durante el embarazo, ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos.

Lactancia:

No se dispone de información suficiente relativa a la excreción de pegfilgrastim/metabolitos en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/lactantes. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con pegfilgrastim tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas notificadas más comunmente 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, rubor 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 de forma poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) síndrome de fuga 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; ver sección "Descripción de las reacciones adversas seleccionadas" abajo.

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 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.

Se ordenan las frecuencias estimadas para reacciones adversas de acuerdo con el siguiente criterio: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); muy rara ($\geq 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Muy frecuentes:

Cefalea¹, náuseas¹, dolor oseo.

Frecuentes:

Trombocitopenia¹, leucocitosis¹, dolor musculoesquelético (mialgia, artralgia, dolor en las extremidades, dolor en la espalda, dolor músculo-esquelético, dolor en el cuello, dolor en la zona de inyección¹, dolor torácico no-cardíaco

Poco frecuentes:

Crisis de células falciformes², esplenomegalia², ruptura esplénica², reacciones de hipersensibilidad, anafilaxis, síndrome de fuga capilar¹, síndrome de distrés respiratorio del adulto², reacciones adversas pulmonares (neumonía intersticial,



edema pulmonar, infiltraciones pulmonares y fibrosis pulmonar), hemoptisis, síndrome de Sweet (dermatosis febril aguda)^{1,2}, vasculitis cutánea^{1,2}, glomerulonefritis², reacción en la zona de inyección², aumento de la lactato deshidrogenasa y fosfatasa alcalina¹, aumento reversible en las pruebas de la función hepática para ALT o AST¹.

Raras:

Aortitis, hemorragia pulmonar.

¹ Ver “Descripción de reacciones adversas seleccionadas”.

² Se ha identificado esta reacción adversa en la monitorización poscomercialización, pero no se ha observado la misma en los ensayos clínicos controlados aleatorizados en adultos. Se ha estimado la frecuencia de la categoría de acuerdo con un cálculo estadístico basado en 1.576 pacientes que recibieron pegfilgrastim en nueve ensayos clínicos aleatorizados.

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.

Con el tratamiento inicial o posterior con pegfilgrastim, se han notificado reacciones en la zona de inyección, incluyendo eritema en la zona de inyección (poco frecuente) y dolor en la zona de inyección (acontecimientos frecuentes).

Se han notificado frecuentemente casos de leucocitosis (recuentos de los leucocitos $> 100 \times 10^9/l$).

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 leves a moderados, reversibles 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 alanina aminotransferasa (ALT) o aspartato aminotransferasa (AST), 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 fuga capilar en la experiencia poscomercialización con el uso de factores estimuladores de colonias de granulocitos. Estos casos ocurrieron generalmente en pacientes con enfermedades neoplásicas malignas avanzadas, sepsis, que toman múltiples medicamentos de quimioterapia 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.

Interacciones:

Debido a la potencial sensibilidad a la quimioterapia citotóxica de las células mieloides en rápida división, pegfilgrastim debe administrarse a partir de las 24 horas después de la administración de la quimioterapia citotóxica. En los ensayos clínicos pegfilgrastim se administró de forma segura 14 días antes de la quimioterapia. La administración simultánea de Genfilgras® Peg con fármacos quimioterápicos no ha sido evaluada en pacientes. En modelos animales la administración simultánea de pegfilgrastim y 5-fluouracilo (5-FU) u otros antimetabolitos ha aumentado 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 la posibilidad de interacción con el litio, que también estimula la liberación de los neutrófilos. No hay evidencia de que dicha interacción sea nociva.

La seguridad y eficacia de Genfilgras® Peg no han sido evaluadas en pacientes tratados con fármacos quimioterápicos con acción mielosupresora retardada, 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 Genfilgras® Peg debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en oncología y/o hematología.

Posología:

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

Poblaciones especiales:

Población pediátrica:

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Genfilgras® Peg en niños y adolescentes. Los datos actualmente disponibles no permiten hacer una recomendación posológica.

Pacientes con insuficiencia renal:

No se recomienda modificar la dosis en pacientes con insuficiencia renal, incluidos aquellos con enfermedad renal terminal.

Forma de administración:

Las inyecciones se deben administrar por vía subcutánea en el muslo, abdomen o en la parte superior del brazo.

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Instrucciones de manipulación del medicamento antes de la administración:

Antes de usar Genfilgras® Peg se debe comprobar visualmente que la solución esté libre de partículas. Solamente se deben inyectar las soluciones que sean transparentes e incoloras.

La agitación excesiva puede producir el agregamiento de pegfilgrastim, haciéndolo biológicamente inactivo.

Dejar que la jeringa prellenada alcance la temperatura ambiente antes de inyectarla.

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

Norma farmacológica: 17.7.0.0.N10

Así mismo, la Sala recomienda aprobar el inserto y la información para prescribir allegados mediante radicado No. 20191133346.

De acuerdo con información allegada relacionada con la versión 01 del plan de gestión de riesgos- PGR se considera que los datos y documentación entregada por el titular dan respuesta a lo solicitado en el concepto previo emitido por el grupo de farmacovigilancia del Invima. Se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

3.6.15 WILATE® 500 U.I. WILATE® 1000 U.I.

Expediente : 20067732
Radicado : 20191191673 / 20191200635 / 20201184468
Fecha : 08/10/2020
Interesado : Pint Pharma Colombia S.A.S.

Composición:

Cada vial contiene 500 UI de Factor VIII de la coagulación humano y 500 UI de Factor Von Willebrand.

Cada vial contiene 1000 UI de Factor VIII de la coagulación humano y 1000 UI de Factor Von Willebrand.

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Enfermedad de Von Willebrand (EVW), Tratamiento y profilaxis de hemorragias o sangrados quirúrgicos en pacientes con la Enfermedad de von Willebrand (EVW), cuando el tratamiento con desmopresina (DDAVP) es ineficaz o está contraindicado. Tratamiento y profilaxis del sangrado en pacientes con hemofilia A (déficit congénito de FVIII).

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Al igual que con cualquier producto proteico derivado del plasma para la administración intravenosa, es posible que se produzcan reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico. Hay que monitorizar estrechamente a los pacientes y observar cuidadosamente la aparición de cualquier síntoma durante todo el período de perfusión. Se informará a los pacientes de los primeros signos de las reacciones de hipersensibilidad que incluyen erupciones cutáneas, urticaria generalizada, opresión en el pecho, dificultad para respirar, hipotensión

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



y anafilaxia. Si aparecen estos síntomas, los pacientes deben interrumpir inmediatamente la administración y contactar con su médico.

En caso de shock, se aplicarán los estándares médicos vigentes para el tratamiento del shock.

Para prevenir la transmisión de enfermedades infecciosas cuando se administran medicamentos derivados de la sangre o del plasma humano, se toman medidas estándares como la selección de los donantes, el cribaje de las donaciones individuales y mezclas de plasma para los marcadores específicos de la infección, así como la inclusión de procedimientos efectivos para la inactivación/eliminación viral en el proceso de producción. A pesar de ello, cuando se administran medicamentos derivados de la sangre o del plasma humano, no se puede descartar por completo la posibilidad de transmisión de enfermedades infecciosas. Esto también es aplicable a virus desconocidos o emergentes y otros patógenos.

Estos procedimientos se consideran efectivos para virus envueltos como el VIH, VHB y VHC, así como para el virus sin cubierta VHA. Estos procedimientos pueden tener un valor limitado frente a los virus sin cubierta tales como el parvovirus B19. La infección por parvovirus B19 puede ser grave en mujeres embarazadas (infección fetal) y en pacientes con inmunodeficiencia o eritropoyesis incrementada (por ejemplo, la anemia hemolítica). Es altamente recomendable que cada vez que se administre Wilate, se registre el nombre y el número de lote del producto con el fin de mantener una trazabilidad entre el paciente y el lote del producto.

Se deberá considerar una vacunación adecuada (hepatitis A y B) para los pacientes que reciben de forma regular/repetida concentrados de FVIII/FVW derivados del plasma humano.

Enfermedad de von Willebrand (EVW)

Cuando se usa un producto del FVW que contiene FVIII, el médico debe tener en cuenta que el tratamiento continuado puede producir un aumento excesivo de FVIII:C. En pacientes tratados con productos del FVW que contienen FVIII, hay que monitorizar los niveles plasmáticos de FVIII:C para evitar niveles excesivos y sostenidos de FVIII:C, que puedan incrementar el riesgo de episodios trombóticos.

Existe un riesgo de ocurrencia de episodios trombóticos cuando se administran productos del FVW que contienen FVIII, sobre todo en pacientes con factores de riesgo clínico o de laboratorio conocidos. Por tanto, hay que monitorizar a los pacientes de riesgo para detectar la presencia de cualquier signo precoz de trombosis. Debe instituirse una profilaxis contra el tromboembolismo venoso, de acuerdo con las recomendaciones actuales.

Los pacientes con EVW, especialmente los pacientes de tipo 3, pueden desarrollar anticuerpos neutralizantes (inhibidores) del FVW. Si no se alcanzan los niveles previstos de actividad plasmática de FVW:RCo, o si el sangrado no se controla con la dosis recomendada, habrá que realizar un análisis adecuado para determinar la posible presencia de un inhibidor del FVW. En pacientes con niveles elevados de inhibidores, la terapia con FVW puede no ser eficaz y se deben considerar otras opciones terapéuticas. El tratamiento de estos pacientes debe estar dirigido por un médico con experiencia en el cuidado de pacientes con trastornos hemostáticos.

Hemofilia A

Hipersensibilidad

Reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico son posibles con Wilate. El producto contiene trazas de proteínas humanas que no son el FVIII. Si se presentan síntomas de hipersensibilidad, los pacientes deben ser advertidos de suspender inmediatamente el uso del medicamento y contactar con su médico. Se informará a los pacientes de los primeros

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



signos de las reacciones de hipersensibilidad que incluyen erupciones cutáneas, urticaria generalizada, opresión en el pecho, dificultad para respirar, hipotensión y anafilaxia.

En caso de shock, se aplicarán los estándares médicos vigentes para el tratamiento del shock.

Inhibidores

La formación de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) del FVIII es una complicación conocida en el tratamiento de individuos con hemofilia A. Estos inhibidores suelen ser inmunoglobulinas IgG dirigidas contra la actividad procoagulante del FVIII, que se cuantifican en unidades Bethesda (UB) por ml de plasma utilizando el ensayo modificado. El riesgo de desarrollar inhibidores está relacionado con la exposición al FVIII, siendo el riesgo mayor en los primeros 20 días de exposición. Raramente se forman inhibidores después de los primeros 100 días de exposición.

Se han observado casos de inhibidores recurrentes (de bajo título) tras el cambio de un producto del factor VIII por otro, en pacientes previamente tratados con más de 100 días de exposición que tienen una historia clínica previa de desarrollo de inhibidores. Por lo tanto, se recomienda monitorizar cuidadosamente a los pacientes por la aparición de inhibidores tras cualquier cambio de producto.

En general, todos los pacientes tratados con productos del FVIII deben ser monitorizados cuidadosamente en cuanto al desarrollo de inhibidores mediante observaciones clínicas y pruebas de laboratorio adecuadas. Si no se alcanzan los niveles esperados de actividad plasmática del factor VIII, o si el sangrado no se controla con una dosis adecuada, se deben realizar pruebas para detectar la presencia de inhibidores del FVIII. En pacientes con niveles elevados de inhibidor, la terapia con factor VIII puede no ser efectiva y se deben considerar otras opciones terapéuticas. El manejo de estos pacientes debe ser realizado por médicos con experiencia en el cuidado de la hemofilia e inhibidores del FVIII.

Este medicamento contiene hasta 2,55 mmol de sodio (58,7 mg) por frasco para 500 UI de FVW y FVIII y hasta 5,1 mmol de sodio (117,3 mg) por frasco para 1000 UI de FVW y FVIII. Lo que se tendrá en cuenta en el tratamiento de pacientes con dietas controladas en sodio. No se conocen interacciones con otros medicamentos.

Fertilidad, embarazo y lactancia

No se han llevado a cabo estudios de reproducción en animales con FVW/FVIII.

Enfermedad de von Willebrand (EVW)

No hay experiencia en el tratamiento de mujeres embarazadas o en período de lactancia. Wilate sólo debe administrarse a mujeres embarazadas o en período de lactancia con déficit de FVW si está claramente indicado, teniendo en cuenta que el parto aumenta el riesgo de episodios hemorrágicos en estas pacientes.

Hemofilia A

Debido a la rara ocurrencia de hemofilia A en mujeres, no hay experiencia del tratamiento durante el embarazo y la lactancia. Por lo tanto, Wilate sólo debe utilizarse durante el embarazo y la lactancia si está claramente indicado.

No se han notificado síntomas de sobredosis con el FVW o el FVIII humano. Los eventos tromboembólicos pueden ocurrir en caso de una sobredosis importante.

No se han observado efectos sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas.

Reacciones adversas:

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Resumen del perfil de seguridad

En raras ocasiones se han observado reacciones de hipersensibilidad o alérgicas (que pueden incluir angioedema, ardor y escozor en el lugar de la perfusión, escalofríos, enrojecimiento, urticaria generalizada, cefalea, eczema, hipotensión, letargo, náuseas, inquietud, taquicardia, opresión en el pecho, hormigueo, vómitos, y sibilancias), y en algunos casos pueden progresar a anafilaxia grave (incluyendo un shock). En raras ocasiones, se ha observado fiebre.

Enfermedad de von Willebrand (EVW)

Los pacientes con EVW, especialmente los pacientes de tipo 3, en muy raras ocasiones pueden desarrollar anticuerpos neutralizantes del FVW. Si aparecen estos inhibidores, se manifestará como una respuesta clínica insuficiente. La ocurrencia de estos anticuerpos está muy relacionada con las reacciones anafilácticas. Por lo tanto, los pacientes que sufren reacciones anafilácticas se deben evaluar para determinar la presencia de un inhibidor.

En todos estos casos, se recomienda contactar con un centro especializado en hemofilia. No se han notificado casos de inhibidores para el factor von Willebrand en los estudios clínicos ni tras su comercialización.

Existe el riesgo de ocurrencia de eventos trombóticos, en particular en pacientes con factores de riesgo clínico o de laboratorio conocidos. Debe instituirse una profilaxis contra el tromboembolismo venoso, de acuerdo con las recomendaciones actuales.

En pacientes tratados con productos del FVW que contienen FVIII los niveles plasmáticos excesivos y sostenidos de FVIII:C pueden incrementar el riesgo de episodios trombóticos.

Hemofilia A

Los pacientes con hemofilia A pueden desarrollar anticuerpos neutralizantes (inhibidores) del FVIII. La presencia de estos inhibidores se manifestará como una respuesta clínica insuficiente. En este caso, se recomienda contactar con un centro especializado en hemofilia.

La experiencia con Wilate en pacientes no tratados previamente (PUP) es limitada. En un ensayo clínico con 24 PUP tratados con Wilate con un mínimo de 50 días de exposición, sólo en tres pacientes se pudo detectar un inhibidor persistente y manifestaciones clínicas por encima de 5 UB/ml. Tres pacientes desarrollaron inhibidores transitorios con bajos títulos sin manifestaciones clínicas y dos pacientes presentaron en una ocasión un título bajo del inhibidor, no confirmado en el seguimiento.

No se observó desarrollo de inhibidores en los pacientes tratados previamente. Para la información de seguridad frente a los agentes transmisibles, ver precauciones y advertencias

Lista tabulada de reacciones adversas

La tabla presentada a continuación está de acuerdo con la clasificación MedDRA por órganos y sistemas (SOC y Nivel del término preferente).

Las frecuencias se han evaluado de acuerdo con la siguiente clasificación: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raros ($< 1/10.000$), no conocidos (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

| Sistema de clasificación de órganos | Poco frecuentes | Raros | Muy raros |
|-------------------------------------|---------------------------------|-------|--------------------|
| Trastornos del sistema inmunológico | Reacciones de hipersensibilidad | | Shock anafiláctico |

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



| | | | |
|-------------------------------------------------------------------|--|-----------------------|---------------------|
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | | Fiebre | |
| Investigaciones | | Inhibidores del FVIII | Inhibidores del FVW |

Para la descripción de las reacciones adversas seleccionadas, ver la sección Precauciones y advertencias.

Interacciones:

No se conocen interacciones con otros medicamentos.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento debe iniciarse bajo la supervisión de un médico especialista en el tratamiento de los trastornos de la coagulación. El producto es de un solo uso y hay que administrar todo el contenido del frasco. En caso de que quede algo de contenido, éste debe eliminarse de acuerdo con las normativas locales.

Enfermedad de von Willebrand (EVW)

La relación entre el FVW:RCo y el FVIII:C es de 1:1. Generalmente, 1 UI/kg de PC de FVW:RCo y FVIII:C aumenta el nivel plasmático por 1,5-2% de la actividad normal de la proteína respectiva. Normalmente, se necesita alrededor de 20 a 50 UI de Wilate/kg de PC para alcanzar una hemostasia adecuada. Esto aumentará el FVW:RCo y FVIII:C en los pacientes de un 30 a un 100% aproximadamente.

Puede requerirse una dosis inicial de 50 a 80 UI de Wilate/kg de PC, especialmente en pacientes con EVW tipo 3, donde el mantenimiento de los niveles plasmáticos adecuados puede requerir de dosis más altas que en otros tipos de EVW.

Población pediátrica

No hay datos suficientes para recomendar el uso de Wilate en niños menores de 6 años. Prevención de la hemorragia en caso de cirugía o trauma grave:

Para la prevención de hemorragias en caso de cirugía, Wilate debe administrarse 1-2 horas antes de comenzar el procedimiento quirúrgico. Deben alcanzarse niveles de FVW:RCo de ≥ 60 UI/dl ($\geq 60\%$) y niveles de FVIII:C de ≥ 40 UI/dl ($\geq 40\%$).

Debe administrarse de nuevo una dosis adecuada cada 12 a 24 horas de tratamiento. La dosis y la duración del tratamiento dependen del estado clínico del paciente, el tipo y la gravedad de la hemorragia, así como de los niveles de FVW:RCo y FVIII:C.

En pacientes tratados con productos del FVW que contienen FVIII, hay que monitorizar los niveles plasmáticos de FVIII:C para que revelen los niveles plasmáticos excesivos y sostenidos de FVIII:C, que pueden aumentar el riesgo de eventos trombóticos, en pacientes con factores de riesgo clínico o de laboratorio conocidos. En caso de observarse niveles plasmáticos excesivos de FVIII:C, hay que considerar la reducción de las dosis y/o prolongar el intervalo de administración o el uso de un producto de FVW que contenga un nivel bajo de FVIII.

Profilaxis:

Para una profilaxis contra las hemorragias a largo plazo en pacientes con EVW, deben administrarse dosis de 20-40 UI/kg de peso corporal 2 o 3 veces por semana. En algunos



casos, como en los pacientes con sangrado gastrointestinal, pueden requerir dosis más altas.

Hemofilia A

La dosis y la duración de la terapia de sustitución dependen de la gravedad del déficit de FVIII, de la localización y la intensidad de la hemorragia, así como del estado clínico del paciente.

El número de unidades administradas de FVIII se expresa en Unidades Internacionales (UI), que están relacionadas con el estándar actual de la OMS para los productos del FVIII.

La actividad del FVIII en el plasma se expresa en porcentaje (respecto al plasma humano normal) o en UI (respecto a un Estándar Internacional del FVIII en el plasma).

Una UI de actividad de FVIII es equivalente a la cantidad de FVIII en un ml de plasma humano normal.

Tratamiento a demanda:

El cálculo de la dosis requerida de FVIII se basa en la observación empírica de que 1 UI de FVIII: C/kg de PC aumenta el nivel plasmático en un 1,5-2% de la actividad normal. La dosis requerida se determina utilizando la siguiente fórmula:

$$\text{UI Requeridas} = \text{PC (kg)} \times \text{aumento deseado del FVIII (\%)} (\text{UI/dl}) \times 0,5 \text{ UI/kg}$$

La cantidad a administrar y la frecuencia de la administración siempre deben orientarse a lograr la eficacia clínica en cada caso individual. En el caso de los siguientes episodios hemorrágicos, la actividad del factor VIII no debe estar por debajo del nivel de la actividad plasmática dada (en % del plasma normal o en UI/dl) en el período correspondiente.

Se puede utilizar la siguiente tabla como guía de dosificación en episodios hemorrágicos y cirugías.

Pautas de tratamiento en hemorragias y cirugías

| Grado de hemorragia/ Tipo de procedimiento quirúrgico | Nivel de FVIII requerido (%) (UI/dl) | Frecuencia de administración/Duración de la terapia (días) |
|--------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Hemorragia | | |
| Hemartrosis temprana, hemorragia muscular u oral | 20-40 | Repetir cada 12 a 24 horas. Al menos 1 día, hasta que el episodio hemorrágico, como indica el dolor se resuelva o se consiga la cicatrización. |
| Hemartrosis más extensa hemorragia muscular o hematoma | 30-60 | Repetir la perfusión cada 12 a 24 horas durante 3 o 4 días o más hasta que el dolor y la discapacidad se hayan resuelto. |
| Hemorragia amenazante para la vida | 60-100 | Repetir la perfusión cada 8 a 24 horas hasta que el peligro se resuelva. |
| Cirugía | | |



| | | |
|------------------------------------------|-----------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Menor incluyendo la extracción dental | 30-60 | Cada 24 horas, al menos 1 día, hasta que se consiga la cicatrización. |
| Mayor | 80 – 100 (pre- y postoperatorio) | Repetir la perfusión cada 8 a 24 horas hasta que la herida cicatrice adecuadamente, después continuar la terapia al menos durante otros 7 días para mantener la actividad del FVIII del 30% al 60% (UI/dl). |

Profilaxis:

Para la profilaxis a largo plazo frente a las hemorragias en pacientes con hemofilia A severa, deben administrarse dosis de 20 a 40 UI de Wilate/kg de PC en intervalos de 2 a 3 días. En algunos casos, especialmente en los pacientes más jóvenes, pueden ser necesarios intervalos de dosificación más cortos o dosis más elevadas.

Perfusión continua:

Antes de una intervención quirúrgica, se debe realizar un análisis farmacocinético para obtener una estimación del aclaramiento. La velocidad inicial de perfusión se puede calcular de la siguiente manera:

Velocidad de perfusión (UI/kg/h) = aclaramiento (mL/kg/h) x nivel deseado en el estado estacionario (UI/mL)

Después de las primeras 24 horas de perfusión continua, el aclaramiento se debe calcular de nuevo todos los días, utilizando la ecuación del estado estacionario con el nivel medido y la velocidad de perfusión conocida.

Durante el curso del tratamiento, se recomienda una determinación adecuada de los niveles de FVIII: C para poder orientar la dosis a administrar y la frecuencia de las perfusiones repetidas. En el caso particular de las intervenciones quirúrgicas mayores, es indispensable una monitorización precisa de la terapia de sustitución mediante pruebas de coagulación (FVIII: C). Puede variar la respuesta individual de los pacientes al tratamiento con FVIII, logrando diferentes vidas medias y recuperaciones.

La velocidad de la inyección o perfusión no debe exceder de 2-3 ml por minuto.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020010279 emitido mediante Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.6.9, con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de evaluación farmacológica, con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión 3 del 2019 allegado mediante radicado No. 20191191673
- Información para prescribir versión 2 del 2014 allegado mediante radicado No. 20191191673

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.6.9, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que la información permite concluir que no se han presentado cambios que modifiquen el balance riesgo / beneficio del producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición:

Cada vial contiene 500 UI de Factor VIII de la coagulación humano y 500 UI de Factor Von Willebrand.

Cada vial contiene 1000 UI de Factor VIII de la coagulación humano y 1000 UI de Factor Von Willebrand.

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Enfermedad de Von Willebrand (EVW), Tratamiento y profilaxis de hemorragias o sangrados quirúrgicos en pacientes con la Enfermedad de von Willebrand (EVW), cuando el tratamiento con desmopresina (DDAVP) es ineficaz o está contraindicado. Tratamiento y profilaxis del sangrado en pacientes con hemofilia A (déficit congénito de FVIII).

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Al igual que con cualquier producto proteico derivado del plasma para la administración intravenosa, es posible que se produzcan reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico. Hay que monitorizar estrechamente a los pacientes y observar cuidadosamente la aparición de cualquier síntoma durante todo el período de perfusión. Se informará a los pacientes de los primeros signos de las reacciones de hipersensibilidad que incluyen erupciones cutáneas, urticaria generalizada, opresión en el pecho, dificultad para respirar, hipotensión y anafilaxia. Si aparecen estos síntomas, los pacientes deben interrumpir inmediatamente la administración y contactar con su médico.

En caso de shock, se aplicarán los estándares médicos vigentes para el tratamiento del shock.

Para prevenir la transmisión de enfermedades infecciosas cuando se administran medicamentos derivados de la sangre o del plasma humano, se toman medidas estándares como la selección de los donantes, el cribaje de las donaciones individuales y mezclas de plasma para los marcadores específicos de la infección, así como la inclusión de procedimientos efectivos para la inactivación/eliminación viral en el proceso de producción. A pesar de ello, cuando se administran medicamentos derivados de la sangre o del plasma humano, no se puede descartar por completo la posibilidad de transmisión de enfermedades infecciosas. Esto también es aplicable a virus desconocidos o emergentes y otros patógenos.

Estos procedimientos se consideran efectivos para virus envueltos como el VIH, VHB y VHC, así como para el virus sin cubierta VHA. Estos procedimientos pueden tener un valor limitado frente a los virus sin cubierta tales como el parvovirus B19. La infección por parvovirus B19 puede ser grave en mujeres embarazadas (infección fetal) y en pacientes con inmunodeficiencia o eritropoyesis incrementada (por ejemplo, la anemia hemolítica). Es altamente recomendable que cada vez que se administre Wilate, se registre el nombre y el número de lote del producto con el fin de mantener una trazabilidad entre el paciente y el lote del producto.

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se deberá considerar una vacunación adecuada (hepatitis A y B) para los pacientes que reciben de forma regular/repetida concentrados de FVIII/FVW derivados del plasma humano.

Enfermedad de von Willebrand (EVW):

Cuando se usa un producto del FVW que contiene FVIII, el médico debe tener en cuenta que el tratamiento continuado puede producir un aumento excesivo de FVIII:C. En pacientes tratados con productos del FVW que contienen FVIII, hay que monitorizar los niveles plasmáticos de FVIII:C para evitar niveles excesivos y sostenidos de FVIII:C, que puedan incrementar el riesgo de episodios trombóticos.

Existe un riesgo de ocurrencia de episodios trombóticos cuando se administran productos del FVW que contienen FVIII, sobre todo en pacientes con factores de riesgo clínico o de laboratorio conocidos. Por tanto, hay que monitorizar a los pacientes de riesgo para detectar la presencia de cualquier signo precoz de trombosis. Debe instituirse una profilaxis contra el tromboembolismo venoso, de acuerdo con las recomendaciones actuales.

Los pacientes con EVW, especialmente los pacientes de tipo 3, pueden desarrollar anticuerpos neutralizantes (inhibidores) del FVW. Si no se alcanzan los niveles previstos de actividad plasmática de FVW:RCo, o si el sangrado no se controla con la dosis recomendada, habrá que realizar un análisis adecuado para determinar la posible presencia de un inhibidor del FVW. En pacientes con niveles elevados de inhibidores, la terapia con FVW puede no ser eficaz y se deben considerar otras opciones terapéuticas. El tratamiento de estos pacientes debe estar dirigido por un médico con experiencia en el cuidado de pacientes con trastornos hemostáticos.

Hemofilia A:

Hipersensibilidad:

Reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico son posibles con Wilate. El producto contiene trazas de proteínas humanas que no son el FVIII. Si se presentan síntomas de hipersensibilidad, los pacientes deben ser advertidos de suspender inmediatamente el uso del medicamento y contactar con su médico. Se informará a los pacientes de los primeros signos de las reacciones de hipersensibilidad que incluyen erupciones cutáneas, urticaria generalizada, opresión en el pecho, dificultad para respirar, hipotensión y anafilaxia.

En caso de shock, se aplicarán los estándares médicos vigentes para el tratamiento del shock.

Inhibidores:

La formación de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) del FVIII es una complicación conocida en el tratamiento de individuos con hemofilia A. Estos inhibidores suelen ser inmunoglobulinas IgG dirigidas contra la actividad procoagulante del FVIII, que se cuantifican en unidades Bethesda (UB) por ml de plasma utilizando el ensayo modificado.

El riesgo de desarrollar inhibidores está relacionado con la exposición al FVIII, siendo el riesgo mayor en los primeros 20 días de exposición. Raramente se forman inhibidores después de los primeros 100 días de exposición.

Se han observado casos de inhibidores recurrentes (de bajo título) tras el cambio de un producto del factor VIII por otro, en pacientes previamente tratados con más de 100 días de exposición que tienen una historia clínica previa de desarrollo de inhibidores. Por lo tanto, se recomienda monitorizar cuidadosamente a los pacientes por la aparición de inhibidores tras cualquier cambio de producto.



En general, todos los pacientes tratados con productos del FVIII deben ser monitorizados cuidadosamente en cuanto al desarrollo de inhibidores mediante observaciones clínicas y pruebas de laboratorio adecuadas. Si no se alcanzan los niveles esperados de actividad plasmática del factor VIII, o si el sangrado no se controla con una dosis adecuada, se deben realizar pruebas para detectar la presencia de inhibidores del FVIII. En pacientes con niveles elevados de inhibidor, la terapia con factor VIII puede no ser efectiva y se deben considerar otras opciones terapéuticas. El manejo de estos pacientes debe ser realizado por médicos con experiencia en el cuidado de la hemofilia e inhibidores del FVIII.

Este medicamento contiene hasta 2,55 mmol de sodio (58,7 mg) por frasco para 500 UI de FVW y FVIII y hasta 5,1 mmol de sodio (117,3 mg) por frasco para 1000 UI de FVW y FVIII. Lo que se tendrá en cuenta en el tratamiento de pacientes con dietas controladas en sodio. No se conocen interacciones con otros medicamentos.

Fertilidad, embarazo y lactancia:

No se han llevado a cabo estudios de reproducción en animales con FVW/FVIII.

Enfermedad de von Willebrand (EVW):

No hay experiencia en el tratamiento de mujeres embarazadas o en período de lactancia. Wilate sólo debe administrarse a mujeres embarazadas o en período de lactancia con déficit de FVW si está claramente indicado, teniendo en cuenta que el parto aumenta el riesgo de episodios hemorrágicos en estas pacientes.

Hemofilia A:

Debido a la rara ocurrencia de hemofilia A en mujeres, no hay experiencia del tratamiento durante el embarazo y la lactancia. Por lo tanto, Wilate sólo debe utilizarse durante el embarazo y la lactancia si está claramente indicado.

No se han notificado síntomas de sobredosis con el FVW o el FVIII humano. Los eventos tromboembólicos pueden ocurrir en caso de una sobredosis importante.

No se han observado efectos sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad:

En raras ocasiones se han observado reacciones de hipersensibilidad o alérgicas (que pueden incluir angioedema, ardor y escozor en el lugar de la perfusión, escalofríos, enrojecimiento, urticaria generalizada, cefalea, eczema, hipotensión, letargo, náuseas, inquietud, taquicardia, opresión en el pecho, hormigueo, vómitos, y sibilancias), y en algunos casos pueden progresar a anafilaxia grave (incluyendo un shock). En raras ocasiones, se ha observado fiebre.

Enfermedad de von Willebrand (EVW):

Los pacientes con EVW, especialmente los pacientes de tipo 3, en muy raras ocasiones pueden desarrollar anticuerpos neutralizantes del FVW. Si aparecen estos inhibidores, se manifestará como una respuesta clínica insuficiente. La ocurrencia de estos anticuerpos está muy relacionada con las reacciones anafilácticas. Por lo tanto, los pacientes que sufren reacciones anafilácticas se deben evaluar para determinar la presencia de un inhibidor.

En todos estos casos, se recomienda contactar con un centro especializado en hemofilia. No se han notificado casos de inhibidores para el factor von Willebrand en los estudios clínicos ni tras su comercialización.



Existe el riesgo de ocurrencia de eventos trombóticos, en particular en pacientes con factores de riesgo clínico o de laboratorio conocidos. Debe instituirse una profilaxis contra el tromboembolismo venoso, de acuerdo con las recomendaciones actuales.

En pacientes tratados con productos del FVW que contienen FVIII los niveles plasmáticos excesivos y sostenidos de FVIII:C pueden incrementar el riesgo de episodios trombóticos.

Hemofilia A:

Los pacientes con hemofilia A pueden desarrollar anticuerpos neutralizantes (inhibidores) del FVIII. La presencia de estos inhibidores se manifestará como una respuesta clínica insuficiente. En este caso, se recomienda contactar con un centro especializado en hemofilia.

La experiencia con Wilate en pacientes no tratados previamente (PUP) es limitada. En un ensayo clínico con 24 PUP tratados con Wilate con un mínimo de 50 días de exposición, sólo en tres pacientes se pudo detectar un inhibidor persistente y manifestaciones clínicas por encima de 5 UB/ml. Tres pacientes desarrollaron inhibidores transitorios con bajos títulos sin manifestaciones clínicas y dos pacientes presentaron en una ocasión un título bajo del inhibidor, no confirmado en el seguimiento.

No se observó desarrollo de inhibidores en los pacientes tratados previamente. Para la información de seguridad frente a los agentes transmisibles, ver precauciones y advertencias

Lista tabulada de reacciones adversas:

La tabla presentada a continuación está de acuerdo con la clasificación MedDRA por órganos y sistemas (SOC y Nivel del término preferente).

Las frecuencias se han evaluado de acuerdo con la siguiente clasificación: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raros ($< 1/10.000$), no conocidos (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

| Sistema de clasificación de órganos | Poco frecuentes | Raros | Muy raros |
|-------------------------------------------------------------------|---------------------------------|-----------------------|---------------------|
| Trastornos del sistema inmunológico | Reacciones de hipersensibilidad | | Shock anafiláctico |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | | Fiebre | |
| Investigaciones | | Inhibidores del FVIII | Inhibidores del FVW |

Para la descripción de las reacciones adversas seleccionadas, ver la sección Precauciones y advertencias.

Interacciones:

No se conocen interacciones con otros medicamentos.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento debe iniciarse bajo la supervisión de un médico especialista en el tratamiento de los trastornos de la coagulación. El producto es de un solo uso y hay



que administrar todo el contenido del frasco. En caso de que quede algo de contenido, éste debe eliminarse de acuerdo con las normativas locales.

Enfermedad de von Willebrand (EVW):

La relación entre el FVW:RCo y el FVIII:C es de 1:1. Generalmente, 1 UI/kg de PC de FVW:RCo y FVIII:C aumenta el nivel plasmático por 1,5-2% de la actividad normal de la proteína respectiva. Normalmente, se necesita alrededor de 20 a 50 UI de Wilate/kg de PC para alcanzar una hemostasia adecuada. Esto aumentará el FVW:RCo y FVIII:C en los pacientes de un 30 a un 100% aproximadamente.

Puede requerirse una dosis inicial de 50 a 80 UI de Wilate/kg de PC, especialmente en pacientes con EVW tipo 3, donde el mantenimiento de los niveles plasmáticos adecuados puede requerir de dosis más altas que en otros tipos de EVW.

Población pediátrica:

No hay datos suficientes para recomendar el uso de Wilate en niños menores de 6 años.

Prevención de la hemorragia en caso de cirugía o trauma grave:

Para la prevención de hemorragias en caso de cirugía, Wilate debe administrarse 1-2 horas antes de comenzar el procedimiento quirúrgico. Deben alcanzarse niveles de FVW:RCo de ≥ 60 UI/dl ($\geq 60\%$) y niveles de FVIII:C de ≥ 40 UI/dl ($\geq 40\%$).

Debe administrarse de nuevo una dosis adecuada cada 12 a 24 horas de tratamiento. La dosis y la duración del tratamiento dependen del estado clínico del paciente, el tipo y la gravedad de la hemorragia, así como de los niveles de FVW:RCo y FVIII:C.

En pacientes tratados con productos del FVW que contienen FVIII, hay que monitorizar los niveles plasmáticos de FVIII:C para que revelen los niveles plasmáticos excesivos y sostenidos de FVIII:C, que pueden aumentar el riesgo de eventos tromboticos, en pacientes con factores de riesgo clínico o de laboratorio conocidos. En caso de observarse niveles plasmáticos excesivos de FVIII:C, hay que considerar la reducción de las dosis y/o prolongar el intervalo de administración o el uso de un producto de FVW que contenga un nivel bajo de FVIII.

Profilaxis:

Para una profilaxis contra las hemorragias a largo plazo en pacientes con EVW, deben administrarse dosis de 20-40 UI/kg de peso corporal 2 o 3 veces por semana. En algunos casos, como en los pacientes con sangrado gastrointestinal, pueden requerir dosis más altas.

Hemofilia A:

La dosis y la duración de la terapia de sustitución dependen de la gravedad del déficit de FVIII, de la localización y la intensidad de la hemorragia, así como del estado clínico del paciente.

El número de unidades administradas de FVIII se expresa en Unidades Internacionales (UI), que están relacionadas con el estándar actual de la OMS para los productos del FVIII.

La actividad del FVIII en el plasma se expresa en porcentaje (respecto al plasma humano normal) o en UI (respecto a un Estándar Internacional del FVIII en el plasma).

Una UI de actividad de FVIII es equivalente a la cantidad de FVIII en un ml de plasma humano normal.

**Tratamiento a demanda:**

El cálculo de la dosis requerida de FVIII se basa en la observación empírica de que 1 UI de FVIII: C/kg de PC aumenta el nivel plasmático en un 1,5-2% de la actividad normal. La dosis requerida se determina utilizando la siguiente fórmula:

$$\text{UI Requeridas} = \text{PC (kg)} \times \text{aumento deseado del FVIII (\%)} (\text{UI/dl}) \times 0,5 \text{ UI/kg}$$

La cantidad a administrar y la frecuencia de la administración siempre deben orientarse a lograr la eficacia clínica en cada caso individual. En el caso de los siguientes episodios hemorrágicos, la actividad del factor VIII no debe estar por debajo del nivel de la actividad plasmática dada (en % del plasma normal o en UI/dl) en el período correspondiente.

Se puede utilizar la siguiente tabla como guía de dosificación en episodios hemorrágicos y cirugías.

Pautas de tratamiento en hemorragias y cirugías

| Grado de hemorragia/ Tipo de procedimiento quirúrgico | Nivel de FVIII requerido (%) (UI/dl) | Frecuencia de administración/Duración de la terapia (días) |
|--------------------------------------------------------|-----------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Hemorragia | | |
| Hemartrosis temprana, hemorragia muscular u oral | 20-40 | Repetir cada 12 a 24 horas. Al menos 1 día, hasta que el episodio hemorrágico, como indica el dolor se resuelva o se consiga la cicatrización. |
| Hemartrosis más extensa hemorragia muscular o hematoma | 30-60 | Repetir la perfusión cada 12 a 24 horas durante 3 o 4 días o más hasta que el dolor y la discapacidad se hayan resuelto. |
| Hemorragia amenazante para la vida | 60-100 | Repetir la perfusión cada 8 a 24 horas hasta que el peligro se resuelva. |
| Cirugía | | |
| <i>Menor</i> incluyendo la extracción dental | 30-60 | Cada 24 horas, al menos 1 día, hasta que se consiga la cicatrización. |
| <i>Mayor</i> | 80 – 100 (pre- y postoperatorio) | Repetir la perfusión cada 8 a 24 horas hasta que la herida cicatrice adecuadamente, después continuar la terapia al menos durante otros 7 días para mantener la actividad del FVIII del 30% al 60% (UI/dl). |

Profilaxis:

Para la profilaxis a largo plazo frente a las hemorragias en pacientes con hemofilia A severa, deben administrarse dosis de 20 a 40 UI de Wilate/kg de PC en intervalos de 2 a 3 días. En algunos casos, especialmente en los pacientes más jóvenes, pueden ser necesarios intervalos de dosificación más cortos o dosis más elevadas.

Acta No. 24 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Perfusión continua:

Antes de una intervención quirúrgica, se debe realizar un análisis farmacocinético para obtener una estimación del aclaramiento. La velocidad inicial de perfusión se puede calcular de la siguiente manera:

Velocidad de perfusión (UI/kg/h) = aclaramiento (mL/kg/h) x nivel deseado en el estado estacionario (UI/mL)

Después de las primeras 24 horas de perfusión continua, el aclaramiento se debe calcular de nuevo todos los días, utilizando la ecuación del estado estacionario con el nivel medido y la velocidad de perfusión conocida.

Durante el curso del tratamiento, se recomienda una determinación adecuada de los niveles de FVIII: C para poder orientar la dosis a administrar y la frecuencia de las perfusiones repetidas. En el caso particular de las intervenciones quirúrgicas mayores, es indispensable una monitorización precisa de la terapia de sustitución mediante pruebas de coagulación (FVIII: C). Puede variar la respuesta individual de los pacientes al tratamiento con FVIII, logrando diferentes vidas medias y recuperaciones.

La velocidad de la inyección o perfusión no debe exceder de 2-3 ml por minuto.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 17.5.0.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el plan de gestión de riesgos-PGR versión 0.9 del producto Wilate. Se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

Con relación al inserto versión 3 del 2019 y la información para prescribir (IPP) versión 2 del 2014 allegados mediante radicado No. 20191191673, la Sala considera que, teniendo en cuenta que Colombia está clasificada en la zona climática IV, debe ajustar las condiciones de almacenamiento fuera de la condición de refrigeración (2°C-8°C) indicada en estos documentos: “El producto puede conservarse a máx. 25°C durante 6 meses”, para lo cual en fase 2 debe presentar estudios de estabilidad para el producto terminado y el solvente (en las presentaciones de 5 mL y 10 mL) a 30°C/75%H.R. Si no dispone de esta información, debe eliminar esta condición de almacenamiento del inserto e información para prescribir.

3.6.16 LEMTRADA®

Expediente : 20067976
Radicado : 20201174819
Fecha : 25/09/2020
Interesado : Genzyme Corporation

Composición:
Cada mL contiene 10 mg de Alemtuzumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Lemtrada® (alemtuzumab) está indicado para el tratamiento alternativo de pacientes adultos con esclerosis múltiple recidivante remitente (RR) con enfermedad activa definida por características clínicas o por imágenes de diagnóstico.

Contraindicaciones:

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Lemtrada está contraindicado:

- en pacientes con hipersensibilidad conocida de tipo 1 o reacciones anafilácticas al principio activo o a cualquiera de los excipientes;
- en pacientes infectados con el virus de inmunodeficiencia humano (VIH).

Precauciones y advertencias:

Antes del tratamiento, e/ paciente deberá recibir información educativa e informarse de los riesgos y los beneficios, así como de la necesidad de comprometerse a seguir desde el inicio del tratamiento hasta los 48 meses después de la última administración del segundo ciclo de Lemtrada. Si un ciclo adicional es administrado, continuar e/ seguimiento de seguridad hasta 48 meses después de la última infusión. Se deberá recordar al paciente el permanecer vigilante para los síntomas que puede experimentar y buscar ayuda médica inmediata si lo requiere.

Autoinmunidad

El tratamiento con Lemtrada puede provocar la formación de autoanticuerpos y aumentar el riesgo de afecciones autoinmunes, entre ellas púrpura trombocitopénica inmunitaria (PTI), trastornos de la tiroides o, raramente, nefropatías (p. ej., la enfermedad de la membrana basal antiglomerular) y hepatitis autoinmune (HAI).

Púrpura trombocitopénica inmunitaria

Se han observado eventos graves de PTI en 12 (1%) de pacientes tratados con Lemtrada, en ensayos clínicos controlados sobre esclerosis múltiple (correspondiente a una tasa anualizada de 0.0047 eventos/paciente/año).

En un ensayo clínico controlado en pacientes con esclerosis múltiple (EM), un paciente desarrolló PTI que no fue reconocido antes de la implementación de los requisitos mensuales de monitorización de la sangre y murió de hemorragia intracerebral. Se han observado 12 episodios graves adicionales de PTI a través de una mediana de 6,1 años (máximo 12 años) de seguimiento (tasa acumulada anual de 0,0028 eventos/ paciente/ año).

El inicio de la PTI se produjo, en general, entre 14 y 36 meses después de la primera exposición a Lemtrada.

Se deben obtener recuentos sanguíneos completos (complete blood counts, CBC) con diferencial, antes del inicio del tratamiento, y a intervalos mensuales a partir de entonces, hasta 48 meses después de la última infusión. Si se sospecha PTI, se debe obtener un CBC en forma inmediata. Si se confirma el inicio de PTI, debe iniciarse la intervención médica que corresponda, incluida la derivación a un especialista. Los datos de ensayos clínicos sobre EM han mostrado que el cumplimiento de los requisitos de monitoreo de sangre y la educación relacionada con los signos y síntomas de PTI, han llevado a la detección y al tratamiento precoz de PTI, y la mayoría de los casos responden a la terapia médica de primera línea.

Se desconoce el riesgo potencial asociado con reiniciar el tratamiento con Lemtrada después de la aparición de PTI.

Nefropatías

Se han observado nefropatías, incluida la enfermedad de la membrana basal antiglomerular (anti GBM) en 6 (0.04%) de los pacientes en ensayos clínicos sobre EM a lo largo de una mediana de 6,1 años (máximo 12 años) de seguimiento y, por lo general, ocurrieron dentro de los 39 meses después de la última administración de Lemtrada. En los ensayos clínicos, se han observado 2 casos de enfermedad anti GBM. Ambos casos fueron graves y se identificaron en forma precoz mediante el monitoreo clínico y de laboratorio, y tuvieron un resultado positivo después del tratamiento.



Las manifestaciones clínicas de nefropatía pueden incluir elevación de creatinina sérica, hematuria y/o proteinuria. Aunque no se observó en ensayos clínicos, la hemorragia alveolar que se manifiesta como hemoptisis puede presentarse como un componente de la enfermedad anti GBM.

Los niveles de creatinina sérica y el uroanálisis deben obtenerse antes del inicio del tratamiento y, a partir de entonces, en intervalos mensuales hasta 48 meses después de la última infusión. La observación de los cambios clínicamente significativos desde el inicio en la creatinina sérica, la hematuria inexplicable y/o la proteinuria, debe indicar la necesidad de una mayor evaluación de las nefropatías, incluida la derivación a un especialista. La detección y el tratamiento precoz de las nefropatías pueden disminuir el riesgo de resultados deficientes.

Se desconoce el riesgo potencial asociado con el reinicio del tratamiento con Lemtrada después de la aparición de las nefropatías.

Trastornos tiroideos

Se han observado desórdenes endocrinos tiroideos que incluyen desórdenes autoinmunes de la tiroides en 36,8 % de los pacientes tratados con 12 mg de Lemtrada en ensayos clínicos de EM a lo largo de una mediana de 6.1 años (máximo 12 años) de seguimiento después de la primera exposición a Lemtrada.

Los trastornos autoinmunes de la tiroides observados incluyeron hipertiroidismo o hipotiroidismo. La mayoría de los eventos fueron de gravedad leve a moderada. Ocurrieron eventos endocrinos graves en 4.4% de los pacientes, mientras que se observó enfermedad de Basedow (también conocida como enfermedad de Graves), hipertiroidismo, hipotiroidismo, tiroiditis autoinmune, y bocio en más de 1 paciente. La mayoría de los eventos tiroideos se trataron con terapia médica convencional. Sin embargo, algunos pacientes requirieron intervención quirúrgica.

En los ensayos clínicos, se permitió que los pacientes que habían desarrollado acontecimientos tiroideos volvieran a recibir tratamiento con Lemtrada. Aproximadamente el 5% de los pacientes de la población estudiada desarrollaron un evento adverso tiroideo durante el año de seguimiento al inicio del tratamiento de alemtuzumab y volvieron a recibir el tratamiento. La mayoría de estos pacientes que volvieron a recibir el tratamiento no experimentaron un empeoramiento de la intensidad de los trastornos tiroideos.

Deben obtenerse pruebas de función tiroidea (TFT), tales como niveles de la hormona estimulante de la tiroides (TSH), antes del inicio del tratamiento y cada 3 meses en adelante, hasta 48 meses después de la última infusión. La enfermedad de la tiroides conlleva riesgos especiales en las mujeres que están embarazadas.

Citopenias

Con poca frecuencia se han informado sospechas de citopenias autoinmunes, tales como neutropenia, anemia hemolítica y pancitopenia en pacientes que participan en ensayos clínicos sobre EM. Los resultados del CBC deben usarse para monitorear las citopenias. Si se confirma una citopenia, debe iniciarse de inmediato la intervención médica que corresponda, incluida la derivación a un especialista.

Hepatitis Autoinmune (HAI)

Se ha reportado hepatitis autoinmune con daño hepático clínicamente significativo, incluyendo falla hepática aguda que ha requerido trasplante, en pacientes tratados con LEMTRADA durante la etapa post-comercialización. Si un paciente desarrolla signos clínicos que incluyen elevaciones inexplicables de la enzima hepática o síntomas que sugieren disfunción hepática (por ejemplo: náusea inexplicable, vómitos, dolor abdominal, fatiga, anorexia, ictericia y/o orina oscura), mida prontamente las transaminasas séricas y



la bilirrubina total e interrumpa o descontinúe el tratamiento con LEMTRADA según sea apropiado.

Reacciones asociadas a la infusión

En los ensayos clínicos, se definieron las reacciones asociadas a la infusión (RAI) como cualquier evento adverso que ocurre durante o dentro de las 24 horas de realizada la infusión de Lemtrada. La mayoría de los pacientes tratados con Lemtrada en ensayos clínicos sobre EM experimentaron RAI de leves a moderadas durante y/o hasta 24 horas después de la administración de 12 mg de Lemtrada. La incidencia de RAI fue mayor en el ciclo 1 que en los ciclos posteriores. A través de todo el seguimiento disponible, incluidos los pacientes que recibieron ciclos de tratamiento adicionales, los RAI más comunes incluyeron dolor de cabeza, sarpullido, pirexia, náuseas, urticaria, prurito, insomnio, escalofríos, rubefacción, fatiga, disnea, disgeusia, malestar en el pecho, sarpullido generalizado, taquicardia, bradicardia, dispepsia, mareos, y dolor. En el 3 % de los pacientes presentaron reacciones graves, incluidos casos de pirexia, urticaria, taquicardia fibrilación auricular, náuseas, malestar en el pecho e hipotensión. Además, se ha informado anafilaxia raramente. Se han notificado casos de hemorragia alveolar pulmonar e isquemia miocárdica transitoria con inicio a las 48 horas de la infusión de Lemtrada.

Se recomienda que los pacientes sean medicados previamente con corticosteroides, inmediatamente antes del inicio de la infusión de Lemtrada durante los 3 primeros días de cualquier ciclo de tratamiento para mitigar los efectos de las reacciones a la infusión. En ensayos clínicos, los pacientes fueron tratados previamente con 1.000 mg de metilprednisolona, durante los primeros 3 días de cada ciclo de tratamiento con Lemtrada. También podría considerarse el tratamiento previo con antihistamínicos y/o antipiréticos, antes de la administración de Lemtrada. La mayoría de los pacientes en estudios clínicos controlados recibieron antihistamínicos y/o antipiréticos, antes de al menos 1 infusión de Lemtrada. Los pacientes pueden presentar RAI a pesar del tratamiento previo. Se recomienda observar si aparecen reacciones asociadas a la infusión durante 2 horas después de cada infusión de Lemtrada. Los médicos deben alertar a los pacientes sobre la posibilidad de aparición de una reacción asociada a la infusión dentro de las 48 horas posteriores a la infusión. Los médicos deben conocer el historial cardíaco del paciente ya que las reacciones asociadas a la infusión pueden incluir síntomas cardíacos como taquicardia. Monitoree los signos vitales antes de la infusión y periódicamente durante la infusión. Si se presenta una RAI, se debe proporcionar el tratamiento sintomático correspondiente, según sea necesario. Si la infusión no es bien tolerada, se puede extender la duración de la infusión. Si se producen reacciones graves a la infusión, se debe considerar la interrupción inmediata de la infusión IV. Se debe disponer de recursos para el manejo de las reacciones graves o de anafilaxia.

Infecciones

Se produjeron infecciones en el 71 % de los pacientes tratados con 12 mg de Lemtrada, en comparación con el 53 % de los pacientes tratados con Rebif® (interferón beta-1^a [IFNB-1a]) en ensayos clínicos controlados sobre EM, con duraciones de hasta 2 años y fueron de gravedad predominantemente leve a moderada.

Las infecciones que se produjeron más a menudo en pacientes tratados con Lemtrada que en pacientes tratados con IFNB-1^a incluyeron: nasofaringitis, infección de las vías urinarias, infección de las vías respiratorias superiores, sinusitis, herpes bucal, influenza y bronquitis. En ensayos clínicos controlados sobre EM, se observaron infecciones graves en el 2,7 % de los pacientes tratados con Lemtrada, en comparación con el 1,0 % de los pacientes tratados con IFNB-1^a. Las infecciones graves en el grupo con Lemtrada incluyeron: apendicitis, gastroenteritis, neumonía, herpes zóster e infección de los dientes. Las infecciones generalmente fueron de duración normal y se resolvieron después del tratamiento médico convencional.

La tasa anual acumulada de infecciones fue de 0,99 a través de una mediana de 6,1 años

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



(máximo 12 años) de seguimiento de la primera exposición a Lemtrada, en comparación con 1,27 en ensayos clínicos controlados.

Infecciones graves del virus de la varicela zóster, incluida la reactivación de la varicela primaria y la varicela zóster, se han producido más a menudo en pacientes tratados con 12 mg de Lemtrada (0,4 %) en ensayos clínicos, en comparación con IFNB-1^a (0%).

También se ha informado infección del virus del papiloma humano (human papiloma virus, HPV) cervical, incluida la displasia cervical, en pacientes tratados con 12 mg de Lemtrada (2 %). Se recomienda que las pacientes se realicen el examen de detección de HPV en forma anual.

Se ha informado tuberculosis en los pacientes tratados con Lemtrada e IFNB-1^a en ensayos clínicos controlados. Se ha informado tuberculosis activa y latente en el 0,3 % de los pacientes tratados con Lemtrada, con más frecuencia en regiones endémicas. Antes del inicio de Lemtrada, se debe realizar el examen de detección de tuberculosis de acuerdo con las pautas locales.

Se observaron infecciones fúngicas superficiales, especialmente candidiasis oral y vaginal, más comúnmente en pacientes tratados con Lemtrada (12 %) que en pacientes tratados con IFNB1^a (3%) en ensayos clínicos controlados de EM.

Se ha informado de meningitis por Listeria en los pacientes tratados con Lemtrada. La duración del riesgo incrementado para meningitis por Listeria no es clara, aunque los casos de meningitis por Listeria general mente ocurrieron entre el mes 1 de tratamiento con alemtuzumab. A menos que se trate, la infección por listeria puede conducir a una morbilidad o mortalidad significativa. Los pacientes deben evitar o cocinar adecuadamente los alimentos que sean fuentes potenciales de Listeria monocytogenes.

Los médicos deben considerar retrasar el inicio de la administración de Lemtrada en pacientes con infección activa hasta que la infección esté completamente controlada.

Debe iniciarse profilaxis con un agente oral antiherpes a partir del primer día del tratamiento de Lemtrada y continuar por un mínimo de 1 mes, después de cada ciclo de tratamiento. Lemtrada no se ha administrado para el tratamiento de EM de forma concomitante con terapias antineoplásicas o inmunosupresoras. El uso concomitante de Lemtrada con cualquiera de estas terapias puede aumentar el riesgo de inmunosupresión.

No hay datos disponibles acerca de la asociación de Lemtrada con la reactivación del virus de la hepatitis B (VHB) o el virus de hepatitis C (VHC), ya que los pacientes con signos de infecciones activas o crónicas fueron excluidos de los ensayos clínicos. Debe considerarse la realización de exámenes de detección en pacientes con alto riesgo de infección de VHB y/o VHC antes del inicio de Lemtrada, y se debe ejercer precaución al recetar Lemtrada a pacientes identificados como portadores de VHB y/o VHC, ya que estos pacientes pueden tener riesgo de daño hepático irreversible relacionado con la reactivación potencial del virus como consecuencia de sus estados preexistentes.

Se han notificado infecciones por citomegalovirus en pacientes tratados con Lemtrada y corticosteroides de manera concomitante. La mayoría de los casos ocurrieron dentro de los 2 meses de la administración de alemtuzumab. En pacientes sintomáticos, se debe realizar una evaluación clínica de la infección por CMV durante y por lo menos dos meses después de cada ciclo de tratamiento con Lemtrada.

Neumonitis

Se ha notificado neumonitis en pacientes tratados con Lemtrada. La mayoría de los casos ocurrieron en el primer mes después del tratamiento con Lemtrada. Se debe aconsejar a los pacientes que reporten síntomas de neumonitis, que pueden incluir dificultad para respirar, tos, sibilancias, dolor torácico u opresión y hemoptisis.

Accidente cerebrovascular y disección arterial cervicocefálica

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Accidente cerebrovascular:

En la experiencia post-comercialización, se han notificado accidentes cerebrovasculares graves y potencialmente mortales (incluyendo accidentes cerebrovasculares isquémicos y hemorrágicos), en algunos casos incluso dentro de los 3 días de la administración de Lemtrada.

Disección Arterial Cervicocefálica:

En la experiencia post-comercialización, se han notificado casos de disección arterial cervicocefálica (por ejemplo, vertebral, carótida) dentro de los 3 días posteriores a la administración de Lemtrada.

Informe a los pacientes sobre los síntomas de apoplejía y disección arterial cervicocefálica (por ejemplo, carótida, vertebral). Indique a los pacientes que busquen atención médica inmediata si se presentan síntomas de apoplejía o disección arterial cervicocefálica.

Colecistitis aguda acalculosa

Lemtrada puede aumentar el riesgo de colecistitis aguda grave. En estudios clínicos controlados, el 0,2% de los pacientes con EM tratados con Lemtrada desarrollaron colecistitis aguda en comparación con el 0% de los pacientes tratados con interferón beta-1a. Durante el uso posterior a la comercialización, se han notificado casos adicionales de colecistitis acalculosa aguda en pacientes tratados con Lemtrada. El tiempo hasta el inicio de los síntomas varió de menos de 24 horas a 2 meses después de la infusión de Lemtrada. La mayoría de los pacientes fueron tratados de manera conservadora con antibióticos y se recuperaron sin intervención quirúrgica, mientras que otros se sometieron a colecistectomía.

Los síntomas de la colecistitis aguda acalculosa incluyen dolor abdominal, sensibilidad abdominal, fiebre, náuseas y vómitos. La colecistitis aguda acalculosa es una afección que puede asociarse con altas tasas de morbilidad y mortalidad si no se diagnostica y trata de manera temprana. Si se sospecha una colecistitis aguda acalculosa, evalúe y trate de inmediato.

Anticoncepción

Se observó transferencia a la placenta y actividad farmacológica de Lemtrada en ratones durante la gestación y después del parto. Las mujeres fértiles deben usar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento, y durante 4 meses después del ciclo de tratamiento con Lemtrada.

Vacunas

Se recomienda que los pacientes hayan completado los requisitos de vacunación locales, al menos 6 semanas antes del tratamiento con Lemtrada. No se ha estudiado la capacidad de generar una respuesta inmune a cualquier vacuna después del tratamiento con Lemtrada. No se ha estudiado formalmente la seguridad de la inmunización con virus vivos después de un ciclo de tratamiento con Lemtrada en ensayos clínicos controlados sobre EM y no se deben administrar estas vacunas a pacientes con EM que han recibido un ciclo de Lemtrada recientemente.

Vacunación/prueba del anticuerpo del virus de la varicela zóster

Al igual que con cualquier fármaco inmunomodulador, antes de iniciar un ciclo de tratamiento con Lemtrada, se deben realizar análisis a los pacientes sin historial de varicela o sin vacunación contra el virus de la varicela zóster (VVZ) para detectar anticuerpos contra el VVZ. Debe considerarse la vacunación contra el VVZ en pacientes que obtuvieron resultados negativos en el análisis de anticuerpos antes del inicio del tratamiento con



Lemtrada. Para permitir que se produzca el efecto completo de la vacunación de VVZ, posponga el tratamiento con Lemtrada por 6 semanas después de la vacunación.

Pruebas de laboratorio útiles para el control de los pacientes

Deben realizarse pruebas de laboratorio a intervalos periódicos durante 48 meses después del último ciclo de tratamiento con Lemtrada para controlar la aparición de signos precoces de enfermedad autoinmune:

- CBC con diferencial (previa al inicio del tratamiento y a intervalos mensuales a partir de entonces)
- Niveles de creatinina sérica (antes del inicio de tratamiento y a intervalos mensuales a partir de entonces)
- Uroanálisis (antes del inicio del tratamiento y a intervalos mensuales a partir de entonces)
- Prueba de función de la tiroides, como el nivel de TSH (antes del inicio del tratamiento y cada 3 meses a partir de entonces)

Efectos en la capacidad para conducir y manejar maquinaria pesada

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

Reacciones adversas:

Reacciones adversas al fármaco

Un total de 1.486 pacientes tratados con Lemtrada (12 mg o 24 mg) constituyeron la población de seguridad que participó en un análisis de estudios clínicos con una mediana de seguimiento de 6.1 años (máximo 12 años) que dio como resultado 8635 años-paciente de seguimiento de seguridad. El Estudio 1 y el Estudio 2 fueron ensayos de 2 años de duración con control activo de pacientes con RRMS tratados con Lemtrada quienes recibieron 12 mg/día durante 5 días consecutivos cuando ingresaron al estudio y durante 3 días consecutivos en el mes 12 del estudio, o IFNB-la 44 mcg por vía subcutánea (SC) 3 veces por semana.

El estudio 3 (CAMMS223) evaluó la seguridad y la eficacia de Lemtrada en pacientes con EMRR a lo largo de 3 años. El Estudio 4 (CAMMS03409) fue un estudio de extensión no controlado para evaluar la seguridad y la eficacia a largo plazo (4 años adicionales) de Lemtrada en pacientes de los Estudios 1, 2 o 3. La Tabla 1 enumera las reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 5\%$ de los pacientes tratados con Lemtrada (12 mg/día) a lo largo del seguimiento completo según el Diccionario médico para actividades regulatorias (Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA), Clasificación por sistema y órgano (System Organ Class, SOC) y término Preferido (Preferred Term, PT).

Tabla 1: Reacciones adversas en los Estudios 1, 2, 3 y 4 observadas en $\geq 5\%$ de los pacientes tratados con 12 mg de Lemtrada



| Clasificación por sistema y órgano | Muy comunes (≥1/10) | Comunes (≥1/100 a <1/10) |
|--------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|
| Trastornos sanguíneos y del sistema linfático | Linfopenia, leukopenia | Trombocitopenia |
| Trastornos cardíacos | Taquicardia | |
| Trastornos endocrinos | Hipertiroidismo | Hipotiroidismo, tiroiditis autoinmune. |
| Trastornos gastrointestinales | Náuseas | Dolor abdominal, vómito y diarrea |
| Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración | Pirexia, fatiga, escalofríos | Malestar en el pecho, dolor |
| Infecciones e infestaciones | Infección de las vías urinarias, infección de las vías respiratorias superiores. | Herpes bucal, herpes zoster |
| Trastornos del sistema nervioso | Dolor de cabeza. | Mareo. |
| Trastornos psiquiátricos | | insomnio |
| Trastornos renales y urinarios | | Proteinuria, hematuria |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | | Disnea |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | Sarpullido, urticaria, prurito, sarpullido generalizado | Eritema |
| Trastornos vasculares | Rubefacción | |

El tipo de eventos adversos incluyendo seriedad y severidad observados en los grupos de tratamiento con Lemtrada a través de todos los pacientes disponibles que recibieron tratamiento adicional fueron similares a los de los estudios controlados activos.

En los pacientes que continuaron de los estudios clínicos controlados y que no recibieron Lemtrada adicional después de los dos primeros ciclos de tratamiento, la tasa (eventos por persona-año) de la mayoría de las reacciones adversas fue comparable o reducida en los años 3-6 en comparación con los años 1 y 2. La tasa de reacciones adversas tiroideas fue mayor en el tercer año y disminuyó después.

Inmunogenicidad

Como con todas las proteínas terapéuticas, existe el potencial de inmunogenia. Los datos reflejan el porcentaje de pacientes cuyos resultados de pruebas se consideraron positivos en la detección de anticuerpos contra alemtuzumab, utilizando un ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA) y confirmado mediante un ensayo de unión competitiva. Las muestras positivas se evaluaron con mayor profundidad en busca de signos de inhibición in vitro a través de un ensayo de citometría de flujo. Se recogieron muestras séricas de los pacientes que participaron en ensayos clínicos sobre EM 1, 3 y 12 meses después de cada ciclo de tratamiento para determinar la existencia de anticuerpos anti alemtuzumab. Aproximadamente el 85 % de los pacientes que recibieron Lemtrada obtuvo un resultado positivo en los análisis de detección de anticuerpos anti alemtuzumab durante el estudio, y el >90% de estos pacientes obtuvo un resultado positivo en el análisis de detección de anticuerpos que inhibían la unión de Lemtrada in vitro. Los pacientes que desarrollaron anticuerpos anti alemtuzumab lo hicieron después de 15 meses de la exposición inicial. A lo largo de 2 ciclos de tratamiento aparentemente, no hubo relación entre la presencia de anticuerpos anti alemtuzumab o inhibitorios anti alemtuzumab y una reducción en la eficacia, un cambio en la farmacodinámica o la aparición de reacciones adversas, incluidas las reacciones asociadas a la infusión. Los anticuerpos anti-alemtuzumab de alto título observados en algunos pacientes se asociaron con agotamiento incompleto de linfocitos después de un tercer o cuarto ciclo de tratamiento, pero no hubo un impacto claro de anticuerpos anti-alemtuzumab sobre la eficacia clínica o el perfil de seguridad de Lemtrada.

La incidencia de anticuerpos depende en gran medida de la sensibilidad y la especificidad del ensayo. Además, la incidencia observada en los anticuerpos (incluido el anticuerpo inhibitorio) positivos en un ensayo puede estar influenciada por varios factores, entre ellos, la metodología del ensayo, el manejo de la muestra, el tiempo de recolección de la muestra, los medicamentos concomitantes y la enfermedad subyacente. Por estos motivos, la comparación de la incidencia de los anticuerpos contra Lemtrada y la incidencia de los anticuerpos contra otros productos puede ser engañosa.

Acta No. 24 de 2020 SEMNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Interacciones:

Interacción farmacológica

No se han realizado estudios formales de interacción farmacológica con Lemtrada usando la dosis recomendada en pacientes con EM. En un estudio clínico controlado de EM, se requirió que los pacientes tratados recientemente con interferón beta y acetato de glatiramer interrumpieran el tratamiento 28 días antes de iniciar el tratamiento con Lemtrada.

Interacción entre el fármaco y los alimentos

Lemtrada se administra de manera parenteral y, por lo tanto, las interacciones con alimentos y bebidas se consideran poco probables.

Incompatibilidades farmacéuticas

Ante la ausencia de estudios de compatibilidad, alemtuzumab no debe mezclarse con otros productos farmacológicos. No agregue ni infunda en forma simultánea otros productos farmacológicos a través de la misma vía intravenosa.

Este producto farmacéutico no debe diluirse con disolventes distintos de los mencionados en la Sección Posología y método de administración y la Sección Condiciones especiales de manipulación.

No hay incompatibilidades conocidas entre alemtuzumab y las bolsas de infusión de PVC, o los kits de administración de PVC o PVC revestido de polietileno o filtros con baja unión de proteínas.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

La dosis recomendada de Lemtrada es 12 mg/día administrado a través de infusión IV para 2 o más ciclos de tratamiento.

Tratamiento inicial de dos ciclos

- Primer ciclo de tratamiento: 12 mg/día durante 5 días consecutivos (60 mg de dosis total)
- Segundo ciclo de tratamiento: 12 mg/día durante 3 días consecutivos (36 mg de dosis total) administrados por 12 meses después del primer ciclo de tratamiento.

Otros ciclos de tratamiento necesarios:

- Tercer o 4 ciclo: 12mg/día por tres días consecutivos (dosis total de 36mg) administrados al menos 12 meses después del ciclo de tratamiento previo en pacientes con actividad de la enfermedad esclerosis múltiple diagnosticada por características clínicas o de imagen.

Lemtrada debe ser administrado mediante infusión IV, durante un período de aproximadamente 4 horas. Para la administración IV, retire 1,2 ml del vial de Lemtrada e inyéctelo en 100 ml de cloruro de sodio estéril USP/Ph. Eur. al 0,9 % o glucosa/dextrosa al 5 % en agua USP/Ph. Eur.

Invierta suavemente la bolsa para mezclar la solución.

Lemtrada no contiene conservantes antimicrobianos y, por lo tanto, se debe tener precaución de asegurar la esterilidad de la solución preparada. Cada vial está previsto solo para un único uso.

Medicamentos concomitantes recomendados

Los pacientes deberán ser medicados previamente con corticosteroides inmediatamente antes de la administración de Lemtrada, durante los 3 primeros días de cualquier ciclo de tratamiento. En estudios clínicos, los pacientes fueron tratados previamente con 1.000 mg

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de metilprednisolona, durante los 3 primeros días de cada ciclo de tratamiento con Lemtrada.

También podría considerarse el tratamiento previo con antihistamínicos y/o antipiréticos, antes de la administración de Lemtrada.

Debe administrarse tratamiento preventivo oral para la infección por herpes a todos los pacientes que inician el primer día de cada ciclo de tratamiento, y debe continuarse durante un mínimo de 1 mes, después del tratamiento con Lemtrada. En estudios clínicos, se administró a los pacientes 200 mg de aciclovir dos veces por día o su equivalente.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto V3 allegado mediante radicado No. 20201174819
- Información para prescribir V.12 LRC 07-marzo-2019 Aprobación de Invima: 16dec2019allegado mediante radicado No. 20201174819

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

3.6.17 EVICEL® SELLANTE DE FIBRINA HUMANA

Expediente : 20016974
Radicado : 20201176565
Fecha : 29/09/2020
Interesado : Johnson & Johnson De Colombia S.A.

Composición:

Cada vial (1) con Fibrinogeno cuagulable 50-90 mg / mL y vial (2) con Trombina humana 800 - 1200 IU / ml

Forma farmacéutica: Solución estéril para irrigación

Indicaciones:

EVICEL® se utiliza como tratamiento de respaldo en cirugías donde no son suficientes las técnicas quirúrgicas estándar, para un mejoramiento de la hemostasis.

EVICEL® también está indicado como soporte de sutura para la hemostasis en la cirugía vascular y para el sellado de líneas de sutura en el cierre de la duramadre.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a las sustancias activas o a cualquiera de los excipientes.

La aplicación atomizada de Evicel® no debe usarse en procedimientos endoscópicos.

Evicel® no debe ser utilizado para sellar la línea de sutura en la duramadre si hay separaciones de más de 2 mm después de terminada la sutura.

Evicel® no debe usarse como pegamento para la fijación de parches duros.

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Evicel® no debe usarse como sellante en caso que la duramadre no pueda suturarse.

Precauciones y advertencias:

Únicamente para uso epilesional. No se aplique por vía intravascular.

Pueden ocurrir complicaciones tromboembólicas que pueden ser letales si por descuido se aplica el producto por vía intravascular.

Han ocurrido embolismos fatales de aire o gas con el uso de dispositivos atomizadores que emplean reguladores de presión para la administración de EVICEL®.

Este evento parece estar relacionado con el uso del dispositivo en espray a presiones más altas que las recomendadas y con la proximidad a la superficie del tejido.

La aplicación atomizada de EVICEL® solo debe usarse si es posible determinar con exactitud la distancia de atomización, especialmente durante laparoscopia. La distancia de atomización del tejido y la presión deben estar dentro de los rangos recomendados por el fabricante (vea la tabla en la sección Precauciones Especiales de Eliminación y Otras Manipulaciones para conocer la presión y distancia).

Cuando atomice EVICEL®, deben monitorearse los cambios en la presión arterial, el pulso, la saturación de oxígeno y el valor CO₂ end tidal (espiración final), debido a la posibilidad de ocurrencia de embolismo de aire o de gas.

Cuando se usan puntas accesorias con este producto, deben seguirse las instrucciones de uso de las puntas.

EVICEL® debe aplicarse en una capa delgada. El grosor excesivo del coágulo puede interferir negativamente con la eficacia del producto y el proceso de cicatrización de la herida.

No hay disponibilidad de datos adecuados para respaldar el uso de este producto para pegar tejidos, aplicación a través de un endoscopio para el tratamiento de la hemorragia, o en anastomosis gastrointestinales.

No se ha evaluado en estudios clínicos el uso concomitante de EVICEL® para el sellado de líneas de sutura durales con implantes de materiales sintéticos o parches durales.

No se ha evaluado el uso de EVICEL® en pacientes sometidos a radioterapia dentro de los 7 días posteriores a la cirugía. Se desconoce si la radioterapia podría afectar o no la eficacia del adhesivo de fibrina cuando se emplea para el sellado de líneas de sutura en el cierre de la duramadre.

Antes de aplicar EVICEL® para sellar la línea de sutura dural, debería lograrse la hemostasia completa.

No se ha estudiado el uso de EVICEL® como adhesivo en los procedimientos transesfenoidales y otoneuroquirúrgicos.

Antes de administrar el EVICEL®, se debe tener cuidado de que las partes del cuerpo, fuera del área de aplicación deseada, se encuentren suficientemente protegidas (cubiertas) para prevenir la adhesión del tejido en lugares no deseados.

Al igual que como con cualquier producto de proteína, las reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico son posibles. Los signos o indicadores de una reacción de hipersensibilidad incluyen urticaria, urticaria generalizada, sensación de estrechez en el tórax, respiración jadeante, hipotensión y anafilaxis. En caso de que ocurran estos síntomas, debe discontinuarse de inmediato la administración del producto. En caso de shock, debe implementarse un tratamiento médico estándar para el shock.

Acta No. 24 de 2020 SEMNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las medidas estándar para prevenir infecciones resultantes del uso de productos medicinales preparados a partir de sangre o plasma humano incluyen la selección de donantes, filtrado de donaciones individuales y mezclas de plasma en búsqueda de marcadores específicos de infección, y la inclusión de pasos efectivos de manufactura para la inactivación/el retiro de los virus. A pesar de ello, cuando se administran productos medicinales preparados a partir de sangre o plasma humano, no se puede excluir totalmente la posibilidad de transmitir agentes infecciosos. Esto también aplica a los virus desconocidos o emergentes y a otros patógenos.

Se considera que las medidas tomadas son efectivas para los virus con envoltura, tales como el VIH, virus de hepatitis C y virus de hepatitis B, y para los virus sin envoltura de la hepatitis A. Las medidas tomadas pueden ser de valor limitado contra virus sin envoltura tales como el parvovirus B19. La infección por parvovirus B19 puede ser seria para mujeres embarazadas (infección fetal) y para personas con inmunodeficiencia o con aumento de eritropoyesis (por ejemplo, anemia hemolítica).

Se recomienda ampliamente que, cada vez que a un paciente se le administre EVICEL®, se anote el nombre y número de lote del producto a objeto de mantener un vínculo entre el paciente y el lote del producto.

Embarazo y Lactancia En pruebas clínicas controladas no se ha podido establecer la seguridad de los sellantes/hemostáticos de fibrina para uso en el embarazo humano o durante el período de lactancia. Los estudios experimentales en animales no son suficientes para evaluar la seguridad en relación a la reproducción, desarrollo del embrión o del feto, el curso de la gestación, así como el desarrollo peri- y postnatal. Por lo tanto, el producto no debe ser administrado durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia, ni durante el período de lactancia, a menos que a criterio médico, el balance riesgo/beneficio sea favorable.

Embarazo y Lactancia

En pruebas clínicas controladas no se ha podido establecer la seguridad de los sellantes/hemostáticos de fibrina para uso en el embarazo humano o durante el período de lactancia. Los estudios experimentales en animales no son suficientes para evaluar la seguridad en relación a la reproducción, desarrollo del embrión o del feto, el curso de la gestación, así como el desarrollo peri- y postnatal. Por lo tanto, el producto no debe ser administrado durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia, ni durante el período de lactancia, a menos que a criterio médico, el balance riesgo/beneficio sea favorable.

Efectos sobre la Capacidad para Manejar y Utilizar Maquinaria
No es relevante.

Reacciones adversas:

Más adelante se describen las reacciones adversas que puedan ser reportadas en asociación con los sellantes de fibrina. Ya que durante las pruebas clínicas con EVICEL® no se han reportado tales reacciones, no se conoce la frecuencia de estos eventos con EVICEL®.

La hipersensibilidad o las reacciones alérgicas (que pueden incluir angioedema, ardor y escozor en el lugar de aplicación, broncoespasmo, escalofríos, rubor, urticaria generalizada, dolor de cabeza, urticaria, hipotensión, letargia, náuseas, inquietud, taquicardia, sensación de estrechez en el tórax, cosquilleo, vómitos, respiración jadeante) pueden ocurrir en casos raros en pacientes tratados con sellantes/hemostáticos de fibrina. En casos aislados, estas reacciones progresaron a una anafilaxis severa. Se pueden observar estas reacciones especialmente si la preparación se aplica de modo repetitivo, o si se administra a pacientes de los cuales se sepa son hipersensibles a los componentes del producto. Se pueden tratar las reacciones leves con antihistamínicos. Las reacciones

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



hipotensivas severas requieren de una intervención inmediata utilizando los principios actuales de terapia de shock.

En raras ocasiones se pueden formar anticuerpos contra los componentes de los productos sellantes/hemostáticos de fibrina.

La inyección intravascular inadvertida puede conllevar a un evento tromboembólico y coagulación intravascular diseminada (CID), y también existe el riesgo de una reacción anafiláctica (refiérase a Advertencias Especiales y Precauciones de Uso). Se han observado embolismos fatales de aire o gas con el uso de dispositivos atomizadores con reguladores de presión para la administración de EVICEL®. Esto parece tener relación con el uso del dispositivo atomizador a presiones más altas de las recomendadas y/o en estrecha cercanía a la superficie del tejido.

Con respecto a la seguridad frente a los agentes transmisibles, refiérase a Advertencias Especiales y Precauciones de Uso.

Se evaluaron los siguientes eventos adversos que ocurrieron durante los estudios clínicos, y que pueden tener una posible relación causal al tratamiento con EVICEL®. Fue común la frecuencia de todos los eventos que se enumeran a continuación (definida como > 1/100, < 1/10).

| CLASE DE ÓRGANO DEL SISTEMA MEDDRA | TÉRMINO PREFERIDO |
|---------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Reacciones Adversas en un Estudio de Cirugía Retroperitoneal o Intra-Abdominal</i> | |
| Infecciones e infestaciones | Absceso abdominal |
| <i>Reacciones Adversas en un Estudio de Cirugía Vascular</i> | |
| Infecciones e infestaciones | Infección del injerto, infección por estafilococos |
| Desórdenes vasculares | Hematoma |
| Desórdenes generales y condiciones del lugar de administración | Edema secundario |
| Investigaciones | Disminución en la hemoglobina |
| Lesión, envenenamiento y complicaciones del procedimiento | Hemorragia en el sitio de la incisión Oclusión vascular del injerto Herida Hematoma post procedimiento Complicación postoperatoria en la herida |

| <i>Reacciones Adversas en el Estudio de Neurocirugía</i> | |
|----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Infecciones e Infestaciones | Meningitis |
| Desórdenes del Sistema Nervioso | Hipotensión intracraneal (pérdida de LCR Líquido Cefalorraquídeo) Rinorrea de LCR Cefalea Hidrocefalia Higroma Subdural |
| Desórdenes Vasculares | Hematoma |

Tasas de Reacciones Adversas en un Estudio de Cirugía Retroperitoneal o Intra-abdominal

Entre 135 pacientes que se sometieron a cirugía retroperitoneal e intra-abdominal (67 pacientes tratados con EVICEL® y 68 controles), no se presentaron eventos adversos que, de acuerdo con las evaluaciones del investigador, se pudieran considerar estén causalmente relacionados con el tratamiento en estudio. Sin embargo, el patrocinante consideró que 3 eventos adversos serios (SAE por sus siglas en inglés) (un absceso abdominal en el grupo EVICEL® así como un absceso abdominal y un absceso pélvico en el grupo de control) pudieran posiblemente estar relacionados con el tratamiento en estudio.

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones Adversas – Cirugía Vasculare

En un estudio controlado que abarcó a 147 pacientes sujetos a procedimientos de injerto vascular (75 de ellos tratados con EVICEL® y 72 controles), se reportó un total de 16 sujetos con un evento adverso de trombosis/oclusión del injerto durante el período de estudio. Los eventos se distribuyeron uniformemente a lo largo de brazos de tratamiento, con 8 cada uno en los grupos EVICEL® y de control.

Reacciones Adversas – Neurocirugía

En un estudio controlado en el que participaron 139 pacientes sometidos a procedimientos neuroquirúrgicos electivos (89 tratados con EVICEL® y 50 controles), un total de 7 sujetos tratados con EVICEL® sufrieron nueve eventos adversos que se consideraron posiblemente relacionados con el producto del estudio. Los mismos incluyeron hipotensión intracraneal (pérdida de LCR), rinorrea de LCR, meningitis, cefalea, hidrocefalia, higroma subdural y hematoma.

La incidencia de la pérdida de LCR y la incidencia de las infecciones en el sitio quirúrgico se mantuvieron bajo observación, como criterios de valoración de seguridad en el estudio. Transcurridos treinta días de la operación, la incidencia de infecciones en el sitio quirúrgico fue similar entre los dos grupos de tratamiento. La pérdida de LCR posoperatoria tuvo lugar en un período de 30 días tras la administración del tratamiento en 4 de 89 (4,5%) sujetos tratados con EVICEL® (dos casos de pérdida de LCR con problemas de cicatrización de la herida y dos casos de rinorrea) y en 1 de 50 (2,0%) sujetos tratados con suturas adicionales.

Reporte 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 riesgo/beneficio del medicamento. Se invita a los profesionales de la salud notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación.

Interacciones:

No se han llevado a cabo estudios formales de interacción.

Similar a productos comparables o soluciones de trombina, el producto puede ser desnaturalizado luego de haber quedado expuesto a soluciones que contengan alcohol, yodo o metales pesados (por ejemplo, soluciones antisépticas). Estas sustancias deberían ser retiradas hasta el límite máximo posible antes de aplicar el producto.

Vía de administración: Para uso epilesional

Dosificación y Grupo etario:

El uso de EVICEL® está restringido a cirujanos experimentados que han recibido la capacitación adecuada para el uso de EVICEL®.

El volumen de EVICEL® a ser aplicado, así como la frecuencia de aplicación, siempre deberán estar orientados hacia las necesidades clínicas subyacentes del paciente.

La dosis a ser aplicada se rige por variables incluyendo, pero no limitado a, el tipo de intervención quirúrgica, el tamaño del área y el modo de la aplicación deseada, así como el número de aplicaciones. El médico tratante debe individualizar la aplicación del producto. En las pruebas clínicas en la cirugía vascular, la dosis individual utilizada fue de hasta 4 ml; para el sellado de líneas de sutura en el cierre de la duramadre se usaron dosis de hasta 8 ml, mientras que en la cirugía retroperitoneal o intraabdominal, la dosis individual utilizada fue de hasta 10 ml. No obstante, para algunos procedimientos (por ejemplo, traumas del hígado) pueden requerirse grandes volúmenes.

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El volumen inicial del producto a ser aplicado en un lugar anatómico escogido o en un área de superficie objetivo debe ser suficiente para cubrir totalmente el área de aplicación deseada. Se puede repetir la aplicación, de ser necesario.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto 80FZ00M0J0 Última revisión: Febrero 2013 allegado mediante radicado No. 20201176565
- Información para prescribir 80FZ00M0J0 Última revisión: Febrero 2013 allegado mediante radicado No. 20201176565

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

3.6.18 UMAN ALBUMIN 200 g/L

Expediente : 19965761
Radicado : 20201157361 / 20201181258
Fecha : 05/10/2020
Interesado : Kedrion S.P.A.

Composición:

Un vial de 50 mL contiene albúmina humana equivalente a 10 g.

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

Restauración y mantenimiento del volumen de sangre circulante cuando se ha demostrado deficiencia del volumen y es apropiado el uso de un coloide. La escogencia de albúmina antes que un coloide artificial dependerá de la situación clínica del paciente, con base en las recomendaciones oficiales.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a las preparaciones de albúmina o alguno de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Tenga especial cuidado con UMAN ALBUMIN si en el pasado ha mostrado algún síntoma de respuesta alérgica (hipersensibilidad) a preparaciones de albúmina, informe a su médico o a su enfermera. En caso de sospecha de reacciones alérgicas o de tipo anafiláctico hay que interrumpir inmediatamente la inyección. En caso de shock deben seguirse la pauta médica estándares para el tratamiento del shock.

La albúmina debe utilizarse con precaución en situaciones donde la hipovolemia (aumento de la parte líquida de la sangre) y sus consecuencias o la hemodilución (dilución de la sangre) puedan representar un riesgo especial.

Informe al médico si padece alguna de las siguientes enfermedades:

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Insuficiencia cardiaca descompensada (falla de la función cardiaca)
- Hipertensión (presión arterial alta)
- Varices esofágicas (dilatación de las venas en el esófago)
- Edema pulmonar (acumulación de líquido en los pulmones)
- Diátesis hemorrágica (predisposición a sangrado anormal)
- Anemia grave
- Anuria renal o post-renal (ausencia de producción de orina)

El efecto coloide osmótico de la albumina humana 200 o 250g/l es aproximadamente cuatro veces superior al del plasma humano. Por lo tanto, cuando se le administre albumina concentrada, el médico debe asegurarse que usted este adecuadamente hidratado y lo debe monitorizarle cuidadosamente para evitar una sobrecarga circulatoria e hiperhidratación.

Las soluciones de albumina humana de 200-250 g/l tienen un contenido relativamente bajo en electrolitos, comparado con las soluciones de albumina humana de 40-50 g/l.

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

Si la dosis y la velocidad de perfusión son demasiado elevadas puede producirse un aumento del volumen sanguíneo (hipervolemia). En este caso usted puede experimentar algunos síntomas como dolor de cabeza, disnea (dificultad respiratoria), congestión de la vena yugular, incremento de la tensión arterial, aumento de la presión cualquier de los demás componentes no use UMAN ALBUMIN.

Seguridad viral

Cuando los medicamentos se elaboran a partir de sangre o plasma humano, se adoptan una serie de medidas para prevenir la transmisión de infecciones a los pacientes. Estas medidas incluyen la selección cuidadosa de los donantes de sangre y plasma para garantizar la exclusión de donantes con riesgo de padecer infecciones y el análisis de cada donación y mezcla de plasma para detectar signos de virus/infecciones. Los fabricantes de estos productos incluyen además medidas durante el procesamiento de la sangre o del plasma que pueden inactivar o eliminar los virus. A pesar de estas medidas, cuando se administran medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano, la posibilidad de transmisión de infecciones no se puede excluir totalmente. Esto también aplica a los virus desconocidos o emergentes y a otros tipos de infecciones.

No existen informes de transmisiones de virus con albumina fabricada de acuerdo a las especificaciones de la Farmacopea Europea mediante los procesos establecidos. Se recomienda fuertemente que cada vez que se reciba una dosis de UMAN ALBUMIN, se registre el nombre y número de lote del producto para llevar un registro de los lotes utilizados.

Pacientes con insuficiencia renal

UMAN ALBUMIN puede administrarse a pacientes sometidos a diálisis ya que el contenido de aluminio del producto terminado es menor de 200 g/l. Otros medicamentos y UMAN ALBUMIN

- Informe al médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tomar otros medicamentos.
- Se desconoce si existen interacciones específicas de la albumina humana con otros medicamentos.
- Incompatibilidades: UMAN ALBUMIN no debe mezclarse con otros medicamentos, sangre entera ni con concentrados de eritrocitos (a excepción de las soluciones recomendadas en la sección Información únicamente para médicos y profesionales de la salud).

UMAN ALBUMIN contiene sodio Este medicamento contiene hasta 157 mg de sodio (componente principal de la sal de cocina/de mesa) por vial de 50 ml y 314 mg por vial de

Acta No. 24 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



100 ml., esto es equivalente al 7,85% para el vial de 50 ml y al 15,7% para el vial de 100 ml de la ingesta dietética máxima diaria recomendada de sodio para un adulto.

Embarazo y lactancia

- No se ha establecido en ensayos clínicos controlados la seguridad de UMAN ALBUMIN para su utilización durante el embarazo. Sin embargo, la experiencia clínica con albumina indica que no se esperan afectos perjudiciales durante el embarazo, o para el feto o el neonato. No se han realizado estudios de reproducción animal con UMAN ALBUMIN. No obstante, la albumina humana es un componente normal de la sangre humana.
- En general, debe prestarse atención especial cuando se realiza la sustitución de volumen de plasma en pacientes embarazadas.

Conducción de vehículos y operación de maquinas

No se han observado efectos sobre la capacidad para conducir u operar maquinas

Reacciones adversas:

Como ocurre con todos los medicamentos, se puede presentar efectos secundarios, aunque no todas las personas los presentan. En raras ocasiones pueden aparecer reacciones leves como rubor, urticaria, fiebre y nauseas.

Estas reacciones suelen remitir rápidamente cuando se disminuye la velocidad de perfusión o cuando ésta se suspende.

En casos muy raros pueden aparecer reacciones graves como shock. En este caso, la perfusión debe suspenderse y se debe iniciar el tratamiento apropiado. Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico

Interacciones:

No se conocen interacciones específicas de albúmina humana con otros medicamentos. Informe a su médico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

Informe al médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tomar otros medicamentos. Se desconoce si existen interacciones específicas de la albumina humana con otros medicamentos.

Incompatibilidades: UMAN ALBUMIN no debe mezclarse con otros medicamentos, sangre entera ni con concentrados de eritrocitos (a excepción de las soluciones recomendadas en la sección Información únicamente para médicos y profesionales de la salud).

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

La concentración de la preparación de albúmina, la dosis y la velocidad de perfusión deben ser ajustadas a las necesidades individuales de cada paciente. La dosis requerida depende del peso del paciente, de la gravedad del traumatismo o de la enfermedad y de las pérdidas continuadas de fluidos y proteínas. La dosis necesaria se basará en la medición del volumen circulante y no en la determinación de los niveles plasmáticos de albúmina. Si se tiene que administrar albúmina humana, su situación hemodinámica debe ser monitorizada regularmente.

Esto puede incluir la determinación de:

- La tensión arterial y la frecuencia cardíaca
- La presión venosa central
- La presión de enclavamiento arterial pulmonar

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- La diuresis
- Los electrolitos
- El hematocrito hemoglobina

UMAN ALBUMIN puede administrarse a niños prematuros y pacientes en diálisis ya que el contenido de aluminio del producto terminado no es superior a 200 g/l.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 20201157361

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

3.6.19 AVASTIN CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA INFUSION 100mg/4mL

Expediente : 19956000
Radicado : 20201161946 / 20201171123
Fecha : 22/09/2020
Interesado : F. Hoffmann-La Roche LTD.

Composición:

Cada mL contiene 25 mg de Bevacizumab

Forma farmacéutica: Concentrado para solución para infusión

Indicaciones:

Carcinoma colorrectal metastásico (CCRm)

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

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

Avastin agregado a quimioterapia basada en platino está indicado para el tratamiento de primera línea del CPNM no escamoso avanzado, metastásico o recurrente e irresecable.

Avastin, en combinación con erlotinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con CPNM no escamoso avanzado, metastásico o recidivante e irresecable con mutaciones activadoras del gen EGFR.

Cáncer renal avanzado o metastásico (CRm)

Tratamiento de primera línea del cáncer renal avanzado y/o metastásico en combinación con interferón alfa-2a (INF).

Cáncer epitelial de ovario

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Avastin en combinación con carboplatino y paclitaxel está indicado para el tratamiento adyuvante (“front line”) de los pacientes adultos con cáncer epitelial de ovario) estadio III con citoreducción sub-óptima o no cirugía de cito-reducción y estadio IV.

Cáncer cervicouterino

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

Contraindicaciones:

Avastin está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a:

- Cualquier componente del producto;
- Productos obtenidos en células ováricas de hámster chino u otros anticuerpos recombinantes humanos o humanizados.

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

Precauciones y advertencias:

Perforaciones y fístulas gastrointestinales

Los pacientes tratados con Avastin pueden tener un riesgo elevado de perforación gastrointestinal y de perforación de la vesícula biliar. El tratamiento con Avastin debe suspenderse definitivamente en caso de perforación gastrointestinal. Las pacientes que reciben Avastin para el tratamiento del cáncer cervicouterino persistente, recidivante o metastásico pueden tener mayor riesgo de desarrollar fístulas entre la vagina y cualquier parte del tubo gastrointestinal (fístulas enterovaginales).

Fístulas no gastrointestinales

Los pacientes tratados con Avastin pueden tener mayor riesgo de desarrollar fístulas. Se suspenderá definitivamente la administración de Avastin en pacientes con fístula traqueoesofágica o con cualquier tipo de fístula de grado 4. La información sobre el uso continuado de Avastin en pacientes con otros tipos de fístulas es limitada. En caso de fístulas internas que no se localicen en el tubo digestivo, se debe considerar la suspensión del tratamiento con Avastin.

Hemorragia

En los pacientes tratados con Avastin el riesgo de hemorragia, en particular de hemorragia asociada al tumor, es elevado. Se suspenderá definitivamente la administración de Avastin en pacientes que sufran hemorragias de grado 3 o 4 durante el tratamiento.

Se excluyó sistemáticamente de los ensayos clínicos con Avastin a los pacientes que, según las pruebas de diagnóstico por imágenes o los signos y síntomas, presentaran metástasis del sistema nervioso central (SNC) no tratadas, por lo que el riesgo de hemorragia del SNC en tales pacientes no se ha evaluado prospectivamente en estudios clínicos aleatorizados. Se vigilará en los pacientes la presencia de signos y síntomas de hemorragia del SNC, y se suspenderá la administración de Avastin en caso de hemorragia intracraneal.

No hay datos sobre el perfil de toxicidad de Avastin en pacientes con diátesis hemorrágica congénita, en pacientes con coagulopatía adquirida o en pacientes que antes de iniciar la administración de Avastin reciben dosis plenas de anticoagulantes para el tratamiento de la tromboembolia, puesto que tales pacientes fueron excluidos de los ensayos clínicos. Por consiguiente, se requiere precaución antes de iniciar el tratamiento con Avastin en tales

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



pacientes. Sin embargo, no parece que en los pacientes que sufrieron una trombosis venosa durante el tratamiento con Avastin tuvieran mayor incidencia de hemorragia de grado 3 o superior a dosis plenas de warfarina y Avastin simultáneamente.

Infecciones oculares graves tras el uso intravítreo no aprobado

Se han descrito casos aislados y grupos de eventos adversos oculares graves (endofthalmitis infecciosa y otras afecciones inflamatorias del ojo) tras el uso intravítreo no aprobado de Avastin preparado a partir de viales aprobados para la administración intravenosa en pacientes con cáncer. Algunos de estos acontecimientos han causado pérdida visual de diversos grados, incluida la ceguera permanente.

Hemorragia pulmonar/hemoptisis

Los pacientes con CPNM tratados con Avastin pueden correr el riesgo de sufrir hemorragia pulmonar/hemoptisis grave o, en algunos casos, letal. Los pacientes con antecedentes recientes de hemorragia pulmonar/hemoptisis (> 1/2 cucharilla de sangre roja) no deben recibir Avastin.

Hipertensión

Entre los pacientes tratados con Avastin se ha observado un aumento de la incidencia de hipertensión. De los datos clínicos sobre seguridad se infiere que la incidencia de la hipertensión probablemente depende de la dosis. La hipertensión preexistente debe controlarse adecuadamente antes de empezar el tratamiento con Avastin. No hay datos sobre el efecto de Avastin en pacientes con hipertensión no controlada en el momento de comenzar el tratamiento con este medicamento. Se recomienda vigilar la tensión arterial durante el tratamiento con Avastin.

En la mayoría de los casos, la hipertensión se controló adecuadamente con un tratamiento antihipertensivo convencional ajustado a la situación particular del paciente afectado. El tratamiento con Avastin debe suspenderse definitivamente si una hipertensión clínicamente importante no puede controlarse de modo adecuado con un tratamiento antihipertensivo o si el paciente sufre una crisis hipertensiva o una encefalopatía hipertensiva.

Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (PFSR)

En raras ocasiones se han descrito en pacientes tratados con Avastin signos y síntomas compatibles con el síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (PFSR), un raro trastorno neurológico que se manifiesta clínicamente con los siguientes signos y síntomas, entre otros: convulsiones, cefalea, estado mental alterado, trastorno visual o ceguera cortical, con o sin hipertensión asociada. El diagnóstico de SEPR requiere la confirmación por técnicas de imagen cerebral, preferiblemente la resonancia magnética nuclear (RMN). En pacientes con PFSR se recomienda el tratamiento de los síntomas específicos, incluido el control de la hipertensión, junto con la retirada de Avastin. Se desconocen el perfil de seguridad de reiniciar la administración de Avastin en los pacientes que hayan experimentado antes el SEPR.

Tromboembolia arterial

En los estudios clínicos, la incidencia de eventos tromboembólicos arteriales - incluidos accidentes cerebrovasculares, accidentes isquémicos transitorios e infarto agudo de miocardio- fue superior en los pacientes tratados con Avastin y quimioterapia que en los que recibieron quimioterapia sola. Avastin se suspenderá definitivamente en caso de eventos de tromboembolia arterial.

Los pacientes tratados con Avastin y quimioterapia que tengan más de 65 años, diabetes o antecedentes de tromboembolia arterial corren un riesgo elevado de sufrir un episodio de tromboembolia arterial mientras reciben Avastin. El tratamiento de tales pacientes con Avastin exige precaución.

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tromboembolia venosa

Los pacientes tratados con Avastin pueden correr el riesgo de sufrir eventos de tromboembolia venosa, incluida una embolia pulmonar.

Las pacientes que reciben Avastin como tratamiento del cáncer cervicouterino persistente, recidivante o metastásico pueden tener un riesgo elevado de sufrir eventos tromboembólicos venosos.

Se suspenderá la administración de Avastin en los pacientes con episodios de tromboembolia venosa potencialmente mortales (grado 4), como embolia pulmonar. Es preciso vigilar estrechamente a los pacientes con eventos tromboembólicos de grado ≤ 3 .

Insuficiencia cardíaca congestiva

En estudios clínicos se han descrito episodios compatibles con insuficiencia cardíaca congestiva (ICC). Las observaciones clínicas fueron desde disminución asintomática de la fracción de eyección ventricular izquierda hasta ICC sintomática con necesidad de tratamiento u hospitalización.

La administración de Avastin a pacientes con una cardiopatía clínicamente importante, por ejemplo, una coronariopatía preexistente o ICC preexistente, exige especial precaución.

La mayoría de los pacientes que sufrieron ICC presentaban carcinoma de mama metastásico y habían recibido previamente tratamiento con antraciclinas o radioterapia de la pared torácica izquierda o tenían otros factores de riesgo de ICC.

En los pacientes del estudio AVF3694g tratados con antraciclinas y que no habían recibido antraciclinas previamente, no se elevó la incidencia de ICC de cualquier grado en el grupo de antraciclina más bevacizumab en comparación con los pacientes que habían recibido antraciclinas solamente. Tanto en el estudio AVF3694g como en AVF3693g, los eventos de ICC de grado 3 o superior fueron algo más frecuentes entre los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con quimioterapia que entre los que recibieron quimioterapia sola. Esta observación concuerda con los resultados de otros estudios del carcinoma de mama metastásico sin tratamiento antraciclínico concomitante.

Neutropenia

Se ha observado un incremento de las tasas de neutropenia, neutropenia febril e infección con neutropenia grave (incluidos algunos casos mortales) en los pacientes tratados con ciertos regímenes quimioterápicos mielotóxicos más Avastin en comparación con la quimioterapia sola.

Cicatrización de heridas

Avastin puede afectar negativamente al proceso de cicatrización de las heridas. Se han notificado casos de complicaciones graves de la cicatrización de las heridas con desenlace mortal.

El tratamiento con Avastin no debe iniciarse hasta que hayan transcurrido al menos 28 días desde una intervención de cirugía mayor o hasta que la herida quirúrgica haya cicatrizado por completo. En caso de complicaciones de la cicatrización durante el tratamiento con Avastin, éste debe retirarse temporalmente hasta la plena cicatrización de la herida. La administración de Avastin debe suspenderse de forma transitoria ante una intervención quirúrgica programada.

En raras ocasiones se han notificado casos de fascitis necrotizante, algunos de ellos mortales, en pacientes tratados con Avastin; generalmente fueron secundarios a

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



complicaciones de la cicatrización de heridas, perforación gastrointestinal o formación de fistulas. En pacientes que desarrollen una fascitis necrotizante se interrumpirá la administración de Avastin y se instaurará cuanto antes el tratamiento pertinente.

Proteinuria

En los ensayos clínicos, la incidencia de proteinuria fue mayor en los pacientes tratados con Avastin en combinación con quimioterapia que en los que recibieron quimioterapia sola. La proteinuria de grado 4 (síndrome nefrótico) se observó hasta en el 1,4 % de los pacientes tratados con Avastin. En caso de síndrome nefrótico, se suspenderá definitivamente el tratamiento con Avastin.

Reacciones de hipersensibilidad, reacciones a la infusión

Los pacientes pueden sufrir reacciones a la infusión y reacciones de hipersensibilidad. Se recomienda observar estrechamente a los pacientes durante la administración de bevacizumab y tras la misma, como corresponde a cualquier infusión de un anticuerpo monoclonal humanizado terapéutico. En caso de que se produzca una reacción, se debe suspender la infusión e instaurar las medidas terapéuticas adecuadas. No está justificada la premedicación sistemática.

Insuficiencia ovárica / Fecundidad

Avastin puede alterar la fecundidad femenina. Por tanto, antes de comenzar el tratamiento de mujeres con capacidad de procrear con Avastin se deben analizar con ellas estrategias para preservar la fecundidad.

Reacciones adversas:

Ensayos clínicos

Resumen del perfil de seguridad

Se han realizado estudios clínicos en pacientes con diversas neoplasias malignas tratados con Avastin, predominantemente en combinación con quimioterapia. En el presente apartado se presenta el perfil de seguridad de una población clínica de más de 5.500 pacientes participantes en ensayos clínicos. En el apartado 2.6.2 Experiencia poscomercialización se brinda información sobre la experiencia desde la comercialización.

Las reacciones adversas más graves fueron las siguientes:

- Perforación gastrointestinal
- Hemorragia, incluida hemorragia pulmonar y la hemoptisis, más frecuente en los pacientes con CPNM
- Tromboembolia arterial

Los análisis de los datos de seguridad clínica apuntan a que la hipertensión arterial y la proteinuria en el tratamiento con Avastin probablemente dependen de la dosis.

Considerando todos los ensayos clínicos, las reacciones adversas más frecuentes en los pacientes tratados con Avastin fueron hipertensión arterial, fatiga o astenia, diarrea y dolor abdominal.

Resumen tabulado de las reacciones adversas registradas en ensayos clínicos

En la tabla 1 se presentan las reacciones adversas asociadas al uso de Avastin en combinación con diversos regímenes quimioterapéuticos en múltiples indicaciones, según la categoría del MedDRA de órganos, aparatos o sistemas afectados (SOC). La correspondiente categoría de frecuencia de cada reacción adversa se basa en la siguiente



clasificación: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$), muy rara ($< 1/10\ 000$). Estas reacciones se produjeron con una diferencia $\geq 2\%$ en comparación con el grupo de referencia (reacciones de grado 3-5 según los criterios terminológicos comunes [CTC] para eventos adversos del National Cancer Institute [NCI]) o con una diferencia $\geq 10\%$ en comparación con el grupo de referencia (reacciones de grado 1-5 según los criterios NCI-CTC) en al menos uno de los ensayos clínicos principales. Las reacciones adversas se han incluido en la categoría adecuada de la siguiente tabla de acuerdo con la incidencia más alta registrada en cualquiera de los ensayos clínicos principales. En cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan por orden decreciente de gravedad. Algunas de las reacciones adversas son habituales con la quimioterapia, aunque Avastin puede empeorarlas cuando se administra junto con antineoplásicos.

Entre dichas reacciones adversas se encuentran las siguientes: síndrome de eritrodisestesia palmoplantar con la doxorubicina liposómica pegilada o la capecitabina; neuropatía sensitiva periférica con el paclitaxel o el oxaliplatino, y trastornos ungueales o alopecia con el paclitaxel, y paroniquia con el erlotinib.

Tabla 1 Reacciones adversas muy frecuentes o frecuentes

| Clase de órganos, aparatos o sistemas afectados (SOC) | Reacciones de grado 3-5 según los CTC del NCI (diferencia $\geq 2\%$ entre los grupos de estudio al menos en un ensayo clínico) | | Reacciones de todos los grados (diferencia $\geq 10\%$ entre los grupos de estudio al menos en un ensayo clínico) |
|-------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | Muy frecuente | Frecuente | Muy frecuente |
| Infecciones e infestaciones | | Sepsis Absceso Celulitis Infección | Paroniquia |
| Trastornos de los sistemas hemático o linfático | Neutropenia febril Leucopenia Neutropenia Trombocitopenia | Anemia Linfopenia | |
| Trastornos del metabolismo y la nutrición | | Deshidratación Hiponatremia | Anorexia Hipomagnesemia Hiponatremia |
| Trastornos del sistema nervioso | Neuropatía sensorial periférica | Accidente cerebrovascular Síncope Somnolencia Cefalea | Disgeusia Cefalea Disartria |
| Trastornos oculares | | | Trastorno ocular Lagrimación aumentada |

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



| | | | |
|------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| Trastornos cardíacos | | Insuficiencia cardíaca congestiva Taquicardia supraventricular | |
| Trastornos vasculares | Hipertensión | Tromboembolia (arterial) Trombosis venosa profunda Hemorragia | Hipertensión |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | | Embolia pulmonar Disnea Hipoxia Epistaxis | Disnea Epistaxis Rinitis Tos |
| Trastornos gastrointestinales | Diarrea Náuseas Vómitos Dolor abdominal | Perforación intestinal Íleo Obstrucción intestinal Fístula recto vaginales** Trastorno Gastrointestinal Estomatitis Proctalgia | Estreñimiento Estomatitis Hemorragia rectal Diarrea |
| Trastornos endocrinos | | | Insuficiencia ovárica** |

| | | | |
|--------------------------------------------------------------------------|-------------------|-----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | | Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar | Dermatitis exfoliativa Piel seca Decoloración de la piel |
| Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conjuntivo y óseos | | Debilidad muscular Mialgia Artralgias Dolor de espalda | Artralgia |
| Trastornos del aparato urinario | | Proteinuria Infección urinaria | Proteinuria |
| Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración | Astenia Fatiga | Dolor Letargia Inflamación de las mucosas | Pirexia Astenia Dolor Inflamación de las mucosas |
| Trastornos del aparato reproductor y de la mama | | Dolor pélvico | |
| Exploraciones complementarias | | | Disminución del peso |

* Según los resultados de un subestudio del ensayo AVF3077s (NSABP C-08) en 295 pacientes

** Las fístulas rectovaginales son las fístulas más frecuentes de la categoría de las fístulas entero-vaginales.

Descripción de determinadas reacciones adversas registradas en ensayos clínicos

En los pacientes tratados con Avastin se han observado las siguientes reacciones adversas, notificadas de acuerdo con los criterios NCI-CTC (Instituto Nacional del Cáncer de Canadá):

Perforaciones y fístulas gastrointestinales

Se ha asociado Avastin con casos graves de perforación gastrointestinal. En los estudios clínicos se ha notificado perforación gastrointestinal con una incidencia inferior al 1% en pacientes con carcinoma de mama metastásico o CPNM no escamoso, hasta el 2% en pacientes con carcinoma de células renales metastásico o con cáncer de ovario en tratamiento de primera línea y hasta el 2,7% (fístula y absceso gastrointestinal inclusive) en

Acta No. 24 de 2020 SEMNINIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



pacientes con carcinoma colorrectal metastásico. Casos de perforación gastrointestinal también se han observado en pacientes con glioblastoma en recidiva.

En un ensayo clínico en pacientes con cáncer cervicouterino persistente, recidivante o metastásico (estudio GOG-0240), las perforaciones gastrointestinales (de todos los grados), se notificaron en el 3,2% de las pacientes; en todos estos casos, las pacientes tenían antecedentes de radioterapia pélvica. La presentación de estos eventos adversos difería en el tipo y la intensidad: desde la observación de gas libre en una radiografía simple de abdomen, que se resolvió sin tratamiento, hasta una perforación intestinal con absceso abdominal y desenlace letal. En algunos casos había inflamación intraabdominal subyacente por enfermedad ulcerosa gástrica, necrosis tumoral, diverticulitis o colitis asociada a quimioterapia. Una relación causal entre el proceso inflamatorio intraabdominal o la perforación gástrica y Avastin no se ha establecido.

Se notificaron casos con desenlace mortal en un tercio de los casos graves de perforación gastrointestinal, lo que representa el 0,2 – 1% de todos los pacientes tratados con Avastin

En los ensayos clínicos de Avastin, se notificaron fístulas gastrointestinales (de todos los grados) con una incidencia de hasta 2% en pacientes con cáncer colorrectal y cáncer de ovario metastásicos, pero también se notificaron con menor frecuencia en pacientes con otros tipos de cáncer.

En un ensayo de pacientes con cáncer cervicouterino persistente, recidivante o metastásico, la incidencia de fístulas gastrointestinales-vaginales fue del 8,3% en las pacientes tratadas con Avastin y del 0,9% en las pacientes de referencia; todas ellas tenían antecedentes de radioterapia pélvica. Las pacientes que presenten fístulas gastrointestinales-vaginales también pueden tener obstrucciones intestinales y precisar de intervenciones quirúrgicas y de ostomías de descarga.

Fístulas no gastrointestinales

El uso de Avastin se ha asociado a casos graves de fístulas, en ocasiones con un desenlace mortal.

En un ensayo clínico en pacientes con cáncer cervicouterino persistente, recidivante o metastásico (GOG-240), el 1,8% de las pacientes tratadas con Avastin y el 1,4% de las pacientes de referencia presentaron fístulas no gastrointestinales, vaginales, vesicales o del aparato genital femenino.

En casos poco frecuentes ($\geq 0,1\%$ - $< 1\%$) se han descrito otros tipos de fístulas en zonas corporales distintas al tubo gastrointestinal (por ejemplo: fístulas broncopleurales o biliares) en diversas indicaciones. También se han notificado casos de fístulas en la experiencia desde la comercialización de Avastin.

Estos eventos tuvieron lugar entre 1 semana y más de 1 año después de iniciar el tratamiento con Avastin; la mayoría de ellos se presentaron en los 6 primeros meses de tratamiento.

Hemorragia

En ensayos clínicos de todas las indicaciones, la incidencia global de hemorragia de grado 3–5 según los criterios NCICTC fue del 0,4–6,9% en los pacientes tratados con Avastin frente al 0 – 4,5% en los del grupo de control con quimioterapia. Los eventos hemorrágicos observados en los estudios clínicos con Avastin consistieron principalmente en hemorragia asociada al tumor (v. más abajo) y hemorragia mucocutánea menor (por ejemplo: epistaxis).

- Hemorragia asociada al tumor

Se han observado casos de hemorragia pulmonar o hemoptisis grave o masiva primordialmente en los estudios realizados en pacientes con CPNM. Entre los posibles

Acta No. 24 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



factores de riesgo se encuentran los siguientes: características histopatológicas de carcinoma escamoso, tratamiento con antirreumáticos o antiinflamatorios, tratamiento con anticoagulantes, radioterapia previa, tratamiento con Avastin, antecedentes de aterosclerosis, tumor en el sistema nervioso central y cavitación tumoral antes del tratamiento o durante el mismo. Las únicas variables que presentaban una correlación estadísticamente significativa con la hemorragia eran el tratamiento con Avastin y la citología escamosa. De los estudios subsiguientes se excluyó a los pacientes con CPNM con características histopatológicas conocidas de carcinoma escamoso o con características histopatológicas mixtas con predominio del carcinoma escamoso, mientras que se incluyó a los pacientes con características histopatológicas tumorales desconocidas.

En los pacientes con CPNM, excluidos aquellos con tumores con predominio de las características histopatológicas de carcinoma escamoso, la frecuencia de eventos de todos los grados fue $\leq 9,3$ % con el tratamiento con Avastin más quimioterapia en comparación con hasta el 5 % en los que recibieron solamente quimioterapia. Se han observado eventos de grado 3-5 en $\leq 2,3$ % de los pacientes tratados con Avastin más quimioterapia y en < 1 % de los que recibieron solamente quimioterapia. Las hemorragias pulmonares y las hemoptisis importantes o masivas pueden producirse repentinamente; hasta dos tercios de las hemorragias pulmonares graves tuvieron un desenlace mortal.

En los pacientes con carcinoma colorrectal se han descrito hemorragias gastrointestinales, incluidas hemorragia rectal y melena, y se han valorado como hemorragias asociadas al tumor.

Las hemorragias asociadas al tumor se observaron también en raras ocasiones en otros tipos de tumores y localizaciones, e incluyeron casos de hemorragia en el sistema nervioso central (SNC) en pacientes con metástasis en el SNC y en pacientes con glioblastoma.

La incidencia de hemorragia del SNC en pacientes con metástasis del SNC no tratadas que recibieron bevacizumab no se ha evaluado prospectivamente en estudios clínicos aleatorizados. En un análisis exploratorio retrospectivo de los datos de 13 estudios clínicos aleatorizados finalizados en pacientes con diversos tipos de tumor, 3 de 91 (3,3%) con metástasis cerebrales sufrieron hemorragia del SNC (grado 4 en todos los casos) cuando recibieron bevacizumab frente a 1 (grado 5) de 96 (1%) no tratados con bevacizumab. En dos estudios posteriores realizados en pacientes con metástasis cerebrales tratadas (unos 800 pacientes) se notificó un caso de hemorragia del SNC de grado 2.

Los pacientes con glioblastoma en recidiva pueden sufrir hemorragia intracraneal. En el estudio AVF3708g se notificó hemorragia del SNC en el 2,4% (2/84) de los pacientes del grupo de Avastin en monoterapia (grado 1) y en el 3,8% (3/79) de los tratados con Avastin e irinotecán (grados 1, 2 y 4).

En todos los estudios clínicos con Avastin, la tasa de hemorragias mucocutáneas ha sido de hasta el 50% en los pacientes tratados con Avastin. Por lo general, consistieron en epistaxis de grado 1 según los criterios NCI-CTC, con una duración inferior a 5 minutos, resuelta sin intervención médica y que no obligó a cambiar el régimen terapéutico de Avastin. De los datos clínicos sobre seguridad se infiere que la incidencia de hemorragias mucocutáneas menores (por ejemplo: epistaxis) puede depender de la dosis.

También ha habido episodios menos frecuentes de hemorragia mucocutánea menor en otras localizaciones, como hemorragia gingival y hemorragia vaginal.

Hipertensión

En los ensayos clínicos, con la excepción del estudio JO25567, la incidencia global de hipertensión (de todos los grados) fue de hasta el 42,1 % en los grupos en los que se administró Avastin, en comparación con una incidencia de hasta el 14 % en los grupos de referencia. La incidencia global de hipertensión arterial de grado 3 y 4 según los NCI-CTC en pacientes tratados con Avastin fue del 0,4-17,9 %. La hipertensión de grado 4 (crisis



hipertensiva) se registró en $\leq 1,0$ % de los pacientes tratados con Avastin y en $\leq 0,2$ % de los pacientes que solamente recibieron la misma quimioterapia.

En el estudio JO25567, se observó hipertensión de todos los grados en el 77,3 % de los pacientes que recibieron bevacizumab en combinación con erlotinib como tratamiento de primera línea del CPNM no escamoso con mutaciones activadoras de EGFR, en comparación con el 14,3 % de los pacientes tratados con erlotinib solo. Se observó hipertensión de grado 3 en el 60,0 % de los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con erlotinib, en comparación con el 11,7 % de los pacientes tratados con erlotinib solo. No se registró ningún evento de hipertensión de grado 4 o 5.

En general, la hipertensión se controló adecuadamente con antihipertensivos orales como inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina, diuréticos e inhibidores de los canales del calcio. En raras ocasiones condujo a la suspensión del tratamiento con Avastin o la hospitalización.

Se ha notificado en muy raras ocasiones encefalopatía hipertensiva, algunas de ellas letales. El riesgo de hipertensión asociada a Avastin no guardaba relación con las características basales del paciente, enfermedades subyacentes o tratamientos concomitantes.

Síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR)

Se han notificado 2 casos (0,8 %) confirmados de síndrome de encefalopatía posterior reversible en un estudio clínico. Los síntomas generalmente se resolvieron o mejoraron en unos cuantos días, aunque algunos pacientes sufrieron secuelas neurológicas.

Tromboembolia

- Tromboembolia arterial

Entre los pacientes tratados Avastin de todas las indicaciones se observó un incremento de la incidencia de episodios tromboembólicos arteriales, como (accidentes cerebrovasculares, infarto agudo de miocardio, accidentes isquémicos transitorios y otros eventos tromboembólicos arteriales.

En los ensayos clínicos, la incidencia global osciló entre $\leq 5,9\%$ en los grupos que recibieron Avastin y 1,7% en los grupos de referencia tratados con quimioterapia. Se notificaron desenlaces mortales en el 0,8% de los pacientes que recibieron Avastin en combinación con quimioterapia y en el 0,5% de los pacientes que recibieron solamente quimioterapia. Se notificaron accidentes cerebrovasculares (incluidos los accidentes isquémicos transitorios) en $\leq 2,7\%$ de los pacientes tratados con Avastin y en el 0,5% de los pacientes del grupo de referencia: el infarto de miocardio se registró en el 1,4% de los pacientes tratados con Avastin y en el 0,7% de los pacientes del grupo de referencia.

En el ensayo clínico AVF2192g se incluyó a pacientes con cáncer colorrectal metastásico en los que no estaba indicado el tratamiento con irinotecán. En este ensayo, se observaron eventos tromboembólicos arteriales en el 11% (11/100) de los pacientes tratados con Avastin y en el 5,8% (6/104) de los pacientes del grupo de referencia que recibieron quimioterapia. En el estudio AVF3708g, un ensayo clínico no comparativo en pacientes con glioblastoma recidivante, se registraron eventos tromboembólicos arteriales en $\leq 6,3$ % (5/79) de los pacientes que recibieron Avastin en combinación con irinotecán y en $\leq 4,8$ % (4/84) de los pacientes tratados solamente con Avastin.

Tromboembolia venosa

En ensayos clínicos en todas las indicaciones, la incidencia global de eventos tromboembólicos venosos fue del 2,8- 17,3 % en los grupos que incluían Avastin, en comparación con el 3,2-15,6 % en los grupos de referencia que recibieron quimioterapia.



Entre los episodios de tromboembolia venosa se encontraban la trombosis venosa profunda y la embolia pulmonar.

Se han notificado eventos tromboembólicos venosos de grado 3-5 en $\leq 7,8$ % de los pacientes tratados con quimioterapia más bevacizumab, en comparación con $\leq 4,9$ % en los pacientes que recibieron solamente quimioterapia. Los pacientes que han sufrido un evento de tromboembolia venosa pueden tener un riesgo elevado de recidiva si reciben Avastin en combinación con quimioterapia, en comparación con los que reciben solamente quimioterapia. En un ensayo clínico en pacientes con cáncer cervicouterino persistente, recidivante o metastásico (estudio GOG-0240), grado 3-5 se han notificado eventos tromboembólicos en $\leq 10,6$ % de los pacientes tratados con quimioterapia y bevacizumab, en comparación con $\leq 5,4$ % en los pacientes que recibieron solamente quimioterapia.

Insuficiencia cardíaca congestiva

En los ensayos clínicos con Avastin se ha observado insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) en todas las indicaciones oncológicas estudiadas hasta la fecha, pero predominantemente en las pacientes con carcinoma de mama metastásico. En cinco estudios de fase III (AVF2119g, E2100, BO17708 y AVF3694g) en pacientes con carcinoma de mama metastásico se describió ICC de grado 3 o superior en hasta el 3,5% de las pacientes tratadas con Avastin en combinación con quimioterapia frente a hasta un 0,9% en los grupos de control. En las pacientes del estudio AVF3694g tratadas con antraciclinas concomitantemente con bevacizumab se registraron incidencias de ICC de grado 3 o superior en los grupos de bevacizumab y de control similares a las observadas en otros estudios del carcinoma de mama metastásico: 2,9% en el grupo de antraciclina más bevacizumab y 0% en el grupo de antraciclina y placebo.

Además, las incidencias de ICC de todos los grados en el estudio AVF3694g fueron similares en los grupos de antraciclina más Avastin (6,2%) y de antraciclina más placebo (6,0%). En la mayoría de las pacientes que presentaron una ICC durante los estudios de cáncer de mama metastásico se observó una mejoría de los síntomas y/o de la función ventricular izquierda tras el tratamiento médico correspondiente.

En la mayoría de los estudios clínicos con Avastin se excluyó a los pacientes con ICC preexistente de clase II – IV de la NYHA, por lo que no hay información disponible sobre el riesgo de ICC en esta población.

La exposición anterior a antraciclinas o una radioterapia anterior de la pared torácica pueden constituir factores de riesgo posibles de ICC.

Se ha observado una incidencia elevada de ICC en un ensayo clínico de pacientes con linfoma de linfocitos B grandes difuso cuando recibieron bevacizumab con una dosis acumulada de doxorubicina >300 mg/m². En este ensayo clínico de fase III se comparó el tratamiento con rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona (R-CHOP) más bevacizumab con el tratamiento con R-CHOP sin bevacizumab. Aunque la incidencia de ICC fue, en ambos grupos, superior a la observada previamente con el tratamiento con doxorubicina, la tasa fue mayor en el grupo de R-CHOP más bevacizumab.

Cicatrización de heridas

Avastin puede afectar adversamente a la cicatrización de heridas, por lo que se excluyó de los ensayos de fase III a los pacientes que se habían sometido a una intervención de cirugía mayor en los 28 días anteriores al inicio del tratamiento con Avastin.

En los ensayos clínicos en el cáncer colorrectal metastásico, no se observó un riesgo elevado de hemorragia postoperatoria o de complicaciones de la cicatrización de heridas en los pacientes que se habían sometido a una intervención de cirugía mayor 28-60 días antes de iniciar el tratamiento con Avastin. Se encontró una incidencia elevada de hemorragia postoperatoria o de complicaciones de la cicatrización de heridas en los 60 días

Acta No. 24 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



siguientes a una intervención de cirugía mayor si el paciente estaba recibiendo Avastin en el momento de la cirugía. La incidencia osciló entre el 10% (4/40) y el 20% (3/15).

Durante el uso de Avastin se han notificado casos de complicaciones graves de la cicatrización de heridas, algunas de ellas con desenlace mortal.

En los ensayos en el cáncer de mama localmente recidivante y metastásico, se observaron complicaciones de la cicatrización de las heridas de grado 3-5 en $\leq 1,1\%$ de los pacientes que recibieron Avastin y en el 0,9% de los pacientes de los grupos de referencia.

En un estudio de pacientes con glioblastoma recidivante (estudio AVF3708g), la incidencia de complicaciones postoperatorias de la cicatrización de heridas (incluida la dehiscencia de la herida quirúrgica y la fuga de líquido cefalorraquídeo en caso de craneotomía) fue del 3,6% en los pacientes tratados con Avastin en monoterapia y del 1,3% en los que recibieron Avastin más irinotecán.

Proteinuria

En los ensayos clínicos se han registrado casos de proteinuria en el 0,7-54,7 % de los pacientes que recibieron Avastin. La intensidad de la proteinuria osciló entre una oligoproteinuria asintomática y transitoria y el síndrome nefrótico. Se registraron casos de proteinuria de grado 3 en $\leq 8,1\%$ de los pacientes tratados, y casos de proteinuria de grado 4 (síndrome nefrótico) en $\leq 1,4\%$ de los pacientes tratados.

Los pacientes con antecedentes de hipertensión arterial pueden tener un riesgo elevado de presentar proteinuria cuando son tratados con Avastin. Existen indicios de que la proteinuria de grado 1 puede estar relacionada con la dosis de Avastin. Se recomienda realizar pruebas para detectar una posible proteinuria antes de iniciar el tratamiento con Avastin. En la mayoría de los estudios clínicos, las concentraciones de proteínas en la orina ≥ 2 g/24 h implicaron la suspensión de la administración de Avastin hasta recuperar un valor < 2 g/24 h.

Hipersensibilidad, reacciones a la infusión

En algunos estudios clínicos, las reacciones anafilácticas y anafilactoides se notificaron con mayor frecuencia en los pacientes tratados con Avastin en combinación con quimioterapia que en los que recibieron quimioterapia sola. La incidencia de estas reacciones fue frecuente en algunos estudios clínicos con Avastin (hasta un 5% en los pacientes tratados con bevacizumab).

Insuficiencia ovárica / Fecundidad

Se ha evaluado la incidencia de nuevos casos de insuficiencia ovárica, definida como amenorrea durante 3 o más meses, concentración de FSH ≥ 30 mUI/ml y test de embarazo con determinación de β -HCG en sangre negativo. Entre las pacientes tratadas con bevacizumab se han descrito con más frecuencia nuevos casos de insuficiencia ovárica. Tras retirar el tratamiento con bevacizumab, la función ovárica se recuperó en la mayoría de ellas. Se desconocen los efectos a largo plazo del tratamiento con bevacizumab en la fecundidad.

Pacientes Ancianos

En ensayos clínicos aleatorizados, la edad superior a 65 años se asoció a un riesgo elevado de presentar eventos tromboembólicos arteriales, incluidos el accidente cerebrovascular, el accidente isquémico transitorio y el infarto de miocardio, en comparación con los pacientes ≤ 65 años, al administrar tratamiento con Avastin. Otras reacciones que se observaron con mayor frecuencia en los pacientes > 65 años fueron la leucopenia y la trombocitopenia de grado 3-4, así como la neutropenia, la diarrea, las náuseas, las cefaleas y la fatiga de todos los grados.

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En un ensayo clínico en pacientes con cáncer colorrectal metastásico (estudio AVF2107), no se observó un aumento de la incidencia de otras reacciones —como perforación gastrointestinal, complicaciones de la cicatrización de las heridas, insuficiencia cardíaca congestiva y hemorragia— en pacientes ancianos (>65 años) tratados con Avastin, en comparación con los pacientes ≤65 años tratados con Avastin.

Alteraciones analíticas

El tratamiento con Avastin puede asociarse a una disminución de la cifra de neutrófilos, a un descenso del número de leucocitos y a la presencia de proteínas en la orina.

En los ensayos clínicos, se observaron las siguientes alteraciones analíticas de grado 3 y 4 con una incidencia elevada (≥2%) en los pacientes tratados con Avastin en comparación con los pacientes de los grupos de referencia: hiperglucemia, concentración de hemoglobina reducida, hipopotasemia, hiponatremia, disminución de la cifra de leucocitos, aumento del tiempo de protrombina (TP) y del índice internacional normalizado (INR).

En ensayos clínicos se ha demostrado que el aumento pasajero de la creatinina sérica (1,5-1,9 veces por encima de la concentración inicial), tanto con proteinuria como sin ella, se asocia al uso de Avastin. El aumento observado de la creatinina sérica no se asoció a una mayor incidencia de manifestaciones clínicas de insuficiencia renal en los pacientes tratados con Avastin.

Experiencia poscomercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas en la experiencia poscomercialización con Avastin (tabla 2), basándose en notificaciones espontáneas de casos y en casos publicados. Las reacciones adversas se presentan conforme a la categoría del MedDRA de órganos, aparatos o sistemas afectados, y la estimación de la correspondiente categoría de frecuencia de cada reacción adversa se basa en la siguiente clasificación: muy frecuente (≥1/10), frecuente (≥1/100 a <1/10), poco frecuente (≥1/1000 a <1/100), rara (≥1/10 000 a <1/1000), muy rara (<1/10 000).

Tabla 2: Reacciones adversas registradas en la experiencia poscomercialización

| Reacciones adversas | Categoría de frecuencia | Referencia bibliográfica |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|--------------------------|
| Infecciones e infestaciones | | |
| Fascitis necrotizante ^{1, 2} | Rara | 107 |
| Trastornos del sistema inmunitario | | |
| Hipersensibilidad ^{2, 4} | Desconocida | 81 |
| Reacciones a la infusión ³ | Desconocida | 81 |
| Trastornos del sistema nervioso | | |
| Encefalopatía hipertensiva ^{3, 4} | Muy rara | 35 |
| Síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR) ² | Rara | 36 |
| Trastornos vasculares | | |
| Microangiopatía trombótica renal, manifestada clínicamente como proteinuria ^{2, 4} | Desconocida | 71, 72 |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | | |
| Perforación del tabique nasal | Desconocida | 49 |
| Hipertensión pulmonar | Desconocida | 55 |
| Disfonía | Frecuente | 66 |

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



| Trastornos gastrointestinales | | |
|-----------------------------------------------------------------------|-------------|-----|
| Úlcera gastrointestinal | Desconocida | 82 |
| Trastornos hepatobiliares | | |
| Perforación de la vesícula biliar | Desconocida | 101 |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | | |
| Osteonecrosis de mandíbula ⁵ | Desconocida | 87 |
| Osteonecrosis en localizaciones aparte de la mandíbula ^{6,7} | Desconocida | 118 |
| Trastornos congénitos, familiares y genéticos | | |
| Anomalías fetales ⁸ | Desconocida | 115 |

¹ Generalmente secundaria a complicaciones de la cicatrización de las heridas, perforación gastrointestinal o formación de fístulas.

² V. 2.4.1 *Advertencias y precauciones generales*.

³ Las siguientes son posibles manifestaciones concomitantes: disnea o dificultad para respirar; rubefacción, enrojecimiento o erupción; hipotensión o hipertensión; desaturación de oxígeno; dolor torácico; escalofríos; y náuseas o vómitos.

⁴ V. 2.6.1 *Reacciones adversas - Ensayos clínicos*.

⁵ Se han observado casos de osteonecrosis de mandíbula en pacientes tratados con Avastin principalmente en asociación con el uso anterior o concomitante de bisfosfonatos.

⁶ Casos observados en pacientes pediátricos tratados con Avastin. V. 2.5.4 *Uso en poblaciones especiales, Uso en pediatría*.

⁷ La osteonecrosis observada en la población pediátrica en ensayos no realizados por la empresa se identificó mediante la farmacovigilancia y, por lo tanto, se ha añadido en el apartado de la experiencia poscomercialización, dado que en los datos publicados no había información sobre el grado según los CTC ni sobre la tasa de notificación.

⁸ Se han observado casos en mujeres tratadas con bevacizumab solo o en combinación con conocidos quimioterápicos embriotóxicos. V. 2.5.2 *Uso en poblaciones especiales, Embarazo*.

Descripción de determinadas reacciones adversas registradas en la experiencia poscomercialización

Trastornos oculares (notificados en relación al uso intravítreo no aprobado)

Endoftalmitis infecciosa (frecuencia desconocida; algunos casos dieron lugar a una ceguera permanente; se ha descrito un caso de extensión extraocular de una infección que dio lugar a una meningoencefalitis; Inflamación intraocular (algunos casos dieron lugar a una ceguera permanente; incluido un conglomerado de casos de inflamación ocular grave que dio lugar a la ceguera tras la formulación de un quimioterápico anticanceroso para administración i.v.), como endoftalmitis estéril, uveítis y vitritis; Desprendimiento de retina (frecuencia desconocida); Desgarro del epitelio pigmentario de la retina (frecuencia desconocida); Aumento de la presión intraocular (frecuencia desconocida); Hemorragia intraocular, como hemorragia vítrea o hemorragia retiniana (frecuencia desconocida); Hemorragia conjuntival (frecuencia desconocida).

En un estudio observacional de bases de datos administrativas en el que se comparó el uso intravítreo no aprobado de Avastin con el tratamiento aprobado en pacientes tratados por degeneración macular senil exudativa («húmeda»), se encontró un aumento del riesgo de inflamación intraocular con Avastin (hazard ratio [razón de riesgos instantáneos; HR] ajustada: 1,82; IC 99 %: 1,20-2,76) (incidencia: 0,46 eventos por 100 pacientes y año; grupo de comparación: 0,26 eventos por 100 pacientes y año), así como un aumento del riesgo de intervención de cataratas (HR ajustada: 1,11; IC 99 %: 1,01-1,23) (incidencia: 6,33 eventos por 100 pacientes y año; grupo de comparación: 5,64 eventos por 100 pacientes y año).

Tras aplicar métodos variables y no validados de formulación, conservación y manipulación de Avastin, se han notificado eventos oculares adversos graves (como la endoftalmitis infecciosa y otras enfermedades inflamatorias oculares) que afectaron a múltiples pacientes.

Eventos sistémicos (notificados tras el uso intravítreo no aprobado)

Acta No. 24 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En un estudio observacional de bases de datos administrativas en el que se comparó el uso intravítreo no aprobado de Avastin con el tratamiento aprobado en pacientes tratados por degeneración macular senil exudativa («húmeda»), se encontró un aumento del riesgo de accidente cerebrovascular hemorrágico con Avastin (HR ajustada: 1,57; IC 99 %: 1,04-2,37) (incidencia: 0,41 eventos por 100 pacientes y año; grupo de comparación: 0,26 eventos por 100 pacientes y año) así como un aumento del riesgo de mortalidad global (HR ajustada: 1,11; IC 99 %: 1,01-1,23) (incidencia: 6,03 eventos por 100 pacientes y año; grupo de comparación: 5,51 eventos por 100 pacientes y año).

En un segundo estudio de observación se obtuvieron resultados similares en cuanto a la mortalidad por todas las causas. En un ensayo clínico comparativo y aleatorizado en el que se comparó el uso de Avastin no autorizado con un tratamiento aprobado en pacientes con degeneración macular senil exudativa («húmeda») se notificó un riesgo elevado de eventos adversos sistémicos graves con Avastin, la mayoría de los cuales implicaron la hospitalización (índice de riesgo ajustado: 1,29; IC 95 %: 1,01-1,66).

Interacciones:

Efecto de los antineoplásicos en la farmacocinética del bevacizumab

En los análisis farmacocinéticos poblacionales no se observó ninguna interacción de la quimioterapia coadministrada en la farmacocinética de Avastin (bevacizumab). No hubo diferencias estadística o clínicamente significativas en el aclaramiento del bevacizumab entre los pacientes que habían recibido Avastin en monoterapia y los tratados con Avastin en asociación con interferón α -2a, erlotinib o diversas quimioterapias (IFL, 5-FU/LV, carboplatino/paclitaxel, capecitabina, doxorubicina o cisplatino/gemcitabina).

Efecto del bevacizumab en la farmacocinética de otros antineoplásicos

No se han observado interacciones clínicamente significativas en la farmacocinética del interferón α -2a, el erlotinib (y su metabolito activo OSI-420) o los antineoplásicos irinotecán (y su metabolito activo SN38), capecitabina, oxaliplatino (determinada mediante la medición de la concentración de platino libre y platino total) y cisplatino administrados concomitantemente. No pueden extraerse conclusiones respecto a la repercusión del bevacizumab en la farmacocinética de la gemcitabina.

Bevacizumab en combinación con maleato de sunitinib

En dos estudios clínicos del carcinoma de células renales metastásico se notificó anemia hemolítica microangiopática en 7 de 19 pacientes tratados con bevacizumab (10 mg/kg cada dos semanas) en combinación con maleato de sunitinib (50 mg al día).

La anemia hemolítica microangiopática es un trastorno hemolítico que puede manifestarse por fragmentación eritrocítica, anemia y trombocitopenia. En algunos de estos pacientes se observó también hipertensión arterial (incluidas las crisis hipertensivas), concentración de creatinina elevada y síntomas neurológicos. Todos estos eventos adversos revirtieron tras retirar el bevacizumab y el maleato de sunitinib

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Instrucciones generales

Avastin debe ser preparado por un profesional sanitario siguiendo una técnica aséptica.

La dosis inicial de Avastin debe administrarse en infusión intravenosa (i.v.) con una duración de 90 minutos. Si la primera infusión se tolera bien, la segunda puede administrarse en 60 minutos. Si la infusión de 60 minutos se tolera adecuadamente, todas las infusiones siguientes pueden administrarse en 30 minutos.

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se recomienda reducir la dosis de Avastin en presencia de eventos adversos. Si es preciso, Avastin deberá suspenderse definitiva o temporalmente como se describe en Advertencias y precauciones generales.

Avastin no está formulado para uso intravítreo.

Carcinoma colorrectal metastásico (CCRM)

La dosis recomendada de Avastin, administrada en infusión i.v., es la siguiente:

Tratamiento de primera línea: 5 mg/kg una vez cada 2 semanas o 7,5 mg/kg una vez cada 3 semanas.

Tratamiento de segunda línea: 5 mg/kg o 10 mg/kg una vez cada 2 semanas o 7,5 mg/kg o 15 mg/kg una vez cada 3 semanas.

Se recomienda continuar el tratamiento con Avastin hasta la progresión de la enfermedad subyacente. Los pacientes previamente tratados con Avastin pueden proseguir el tratamiento con Avastin tras la primera progresión.

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

Tratamiento de primera línea del CPNM en combinación con quimioterapia que incluya algún derivado del platino

Avastin debe administrarse junto con quimioterapia que incluya un derivado del platino durante ≤ 6 ciclos de tratamiento, continuando con Avastin en monoterapia hasta la progresión de la enfermedad.

La dosis recomendada de Avastin en combinación con quimioterapia basada en cisplatino es de 7,5 mg/kg una vez cada 3 semanas, en infusión i.v.

La dosis recomendada de Avastin en combinación con quimioterapia basada en carboplatino es de 15 mg/kg una vez cada 3 semanas, en infusión i.v.

Tratamiento de primera línea del CPNM con mutaciones activadoras de EGFR en combinación con erlotinib

La dosis recomendada de Avastin cuando se usa junto con erlotinib es de 15 mg/kg 1 vez cada 3 semanas en infusión i.v.

Se recomienda que el tratamiento con Avastin junto con erlotinib se mantenga hasta la progresión de la enfermedad. Consúltese la ficha técnica completa del erlotinib en lo que respecta a la selección de los pacientes y la posología.

Cáncer renal avanzado o metastásico (CRM)

La dosis recomendada de Avastin es de 10 mg/kg una vez cada 2 semanas, en infusión i.v. Se recomienda continuar el tratamiento con Avastin hasta la progresión de la enfermedad subyacente.

Cáncer epitelial de ovario -- Estadío III y IV

La dosis recomendada de Avastin, administrada en infusión i.v., es la siguiente:

Tratamiento de primera línea: 15 mg/kg una vez cada 3 semanas, cuando se administra en asociación con carboplatino y paclitaxel durante ≤ 6 ciclos de tratamiento; a continuación, se usará Avastin en monoterapia durante 15 meses o hasta la progresión de la enfermedad (lo que suceda primero).



Cáncer cervicouterino

Avastin se administra en asociación con alguno de los siguientes regímenes de quimioterapia: paclitaxel y cisplatino o paclitaxel y topotecán (en Ensayos clínicos/Eficacia, Estudio GOG-0240, se presenta más información sobre los regímenes de quimioterapia).

La dosis recomendada de Avastin es de 15 mg/kg 1 vez cada 3 semanas, en infusión i.v. Se recomienda mantener el tratamiento con Avastin hasta la progresión de la enfermedad subyacente.

Pautas posológicas especiales

Uso en pediatría: No se han determinado la seguridad y la eficacia de Avastin en niños y adolescentes (<18 años).

Uso en geriatría: No es preciso ajustar la dosis en pacientes ≥ 65 años.

Insuficiencia renal: No se han estudiado la seguridad y la eficacia de Avastin en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática: No se han estudiado la seguridad y la eficacia de Avastin en pacientes con insuficiencia hepática.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inseto CDS 36.0 de octubre de 2018 allegado mediante radicado No. 20201161946
- Información para prescribir CDS 36.0 de octubre de 2018 allegado mediante radicado No. 20201161946

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

3.6.20 AVASTIN CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA INFUSION 400 mg/16 mL

Expediente : 19956001
Radicado : 20201161927 / 20201171132
Fecha : 22/09/2020
Interesado : F. Hoffmann-La Roche LTD.

Composición:
Cada mL contiene 25 mg de Bevacizumab

Forma farmacéutica: Concentrado para solución para infusión

Indicaciones:

Carcinoma colorrectal metastásico (CCRm)

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

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Avastin agregado a quimioterapia basada en platino está indicado para el tratamiento de primera línea del CPNM no escamoso avanzado, metastásico o recurrente e irresecable.

Avastin, en combinación con erlotinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con CPNM no escamoso avanzado, metastásico o recidivante e irresecable con mutaciones activadoras del gen EGFR.

Cáncer renal avanzado o metastásico (CRm)

Tratamiento de primera línea del cáncer renal avanzado y/o metastásico en combinación con interferón alfa-2a (INF).

Cáncer epitelial de ovario

Avastin en combinación con carboplatino y paclitaxel está indicado para el tratamiento adyuvante (“front line”) de los pacientes adultos con cáncer epitelial de ovario) estadio III con citoreducción sub-óptima o no cirugía de cito-reducción y estadio IV.

Cáncer cervicouterino

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

Contraindicaciones:

Avastin está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a:

- Cualquier componente del producto;
- Productos obtenidos en células ováricas de hámster chino u otros anticuerpos recombinantes humanos o humanizados.

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

Precauciones y advertencias:

Perforaciones y fístulas gastrointestinales

Los pacientes tratados con Avastin pueden tener un riesgo elevado de perforación gastrointestinal y de perforación de la vesícula biliar. El tratamiento con Avastin debe suspenderse definitivamente en caso de perforación gastrointestinal. Las pacientes que reciben Avastin para el tratamiento del cáncer cervicouterino persistente, recidivante o metastásico pueden tener mayor riesgo de desarrollar fístulas entre la vagina y cualquier parte del tubo gastrointestinal (fístulas enterovaginales).

Fístulas no gastrointestinales

Los pacientes tratados con Avastin pueden tener mayor riesgo de desarrollar fístulas. Se suspenderá definitivamente la administración de Avastin en pacientes con fístula traqueoesofágica o con cualquier tipo de fístula de grado 4. La información sobre el uso continuado de Avastin en pacientes con otros tipos de fístulas es limitada. En caso de fístulas internas que no se localicen en el tubo digestivo, se debe considerar la suspensión del tratamiento con Avastin.

Hemorragia



En los pacientes tratados con Avastin el riesgo de hemorragia, en particular de hemorragia asociada al tumor, es elevado. Se suspenderá definitivamente la administración de Avastin en pacientes que sufran hemorragias de grado 3 o 4 durante el tratamiento.

Se excluyó sistemáticamente de los ensayos clínicos con Avastin a los pacientes que, según las pruebas de diagnóstico por imágenes o los signos y síntomas, presentaran metástasis del sistema nervioso central (SNC) no tratadas, por lo que el riesgo de hemorragia del SNC en tales pacientes no se ha evaluado prospectivamente en estudios clínicos aleatorizados. Se vigilará en los pacientes la presencia de signos y síntomas de hemorragia del SNC, y se suspenderá la administración de Avastin en caso de hemorragia intracraneal.

No hay datos sobre el perfil de toxicidad de Avastin en pacientes con diátesis hemorrágica congénita, en pacientes con coagulopatía adquirida o en pacientes que antes de iniciar la administración de Avastin reciben dosis plenas de anticoagulantes para el tratamiento de la tromboembolia, puesto que tales pacientes fueron excluidos de los ensayos clínicos. Por consiguiente, se requiere precaución antes de iniciar el tratamiento con Avastin en tales pacientes. Sin embargo, no parece que en los pacientes que sufrieron una trombosis venosa durante el tratamiento con Avastin tuvieran mayor incidencia de hemorragia de grado 3 o superior a dosis plenas de warfarina y Avastin simultáneamente.

Infecciones oculares graves tras el uso intravítreo no aprobado

Se han descrito casos aislados y grupos de eventos adversos oculares graves (endofthalmitis infecciosa y otras afecciones inflamatorias del ojo) tras el uso intravítreo no aprobado de Avastin preparado a partir de viales aprobados para la administración intravenosa en pacientes con cáncer. Algunos de estos acontecimientos han causado pérdida visual de diversos grados, incluida la ceguera permanente.

Hemorragia pulmonar/hemoptisis

Los pacientes con CPNM tratados con Avastin pueden correr el riesgo de sufrir hemorragia pulmonar/hemoptisis grave o, en algunos casos, letal. Los pacientes con antecedentes recientes de hemorragia pulmonar/hemoptisis (> 1/2 cucharilla de sangre roja) no deben recibir Avastin.

Hipertensión

Entre los pacientes tratados con Avastin se ha observado un aumento de la incidencia de hipertensión. De los datos clínicos sobre seguridad se infiere que la incidencia de la hipertensión probablemente depende de la dosis. La hipertensión preexistente debe controlarse adecuadamente antes de empezar el tratamiento con Avastin. No hay datos sobre el efecto de Avastin en pacientes con hipertensión no controlada en el momento de comenzar el tratamiento con este medicamento. Se recomienda vigilar la tensión arterial durante el tratamiento con Avastin.

En la mayoría de los casos, la hipertensión se controló adecuadamente con un tratamiento antihipertensivo convencional ajustado a la situación particular del paciente afectado. El tratamiento con Avastin debe suspenderse definitivamente si una hipertensión clínicamente importante no puede controlarse de modo adecuado con un tratamiento antihipertensivo o si el paciente sufre una crisis hipertensiva o una encefalopatía hipertensiva.

Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (PFSR)

En raras ocasiones se han descrito en pacientes tratados con Avastin signos y síntomas compatibles con el síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (PFSR), un raro trastorno neurológico que se manifiesta clínicamente con los siguientes signos y síntomas, entre otros: convulsiones, cefalea, estado mental alterado, trastorno visual o ceguera cortical, con o sin hipertensión asociada. El diagnóstico de SEPR requiere la confirmación por técnicas de imagen cerebral, preferiblemente la resonancia magnética nuclear (RMN).

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En pacientes con PFSSR se recomienda el tratamiento de los síntomas específicos, incluido el control de la hipertensión, junto con la retirada de Avastin. Se desconocen el perfil de seguridad de reiniciar la administración de Avastin en los pacientes que hayan experimentado antes el SEPR.

Tromboembolia arterial

En los estudios clínicos, la incidencia de eventos tromboembólicos arteriales - incluidos accidentes cerebrovasculares, accidentes isquémicos transitorios e infarto agudo de miocardio- fue superior en los pacientes tratados con Avastin y quimioterapia que en los que recibieron quimioterapia sola. Avastin se suspenderá definitivamente en caso de eventos de tromboembolia arterial.

Los pacientes tratados con Avastin y quimioterapia que tengan más de 65 años, diabetes o antecedentes de tromboembolia arterial corren un riesgo elevado de sufrir un episodio de tromboembolia arterial mientras reciben Avastin. El tratamiento de tales pacientes con Avastin exige precaución.

Tromboembolia venosa

Los pacientes tratados con Avastin pueden correr el riesgo de sufrir eventos de tromboembolia venosa, incluida una embolia pulmonar.

Las pacientes que reciben Avastin como tratamiento del cáncer cervicouterino persistente, recidivante o metastásico pueden tener un riesgo elevado de sufrir eventos tromboembólicos venosos.

Se suspenderá la administración de Avastin en los pacientes con episodios de tromboembolia venosa potencialmente mortales (grado 4), como embolia pulmonar. Es preciso vigilar estrechamente a los pacientes con eventos tromboembólicos de grado ≤ 3 .

Insuficiencia cardíaca congestiva

En estudios clínicos se han descrito episodios compatibles con insuficiencia cardíaca congestiva (ICC). Las observaciones clínicas fueron desde disminución asintomática de la fracción de eyección ventricular izquierda hasta ICC sintomática con necesidad de tratamiento u hospitalización.

La administración de Avastin a pacientes con una cardiopatía clínicamente importante, por ejemplo, una coronariopatía preexistente o ICC preexistente, exige especial precaución.

La mayoría de los pacientes que sufrieron ICC presentaban carcinoma de mama metastásico y habían recibido previamente tratamiento con antraciclinas o radioterapia de la pared torácica izquierda o tenían otros factores de riesgo de ICC.

En los pacientes del estudio AVF3694g tratados con antraciclinas y que no habían recibido antraciclinas previamente, no se elevó la incidencia de ICC de cualquier grado en el grupo de antraciclina más bevacizumab en comparación con los pacientes que habían recibido antraciclinas solamente. Tanto en el estudio AVF3694g como en AVF3693g, los eventos de ICC de grado 3 o superior fueron algo más frecuentes entre los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con quimioterapia que entre los que recibieron quimioterapia sola. Esta observación concuerda con los resultados de otros estudios del carcinoma de mama metastásico sin tratamiento antraciclínico concomitante.

Neutropenia

Se ha observado un incremento de las tasas de neutropenia, neutropenia febril e infección con neutropenia grave (incluidos algunos casos mortales) en los pacientes tratados con

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



ciertos regímenes quimioterápicos mielotóxicos más Avastin en comparación con la quimioterapia sola.

Cicatrización de heridas

Avastin puede afectar negativamente al proceso de cicatrización de las heridas. Se han notificado casos de complicaciones graves de la cicatrización de las heridas con desenlace mortal.

El tratamiento con Avastin no debe iniciarse hasta que hayan transcurrido al menos 28 días desde una intervención de cirugía mayor o hasta que la herida quirúrgica haya cicatrizado por completo. En caso de complicaciones de la cicatrización durante el tratamiento con Avastin, éste debe retirarse temporalmente hasta la plena cicatrización de la herida. La administración de Avastin debe suspenderse de forma transitoria ante una intervención quirúrgica programada.

En raras ocasiones se han notificado casos de fascitis necrotizante, algunos de ellos mortales, en pacientes tratados con Avastin; generalmente fueron secundarios a complicaciones de la cicatrización de heridas, perforación gastrointestinal o formación de fístulas. En pacientes que desarrollen una fascitis necrotizante se interrumpirá la administración de Avastin y se instaurará cuanto antes el tratamiento pertinente.

Proteinuria

En los ensayos clínicos, la incidencia de proteinuria fue mayor en los pacientes tratados con Avastin en combinación con quimioterapia que en los que recibieron quimioterapia sola. La proteinuria de grado 4 (síndrome nefrótico) se observó hasta en el 1,4 % de los pacientes tratados con Avastin. En caso de síndrome nefrótico, se suspenderá definitivamente el tratamiento con Avastin.

Reacciones de hipersensibilidad, reacciones a la infusión

Los pacientes pueden sufrir reacciones a la infusión y reacciones de hipersensibilidad. Se recomienda observar estrechamente a los pacientes durante la administración de bevacizumab y tras la misma, como corresponde a cualquier infusión de un anticuerpo monoclonal humanizado terapéutico. En caso de que se produzca una reacción, se debe suspender la infusión e instaurar las medidas terapéuticas adecuadas. No está justificada la premedicación sistemática.

Insuficiencia ovárica / Fecundidad

Avastin puede alterar la fecundidad femenina. Por tanto, antes de comenzar el tratamiento de mujeres con capacidad de procrear con Avastin se deben analizar con ellas estrategias para preservar la fecundidad.

Reacciones adversas:

Ensayos clínicos

Resumen del perfil de seguridad

Se han realizado estudios clínicos en pacientes con diversas neoplasias malignas tratados con Avastin, predominantemente en combinación con quimioterapia. En el presente apartado se presenta el perfil de seguridad de una población clínica de más de 5.500 pacientes participantes en ensayos clínicos. En el apartado 2.6.2 Experiencia poscomercialización se brinda información sobre la experiencia desde la comercialización.

Las reacciones adversas más graves fueron las siguientes:

- Perforación gastrointestinal

Acta No. 24 de 2020 SEMNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Hemorragia, incluida hemorragia pulmonar y la hemoptisis, más frecuente en los pacientes con CPNM
- Tromboembolia arterial

Los análisis de los datos de seguridad clínica apuntan a que la hipertensión arterial y la proteinuria en el tratamiento con Avastin probablemente dependen de la dosis.

Considerando todos los ensayos clínicos, las reacciones adversas más frecuentes en los pacientes tratados con Avastin fueron hipertensión arterial, fatiga o astenia, diarrea y dolor abdominal.

Resumen tabulado de las reacciones adversas registradas en ensayos clínicos

En la tabla 1 se presentan las reacciones adversas asociadas al uso de Avastin en combinación con diversos regímenes quimioterapéuticos en múltiples indicaciones, según la categoría del MedDRA de órganos, aparatos o sistemas afectados (SOC). La correspondiente categoría de frecuencia de cada reacción adversa se basa en la siguiente clasificación: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$), muy rara ($< 1/10\ 000$). Estas reacciones se produjeron con una diferencia $\geq 2\%$ en comparación con el grupo de referencia (reacciones de grado 3-5 según los criterios terminológicos comunes [CTC] para eventos adversos del National Cancer Institute [NCI]) o con una diferencia $\geq 10\%$ en comparación con el grupo de referencia (reacciones de grado 1-5 según los criterios NCI-CTC) en al menos uno de los ensayos clínicos principales. Las reacciones adversas se han incluido en la categoría adecuada de la siguiente tabla de acuerdo con la incidencia más alta registrada en cualquiera de los ensayos clínicos principales. En cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan por orden decreciente de gravedad. Algunas de las reacciones adversas son habituales con la quimioterapia, aunque Avastin puede empeorarlas cuando se administra junto con antineoplásicos.

Entre dichas reacciones adversas se encuentran las siguientes: síndrome de eritrodisestesia palmoplantar con la doxorubicina liposómica pegilada o la capecitabina; neuropatía sensitiva periférica con el paclitaxel o el oxaliplatino, y trastornos ungueales o alopecia con el paclitaxel, y paroniquia con el erlotinib.

Tabla 1 Reacciones adversas muy frecuentes o frecuentes



| Clase de órganos, aparatos o sistemas afectados (SOC) | Reacciones de grado 3-5 según los CTC del NCI (diferencia $\geq 2\%$ entre los grupos de estudio al menos en un ensayo clínico) | | Reacciones de todos los grados (diferencia $\geq 10\%$ entre los grupos de estudio al menos en un ensayo clínico) |
|------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | Muy frecuente | Frecuente | Muy frecuente |
| Infecciones e infestaciones | | Sepsis Absceso Celulitis Infección | Paroniquia |
| Trastornos de los sistemas hemático o linfático | Neutropenia febril Leucopenia Neutropenia Trombocitopenia | Anemia Linfopenia | |
| Trastornos del metabolismo y la nutrición | | Deshidratación Hiponatremia | Anorexia Hipomagnesemia Hiponatremia |
| Trastornos del sistema nervioso | Neuropatía sensorial periférica | Accidente cerebrovascular Sincope Somnolencia Cefalea | Disgeusia Cefalea Disartría |
| Trastornos oculares | | | Trastorno ocular Lagrimación aumentada |
| Trastornos cardíacos | | Insuficiencia cardíaca congestiva Taquicardia supraventricular | |
| Trastornos vasculares | Hipertensión | Tromboembolia (arterial) Trombosis venosa profunda Hemorragia | Hipertensión |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | | Embolia pulmonar Disnea Hipoxia Epistaxis | Disnea Epistaxis Rinitis Tos |
| Trastornos gastrointestinales | Diarrea Náuseas Vómitos Dolor abdominal | Perforación intestinal Íleo Obstrucción intestinal Fístula recto vaginales** Trastorno Gastrointestinal Estomatitis Proctalgia | Estreñimiento Estomatitis Hemorragia rectal Diarrea |
| Trastornos endocrinos | | | Insuficiencia ovárica** |

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



| | | | |
|--------------------------------------------------------------------------|-------------------|-----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|
| <i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i> | | Síndrome de eritrodismatosis palmoplantar | Dermatitis exfoliativa Piel seca Decoloración de la piel |
| <i>Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conjuntivo y óseos</i> | | Debilidad muscular Mialgia Artralgias Dolor de espalda | Artralgia |
| <i>Trastornos del aparato urinario</i> | | Proteinuria Infección urinaria | Proteinuria |
| <i>Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración</i> | Astenia Fatiga | Dolor Letargia Inflamación de las mucosas | Pirexia Astenia Dolor Inflamación de las mucosas |
| <i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</i> | | Dolor pélvico | |
| <i>Exploraciones complementarias</i> | | | Disminución del peso |

* Según los resultados de un subestudio del ensayo AVF3077s (NSABP C-08) en 295 pacientes

** Las fístulas rectovaginales son las fístulas más frecuentes de la categoría de las fístulas entero-vaginales.

Descripción de determinadas reacciones adversas registradas en ensayos clínicos

En los pacientes tratados con Avastin se han observado las siguientes reacciones adversas, notificadas de acuerdo con los criterios NCI-CTC (Instituto Nacional del Cáncer de Canadá):

Perforaciones y fístulas gastrointestinales

Se ha asociado Avastin con casos graves de perforación gastrointestinal. En los estudios clínicos se ha notificado perforación gastrointestinal con una incidencia inferior al 1% en pacientes con carcinoma de mama metastásico o CPNM no escamoso, hasta el 2% en pacientes con carcinoma de células renales metastásico o con cáncer de ovario en tratamiento de primera línea y hasta el 2,7% (fístula y absceso gastrointestinal inclusive) en pacientes con carcinoma colorrectal metastásico. Casos de perforación gastrointestinal también se han observado en pacientes con glioblastoma en recidiva.

En un ensayo clínico en pacientes con cáncer cervicouterino persistente, recidivante o metastásico (estudio GOG-0240), las perforaciones gastrointestinales (de todos los grados), se notificaron en el 3,2% de las pacientes; en todos estos casos, las pacientes tenían antecedentes de radioterapia pélvica. La presentación de estos eventos adversos difería en el tipo y la intensidad: desde la observación de gas libre en una radiografía simple de abdomen, que se resolvió sin tratamiento, hasta una perforación intestinal con absceso abdominal y desenlace letal. En algunos casos había inflamación intraabdominal subyacente por enfermedad ulcerosa gástrica, necrosis tumoral, diverticulitis o colitis asociada a quimioterapia. Una relación causal entre el proceso inflamatorio intraabdominal o la perforación gástrica y Avastin no se ha establecido.

Se notificaron casos con desenlace mortal en un tercio de los casos graves de perforación gastrointestinal, lo que representa el 0,2 – 1% de todos los pacientes tratados con Avastin

En los ensayos clínicos de Avastin, se notificaron fístulas gastrointestinales (de todos los grados) con una incidencia de hasta 2% en pacientes con cáncer colorrectal y cáncer de ovario metastásicos, pero también se notificaron con menor frecuencia en pacientes con otros tipos de cáncer.



En un ensayo de pacientes con cáncer cervicouterino persistente, recidivante o metastásico, la incidencia de fístulas gastrointestinales-vaginales fue del 8,3% en las pacientes tratadas con Avastin y del 0,9% en las pacientes de referencia; todas ellas tenían antecedentes de radioterapia pélvica. Las pacientes que presenten fístulas gastrointestinales-vaginales también pueden tener obstrucciones intestinales y precisar de intervenciones quirúrgicas y de ostomías de descarga.

Fístulas no gastrointestinales

El uso de Avastin se ha asociado a casos graves de fístulas, en ocasiones con un desenlace mortal.

En un ensayo clínico en pacientes con cáncer cervicouterino persistente, recidivante o metastásico (GOG-240), el 1,8% de las pacientes tratadas con Avastin y el 1,4% de las pacientes de referencia presentaron fístulas no gastrointestinales, vaginales, vesicales o del aparato genital femenino.

En casos poco frecuentes ($\geq 0,1\%$ - $< 1\%$) se han descrito otros tipos de fístulas en zonas corporales distintas al tubo gastrointestinal (por ejemplo: fístulas broncopleurales o biliares) en diversas indicaciones. También se han notificado casos de fístulas en la experiencia desde la comercialización de Avastin.

Estos eventos tuvieron lugar entre 1 semana y más de 1 año después de iniciar el tratamiento con Avastin; la mayoría de ellos se presentaron en los 6 primeros meses de tratamiento.

Hemorragia

En ensayos clínicos de todas las indicaciones, la incidencia global de hemorragia de grado 3–5 según los criterios NCICTC fue del 0,4–6,9% en los pacientes tratados con Avastin frente al 0 – 4,5% en los del grupo de control con quimioterapia. Los eventos hemorrágicos observados en los estudios clínicos con Avastin consistieron principalmente en hemorragia asociada al tumor (v. más abajo) y hemorragia mucocutánea menor (por ejemplo: epistaxis).

- Hemorragia asociada al tumor

Se han observado casos de hemorragia pulmonar o hemoptisis grave o masiva primordialmente en los estudios realizados en pacientes con CPNM. Entre los posibles factores de riesgo se encuentran los siguientes: características histopatológicas de carcinoma escamoso, tratamiento con antirreumáticos o antiinflamatorios, tratamiento con anticoagulantes, radioterapia previa, tratamiento con Avastin, antecedentes de aterosclerosis, tumor en el sistema nervioso central y cavitación tumoral antes del tratamiento o durante el mismo. Las únicas variables que presentaban una correlación estadísticamente significativa con la hemorragia eran el tratamiento con Avastin y la citología escamosa. De los estudios subsiguientes se excluyó a los pacientes con CPNM con características histopatológicas conocidas de carcinoma escamoso o con características histopatológicas mixtas con predominio del carcinoma escamoso, mientras que se incluyó a los pacientes con características histopatológicas tumorales desconocidas.

En los pacientes con CPNM, excluidos aquellos con tumores con predominio de las características histopatológicas de carcinoma escamoso, la frecuencia de eventos de todos los grados fue $\leq 9,3\%$ con el tratamiento con Avastin más quimioterapia en comparación con hasta el 5% en los que recibieron solamente quimioterapia. Se han observado eventos de grado 3-5 en $\leq 2,3\%$ de los pacientes tratados con Avastin más quimioterapia y en $< 1\%$ de los que recibieron solamente quimioterapia. Las hemorragias pulmonares y las hemoptisis importantes o masivas pueden producirse repentinamente; hasta dos tercios de las hemorragias pulmonares graves tuvieron un desenlace mortal.

En los pacientes con carcinoma colorrectal se han descrito hemorragias gastrointestinales, incluidas hemorragia rectal y melena, y se han valorado como hemorragias asociadas al



tumor.

Las hemorragias asociadas al tumor se observaron también en raras ocasiones en otros tipos de tumores y localizaciones, e incluyeron casos de hemorragia en el sistema nervioso central (SNC) en pacientes con metástasis en el SNC y en pacientes con glioblastoma.

La incidencia de hemorragia del SNC en pacientes con metástasis del SNC no tratadas que recibieron bevacizumab no se ha evaluado prospectivamente en estudios clínicos aleatorizados. En un análisis exploratorio retrospectivo de los datos de 13 estudios clínicos aleatorizados finalizados en pacientes con diversos tipos de tumor, 3 de 91 (3,3%) con metástasis cerebrales sufrieron hemorragia del SNC (grado 4 en todos los casos) cuando recibieron bevacizumab frente a 1 (grado 5) de 96 (1%) no tratados con bevacizumab. En dos estudios posteriores realizados en pacientes con metástasis cerebrales tratadas (unos 800 pacientes) se notificó un caso de hemorragia del SNC de grado 2.

Los pacientes con glioblastoma en recidiva pueden sufrir hemorragia intracraneal. En el estudio AVF3708g se notificó hemorragia del SNC en el 2,4% (2/84) de los pacientes del grupo de Avastin en monoterapia (grado 1) y en el 3,8% (3/79) de los tratados con Avastin e irinotecán (grados 1, 2 y 4).

En todos los estudios clínicos con Avastin, la tasa de hemorragias mucocutáneas ha sido de hasta el 50% en los pacientes tratados con Avastin. Por lo general, consistieron en epistaxis de grado 1 según los criterios NCI-CTC, con una duración inferior a 5 minutos, resuelta sin intervención médica y que no obligó a cambiar el régimen terapéutico de Avastin. De los datos clínicos sobre seguridad se infiere que la incidencia de hemorragias mucocutáneas menores (por ejemplo: epistaxis) puede depender de la dosis.

También ha habido episodios menos frecuentes de hemorragia mucocutánea menor en otras localizaciones, como hemorragia gingival y hemorragia vaginal.

Hipertensión

En los ensayos clínicos, con la excepción del estudio JO25567, la incidencia global de hipertensión (de todos los grados) fue de hasta el 42,1 % en los grupos en los que se administró Avastin, en comparación con una incidencia de hasta el 14 % en los grupos de referencia. La incidencia global de hipertensión arterial de grado 3 y 4 según los NCI-CTC en pacientes tratados con Avastin fue del 0,4-17,9 %. La hipertensión de grado 4 (crisis hipertensiva) se registró en $\leq 1,0$ % de los pacientes tratados con Avastin y en $\leq 0,2$ % de los pacientes que solamente recibieron la misma quimioterapia.

En el estudio JO25567, se observó hipertensión de todos los grados en el 77,3 % de los pacientes que recibieron bevacizumab en combinación con erlotinib como tratamiento de primera línea del CPNM no escamoso con mutaciones activadoras de EGFR, en comparación con el 14,3 % de los pacientes tratados con erlotinib solo. Se observó hipertensión de grado 3 en el 60,0 % de los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con erlotinib, en comparación con el 11,7 % de los pacientes tratados con erlotinib solo. No se registró ningún evento de hipertensión de grado 4 o 5.

En general, la hipertensión se controló adecuadamente con antihipertensivos orales como inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina, diuréticos e inhibidores de los canales del calcio. En raras ocasiones condujo a la suspensión del tratamiento con Avastin o la hospitalización.

Se ha notificado en muy raras ocasiones encefalopatía hipertensiva, algunas de ellas letales. El riesgo de hipertensión asociada a Avastin no guardaba relación con las características basales del paciente, enfermedades subyacentes o tratamientos concomitantes.

Síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR)

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se han notificado 2 casos (0,8 %) confirmados de síndrome de encefalopatía posterior reversible en un estudio clínico. Los síntomas generalmente se resolvieron o mejoraron en unos cuantos días, aunque algunos pacientes sufrieron secuelas neurológicas.

Tromboembolia

- Tromboembolia arterial

Entre los pacientes tratados Avastin de todas las indicaciones se observó un incremento de la incidencia de episodios tromboembólicos arteriales, como (accidentes cerebrovasculares, infarto agudo de miocardio, accidentes isquémicos transitorios y otros eventos tromboembólicos arteriales.

En los ensayos clínicos, la incidencia global osciló entre $\leq 5,9\%$ en los grupos que recibieron Avastin y $1,7\%$ en los grupos de referencia tratados con quimioterapia. Se notificaron desenlaces mortales en el $0,8\%$ de los pacientes que recibieron Avastin en combinación con quimioterapia y en el $0,5\%$ de los pacientes que recibieron solamente quimioterapia. Se notificaron accidentes cerebrovasculares (incluidos los accidentes isquémicos transitorios) en $\leq 2,7\%$ de los pacientes tratados con Avastin y en el $0,5\%$ de los pacientes del grupo de referencia: el infarto de miocardio se registró en el $1,4\%$ de los pacientes tratados con Avastin y en el $0,7\%$ de los pacientes del grupo de referencia.

En el ensayo clínico AVF2192g se incluyó a pacientes con cáncer colorrectal metastásico en los que no estaba indicado el tratamiento con irinotecán. En este ensayo, se observaron eventos tromboembólicos arteriales en el 11% (11/100) de los pacientes tratados con Avastin y en el $5,8\%$ (6/104) de los pacientes del grupo de referencia que recibieron quimioterapia. En el estudio AVF3708g, un ensayo clínico no comparativo en pacientes con glioblastoma recidivante, se registraron eventos tromboembólicos arteriales en $\leq 6,3\%$ (5/79) de los pacientes que recibieron Avastin en combinación con irinotecán y en $\leq 4,8\%$ (4/84) de los pacientes tratados solamente con Avastin.

Tromboembolia venosa

En ensayos clínicos en todas las indicaciones, la incidencia global de eventos tromboembólicos venosos fue del $2,8\%$ - $17,3\%$ en los grupos que incluían Avastin, en comparación con el $3,2\%$ - $15,6\%$ en los grupos de referencia que recibieron quimioterapia.

Entre los episodios de tromboembolia venosa se encontraban la trombosis venosa profunda y la embolia pulmonar.

Se han notificado eventos tromboembólicos venosos de grado 3-5 en $\leq 7,8\%$ de los pacientes tratados con quimioterapia más bevacizumab, en comparación con $\leq 4,9\%$ en los pacientes que recibieron solamente quimioterapia. Los pacientes que han sufrido un evento de tromboembolia venosa pueden tener un riesgo elevado de recidiva si reciben Avastin en combinación con quimioterapia, en comparación con los que reciben solamente quimioterapia. En un ensayo clínico en pacientes con cáncer cervicouterino persistente, recidivante o metastásico (estudio GOG-0240), grado 3-5 se han notificado eventos tromboembólicos en $\leq 10,6\%$ de los pacientes tratados con quimioterapia y bevacizumab, en comparación con $\leq 5,4\%$ en los pacientes que recibieron solamente quimioterapia.

Insuficiencia cardíaca congestiva

En los ensayos clínicos con Avastin se ha observado insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) en todas las indicaciones oncológicas estudiadas hasta la fecha, pero predominantemente en las pacientes con carcinoma de mama metastásico. En cinco estudios de fase III (AVF2119g, E2100, BO17708 y AVF3694g) en pacientes con carcinoma de mama metastásico se describió ICC de grado 3 o superior en hasta el $3,5\%$ de las pacientes tratadas con Avastin en combinación con quimioterapia frente a hasta un $0,9\%$ en los grupos de control. En las pacientes del estudio AVF3694g tratadas con antraciclina concomitantemente con bevacizumab se registraron incidencias de ICC de grado 3 o



superior en los grupos de bevacizumab y de control similares a las observadas en otros estudios del carcinoma de mama metastásico: 2,9% en el grupo de antraciclina más bevacizumab y 0% en el grupo de antraciclina y placebo.

Además, las incidencias de ICC de todos los grados en el estudio AVF3694g fueron similares en los grupos de antraciclina más Avastin (6,2%) y de antraciclina más placebo (6,0%). En la mayoría de las pacientes que presentaron una ICC durante los estudios de cáncer de mama metastásico se observó una mejoría de los síntomas y/o de la función ventricular izquierda tras el tratamiento médico correspondiente.

En la mayoría de los estudios clínicos con Avastin se excluyó a los pacientes con ICC preexistente de clase II – IV de la NYHA, por lo que no hay información disponible sobre el riesgo de ICC en esta población.

La exposición anterior a antraciclinas o una radioterapia anterior de la pared torácica pueden constituir factores de riesgo posibles de ICC.

Se ha observado una incidencia elevada de ICC en un ensayo clínico de pacientes con linfoma de linfocitos B grandes difuso cuando recibieron bevacizumab con una dosis acumulada de doxorubicina >300 mg/m². En este ensayo clínico de fase III se comparó el tratamiento con rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona (R-CHOP) más bevacizumab con el tratamiento con R-CHOP sin bevacizumab. Aunque la incidencia de ICC fue, en ambos grupos, superior a la observada previamente con el tratamiento con doxorubicina, la tasa fue mayor en el grupo de R-CHOP más bevacizumab.

Cicatrización de heridas

Avastin puede afectar adversamente a la cicatrización de heridas, por lo que se excluyó de los ensayos de fase III a los pacientes que se habían sometido a una intervención de cirugía mayor en los 28 días anteriores al inicio del tratamiento con Avastin.

En los ensayos clínicos en el cáncer colorrectal metastásico, no se observó un riesgo elevado de hemorragia postoperatoria o de complicaciones de la cicatrización de heridas en los pacientes que se habían sometido a una intervención de cirugía mayor 28-60 días antes de iniciar el tratamiento con Avastin. Se encontró una incidencia elevada de hemorragia postoperatoria o de complicaciones de la cicatrización de heridas en los 60 días siguientes a una intervención de cirugía mayor si el paciente estaba recibiendo Avastin en el momento de la cirugía. La incidencia osciló entre el 10% (4/40) y el 20% (3/15).

Durante el uso de Avastin se han notificado casos de complicaciones graves de la cicatrización de heridas, algunas de ellas con desenlace mortal.

En los ensayos en el cáncer de mama localmente recidivante y metastásico, se observaron complicaciones de la cicatrización de las heridas de grado 3-5 en ≤1,1% de los pacientes que recibieron Avastin y en el 0,9% de los pacientes de los grupos de referencia.

En un estudio de pacientes con glioblastoma recidivante (estudio AVF3708g), la incidencia de complicaciones postoperatorias de la cicatrización de heridas (incluida la dehiscencia de la herida quirúrgica y la fuga de líquido cefalorraquídeo en caso de craneotomía) fue del 3,6% en los pacientes tratados con Avastin en monoterapia y del 1,3% en los que recibieron Avastin más irinotecán.

Proteinuria

En los ensayos clínicos se han registrado casos de proteinuria en el 0,7-54,7 % de los pacientes que recibieron Avastin. La intensidad de la proteinuria osciló entre una oligoproteinuria asintomática y transitoria y el síndrome nefrótico. Se registraron casos de proteinuria de grado 3 en ≤8,1 % de los pacientes tratados, y casos de proteinuria de grado 4 (síndrome nefrótico) en ≤1,4 % de los pacientes tratados.



Los pacientes con antecedentes de hipertensión arterial pueden tener un riesgo elevado de presentar proteinuria cuando son tratados con Avastin. Existen indicios de que la proteinuria de grado 1 puede estar relacionada con la dosis de Avastin. Se recomienda realizar pruebas para detectar una posible proteinuria antes de iniciar el tratamiento con Avastin. En la mayoría de los estudios clínicos, las concentraciones de proteínas en la orina ≥ 2 g/24 h implicaron la suspensión de la administración de Avastin hasta recuperar un valor < 2 g/24 h.

Hipersensibilidad, reacciones a la infusión

En algunos estudios clínicos, las reacciones anafilácticas y anafilactoides se notificaron con mayor frecuencia en los pacientes tratados con Avastin en combinación con quimioterapia que en los que recibieron quimioterapia sola. La incidencia de estas reacciones fue frecuente en algunos estudios clínicos con Avastin (hasta un 5% en los pacientes tratados con bevacizumab).

Insuficiencia ovárica / Fecundidad

Se ha evaluado la incidencia de nuevos casos de insuficiencia ovárica, definida como amenorrea durante 3 o más meses, concentración de FSH ≥ 30 mUI/ml y test de embarazo con determinación de β -HCG en sangre negativo. Entre las pacientes tratadas con bevacizumab se han descrito con más frecuencia nuevos casos de insuficiencia ovárica. Tras retirar el tratamiento con bevacizumab, la función ovárica se recuperó en la mayoría de ellas. Se desconocen los efectos a largo plazo del tratamiento con bevacizumab en la fecundidad.

Pacientes Ancianos

En ensayos clínicos aleatorizados, la edad superior a 65 años se asoció a un riesgo elevado de presentar eventos tromboembólicos arteriales, incluidos el accidente cerebrovascular, el accidente isquémico transitorio y el infarto de miocardio, en comparación con los pacientes ≤ 65 años, al administrar tratamiento con Avastin. Otras reacciones que se observaron con mayor frecuencia en los pacientes > 65 años fueron la leucopenia y la trombocitopenia de grado 3-4, así como la neutropenia, la diarrea, las náuseas, las cefaleas y la fatiga de todos los grados.

En un ensayo clínico en pacientes con cáncer colorrectal metastásico (estudio AVF2107), no se observó un aumento de la incidencia de otras reacciones —como perforación gastrointestinal, complicaciones de la cicatrización de las heridas, insuficiencia cardíaca congestiva y hemorragia— en pacientes ancianos (> 65 años) tratados con Avastin, en comparación con los pacientes ≤ 65 años tratados con Avastin.

Alteraciones analíticas

El tratamiento con Avastin puede asociarse a una disminución de la cifra de neutrófilos, a un descenso del número de leucocitos y a la presencia de proteínas en la orina.

En los ensayos clínicos, se observaron las siguientes alteraciones analíticas de grado 3 y 4 con una incidencia elevada ($\geq 2\%$) en los pacientes tratados con Avastin en comparación con los pacientes de los grupos de referencia: hiperglucemia, concentración de hemoglobina reducida, hipopotasemia, hiponatremia, disminución de la cifra de leucocitos, aumento del tiempo de protrombina (TP) y del índice internacional normalizado (INR).

En ensayos clínicos se ha demostrado que el aumento pasajero de la creatinina sérica (1,5-1,9 veces por encima de la concentración inicial), tanto con proteinuria como sin ella, se asocia al uso de Avastin. El aumento observado de la creatinina sérica no se asoció a una mayor incidencia de manifestaciones clínicas de insuficiencia renal en los pacientes tratados con Avastin.

Experiencia poscomercialización

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se han identificado las siguientes reacciones adversas en la experiencia poscomercialización con Avastin (tabla 2), basándose en notificaciones espontáneas de casos y en casos publicados. Las reacciones adversas se presentan conforme a la categoría del MedDRA de órganos, aparatos o sistemas afectados, y la estimación de la correspondiente categoría de frecuencia de cada reacción adversa se basa en la siguiente clasificación: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$), muy rara ($< 1/10\ 000$).

Tabla 2: Reacciones adversas registradas en la experiencia poscomercialización

| Reacciones adversas | Categoría de frecuencia | Referencia bibliográfica |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|--------------------------|
| Infecciones e infestaciones | | |
| Fascitis necrotizante ^{1,2} | Rara | 107 |
| Trastornos del sistema inmunitario | | |
| Hipersensibilidad ^{2,4} | Desconocida | 81 |
| Reacciones a la infusión ³ | Desconocida | 81 |
| Trastornos del sistema nervioso | | |
| Encefalopatía hipertensiva ^{3,4} | Muy rara | 35 |
| Síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR) ² | Rara | 36 |
| Trastornos vasculares | | |
| Microangiopatía trombótica renal, manifestada clínicamente como proteinuria ^{2,4} | Desconocida | 71, 72 |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | | |
| Perforación del tabique nasal | Desconocida | 49 |
| Hipertensión pulmonar | Desconocida | 55 |
| Disfonía | Frecuente | 66 |
| Trastornos gastrointestinales | | |
| Úlcera gastrointestinal | Desconocida | 82 |
| Trastornos hepato biliares | | |
| Perforación de la vesícula biliar | Desconocida | 101 |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | | |
| Osteonecrosis de mandíbula ⁵ | Desconocida | 87 |
| Osteonecrosis en localizaciones aparte de la mandíbula ^{6,7} | Desconocida | 118 |
| Trastornos congénitos, familiares y genéticos | | |
| Anomalías fetales ⁸ | Desconocida | 115 |

¹ Generalmente secundaria a complicaciones de la cicatrización de las heridas, perforación gastrointestinal o formación de fistulas.

² V. 2.4.1 Advertencias y precauciones generales.

³ Las siguientes son posibles manifestaciones concomitantes: disnea o dificultad para respirar; rubefacción, enrojecimiento o erupción; hipotensión o hipertensión; desaturación de oxígeno; dolor torácico; escalofríos; y náuseas o vómitos.

⁴ V. 2.6.1 Reacciones adversas - Ensayos clínicos.

⁵ Se han observado casos de osteonecrosis de mandíbula en pacientes tratados con Avastin principalmente en asociación con el uso anterior o concomitante de bisfosfonatos.

⁶ Casos observados en pacientes pediátricos tratados con Avastin. V. 2.5.4 Uso en poblaciones especiales, Uso en pediatría.

⁷ La osteonecrosis observada en la población pediátrica en ensayos no realizados por la empresa se identificó mediante la farmacovigilancia y, por lo tanto, se ha añadido en el apartado de la experiencia poscomercialización, dado que en los datos publicados no había información sobre el grado según los CTC ni sobre la tasa de notificación.

⁸ Se han observado casos en mujeres tratadas con bevacizumab solo o en combinación con conocidos quimioterápicos embriotóxicos. V. 2.5.2 Uso en poblaciones especiales, Embarazo.

Acta No. 24 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Descripción de determinadas reacciones adversas registradas en la experiencia poscomercialización

Trastornos oculares (notificados en relación al uso intravítreo no aprobado)

Endoftalmitis infecciosa (frecuencia desconocida; algunos casos dieron lugar a una ceguera permanente; se ha descrito un caso de extensión extraocular de una infección que dio lugar a una meningoencefalitis; Inflamación intraocular (algunos casos dieron lugar a una ceguera permanente; incluido un conglomerado de casos de inflamación ocular grave que dio lugar a la ceguera tras la formulación de un quimioterápico anticanceroso para administración i.v.), como endoftalmitis estéril, uveítis y vitritis; Desprendimiento de retina (frecuencia desconocida); Desgarro del epitelio pigmentario de la retina (frecuencia desconocida); Aumento de la presión intraocular (frecuencia desconocida); Hemorragia intraocular, como hemorragia vítrea o hemorragia retiniana (frecuencia desconocida); Hemorragia conjuntival (frecuencia desconocida).

En un estudio observacional de bases de datos administrativas en el que se comparó el uso intravítreo no aprobado de Avastin con el tratamiento aprobado en pacientes tratados por degeneración macular senil exudativa («húmeda»), se encontró un aumento del riesgo de inflamación intraocular con Avastin (hazard ratio [razón de riesgos instantáneos; HR] ajustada: 1,82; IC 99 %: 1,20-2,76) (incidencia: 0,46 eventos por 100 pacientes y año; grupo de comparación: 0,26 eventos por 100 pacientes y año), así como un aumento del riesgo de intervención de cataratas (HR ajustada: 1,11; IC 99 %: 1,01-1,23) (incidencia: 6,33 eventos por 100 pacientes y año; grupo de comparación: 5,64 eventos por 100 pacientes y año).

Tras aplicar métodos variables y no validados de formulación, conservación y manipulación de Avastin, se han notificado eventos oculares adversos graves (como la endoftalmitis infecciosa y otras enfermedades inflamatorias oculares) que afectaron a múltiples pacientes.

Eventos sistémicos (notificados tras el uso intravítreo no aprobado)

En un estudio observacional de bases de datos administrativas en el que se comparó el uso intravítreo no aprobado de Avastin con el tratamiento aprobado en pacientes tratados por degeneración macular senil exudativa («húmeda»), se encontró un aumento del riesgo de accidente cerebrovascular hemorrágico con Avastin (HR ajustada: 1,57; IC 99 %: 1,04-2,37) (incidencia: 0,41 eventos por 100 pacientes y año; grupo de comparación: 0,26 eventos por 100 pacientes y año) así como un aumento del riesgo de mortalidad global (HR ajustada: 1,11; IC 99 %: 1,01-1,23) (incidencia: 6,03 eventos por 100 pacientes y año; grupo de comparación: 5,51 eventos por 100 pacientes y año).

En un segundo estudio de observación se obtuvieron resultados similares en cuanto a la mortalidad por todas las causas. En un ensayo clínico comparativo y aleatorizado en el que se comparó el uso de Avastin no autorizado con un tratamiento aprobado en pacientes con degeneración macular senil exudativa («húmeda») se notificó un riesgo elevado de eventos adversos sistémicos graves con Avastin, la mayoría de los cuales implicaron la hospitalización (índice de riesgo ajustado: 1,29; IC 95 %: 1,01-1,66).

Interacciones:

Efecto de los antineoplásicos en la farmacocinética del bevacizumab

En los análisis farmacocinéticos poblacionales no se observó ninguna interacción de la quimioterapia coadministrada en la farmacocinética de Avastin (bevacizumab). No hubo diferencias estadística o clínicamente significativas en el aclaramiento del bevacizumab entre los pacientes que habían recibido Avastin en monoterapia y los tratados con Avastin en asociación con interferón α -2a, erlotinib o diversas quimioterapias (IFL, 5-FU/LV, carboplatino/paclitaxel, capecitabina, doxorubicina o cisplatino/gemcitabina).

Efecto del bevacizumab en la farmacocinética de otros antineoplásicos

Acta No. 24 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se han observado interacciones clínicamente significativas en la farmacocinética del interferón α -2a, el erlotinib (y su metabolito activo OSI-420) o los antineoplásicos irinotecán (y su metabolito activo SN38), capecitabina, oxaliplatino (determinada mediante la medición de la concentración de platino libre y platino total) y cisplatino administrados concomitantemente. No pueden extraerse conclusiones respecto a la repercusión del bevacizumab en la farmacocinética de la gemcitabina.

Bevacizumab en combinación con maleato de sunitinib

En dos estudios clínicos del carcinoma de células renales metastásico se notificó anemia hemolítica microangiopática en 7 de 19 pacientes tratados con bevacizumab (10 mg/kg cada dos semanas) en combinación con maleato de sunitinib (50 mg al día).

La anemia hemolítica microangiopática es un trastorno hemolítico que puede manifestarse por fragmentación eritrocítica, anemia y trombocitopenia. En algunos de estos pacientes se observó también hipertensión arterial (incluidas las crisis hipertensivas), concentración de creatinina elevada y síntomas neurológicos. Todos estos eventos adversos revirtieron tras retirar el bevacizumab y el maleato de sunitinib

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Instrucciones generales

Avastin debe ser preparado por un profesional sanitario siguiendo una técnica aséptica.

La dosis inicial de Avastin debe administrarse en infusión intravenosa (i.v.) con una duración de 90 minutos. Si la primera infusión se tolera bien, la segunda puede administrarse en 60 minutos. Si la infusión de 60 minutos se tolera adecuadamente, todas las infusiones siguientes pueden administrarse en 30 minutos.

No se recomienda reducir la dosis de Avastin en presencia de eventos adversos. Si es preciso, Avastin deberá suspenderse definitiva o temporalmente como se describe en Advertencias y precauciones generales.

Avastin no está formulado para uso intravítreo.

Carcinoma colorrectal metastásico (CCRm)

La dosis recomendada de Avastin, administrada en infusión i.v., es la siguiente:

Tratamiento de primera línea: 5 mg/kg una vez cada 2 semanas o 7,5 mg/kg una vez cada 3 semanas.

Tratamiento de segunda línea: 5 mg/kg o 10 mg/kg una vez cada 2 semanas o 7,5 mg/kg o 15 mg/kg una vez cada 3 semanas.

Se recomienda continuar el tratamiento con Avastin hasta la progresión de la enfermedad subyacente. Los pacientes previamente tratados con Avastin pueden proseguir el tratamiento con Avastin tras la primera progresión.

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

Tratamiento de primera línea del CPNM en combinación con quimioterapia que incluya algún derivado del platino

Avastin debe administrarse junto con quimioterapia que incluya un derivado del platino durante ≤ 6 ciclos de tratamiento, continuando con Avastin en monoterapia hasta la progresión de la enfermedad.

Acta No. 24 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La dosis recomendada de Avastin en combinación con quimioterapia basada en cisplatino es de 7,5 mg/kg una vez cada 3 semanas, en infusión i.v.

La dosis recomendada de Avastin en combinación con quimioterapia basada en carboplatino es de 15 mg/kg una vez cada 3 semanas, en infusión i.v.

Tratamiento de primera línea del CPNM con mutaciones activadoras de EGFR en combinación con erlotinib

La dosis recomendada de Avastin cuando se usa junto con erlotinib es de 15 mg/kg 1 vez cada 3 semanas en infusión i.v.

Se recomienda que el tratamiento con Avastin junto con erlotinib se mantenga hasta la progresión de la enfermedad. Consúltese la ficha técnica completa del erlotinib en lo que respecta a la selección de los pacientes y la posología.

Cáncer renal avanzado o metastásico (CRm)

La dosis recomendada de Avastin es de 10 mg/kg una vez cada 2 semanas, en infusión i.v. Se recomienda continuar el tratamiento con Avastin hasta la progresión de la enfermedad subyacente.

Cáncer epitelial de ovario -- Estadío III y IV

La dosis recomendada de Avastin, administrada en infusión i.v., es la siguiente:

Tratamiento de primera línea: 15 mg/kg una vez cada 3 semanas, cuando se administra en asociación con carboplatino y paclitaxel durante ≤ 6 ciclos de tratamiento; a continuación, se usará Avastin en monoterapia durante 15 meses o hasta la progresión de la enfermedad (lo que suceda primero).

Cáncer cervicouterino

Avastin se administra en asociación con alguno de los siguientes regímenes de quimioterapia: paclitaxel y cisplatino o paclitaxel y topotecán (en Ensayos clínicos/Eficacia, Estudio GOG-0240, se presenta más información sobre los regímenes de quimioterapia).

La dosis recomendada de Avastin es de 15 mg/kg 1 vez cada 3 semanas, en infusión i.v. Se recomienda mantener el tratamiento con Avastin hasta la progresión de la enfermedad subyacente.

Pautas posológicas especiales

Uso en pediatría: No se han determinado la seguridad y la eficacia de Avastin en niños y adolescentes (<18 años).

Uso en geriatría: No es preciso ajustar la dosis en pacientes ≥ 65 años.

Insuficiencia renal: No se han estudiado la seguridad y la eficacia de Avastin en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática: No se han estudiado la seguridad y la eficacia de Avastin en pacientes con insuficiencia hepática.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Evaluación farmacológica
- Inserto CDS 36.0 de octubre de 2018 allegado mediante radicado No. 20201161927
- Información para prescribir CDS 36.0 de octubre de 2018 allegado mediante radicado No. 20201161927

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

3.6.21 TRULICITY® 0.75 mg/0,5 mL

Expediente : 20091274
Radicado : 20201184050
Fecha : 08/10/2020
Interesado : Eli Lilly & Company

Composición:

Cada 0.5 mL contiene 0.75 mg de Dulaglutida

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Diabetes Mellitus Tipo 2

TRULICITY® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 insuficientemente controlada como adyuvante a la dieta y ejercicio:

- Como monoterapia cuando el uso de metformina no se considera apropiado debido a intolerancia o contraindicaciones
- En combinación con otros medicamentos para el tratamiento de la diabetes, cuando el tratamiento con metformina ha sido insuficiente.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección Fórmula Quali- Cuantitativa.

Contraindicado en pacientes con historia personal o familiar de cáncer medular tiroideo o en pacientes con síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 2.

Precauciones y advertencias:

No se debe utilizar dulaglutida en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 o para el tratamiento de la cetoacidosis diabética. La dulaglutida no sustituye a la insulina. Se ha notificado cetoacidosis diabética en pacientes insulino dependientes después de una interrupción rápida o reducción de la dosis de insulina.

Riesgo de tumores de células C tiroideas

La dulaglutida ocasiona en ratas macho y hembra un incremento en la incidencia de tumores de células C tiroideas (combinación de adenomas y carcinomas) relacionado con la dosis y dependiente de la duración del tratamiento después de la exposición a lo largo de la vida. Agonistas del receptor del péptido similar al glucagón (GLP-1) han inducido adenomas y carcinomas de células C tiroideas en ratones y ratas con exposiciones clínicamente relevantes. Se desconoce si TRULICITY® causará tumores de células C tiroideas, incluyendo cáncer medular tiroideo (CMT), en humanos, puesto que la relevancia humana

Acta No. 24 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de tumores de células C tiroideas inducidos por dulaglutida en roedores no ha sido determinada.

Fue reportado un caso de CMT en un paciente tratado con TRULICITY®. Este paciente tenía niveles de calcitonina pretratamiento de aproximadamente 8 veces el límite superior normal (LSN). Han sido reportados casos de CMT en pacientes tratados con liraglutida, otro agonista del receptor GLP-1, en el periodo post-comercialización; los datos de estos reportes son insuficientes para establecer o excluir una relación causal entre el CMT y el uso de agonistas del receptor GLP-1 en humanos.

TRULICITY® está contraindicado en pacientes con historia personal o familiar de CMT o en pacientes con neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (NEM 2).

Aconsejar a los pacientes sobre el riesgo potencial para el CMT con el uso de TRULICITY® e informarles de los síntomas de los tumores tiroideos (por ejemplo, una masa en el cuello, disfagia, disnea, ronquera persistente).

El valor del monitoreo de rutina de la calcitonina sérica y el ultrasonido de tiroides es incierto para la detección temprana de CMT en pacientes tratados con TRULICITY®. Este monitoreo puede incrementar el riesgo de procedimientos innecesarios, debido a la baja especificidad de la prueba de calcitonina sérica y una alta incidencia de antecedentes de enfermedad tiroidea. Valores de calcitonina sérica significativamente elevados pueden indicar CMT y los pacientes con CMT generalmente tienen valores de calcitonina >50 ng/L. Si la calcitonina sérica es medida y se encuentra elevada, el paciente debe ser evaluado más a fondo. Los pacientes con nódulos tiroideos observados en el examen físico o imágenes del cuello también deben ser evaluados más a fondo.

Deshidratación

En pacientes tratado con dulaglutida se han dado casos de deshidratación, especialmente al inicio del tratamiento, desencadenando a veces en insuficiencia renal aguda o empeoramiento de la insuficiencia renal. Muchas de las reacciones adversas renales comunicadas ocurrieron en pacientes que habían experimentado náuseas, vómitos, diarrea o deshidratación. Se debe informar a los pacientes tratados con dulaglutida sobre el riesgo potencial de deshidratación, particularmente relacionada con las reacciones adversas gastrointestinales, y tomar precauciones para evitar la eliminación de líquidos.

Dulaglutida no se ha estudiado en pacientes con enfermedad gastrointestinal grave, incluyendo gastroparesia grave y por tanto no se recomienda en estos pacientes.

Pancreatitis aguda

El uso de agonistas del receptor de GLP-1, se ha asociado con riesgo de desarrollar pancreatitis aguda. En ensayos clínicos, se ha notificado pancreatitis aguda en asociación con dulaglutida.

Se debe informar a los pacientes de los síntomas característicos de la pancreatitis aguda. Ante la sospecha de pancreatitis, se debe interrumpir el tratamiento con dulaglutida. Si se confirma pancreatitis, no se debe reanudar el tratamiento con dulaglutida. En ausencia de otros signos y síntomas de pancreatitis aguda, las elevaciones de enzimas pancreáticas por sí solas no son predictivas de pancreatitis aguda.

Hipoglucemia

Los pacientes a los que se les administra dulaglutida en combinación con sulfonilurea o insulina pueden presentar un riesgo mayor de hipoglucemia. El riesgo de hipoglucemia puede ser menor reduciendo la dosis de sulfonilurea o insulina.

Poblaciones no estudiadas

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La experiencia en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva es limitada.

Contenido en sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por cada dosis de 1,5 mg, por lo que se considera esencialmente “exento de sodio”.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos o éstos son limitados relativos al uso de dulaglutida en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad en la reproducción. Por lo tanto, no se recomienda el uso de dulaglutida durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si dulaglutida se excreta en la leche materna. No se puede excluir un riesgo en los lactantes. No se debe emplear dulaglutida durante el periodo de lactancia.

Fertilidad

No hay datos sobre los efectos de dulaglutida sobre la fertilidad en humanos. En ratas no se produjeron efectos directos en el apareamiento o la fertilidad tras el tratamiento con dulaglutida.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de TRULICITY® sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Cuando se usa TRULICITY® en combinación con sulfonilurea o insulina, se debe advertir a los pacientes que tomen precauciones para evitar la hipoglucemia mientras conduzcan o utilicen máquina.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

En los ensayos de registro inicial de fase II y III completados, 4.006 pacientes estuvieron expuestos a dulaglutida sola o en combinación con otros medicamentos hipoglucemiantes. Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia durante los ensayos clínicos fueron trastornos gastrointestinales, incluyendo náuseas, vómitos y diarrea. En general, estas reacciones fueron de intensidad leve o moderada y de naturaleza transitoria. Los resultados del estudio de desenlace cardiovascular a largo plazo con 4.949 pacientes aleatorizados a dulaglutida y seguidos durante una media de 5,4 años fueron consistentes con estos hallazgos.

Tabla de reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas basándose en la evaluación durante la duración completa de los ensayos clínicos en fase II y fase III, del estudio de desenlace cardiovascular a largo plazo y en notificaciones poscomercialización y se listan en la Tabla 10 según los términos MedDRA seleccionados según el sistema de clasificación de órganos y en orden de incidencia decreciente (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 incidencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de frecuencia. Se ha calculado la frecuencia de las reacciones adversas en función de su incidencia en los registros de los estudios de fase II y fase III.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Hipoglucemia



Cuando se utilizó dulaglutida 0,75 mg y 1,5 mg en monoterapia o en combinación con metformina sola o metformina y pioglitazona, la incidencia de hipoglucemia sintomática documentada fue de 5,9% a 10,9% y la tasa fue de 0,14 a 0,62 casos/paciente/año y no se notificaron episodios de hipoglucemia grave.

Las incidencias de hipoglucemia sintomática documentada con el uso de dulaglutida 0,75 mg y 1,5 mg en combinación con una sulfonilurea y metformina fueron 39,0% y 40,3% respectivamente, y las tasas fueron 1,67 y 1,67 casos/paciente/año. Las incidencias de casos de hipoglucemia grave fueron 0% y 0,7% y las tasas fueron 0,00 y 0,01 casos/paciente/año para cada dosis respectivamente. La incidencia de hipoglucemia sintomática documentada cuando se utilizó dulaglutida 1,5 mg con sulfonilurea sola fue 11,3% y la tasa fue 0,90 casos/paciente/año, y no hubo episodios de hipoglucemia grave.

La incidencia de hipoglucemia sintomática documentada con el uso de dulaglutida 1,5 mg en combinación con insulina glargina fue 35,3% y la tasa fue de 3,38 casos/paciente/año. La incidencia de casos de hipoglucemia grave fue 0,7% y la tasa fue de 0,01 casos/paciente/año.

Dulaglutida 0,75 mg y 1,5 mg utilizadas en combinación con insulina prandial, mostraron una incidencia de 85,3% y 80,0% respectivamente y unas tasas de 35,66 y 31,06 casos/paciente/año. Las incidencias de casos graves de hipoglucemia fueron 2,4% y 3,4% con tasas de 0,05 y 0,06 casos/paciente/año.

Reacciones adversas gastrointestinales

Un informe acumulativo de casos gastrointestinales de hasta 104 semanas de duración con dulaglutida 0,75 mg y 1,5 mg incluyó náuseas (12,9% y 21,2% respectivamente), diarrea (10,7% y 13,7%) y vómitos (6,9% y 11,5%). Estos casos fueron en general leves o moderados en intensidad y se comunicó una mayor frecuencia de los mismos durante las 2 primeras semanas de tratamiento descendiendo a lo largo de las siguientes 4 semanas tras las cuales, la tasa permaneció relativamente constante.

En los estudios de farmacología clínica de hasta 6 semanas llevados a cabo en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, la mayoría de los trastornos gastrointestinales fueron notificados durante los primeros 2-3 días tras la dosis inicial y descendieron con las siguientes dosis.

Pancreatitis aguda

La incidencia de pancreatitis aguda en ensayos clínicos fase II y III fue de 0,07% para dulaglutida comparada con 0,14% para placebo y 0,19% para comparadores con o sin tratamiento antidiabético de base añadido.

Enzimas pancreáticas

Dulaglutida se asocia con incrementos medios desde valores iniciales en enzimas pancreáticas (lipasa y/o amilasa pancreática) de 11% a 21% (ver sección Advertencias y Precauciones Especiales de Uso). En ausencia de otros signos y síntomas de pancreatitis aguda, las elevaciones de enzimas pancreáticas por sí solas no son predictivas de pancreatitis aguda.

Aumento de la frecuencia cardíaca

Se observaron pequeños aumentos medios en la frecuencia cardíaca con dulaglutida 0,75 mg y 1,5 mg de 2 a 4 latidos por minuto (lpm) y una incidencia de taquicardia sinusal de 1,3% y 1,4% respectivamente con un aumento concomitante de ≥ 15 lpm desde valores basales.

Bloqueo AV de grado uno/prolongación del intervalo PR

Acta No. 24 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se observaron con dulaglutida 0,75 mg y 1,5 mg pequeños aumentos medios de 2 a 3 ms en el intervalo PR desde valores basales y una incidencia en bloqueo AV de grado uno de 1,5% y 2,4% respectivamente.

Inmunogenicidad

En ensayos clínicos, el tratamiento con dulaglutida se asoció con una incidencia del 1,6% de anticuerpos antidulaglutida emergentes, indicando que las modificaciones estructurales en las partes del GLP-1 y de la IGg4 modificada de la molécula de dulaglutida, junto con una alta homología con el GLP-1 e IGg4 nativos, minimizan el riesgo de respuesta inmune contra dulaglutida. Los pacientes con anticuerpos antidulaglutida generalmente presentaron títulos bajos, y aunque el número de pacientes que desarrolló anticuerpos antidulaglutida fue bajo, el análisis de los datos de fase III no mostró un claro impacto de anticuerpos antidulaglutida sobre cambios en HbA1c. Ninguno de los pacientes con hipersensibilidad sistémica desarrolló anticuerpos antidulaglutida.

Hipersensibilidad

En los ensayos clínicos fase II y III, se notificaron casos de hipersensibilidad sistémica (p.ej. urticaria, edema) en el 0,5% de los pacientes que recibieron dulaglutida. Se han notificado de forma rara casos de reacción anafiláctica con el uso pos comercialización de dulaglutida.

Reacciones en el lugar de la inyección

Se notificaron reacciones adversas en el lugar de la inyección en el 1,9% de los pacientes que recibieron dulaglutida. En el 0,7% de los pacientes, se notificaron reacciones adversas en el lugar de la inyección potencialmente mediadas por mecanismos inmunitarios (p.ej. erupción cutánea, eritema) las cuales normalmente fueron leves.

Interrupción del tratamiento por reacciones adversas

En estudios de 26 semanas de duración, la incidencia de interrupción del tratamiento debido a reacciones adversas con dulaglutida fue del 2,6% (0,75 mg) y del 6,1% (1,5 mg), frente al 3,7% con placebo. A lo largo de un estudio de hasta 104 semanas de duración, la incidencia de interrupciones de tratamiento debida a reacciones adversas con dulaglutida fue del 5,1% (0,75 mg) y 8,4% (1,5 mg). Las reacciones adversas más frecuentes que dieron lugar a una interrupción de dulaglutida 0,75 mg y 1,5 mg fueron náuseas (1,0%, 1,9% respectivamente), diarrea (0,5%, 0,6%) y vómitos (0,4%, 0,6%) y en general se notificaron en las primeras 4- 6 semanas.

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 según los procedimientos locales vigentes.

Interacciones:

Dulaglutida retrasa el vaciado gástrico y puede afectar a los niveles de absorción de medicamentos administrados de forma concomitante por vía oral. Dulaglutida se debe utilizar con precaución en pacientes que están recibiendo medicamentos orales que requieran una absorción gastrointestinal rápida. Para algunas formulaciones de liberación prolongada, la exposición a este tipo de fármacos puede verse ligeramente aumentada debido a una mayor liberación como consecuencia de un periodo de tiempo prolongado en el estómago.

Paracetamol

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tras una primera dosis de 1 y 3 mg de dulaglutida, se produjo una disminución en la Cmax de paracetamol del 36% y del 50% respectivamente y la mediana del tmax se produjo más tarde (3 y 4 horas respectivamente). Después de una administración conjunta de hasta 3 mg de dulaglutida en el estado estacionario, no hubo diferencias estadísticamente significativas en el AUC (0-12), Cmax ni tmax de paracetamol. No es necesario ajustar la dosis de paracetamol cuando se administra con dulaglutida.

Atorvastatina

La Cmax y AUC (0-∞) de atorvastatina y su metabolito mayor o-hidroxiatorvastatina descendió hasta un 70% y 21% respectivamente cuando se administró dulaglutida junto con atorvastatina.

La media de t1/2 de atorvastatina y o-hidroxiatorvastatina aumentó un 17% y un 41% respectivamente tras la administración de dulaglutida. Estas observaciones no son clínicamente relevantes. No es necesario ajustar la dosis de atorvastatina cuando se administra con dulaglutida.

Digoxina

Tras la administración de digoxina con 2 dosis consecutivas de dulaglutida en el estado estacionario, no hubo cambios en la exposición global (AUC_T) y tmax de digoxina. Cmax disminuyó hasta un 22%. No es esperable que este cambio tenga consecuencias clínicas. No es necesario un ajuste de dosis de digoxina cuando se administra con dulaglutida.

Antihipertensivos

Múltiples dosis de dulaglutida administradas junto con lisinopril en el estado estacionario, no causaron cambios clínicamente relevantes en el AUC o Cmax de lisinopril. Los Días 3 y 24 del ensayo se observaron retrasos estadísticamente significativos de aproximadamente 1 hora en el tmax de lisinopril. Cuando una dosis única de dulaglutida se administró con metoprolol, el AUC y Cmax de metoprolol aumentaron un 19% y 32% respectivamente. Aunque el tmax de metoprolol se retrasó 1 hora, este cambio no fue estadísticamente significativo.

Estos cambios no se consideraron clínicamente relevantes, por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis de lisinopril o metoprolol cuando se administran con dulaglutida.

Warfarina

Ni la exposición a los enantiómeros S- y R- de warfarina ni la Cmax del enantiómero R- de warfarina se vieron afectados tras una administración con dulaglutida; Cmax del enantiómero S de warfarina disminuyó un 22%. AUC_{INR} aumentó un 2% lo cual es poco probable que se considere clínicamente significativo y no hubo efecto sobre la respuesta de la razón normalizada internacional máxima (international normalised ratio response, INR_{max} por sus siglas en inglés). El tiempo de respuesta de la razón normalizada internacional (tINR_{max}) se retrasó 6 horas, lo cual es consistente con el retraso que se produjo en el tmax de los enantiómeros S- y R- de warfarina de aproximadamente 4 y 6 horas respectivamente. Estos cambios no son clínicamente relevantes. No es necesario un ajuste de la dosis de warfarina cuando se administra con dulaglutida.

Anticonceptivos orales

Dulaglutida administrada junto a un anticonceptivo oral (norgestinato 0,18 mg / etinilestradiol 0,025 mg) no tuvo efecto sobre la exposición general a norelgestromina y etinilestradiol. Se observaron reducciones estadísticamente significativas en Cmax del 26% y 13% y retrasos en el tmax de 2 y 0,30 horas para norelgestromina y etinilestradiol respectivamente. Estas observaciones no fueron clínicamente relevantes. No es necesario un ajuste de anticonceptivos orales cuando se administran junto con dulaglutida.

Metformina

Acta No. 24 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tras la administración de múltiples dosis de dulaglutida con metformina en estado estacionario (formulación de liberación inmediata), se observó un aumento del AUC_T de metformina de hasta un 15% y un descenso de C_{max} de hasta un 12% respectivamente, sin cambios en t_{max}. Estos cambios son consistentes con el retraso del vaciado gástrico de dulaglutida y están en el rango de la variabilidad farmacocinética de metformina y por lo tanto no son clínicamente relevantes. No es necesario un ajuste de dosis para metformina de liberación inmediata cuando se administra junto con dulaglutida.

Sitagliptina

No se vio afectada la exposición a sitagliptina cuando se administró junto a una dosis única de dulaglutida. Tras la administración junto a 2 dosis consecutivas de dulaglutida, el AUC (0-τ) y C_{max} de sitagliptina descendieron en aproximadamente un 7,4% y un 23,1% respectivamente. El t_{max} de sitagliptina aumentó aproximadamente 0,5 horas tras la administración conjunta con dulaglutida comparado con sitagliptina sola.

Sitagliptina puede producir hasta un 80% de inhibición de DPP-4 durante un periodo de 24 horas. Dulaglutida administrada junto a sitagliptina aumentó la exposición de dulaglutida y C_{max} en aproximadamente un 38% y un 27% respectivamente, y la mediana de t_{max} aumentó aproximadamente 24 horas. Por lo tanto, dulaglutida presenta un alto grado de protección frente a la inactivación contra DPP-4 (ver sección Propiedades Farmacodinámicas). Este incremento en la exposición puede aumentar los efectos de dulaglutida sobre los niveles de glucosa en sangre.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Posología

Monoterapia

La dosis recomendada es 0,75 mg una vez a la semana.

En combinación

La dosis recomendada es 1,5 mg una vez a la semana. Para poblaciones potencialmente vulnerables se puede considerar 0,75 mg una vez a la semana como dosis inicial. Cuando TRULICITY® se añade a un tratamiento previo con metformina y/o pioglitazona, se puede mantener la dosis actual de metformina y/o pioglitazona. Cuando TRULICITY® se añade a un tratamiento previo con metformina y/o un inhibidor del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2), se puede mantener la dosis actual de metformina y/o iSGLT2. Cuando se añade a un tratamiento previo con sulfonilurea o insulina, se puede considerar dar una dosis más baja de sulfonilurea o insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia.

El uso de TRULICITY® no requiere un autocontrol de los niveles de glucosa en sangre. Es necesario realizar autocontroles de la glucemia para ajustar la dosis de sulfonilurea o insulina, en particular cuando se inicia el tratamiento con TRULICITY® y se reduce la insulina. Se recomienda una reducción gradual de la dosis de insulina.

Pacientes de edad avanzada

No es necesario un ajuste de dosis en función de la edad.

Insuficiencia renal

No es necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave [tasa de filtrado glomerular estimada (TFGe) < 90 a ≥ 15 mL/min/1,73 m²].



La experiencia en pacientes con insuficiencia renal en fase terminal ($< 15 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) es muy limitada, por ello TRULICITY® no puede ser recomendado en esta población.

Insuficiencia hepática

No es necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de dulaglutida en niños menores de 18 años. No se dispone de datos.

Forma de administración

TRULICITY® está diseñado para ser inyectado subcutáneamente en el abdomen, el muslo o la parte superior del brazo. No se debe administrar por vía intravenosa o intramuscular.

La dosis puede ser administrada en cualquier momento del día, con o sin comida.

Si se olvida una dosis, ésta se debe administrar tan pronto como sea posible si faltan 3 días (72 horas) o más para la siguiente dosis programada. Si faltan menos de 3 días (72 horas) para la siguiente dosis programada, se debe omitir la dosis olvidada y administrar la siguiente dosis de forma habitual el día programado. En ambos casos, los pacientes pueden continuar después con su dosis semanal programada.

El día de administración semanal se puede cambiar si es necesario, siempre que la última dosis fuera administrada 3 días (72 horas) antes o más.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto CDS26MAR19 PTC v3.0 (07Sep2020) allegado mediante radicado No. 20201184050
- Información para prescribir CDS26MAR19 PTC v3.0 (07Sep2020) allegado mediante radicado No. 20201184050
- Instructivo de uso CDL30MAR2017 PTC v1.0 (13Jul19) allegado mediante radicado No. 20201184050

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

3.6.22 TRULICITY® 1.5 mg/0,5 mL

Expediente : 20079057
Radicado : 20201184057
Fecha : 08/10/2020
Interesado : Eli Lilly & Company

Composición:
Cada 0.5 mL contiene 1.5 mg de Dulaglutida

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Indicaciones:

Diabetes Mellitus Tipo 2

TRULICITY® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 insuficientemente controlada como adyuvante a la dieta y ejercicio:

- Como monoterapia cuando el uso de metformina no se considera apropiado debido a intolerancia o contraindicaciones
- En combinación con otros medicamentos para el tratamiento de la diabetes, cuando el tratamiento con metformina ha sido insuficiente.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección Fórmula Quali- Cuantitativa.

Contraindicado en pacientes con historia personal o familiar de cáncer medular tiroideo o en pacientes con síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 2.

Precauciones y advertencias:

No se debe utilizar dulaglutida en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 o para el tratamiento de la cetoacidosis diabética. La dulaglutida no sustituye a la insulina. Se ha notificado cetoacidosis diabética en pacientes insulino dependientes después de una interrupción rápida o reducción de la dosis de insulina.

Riesgo de tumores de células C tiroideas

La dulaglutida ocasiona en ratas macho y hembra un incremento en la incidencia de tumores de células C tiroideas (combinación de adenomas y carcinomas) relacionado con la dosis y dependiente de la duración del tratamiento después de la exposición a lo largo de la vida. Agonistas del receptor del péptido similar al glucagón (GLP-1) han inducido adenomas y carcinomas de células C tiroideas en ratones y ratas con exposiciones clínicamente relevantes. Se desconoce si TRULICITY® causará tumores de células C tiroideas, incluyendo cáncer medular tiroideo (CMT), en humanos, puesto que la relevancia humana de tumores de células C tiroideas inducidos por dulaglutida en roedores no ha sido determinada.

Fue reportado un caso de CMT en un paciente tratado con TRULICITY®. Este paciente tenía niveles de calcitonina pretratamiento de aproximadamente 8 veces el límite superior normal (LSN). Han sido reportados casos de CMT en pacientes tratados con liraglutida, otro agonista del receptor GLP-1, en el periodo post- comercialización; los datos de estos reportes son insuficientes para establecer o excluir una relación causal entre el CMT y el uso de agonistas del receptor GLP-1 en humanos.

TRULICITY® está contraindicado en pacientes con historia personal o familiar de CMT o en pacientes con neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (NEM 2).

Aconsejar a los pacientes sobre el riesgo potencial para el CMT con el uso de TRULICITY® e informarles de los síntomas de los tumores tiroideos (por ejemplo, una masa en el cuello, disfagia, disnea, ronquera persistente).

El valor del monitoreo de rutina de la calcitonina sérica y el ultrasonido de tiroides es incierto para la detección temprana de CMT en pacientes tratados con TRULICITY®. Este monitoreo puede incrementar el riesgo de procedimientos innecesarios, debido a la baja especificidad de la prueba de calcitonina sérica y una alta incidencia de antecedentes de enfermedad tiroidea. Valores de calcitonina sérica significativamente elevados pueden indicar CMT y los pacientes con CMT generalmente tienen valores de calcitonina >50 ng/L. Si la calcitonina sérica es medida y se encuentra elevada, el paciente debe ser evaluado



más a fondo. Los pacientes con nódulos tiroideos observados en el examen físico o imágenes del cuello también deben ser evaluados más a fondo.

Deshidratación

En pacientes tratado con dulaglutida se han dado casos de deshidratación, especialmente al inicio del tratamiento, desencadenando a veces en insuficiencia renal aguda o empeoramiento de la insuficiencia renal. Muchas de las reacciones adversas renales comunicadas ocurrieron en pacientes que habían experimentado náuseas, vómitos, diarrea o deshidratación. Se debe informar a los pacientes tratados con dulaglutida sobre el riesgo potencial de deshidratación, particularmente relacionada con las reacciones adversas gastrointestinales, y tomar precauciones para evitar la eliminación de líquidos.

Dulaglutida no se ha estudiado en pacientes con enfermedad gastrointestinal grave, incluyendo gastroparesia grave y por tanto no se recomienda en estos pacientes.

Pancreatitis aguda

El uso de agonistas del receptor de GLP-1, se ha asociado con riesgo de desarrollar pancreatitis aguda. En ensayos clínicos, se ha notificado pancreatitis aguda en asociación con dulaglutida.

Se debe informar a los pacientes de los síntomas característicos de la pancreatitis aguda. Ante la sospecha de pancreatitis, se debe interrumpir el tratamiento con dulaglutida. Si se confirma pancreatitis, no se debe reanudar el tratamiento con dulaglutida. En ausencia de otros signos y síntomas de pancreatitis aguda, las elevaciones de enzimas pancreáticas por sí solas no son predictivas de pancreatitis aguda.

Hipoglucemia

Los pacientes a los que se les administra dulaglutida en combinación con sulfonilurea o insulina pueden presentar un riesgo mayor de hipoglucemia. El riesgo de hipoglucemia puede ser menor reduciendo la dosis de sulfonilurea o insulina.

Poblaciones no estudiadas

La experiencia en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva es limitada.

Contenido en sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por cada dosis de 1,5 mg, por lo que se considera esencialmente “exento de sodio”.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos o éstos son limitados relativos al uso de dulaglutida en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad en la reproducción. Por lo tanto, no se recomienda el uso de dulaglutida durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si dulaglutida se excreta en la leche materna. No se puede excluir un riesgo en los lactantes. No se debe emplear dulaglutida durante el periodo de lactancia.

Fertilidad



No hay datos sobre los efectos de dulaglutida sobre la fertilidad en humanos. En ratas no se produjeron efectos directos en el apareamiento o la fertilidad tras el tratamiento con dulaglutida.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de TRULICITY® sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Cuando se usa TRULICITY® en combinación con sulfonilurea o insulina, se debe advertir a los pacientes que tomen precauciones para evitar la hipoglucemia mientras conduzcan o utilicen máquina.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

En los ensayos de registro inicial de fase II y III completados, 4.006 pacientes estuvieron expuestos a dulaglutida sola o en combinación con otros medicamentos hipoglucemiantes. Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia durante los ensayos clínicos fueron trastornos gastrointestinales, incluyendo náuseas, vómitos y diarrea. En general, estas reacciones fueron de intensidad leve o moderada y de naturaleza transitoria. Los resultados del estudio de desenlace cardiovascular a largo plazo con 4.949 pacientes aleatorizados a dulaglutida y seguidos durante una media de 5,4 años fueron consistentes con estos hallazgos.

Tabla de reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas basándose en la evaluación durante la duración completa de los ensayos clínicos en fase II y fase III, del estudio de desenlace cardiovascular a largo plazo y en notificaciones poscomercialización y se listan en la Tabla 10 según los términos MedDRA seleccionados según el sistema de clasificación de órganos y en orden de incidencia decreciente (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 incidencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de frecuencia. Se ha calculado la frecuencia de las reacciones adversas en función de su incidencia en los registros de los estudios de fase II y fase III.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Hipoglucemia

Cuando se utilizó dulaglutida 0,75 mg y 1,5 mg en monoterapia o en combinación con metformina sola o metformina y pioglitazona, la incidencia de hipoglucemia sintomática documentada fue de 5,9% a 10,9% y la tasa fue de 0,14 a 0,62 casos/paciente/año y no se notificaron episodios de hipoglucemia grave.

Las incidencias de hipoglucemia sintomática documentada con el uso de dulaglutida 0,75 mg y 1,5 mg en combinación con una sulfonilurea y metformina fueron 39,0% y 40,3% respectivamente, y las tasas fueron 1,67 y 1,67 casos/paciente/año. Las incidencias de casos de hipoglucemia grave fueron 0% y 0,7% y las tasas fueron 0,00 y 0,01 casos/paciente/año para cada dosis respectivamente. La incidencia de hipoglucemia sintomática documentada cuando se utilizó dulaglutida 1,5 mg con sulfonilurea sola fue 11,3% y la tasa fue 0,90 casos/paciente/año, y no hubo episodios de hipoglucemia grave.

La incidencia de hipoglucemia sintomática documentada con el uso de dulaglutida 1,5 mg en combinación con insulina glargina fue 35,3% y la tasa fue de 3,38 casos/paciente/año. La incidencia de casos de hipoglucemia grave fue 0,7% y la tasa fue de 0,01 casos/paciente/año.



Dulaglutida 0,75 mg y 1,5 mg utilizadas en combinación con insulina prandial, mostraron una incidencia de 85,3% y 80,0% respectivamente y unas tasas de 35,66 y 31,06 casos/paciente/año. Las incidencias de casos graves de hipoglucemia fueron 2,4% y 3,4% con tasas de 0,05 y 0,06 casos/paciente/año.

Reacciones adversas gastrointestinales

Un informe acumulativo de casos gastrointestinales de hasta 104 semanas de duración con dulaglutida 0,75 mg y 1,5 mg incluyó náuseas (12,9% y 21,2% respectivamente), diarrea (10,7% y 13,7%) y vómitos (6,9% y 11,5%). Estos casos fueron en general leves o moderados en intensidad y se comunicó una mayor frecuencia de los mismos durante las 2 primeras semanas de tratamiento descendiendo a lo largo de las siguientes 4 semanas tras las cuales, la tasa permaneció relativamente constante.

En los estudios de farmacología clínica de hasta 6 semanas llevados a cabo en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, la mayoría de los trastornos gastrointestinales fueron notificados durante los primeros 2-3 días tras la dosis inicial y descendieron con las siguientes dosis.

Pancreatitis aguda

La incidencia de pancreatitis aguda en ensayos clínicos fase II y III fue de 0,07% para dulaglutida comparada con 0,14% para placebo y 0,19% para comparadores con o sin tratamiento antidiabético de base añadido.

Enzimas pancreáticas

Dulaglutida se asocia con incrementos medios desde valores iniciales en enzimas pancreáticas (lipasa y/o amilasa pancreática) de 11% a 21% (ver sección Advertencias y Precauciones Especiales de Uso). En ausencia de otros signos y síntomas de pancreatitis aguda, las elevaciones de enzimas pancreáticas por sí solas no son predictivas de pancreatitis aguda.

Aumento de la frecuencia cardiaca

Se observaron pequeños aumentos medios en la frecuencia cardiaca con dulaglutida 0,75 mg y 1,5 mg de 2 a 4 latidos por minuto (lpm) y una incidencia de taquicardia sinusal de 1,3% y 1,4% respectivamente con un aumento concomitante de ≥ 15 lpm desde valores basales.

Bloqueo AV de grado uno/prolongación del intervalo PR

Se observaron con dulaglutida 0,75 mg y 1,5 mg pequeños aumentos medios de 2 a 3 ms en el intervalo PR desde valores basales y una incidencia en bloqueo AV de grado uno de 1,5% y 2,4% respectivamente.

Inmunogenicidad

En ensayos clínicos, el tratamiento con dulaglutida se asoció con una incidencia del 1,6% de anticuerpos antidulaglutida emergentes, indicando que las modificaciones estructurales en las partes del GLP-1 y de la IGg4 modificada de la molécula de dulaglutida, junto con una alta homología con el GLP-1 e IGg4 nativos, minimizan el riesgo de respuesta inmune contra dulaglutida. Los pacientes con anticuerpos antidulaglutida generalmente presentaron títulos bajos, y aunque el número de pacientes que desarrolló anticuerpos antidulaglutida fue bajo, el análisis de los datos de fase III no mostró un claro impacto de anticuerpos antidulaglutida sobre cambios en HbA1c. Ninguno de los pacientes con hipersensibilidad sistémica desarrolló anticuerpos antidulaglutida.

Hipersensibilidad



En los ensayos clínicos fase II y III, se notificaron casos de hipersensibilidad sistémica (p.ej. urticaria, edema) en el 0,5% de los pacientes que recibieron dulaglutida. Se han notificado de forma rara casos de reacción anafiláctica con el uso pos comercialización de dulaglutida.

Reacciones en el lugar de la inyección

Se notificaron reacciones adversas en el lugar de la inyección en el 1,9% de los pacientes que recibieron dulaglutida. En el 0,7% de los pacientes, se notificaron reacciones adversas en el lugar de la inyección potencialmente mediadas por mecanismos inmunitarios (p.ej. erupción cutánea, eritema) las cuales normalmente fueron leves.

Interrupción del tratamiento por reacciones adversas

En estudios de 26 semanas de duración, la incidencia de interrupción del tratamiento debido a reacciones adversas con dulaglutida fue del 2,6% (0,75 mg) y del 6,1% (1,5 mg), frente al 3,7% con placebo. A lo largo de un estudio de hasta 104 semanas de duración, la incidencia de interrupciones de tratamiento debida a reacciones adversas con dulaglutida fue del 5,1% (0,75 mg) y 8,4% (1,5 mg). Las reacciones adversas más frecuentes que dieron lugar a una interrupción de dulaglutida 0,75 mg y 1,5 mg fueron náuseas (1,0%, 1,9% respectivamente), diarrea (0,5%, 0,6%) y vómitos (0,4%, 0,6%) y en general se notificaron en las primeras 4- 6 semanas.

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 según los procedimientos locales vigentes.

Interacciones:

Dulaglutida retrasa el vaciado gástrico y puede afectar a los niveles de absorción de medicamentos administrados de forma concomitante por vía oral. Dulaglutida se debe utilizar con precaución en pacientes que están recibiendo medicamentos orales que requieran una absorción gastrointestinal rápida. Para algunas formulaciones de liberación prolongada, la exposición a este tipo de fármacos puede verse ligeramente aumentada debido a una mayor liberación como consecuencia de un periodo de tiempo prolongado en el estómago.

Paracetamol

Tras una primera dosis de 1 y 3 mg de dulaglutida, se produjo una disminución en la C_{max} de paracetamol del 36% y del 50% respectivamente y la mediana del t_{max} se produjo más tarde (3 y 4 horas respectivamente). Después de una administración conjunta de hasta 3 mg de dulaglutida en el estado estacionario, no hubo diferencias estadísticamente significativas en el AUC (0-12), C_{max} ni t_{max} de paracetamol.

No es necesario ajustar la dosis de paracetamol cuando se administra con dulaglutida.

Atorvastatina

La C_{max} y AUC (0-∞) de atorvastatina y su metabolito mayor o-hidroxiatorvastatina descendió hasta un 70% y 21% respectivamente cuando se administró dulaglutida junto con atorvastatina.

La media de t_{1/2} de atorvastatina y o-hidroxiatorvastatina aumentó un 17% y un 41% respectivamente tras la administración de dulaglutida. Estas observaciones no son clínicamente relevantes. No es necesario ajustar la dosis de atorvastatina cuando se administra con dulaglutida.

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Digoxina

Tras la administración de digoxina con 2 dosis consecutivas de dulaglutida en el estado estacionario, no hubo cambios en la exposición global ($AUC_{0-\tau}$) y t_{max} de digoxina. C_{max} disminuyó hasta un 22%. No es esperable que este cambio tenga consecuencias clínicas. No es necesario un ajuste de dosis de digoxina cuando se administra con dulaglutida.

Antihipertensivos

Múltiples dosis de dulaglutida administradas junto con lisinopril en el estado estacionario, no causaron cambios clínicamente relevantes en el AUC o C_{max} de lisinopril. Los Días 3 y 24 del ensayo se observaron retrasos estadísticamente significativos de aproximadamente 1 hora en el t_{max} de lisinopril. Cuando una dosis única de dulaglutida se administró con metoprolol, el AUC y C_{max} de metoprolol aumentaron un 19% y 32% respectivamente. Aunque el t_{max} de metoprolol se retrasó 1 hora, este cambio no fue estadísticamente significativo.

Estos cambios no se consideraron clínicamente relevantes, por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis de lisinopril o metoprolol cuando se administran con dulaglutida.

Warfarina

Ni la exposición a los enantiómeros S- y R- de warfarina ni la C_{max} del enantiómero R- de warfarina se vieron afectados tras una administración con dulaglutida; C_{max} del enantiómero S de warfarina disminuyó un 22%. AUCINR aumentó un 2% lo cual es poco probable que se considere clínicamente significativo y no hubo efecto sobre la respuesta de la razón normalizada internacional máxima (international normalised ratio response, INR $_{max}$ por sus siglas en inglés). El tiempo de respuesta de la razón normalizada internacional ($tINR_{max}$) se retrasó 6 horas, lo cual es consistente con el retraso que se produjo en el t_{max} de los enantiómeros S- y R- de warfarina de aproximadamente 4 y 6 horas respectivamente. Estos cambios no son clínicamente relevantes. No es necesario un ajuste de la dosis de warfarina cuando se administra con dulaglutida.

Anticonceptivos orales

Dulaglutida administrada junto a un anticonceptivo oral (norgestimato 0,18 mg / etinilestradiol 0,025 mg) no tuvo efecto sobre la exposición general a norelgestromina y etinilestradiol. Se observaron reducciones estadísticamente significativas en C_{max} del 26% y 13% y retrasos en el t_{max} de 2 y 0,30 horas para norelgestromina y etinilestradiol respectivamente. Estas observaciones no fueron clínicamente relevantes. No es necesario un ajuste de anticonceptivos orales cuando se administran junto con dulaglutida.

Metformina

Tras la administración de múltiples dosis de dulaglutida con metformina en estado estacionario (formulación de liberación inmediata), se observó un aumento del $AUC_{0-\tau}$ de metformina de hasta un 15% y un descenso de C_{max} de hasta un 12% respectivamente, sin cambios en t_{max} . Estos cambios son consistentes con el retraso del vaciado gástrico de dulaglutida y están en el rango de la variabilidad farmacocinética de metformina y por lo tanto no son clínicamente relevantes. No es necesario un ajuste de dosis para metformina de liberación inmediata cuando se administra junto con dulaglutida.

Sitagliptina

No se vio afectada la exposición a sitagliptina cuando se administró junto a una dosis única de dulaglutida. Tras la administración junto a 2 dosis consecutivas de dulaglutida, el AUC (0- τ) y C_{max} de sitagliptina descendieron en aproximadamente un 7,4% y un 23,1% respectivamente. El t_{max} de sitagliptina aumentó aproximadamente 0,5 horas tras la administración conjunta con dulaglutida comparado con sitagliptina sola.



Sitagliptina puede producir hasta un 80% de inhibición de DPP-4 durante un periodo de 24 horas. Dulaglutida administrada junto a sitagliptina aumentó la exposición de dulaglutida y Cmax en aproximadamente un 38% y un 27% respectivamente, y la mediana de tmax aumentó aproximadamente 24 horas. Por lo tanto, dulaglutida presenta un alto grado de protección frente a la inactivación contra DPP-4 (ver sección Propiedades Farmacodinámicas). Este incremento en la exposición puede aumentar los efectos de dulaglutida sobre los niveles de glucosa en sangre.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Posología

Monoterapia

La dosis recomendada es 0,75 mg una vez a la semana.

En combinación

La dosis recomendada es 1,5 mg una vez a la semana. Para poblaciones potencialmente vulnerables se puede considerar 0,75 mg una vez a la semana como dosis inicial. Cuando TRULICITY® se añade a un tratamiento previo con metformina y/o pioglitazona, se puede mantener la dosis actual de metformina y/o pioglitazona. Cuando TRULICITY® se añade a un tratamiento previo con metformina y/o un inhibidor del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2), se puede mantener la dosis actual de metformina y/o iSGLT2. Cuando se añade a un tratamiento previo con sulfonilurea o insulina, se puede considerar dar una dosis más baja de sulfonilurea o insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia.

El uso de TRULICITY® no requiere un autocontrol de los niveles de glucosa en sangre. Es necesario realizar autocontroles de la glucemia para ajustar la dosis de sulfonilurea o insulina, en particular cuando se inicia el tratamiento con TRULICITY® y se reduce la insulina. Se recomienda una reducción gradual de la dosis de insulina.

Pacientes de edad avanzada

No es necesario un ajuste de dosis en función de la edad.

Insuficiencia renal

No es necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave [tasa de filtrado glomerular estimada (TFGe) < 90 a ≥ 15 mL/min/1,73 m²].

La experiencia en pacientes con insuficiencia renal en fase terminal (< 15 mL/min/1,73 m²) es muy limitada, por ello TRULICITY® no puede ser recomendado en esta población.

Insuficiencia hepática

No es necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de dulaglutida en niños menores de 18 años. No se dispone de datos.

Forma de administración

TRULICITY® está diseñado para ser inyectado subcutáneamente en el abdomen, el muslo o la parte superior del brazo. No se debe administrar por vía intravenosa o intramuscular.

Acta No. 24 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La dosis puede ser administrada en cualquier momento del día, con o sin comida.

Si se olvida una dosis, ésta se debe administrar tan pronto como sea posible si faltan 3 días (72 horas) o más para la siguiente dosis programada. Si faltan menos de 3 días (72 horas) para la siguiente dosis programada, se debe omitir la dosis olvidada y administrar la siguiente dosis de forma habitual el día programado. En ambos casos, los pacientes pueden continuar después con su dosis semanal programada.

El día de administración semanal se puede cambiar si es necesario, siempre que la última dosis fuera administrada 3 días (72 horas) antes o más.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto CDS26MAR19 PTC v3.0 (07Sep2020) allegado mediante radicado No. 20201184057
- Información para prescribir CDS26MAR19 PTC v3.0 (07Sep2020) allegado mediante radicado No. 20201184057
- Instructivo de uso CDL30MAR2017 PTC v1.0 (13Jul19) allegado mediante radicado No. 20201184057

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

3.6.23 TIMOGLOBULINA® 25 mg POLVO LIOFILIZADO

Expediente : 113757
Radicado : 20201185298
Fecha : 09/10/2020
Interesado : Sanofi Aventis De Colombia S.A

Composición:

Cada vial contiene 25mg de Inmunoglobulina de Conejo Antitimocitos Humanos

Forma farmacéutica:

Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Inmunosupresión en trasplante: prevención y tratamiento del rechazo del injerto.

- Prevención de la enfermedad injerto contra huésped aguda y crónica, después del trasplante de células madre hematopoyéticas.
- Tratamiento de la enfermedad injerto contra huésped aguda corticorresistente.
- Hematología: tratamiento de la aplasia medular (anemia aplásica)

Contraindicaciones:

La timoglobulina está contraindicada en pacientes con:

- Hipersensibilidad a las proteínas de conejo o a alguno de los excipientes del producto

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Infecciones agudas activas o crónicas, que contraindicarían una inmunosupresión adicional

Precauciones y advertencias:

Advertencias

Reacciones inmunomediadas

En casos raros, se han reportado reacciones inmunomediadas serias con el uso de Timoglobulina y consisten en anafilaxis o síndrome de liberación de citosinas severo (SLCS). Muy raras veces, se ha reportado anafilaxis fatal (Sección Reacciones Adversas). Si ocurre una reacción anafiláctica, se debe suspender inmediatamente la infusión y se debe iniciar el tratamiento de urgencia apropiado. Otra administración de Timoglobulina a un paciente que tiene una historia de anafilaxis a la Timoglobulina se debe realizar solamente después de atenta consideración.

Las reacciones asociadas con infusión (RAI) severas agudas son consistentes con SLCS atribuidas a la liberación de citocinas por monocitos y linfocitos activados². En casos raros, estas reacciones reportadas están asociadas con eventos cardio-respiratorios serios o con muerte.

Infección

La timoglobulina se usa normalmente en combinación con otros agentes inmunosupresores. Infecciones (bacterianas, micóticas, virales, y protozoarias), reactivación de la infección (particularmente citomegalovirus [CMV], y sepsis, se han reportado después de administración de Timoglobulina en combinación con múltiples agentes inmunosupresores. En casos raros, estas infecciones han sido fatales.

Precauciones

Generales

La dosificación apropiada de Timoglobulina es diferente de la dosificación de otras inmunoglobulinas antitimocíticas (ATG), ya que la composición y las concentraciones de proteína varían dependiendo de la fuente de ATG utilizada (diferente potencia). Por consiguiente, los médicos deben ejercer precaución para garantizar que la dosis formulada sea apropiada para el producto ATGc que se está administrando.

La Timoglobulina se debe utilizar bajo estricta supervisión del médico en un medio hospitalario, y los pacientes deben monitorearse cuidadosamente durante las infusiones. Las reacciones asociadas con la infusión (RAI) podrán ocurrir luego de la administración de Timoglobulina y podrán presentarse ya en la primera o segunda infusión durante el curso del tratamiento con Timoglobulina.

El estricto cumplimiento de la dosificación recomendada y el tiempo de infusión podrán reducir la incidencia y severidad de las reacciones asociadas con la infusión (RAI). Además, la reducción de la tasa de infusión podrá minimizar muchos de estas RAI. La pre-medicación con antipiréticos, corticosteroides, y/o anti-histaminas podrá disminuir tanto la incidencia como la severidad de estas reacciones adversas.

Las tasas rápidas de infusión han estado asociadas con reportes de casos consistentes con el síndrome de liberación de citosinas (SLCS). En casos raros, SLCS severo podrá ser fatal.

Efectos Hematológicos

La trombocitopenia y/o leucopenia (incluyendo linfopenia y neutropenia) se han identificado y son reversibles luego de ajustes de dosis. Cuando la trombocitopenia y/o la leucopenia no son parte de la enfermedad principal o asociada con la condición para la cual se está administrando la Timoglobulina, se sugieren las siguientes reducciones de dosis:

Acta No. 24 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Una reducción de la dosis debe considerarse si el recuento plaquetario está entre 50.000 y 75.000 células/mm³ o si el recuento de glóbulos blancos está entre 2.000 y 3.000 células/mm³.
- Se debe considerar la suspensión del tratamiento con Timoglobulina si ocurre trombocitopenia persistente y severa (<50.000 células/mm³) o se desarrolla leucopenia (<2.000 células/mm³).

Los recuentos de glóbulos blancos y de plaquetas se deben monitorear durante y después de la terapia con Timoglobulina.

Infección

Las infecciones, la reactivación de la infección y la sepsis se han reportado después de administración de Timoglobulina con múltiples agentes inmunosupresores. Se recomienda monitoreo cuidadoso y apropiada profilaxis infectiva del paciente.

Malignidad

El uso de agentes inmunosupresores, incluyendo Timoglobulina podrá aumentar la incidencia de malignidades, incluyendo linfoma o trastornos linfoproliferativos (que podrán ser viralmente mediados). Estos eventos algunas veces han estado asociados con resultado fatal. /Ver Sección Reacciones Adversas).

Consideraciones Especiales de la Infusión con Timoglobulina

Como con cualquier infusión, las reacciones en el sitio de la infusión pueden ocurrir y podrán incluir dolor, inflamación y eritema.

La vía de administración recomendada de Timoglobulina es la infusión intravenosa utilizando una vena de flujo alto, pero puede administrarse a través de una vena periférica. Cuando se administra Timoglobulina a través de una vena periférica, el uso concomitante de heparina e hidrocortisona en una solución de infusión de cloruro de sodio al 0.9% podrá minimizar el potencial de tromboflebitis superficial y trombosis de vena profunda. La combinación de Timoglobulina, heparina e hidrocortisona en una infusión de solución de dextrosa se ha observado que se precipita y no se recomienda.

Inmunizaciones

La seguridad de la inmunización con vacunas vivas atenuadas luego de terapia con Timoglobulina no se ha estudiado, por tanto, la inmunización con vacunas vivas atenuadas no se recomienda en pacientes que han recibido recientemente Timoglobulina.

Reacciones adversas:

La siguiente clasificación de frecuencia se utiliza cuando es pertinente:
Muy comunes > 10%, Comunes > 1 y <10%, No comunes >0.1 y <1% Raras > 0.01 y <0.1%; muy raras <0.01%. No conocidas (no se pueden estimar de los datos existentes)

Infecciones e infestaciones

- Infección (incluyendo la reactivación de la infección)
- Septicemia
(Ver ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES – Reacción mediadas inmunes)
- Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)
- Trastorno linfoproliferativo
- Linfomas (Los cuales pueden estar mediados viralmente)
- Neoplasias malignas (Tumores sólidos) (Ver PRECAUCIONES – Malignidad)

Trastornos de la sangre y el sistema linfático

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Neutropenia febril
- Coagulopatía intravascular diseminada
- Coagulopatía

Trastornos del sistema inmune

- Síndrome de liberación de citocinas (SLCS)

Los informes posteriores a la comercialización de SLCS severos que se han asociado con la disfunción cardiorrespiratoria (incluyendo hipotensión, síndrome de dificultad respiratoria aguda [ARDS], edema pulmonar, infarto de miocardio, taquicardia y/o muerte).

- Reacción anafiláctica
- Enfermedad del suero (incluyendo reacciones como fiebre, erupción cutánea, urticaria, artralgia y/o mialgia). La enfermedad del suero tiende a ocurrir de 5 a 15 días después del inicio de la terapia con Timoglobulina. Los síntomas suelen ser auto-limitados o se resuelven rápidamente con el tratamiento con corticosteroides.

Trastornos hepatobiliares

- Transaminasas elevadas

Durante la administración de Timoglobulina también se reportaron elevaciones reversibles transitorias en las transaminasas sin signos o síntomas clínicos.

- Lesión hepatocelular
- Hepatotoxicidad
- Insuficiencia hepática (Se han reportado casos secundarios a la hepatitis alérgica y reactivación de la hepatitis en pacientes con enfermedad hematológica y/o trasplantes de células madre como factores de desviación).

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración

- Reacciones relacionadas con la infusión (Reacciones asociadas con la Infusión (RAI))

Manifestaciones clínicas de la IAR han incluido algunos de los siguientes signos y síntomas: fiebre, escalofríos/rigidez, disnea, náuseas/vómitos, diarrea, hipotensión o hipertensión, malestar, erupción cutánea, urticaria, y/o dolor de cabeza.

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacción medicamentosa.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Posología

El esquema posológico depende de la indicación propuesta, del régimen de administración y de la posible asociación con otros inmunosupresores. Las siguientes recomendaciones pueden servir de referencia. Se puede interrumpir el tratamiento sin reducción progresiva de la dosis.

- Inmunosupresión en trasplante:

- Prevención del rechazo agudo de injertos:
1 a 1,5 mg/kg/día durante 2 a 9 días luego del trasplante renal, pancreático o hepático y durante 2 a 5 días luego del trasplante de corazón, correspondiente a una dosis acumulativa de 2 a 7,5 mg/kg en caso de trasplante cardíaco y de 2 a 13,5 mg/kg para otros órganos.

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Tratamiento del rechazo agudo de injertos:
1,5 mg/kg/día durante 3 a 14 días, correspondiente a una dosis acumulativa de 4,5 a 21 mg/kg.

-Prevención de la enfermedad injerto contra huésped aguda y crónica:

En caso de trasplante de injertos (médula ósea o células madre hematopoyéticas de sangre periférica) procedentes de donantes relacionados no HLA idénticos o de donantes no relacionados HLA idénticos, se recomienda en pacientes adultos administrar Timoglobulina como tratamiento preliminar a razón de 2,5 mg/kg/día desde el día -4 hasta el día -2 o -1, correspondiente a una dosis acumulativa de 7,5 a 10 mg/kg.

-Tratamiento de la enfermedad injerto contra huésped aguda corticorresistente:

La posología debe definirse en función de cada caso. Normalmente está comprendida entre 2 y 5 mg/kg/día durante 5 días.

-Tratamiento de aplasia medular:

2,5 a 3,5 mg/kg/día durante 5 días consecutivos, correspondiente a una dosis acumulativa de 12,5 a 17,5 mg/kg.

La indicación de este medicamento en la aplasia medular no se ha establecido en ensayos clínicos controlados.

Ajustes de la dosis

Se han observado trombocitopenia y/o leucopenia (particularmente linfopenia y neutropenia) que son reversibles después de ajustar la dosis. Cuando la trombocitopenia y/o leucopenia no formen parte de la enfermedad subyacente o no estén asociadas a la enfermedad para la que se administra Timoglobulina, se sugieren las siguientes reducciones de la dosis:

- Se debe considerar la reducción de la dosis si el recuento de plaquetas está entre 50.000 y 75.000 células/mm³ o si el recuento de leucocitos está entre 2.000 y 3.000 células/mm³;
- Se debe considerar la interrupción del tratamiento con Timoglobulina si se produce trombocitopenia severa y persistente (<50.000 células/mm³) o si aparece leucopenia (<2.000 células/mm³).

Administración

La Inmunoglobulina de conejo antitimocítica humana se administra habitualmente como parte de un protocolo terapéutico en combinación con varios agentes inmunosupresores.

Se deben administrar las dosis necesarias de corticoides y antihistamínicos intravenosos antes de la infusión de Inmunoglobulina de conejo antitimocítica humana

La solución reconstituida debe ser transparente o ligeramente opalescente. Infundir lentamente en una vena de gran calibre. Adaptar la velocidad de infusión de manera que la duración total de la infusión no sea inferior a 4 horas.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Inserto CCDS V1 + v02 LRC del 16-julio-2015 allegado mediante radicado No. 20201185298
- Información para prescribir CCDS V1 + v02 LRC del 16-julio-2015 allegado mediante radicado No. 20201185298

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

3.6.24 COSENTYX

Expediente : 20082591
Radicado : 20201185376
Fecha : 09/10/2020
Interesado : Novartis De Colombia S.A.

Composición:

Cada mL contiene 150 mg de Secukinumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Psoriasis en placas

Cosentyx está indicado para el tratamiento de la psoriasis en placas moderada a severa en pacientes adultos que son candidatos a terapia sistémica o fototerapia que no son respondedores o intolerantes a agentes sistémicos no biológicos.

Artritis psoriásica

Cosentyx está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con artritis psoriásica activa. Como alternativo en pacientes que no han respondido a agentes antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARDs, por su sigla en inglés).

Espondiloartritis axial (EspAax) con o sin daño radiográfico

Espondilitis anquilosante (EA)/EspAax con daño radiográfico

Cosentyx está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con espondilitis anquilosante activa. Como alternativo en pacientes que no han respondido a terapia con anti TNF alfa u otros modificadores de la enfermedad (DMARDs, por su sigla en inglés).

Espondiloartritis axial no radiográfica (EspAax-nr)/EspAax sin daño radiográfico

Cosentyx está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con espondiloartritis axial no radiográfica activa con signos objetivos de inflamación.

Contraindicaciones:

Reacciones de hipersensibilidad severas a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes

Precauciones y advertencias:

Infecciones

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cosentyx puede aumentar el riesgo de infección. En los ensayos clínicos se han observado infecciones en pacientes que recibían Cosentyx, la mayoría de las cuales fueron leves o moderadas.

Se debe tener cautela si se contempla el uso de Cosentyx en pacientes con infecciones crónicas o con antecedentes de infecciones recurrentes.

Se debe indicar al paciente que consulte al médico si aparecen signos o síntomas indicativos de una infección. El paciente que contraiga una infección grave debe ser objeto de una estrecha observación y no debe recibir Cosentyx hasta que se haya resuelto la infección.

Durante los ensayos clínicos no se ha notificado una mayor propensión a la tuberculosis. Aun así, Cosentyx no debe administrarse a pacientes con tuberculosis activa. En los pacientes con tuberculosis latente se debe considerar la conveniencia de administrar un tratamiento antituberculoso antes de comenzar el tratamiento con Cosentyx.

Enfermedad inflamatoria intestinal

Se debe tener cautela al prescribir Cosentyx a pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII; p. ej., enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa) activa, pues se han observado agudizaciones de la EII, a veces graves, en los grupos de Cosentyx y del placebo de los ensayos clínicos. Los pacientes con EII activa que reciben Cosentyx deben ser objeto de una observación estrecha.

Reacciones de hipersensibilidad

En ensayos clínicos se han observado casos esporádicos de reacciones anafilácticas en pacientes tratados con Cosentyx. Si sobrevienen reacciones anafilácticas u otras reacciones alérgicas graves, es necesario interrumpir de inmediato la administración de Cosentyx e iniciar el tratamiento adecuado.

Individuos alérgicos al látex (aplicable solo a la jeringa o la pluma precargada)

El capuchón extraíble de la jeringa precargada y de la pluma precargada de Cosentyx contiene un derivado del látex (o goma) natural. Aunque no se detectan restos de látex natural en el capuchón, no se ha investigado la inocuidad del uso de la jeringa precargada o de la pluma precargada de Cosentyx en individuos alérgicos al látex.

Vacunas

Las vacunas elaboradas con microbios vivos (vacunas atenuadas) no deben administrarse simultáneamente con Cosentyx.

Los pacientes tratados con Cosentyx pueden recibir de forma simultánea vacunas inactivadas o no elaboradas con microbios vivos.

En un estudio, después de la administración de vacunas antigripales inactivadas y antimeningocócicas, una proporción similar de pacientes del grupo de Cosentyx y del grupo del placebo fueron capaces de generar una respuesta inmunitaria satisfactoria que por lo menos cuadruplicó los títulos de anticuerpos dirigidos contra tales vacunas. Los datos indican que Cosentyx no inhibe la respuesta inmunitaria humoral a las vacunas antimeningocócicas o antigripales.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil toxicológico

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Más de 18 000 pacientes recibieron Cosentyx en estudios clínicos efectuados con y sin enmascaramiento en diversas indicaciones (psoriasis en placas y otras enfermedades autoinmunitarias), lo que representa una exposición de 30 565 años-paciente.

De estos pacientes, más de 11 500 estuvieron expuestos a Cosentyx al menos durante un año.

Reacciones adversas en la psoriasis en placas

Se agruparon los datos de cuatro estudios de fase III sobre psoriasis en placas para evaluar la seguridad de Cosentyx en comparación con el placebo hasta 12 semanas después del inicio del tratamiento. Se evaluaron 2076 pacientes en total (de los cuales 692 pacientes recibieron la dosis de 150 mg, 690, la de 300 mg y 694, el placebo).

Las reacciones adversas más frecuentes fueron las infecciones de las vías respiratorias superiores (casi siempre rinofaringitis y rinitis). La mayoría de los eventos fueron leves o moderados.

Durante la fase comparativa con placebo de los estudios de fase III sobre psoriasis en placas, la proporción de pacientes que abandonaron el tratamiento a causa de eventos adversos fue cercana al 1,2% tanto en el grupo de Cosentyx como en el del placebo.

Las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos sobre psoriasis (Tabla 1) se han ordenado con arreglo a la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones adversas están clasificadas por orden de frecuencia decreciente y, en cada grupo de frecuencia, por orden de gravedad decreciente. Además, para cada reacción adversa se indica la categoría de frecuencia correspondiente según la convención siguiente (CIOMS III): muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$); muy rara ($< 1/10\ 000$).

Tabla 1 Porcentaje de pacientes con reacciones adversas en los estudios clínicos sobre psoriasis¹

| Reacciones adversas | Secukinumab | | Placebo (N = 694) n (%) | Categoría de frecuencia ² |
|------------------------------------------------------------|------------------------------|------------------------------|-------------------------------|--------------------------------------|
| | 300 mg (N = 690) n (%) | 150 mg (N = 692) n (%) | | |
| Infecciones e infestaciones | | | | |
| Infecciones de las vías respiratorias superiores | 117 (17,0) | 129 (18,6) | 72 (10,4) | Muy frecuente |
| Herpes bucal | 9 (1,3) | 1 (0,1) | 2 (0,3) | Frecuente |
| Candidiasis bucal | 4 (0,6) | 1 (0,1) | 1 (0,1) | Infrecuente |
| Tiña del pie | 5 (0,7) | 5 (0,7) | 0 (0) | Infrecuente |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | | | | |
| Neutropenia | 2 (0,3) | 1 (0,1) | 0 (0) | Infrecuente |
| Trastornos oculares | | | | |
| Conjuntivitis | 5 (0,7) | 2 (0,3) | 1 (0,1) | Infrecuente |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | | | | |
| Rinorrea | 8 (1,2) | 2 (0,3) | 1 (0,1) | Frecuente |
| Trastornos gastrointestinales | | | | |
| Diarrea | 28 (4,1) | 18 (2,6) | 10 (1,4) | Frecuente |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | | | | |
| Urticaria | 4 (0,6) | 8 (1,2) | 1 (0,1) | Frecuente |

1) En los estudios clínicos comparativos con placebo (fase III) sobre psoriasis en placas, los pacientes recibieron 300 o 150 mg de secukinumab o el placebo durante un período de hasta 12 semanas.
2) Las frecuencias de las reacciones adversas se basan en el mayor porcentaje observado en cualquiera de los grupos del secukinumab.

Reacciones adversas (de frecuencia desconocida) procedentes de comunicaciones espontáneas y de casos publicados



Desde la comercialización de Cosentyx se han notificado las reacciones adversas que se indican a continuación, a través de comunicaciones espontáneas de casos y de casos publicados en la literatura específica. Como dichas reacciones se comunican de forma voluntaria a partir de una población de tamaño incierto, no es posible estimar de forma confiable su frecuencia, de modo que esta se considera desconocida. Las reacciones adversas se enumeran según la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, se presentan por orden de gravedad decreciente.

Tabla 2 Reacciones adversas (de frecuencia desconocida) procedentes de comunicaciones espontáneas y de casos publicados

Infecciones e infestaciones
Candidiasis mucocutánea

Infecciones

Durante la fase comparativa con placebo de los estudios clínicos sobre psoriasis en placas (en los que un total de 1382 pacientes recibieron Cosentyx y 694 el placebo durante un período de hasta 12 semanas), se registraron infecciones en el 28,7% de los pacientes tratados con Cosentyx y en el 18,9% de los pacientes que recibieron el placebo. La mayoría de las infecciones fueron leves o moderadas. Se registraron infecciones graves en el 0,14% de los pacientes tratados con Cosentyx y en el 0,3% de los que recibieron el placebo.

Durante el período completo de tratamiento (en el que un total de 3430 pacientes recibieron Cosentyx, generalmente durante 52 semanas), se notificaron infecciones en el 47,5% de los pacientes tratados con Cosentyx (0,9 por cada paciente-año de seguimiento). Se notificaron infecciones graves en el 1,2% de los pacientes tratados con Cosentyx (0,015 por cada paciente-año de seguimiento).

Las tasas de infección observadas en los ensayos clínicos de la artritis psoriásica y la espondiloartritis axial (espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no radiográfica) fueron similares a las observadas en los estudios de la psoriasis.

Reacciones de hipersensibilidad

En los ensayos clínicos se observaron urticaria y, raramente, reacciones anafilácticas a Cosentyx.

Inmunogenia

En los ensayos clínicos de la psoriasis, la artritis psoriásica y la espondiloartritis axial (espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no radiográfica), menos del 1% de los pacientes tratados con Cosentyx generaron anticuerpos antiseckinumálicos a lo largo del período de tratamiento de hasta 52 semanas. Aproximadamente la mitad de los anticuerpos antiseckinumálicos surgidos durante el tratamiento eran anticuerpos neutralizantes, pero ello no se asoció a una pérdida de eficacia o a anomalías farmacocinéticas.

Reacciones adversas en la artritis psoriásica

Cosentyx se estudió en cinco ensayos comparativos con placebo efectuados en 2754 pacientes con artritis psoriásica (1871 recibieron Cosentyx y 883 recibieron placebo), con una exposición total a Cosentyx de 4478 años-paciente. El perfil toxicológico observado en los pacientes con artritis psoriásica que recibieron Cosentyx concuerda con el observado en los pacientes con psoriasis.

Reacciones adversas en la espondiloartritis axial (espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no radiográfica)



Cosentyx se estudió en tres ensayos comparativos con placebo efectuados en 816 pacientes con espondilitis anquilosante (544 recibieron Cosentyx y 272, placebo). La mediana de la duración de la exposición en los pacientes tratados con secukinumab fue de 469 días en el estudio AS1, 460 días en el estudio AS2 y 1142 días en el estudio AS3. También se estudió Cosentyx en un ensayo comparativo con placebo para el tratamiento de la espondiloartritis axial no radiográfica en 555 pacientes (369 tratados con Cosentyx y 186 tratados con placebo) que sumaron una exposición de 588 años-paciente (mediana de la duración de la exposición en los pacientes tratados con secukinumab: 395 días). El perfil toxicológico observado en los pacientes con espondiloartritis axial (espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no radiográfica) que recibieron Cosentyx concuerda con el observado en los pacientes con psoriasis.

Interacciones:

Las vacunas elaboradas con microbios vivos (vacunas atenuadas) no deben administrarse simultáneamente con Cosentyx.

En un estudio realizado en sujetos con psoriasis en placas no se observó interacción alguna entre el secukinumab y el midazolam (sustrato de la CYP3A4).

Cosentyx se ha coadministrado con metotrexato (MTX) y/o con corticoesteroides en estudios sobre artritis (incluidas la artritis psoriásica y la espondiloartritis axial sin que se observaran interacciones).

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Posología

Psoriasis en placas

La dosis recomendada es de 300 mg por inyección subcutánea, que se administra inicialmente las semanas 0, 1, 2, 3 y 4, y luego con periodicidad mensual durante la fase de mantenimiento.

Cada dosis de 300 mg se administra repartida en dos inyecciones subcutáneas de 150 mg.

Artritis psoriásica

La dosis recomendada es de 150 mg por inyección subcutánea, que se administra inicialmente las semanas 0, 1, 2, 3 y 4, y luego con periodicidad mensual durante la fase de mantenimiento. En función de la respuesta clínica, la dosis se puede aumentar a 300 mg.

En los pacientes con respuesta insatisfactoria a los inhibidores del TNF α y los pacientes con psoriasis en placas concomitante moderada o severa, la dosis recomendada es de 300 mg en inyección subcutánea, que se administra inicialmente las semanas 0, 1, 2, 3 y 4, y luego con periodicidad mensual durante la fase de mantenimiento.

Cada dosis de 300 mg se administra repartida en dos inyecciones subcutáneas de 150 mg.

Espondiloartritis axial (EspAax)

Espondilitis anquilosante (EA)

La dosis recomendada es de 150 mg por inyección subcutánea, que se administra inicialmente las semanas 0, 1, 2, 3 y 4, y luego con periodicidad mensual durante la fase de mantenimiento. En función de la respuesta clínica, la dosis se puede aumentar a 300 mg.

Cada dosis de 300 mg se administra repartida en dos inyecciones subcutáneas de 150 mg.

Espondiloartritis axial no radiográfica (EspAax-nr)



La dosis recomendada es de 150 mg por inyección subcutánea, que se administra inicialmente las semanas 0, 1, 2, 3 y 4, y luego con periodicidad mensual durante la fase de mantenimiento.

Poblaciones especiales

Disfunción renal o hepática

Cosentyx no se ha estudiado específicamente en estas poblaciones de pacientes.

Pacientes pediátricos

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia del medicamento en los menores de 18 años.

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

No es necesario ajustar la dosis.

Modo de administración

Polvo para solución inyectable

Cosentyx se administra por inyección subcutánea. Antes de administrarlo, es necesario disolver el polvo para reconstituir la solución. Las instrucciones completas figuran en el apartado Instrucciones de uso y manipulación.

Jeringa precargada y pluma precargada

Cosentyx se administra por inyección subcutánea. En la medida de lo posible, la inyección no debe aplicarse en zonas de la piel afectadas por la psoriasis.

Los pacientes pueden autoinyectarse Cosentyx después de aprender correctamente la técnica de inyección subcutánea, siempre que lo juzgue conveniente el médico. Sin embargo, este debe garantizar el seguimiento adecuado de tales pacientes. Se debe enseñar a los pacientes a inyectarse la dosis completa de Cosentyx según las instrucciones que figuran en el prospecto, el cual contiene instrucciones detalladas para la administración del producto.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto NPI del 23 Sep 2019 allegado mediante radicado No. 20201185376
- Información para prescribir NPI del 23 Sep 2019 allegado mediante radicado No. 20201185376
- Declaración sucinta NSS v2.4 del 23 Sep 2019 allegado mediante radicado No. 20201185376

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

3.6.25 NEULASTIM® Solución Inyectable 6 mg/0,6 mL

Expediente : 19959519

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Radicado : 20201187165
Fecha : 13/10/2020
Interesado : Amgen Biotecnológica S.A.S

Composición:
Cada 0.6 ml contiene 6 mg de Pegfilgrastim

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

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

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a pegfilgrastim, filgrastim, proteínas producidas por E. coli o a alguno de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Datos clínicos limitados sugieren que pegfilgrastim tiene un efecto comparable a filgrastim en el tiempo de recuperación de la neutropenia grave en pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA) de novo. Sin embargo, no se han establecido los efectos a largo plazo de Neulastim en LMA; por lo tanto, se debe usar con precaución en esta población de pacientes.

Los factores estimulantes de colonias de granulocitos pueden estimular el crecimiento de células mieloides in vitro y podrían observarse efectos similares en algunas células no mieloides in vitro.

No se ha investigado la seguridad y eficacia de Neulastim en pacientes con síndrome mielodisplásico, leucemia mieloide crónica, ni en pacientes con LMA secundaria; por lo tanto no debe utilizarse en estos pacientes. Se debe tener especial precaución al distinguir el diagnóstico de la transformación blástica de la leucemia mieloide crónica de una leucemia mieloide aguda.

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

No se ha investigado la seguridad y eficacia de Neulastim en pacientes tratados con dosis altas de quimioterapia. Este medicamento no debe utilizarse para incrementar las dosis de la quimioterapia citotóxica por encima de los regímenes posológicos establecidos.

Eventos adversos pulmonares

Se han notificado reacciones adversas pulmonares poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), en particular neumonía intersticial, tras la administración de factores estimulantes de colonias de granulocitos (FEC-G). Pacientes con antecedente reciente de infiltrados pulmonares o neumonía pueden estar en mayor riesgo.

La aparición de síntomas respiratorios tales como tos, fiebre y disnea, en asociación con signos radiológicos de infiltración y deterioro de la función pulmonar, junto con un aumento en la cuenta de neutrófilos pueden ser signos preliminares del Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo (SDRA). En estos casos, se deberá suspender la administración de Neulastim, a discreción del médico, y administrar el tratamiento apropiado.

Glomerulonefritis

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se ha notificado glomerulonefritis en pacientes que reciben filgrastim y pegfilgrastim. Los eventos de glomerulonefritis se resuelven generalmente después de la reducción de la dosis o la discontinuación de filgrastim y pegfilgrastim. Se recomienda monitorizar los análisis de orina.

Síndrome de fuga capilar

Se ha notificado síndrome de fuga capilar tras la administración de factores estimulantes de colonias de granulocitos, que se caracteriza por hipotensión, hipoalbuminemia, edema y hemoconcentración. Los pacientes que desarrollan síntomas del síndrome de fuga capilar deben monitorearse cuidadosamente y recibir tratamiento sintomático estándar, que puede incluir la necesidad de cuidados intensivos.

Esplenomegalia y ruptura esplénica

Se han notificado casos poco frecuentes y generalmente asintomáticos de esplenomegalia y casos poco frecuentes de ruptura esplénica después de la administración de pegfilgrastim, incluyendo algunos casos mortales. Por lo tanto, el tamaño del bazo debe evaluarse cuidadosamente (p.ej., examen clínico, ultrasonido). Se deberá considerar el diagnóstico de ruptura esplénica en pacientes que reporten dolor en la parte superior izquierda del abdomen o en el extremo del hombro.

Trombocitopenia y anemia

El tratamiento con Neulastim solo no evita la trombocitopenia y la anemia debidas al mantenimiento de dosis completas de quimioterapia mielosupresora en el esquema prescrito. Se recomienda evaluar regularmente la cuenta de plaquetas y el hematocrito. Se debe tener especial cuidado cuando se agotan agentes quimioterapéuticos en monoterapia o combinación que se conocen por causar trombocitopenia grave.

Error de medicación como resultado de falla del dispositivo

Existe un riesgo de error de medicación, especialmente de una dosis parcial o la pérdida de dosis de pegfilgrastim, en caso de que se presente una falla o mal funcionamiento con el On-body Injector. En caso de una dosis parcial o pérdida, los pacientes pueden tener un mayor riesgo de presentar eventos como neutropenia, neutropenia febril y/o infección que si la dosis se hubiera entregado de forma correcta. El profesional de la salud debe asegurarse de que el paciente reciba una capacitación adecuada acerca del On-body Injector y entienda que si sospecha de una falla o mal funcionamiento del dispositivo, el paciente debe informar inmediatamente a un profesional de la salud pues puede necesitar una dosis de reemplazo. En el inserto del empaque se proporcionan instrucciones de uso completas para los profesionales de la salud y los pacientes.

Aortitis

Se han reportado casos de aortitis en pacientes recibiendo pegfilgrastim, en ocasiones con signos y síntomas generalizados como fiebre y aumento de marcadores inflamatorios. Considere la presencia de aortitis en pacientes que desarrollen estos signos y síntomas sin etiología conocida.

Anemia de células falciformes

Las crisis de anemia de células falciformes han sido asociadas con la utilización de pegfilgrastim en pacientes con rasgo de células falciformes o anemia de células falciformes. Por lo tanto, los médicos deben tener precaución al prescribir Neulastim a pacientes con rasgo de células falciformes o anemia de células falciformes, se deben monitorizar los parámetros clínicos apropiados y el estatus de laboratorio y estar alerta sobre la posible asociación de este medicamento con el aumento del tamaño del bazo y una crisis vaso-oclusiva.

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Leucocitosis

Se han observado recuentos de glóbulos blancos iguales o superiores a $100 \times 10^9/L$ en menos del 1% de los pacientes tratados con Neulastim. No se han notificado eventos adversos directamente atribuibles a este grado de leucocitosis. Dichas elevaciones de los glóbulos blancos son transitorias, normalmente ocurren de 24 a 48 horas después de la administración y son consistentes con los efectos farmacodinámicos de este medicamento. En consistencia con los efectos clínicos y del potencial para leucocitosis, se deben realizar recuentos de glóbulos blancos a intervalos regulares durante el tratamiento. Se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con este medicamento, si la cuenta de leucocitos supera los $50 \times 10^9/L$ tras el punto mínimo esperado.

Hipersensibilidad

Se ha notificado hipersensibilidad, incluyendo reacciones anafilácticas, que ocurrieron durante el tratamiento inicial o subsecuente en pacientes tratados con Neulastim. Suspenda definitivamente Neulastim en pacientes con hipersensibilidad clínica significativa. No administre Neulastim en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a pegfilgrastim o filgrastim.

Ante una reacción alérgica grave, se debe administrar un tratamiento adecuado, con estrecho seguimiento del paciente durante varios días.

Inmunogenicidad

Como con todas las proteínas terapéuticas, existe la posibilidad de inmunogenicidad. Las tasas de generación de anticuerpos contra pegfilgrastim son generalmente bajas. Como con todos los biológicos, se generan anticuerpos de unión; sin embargo, hasta el momento no se han asociado con actividad neutralizante.

La seguridad y eficacia de Neulastim para la movilización de células progenitoras hematopoyéticas en pacientes o donantes sanos no ha sido evaluada adecuadamente.

La cubierta de la aguja de la jeringa prellenada contiene caucho natural seco (un derivado del látex), que puede provocar reacciones alérgicas.

El aumento de la actividad hematopoyética en la médula ósea en respuesta a la terapia con factores de crecimiento, se ha asociado con hallazgos imagenológicos óseos transitorios positivos. Esto debe considerarse cuando se interpreten resultados imagenológicos óseos. Neulastim contiene sorbitol. Pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructosa, no deberían ser tratados con este medicamento.

Neulastim contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por 6 mg de dosis, es decir, esencialmente "libre de sodio".

El On-body Injector de Neulastim usa adhesivo acrílico. Para aquellos pacientes que presentan reacciones al adhesivo acrílico, el uso de este producto puede resultar en una reacción significativa.

Para mejorar la trazabilidad de los factores estimulantes de colonias de granulocitos (FEC-G), la marca comercial del producto administrado debe estar correctamente registrada en la historia clínica del paciente.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

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



generalmente de intensidad leve a moderada, transitorio y en la mayoría de los pacientes puede ser controlado con analgésicos comunes.

En tratamientos iniciales o subsecuentes con Neulastim, se han observado reacciones de hipersensibilidad, incluyendo erupciones cutáneas, urticaria, angioedema, disnea, eritema, rubor e hipotensión (poco frecuentes $[\geq 1/1.000 \text{ a } < 1/100]$). En pacientes en tratamiento con Neulastim pueden ocurrir reacciones alérgicas graves, incluyendo anafilaxis (poco frecuentes).

Síndrome de Fuga Capilar, el cual puede poner en peligro la vida si se retrasa el tratamiento, se ha notificado como poco frecuente ($\geq 1/1.000 \text{ a } < 1/100$) en pacientes con cáncer sometidos a quimioterapia tras la administración de factores estimulantes de colonias de granulocitos.

Esplenomegalia, generalmente asintomática, es poco frecuente.

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

Se han notificado reacciones adversas pulmonares poco frecuentes incluyendo neumonía intersticial, edema pulmonar, infiltrados pulmonares y fibrosis pulmonar. Casos poco frecuentes han resultado en insuficiencia respiratoria o en SDRA, potencialmente mortal.

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

Tabla de reacciones adversas

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



| Clasificación MedDRA por órgano o sistema | Reacciones adversas | | | | |
|---------------------------------------------------------|-------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|------------------------|
| | Muy frecuentes (≥ 1/10) | Frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10) | Poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100) | Raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000) | Muy raras (< 1/10.000) |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | | Trombocitopenia ¹ Leucocitosis ¹ | Crisis de células falciformes ² ; Esplenomegalia ² ; Ruptura esplénica ² | | |
| Trastornos del sistema inmunológico | | | Reacciones de hipersensibilidad; Anafilaxis | | |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | | | Elevación del ácido úrico | | |
| Trastornos del sistema nervioso | Cefalea ¹ | | | | |
| Trastornos vasculares | | | Síndrome de fuga capilar ¹ | Aortitis | |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | | | Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo ² ; Reacciones adversas pulmonares (neumonía intersticial, edema pulmonar, infiltrados pulmonares y fibrosis pulmonar) Hemoptisis | Hemorragia pulmonar | |
| Trastornos gastrointestinales | Náusea ¹ | | | | |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | | Dermatitis de contacto ¹ | Síndrome de Sweet (dermatosis febril aguda) ^{1,2} ; Vasculitis cutánea ^{1,2} | | |
| Trastornos músculo-esqueléticos y del tejido conjuntivo | Dolor óseo; | Dolor músculo-esquelético (mialgia, artralgia, dolor en las extremidades, dolor en la espalda, dolor músculo-esquelético, dolor en el cuello) | | | |

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



| Clasificación MedDRA por órgano o sistema | Reacciones adversas | | | | |
|-------------------------------------------------------------------|-------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|------------------------|
| | Muy frecuentes (≥ 1/10) | Frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10) | Poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100) | Raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000) | Muy raras (< 1/10.000) |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | | Dolor en el sitio de la inyección ¹ Reacciones en el sitio de aplicación ¹ Dolor torácico no cardíaco | Reacciones en el sitio de la inyección ² | | |
| Exploraciones complementarias | | | Elevaciones en la lactato deshidrogenasa y fosfatasa alcalina ¹ ; Elevaciones transitorias en las pruebas de función hepática para ALT o AST ¹ | | |
| Trastornos renales y urinarios | | | Glomerulonefritis ² | | |

¹ Ver sección "Descripción de las reacciones adversas seleccionadas" abajo.

² Esta reacción adversa se ha identificado en la monitorización post-comercialización, pero no se ha observado la misma en los ensayos clínicos controlados aleatorizados en adultos. Se ha estimado la frecuencia de la categoría de acuerdo con un cálculo estadístico basado en 1.576 pacientes que recibieron Neulastim en nueve ensayos clínicos aleatorizados.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

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

Se han notificado acontecimientos poco frecuentes de vasculitis cutánea en pacientes tratados con Neulastim. Se desconoce el mecanismo de aparición de vasculitis en pacientes que reciben Neulastim. De forma inicial o en tratamientos posteriores con Neulastim, se han notificado reacciones en el sitio de la inyección, incluyendo eritema (poco frecuente), así como también dolor en el sitio de inyección (frecuente).

Se han notificado reacciones en el sitio de aplicación (incluidos eventos como hemorragia, dolor, malestar, hematomas, y eritema) con el uso del On-body Injector.

Se han notificado dermatitis de contacto y reacciones locales en la piel como rash, prurito, y urticaria con el uso del On-body Injector, lo que indica posiblemente una reacción de hipersensibilidad al adhesivo.

Se han notificado casos frecuentes de leucocitosis (Recuento de Glóbulos Blancos > 100 x 10⁹/L).

Elevaciones reversibles leves a moderadas en ácido úrico y en fosfatasa alcalina, sin efectos clínicos asociados; y elevaciones reversibles leves a moderadas en lactato deshidrogenasa, sin efectos clínicos asociados, fueron poco frecuentes en pacientes tratados con Neulastim después de la quimioterapia citotóxica.

Se observó de manera muy frecuente náusea y cefalea en los pacientes tratados con quimioterapia.

Se han notificado elevaciones poco frecuentes en las pruebas de la función hepática de alanina aminotransferasa (ALT) o aspartato aminotransferasa (AST), en pacientes que habían recibido tratamiento con pegfilgrastim después de la quimioterapia citotóxica. Estas elevaciones son transitorias y retornan al estado basal.



Se han notificado casos frecuentes de trombocitopenia.

Se han notificado casos de síndrome de fuga capilar durante la postcomercialización con el uso de factores estimulantes de colonias de granulocitos. Estos casos ocurrieron generalmente en pacientes con enfermedades neoplásicas malignas avanzadas, sepsis, que reciben múltiples quimioterapéuticos o sometidos a aféresis.

Población pediátrica

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

Interacciones:

Debido a la potencial sensibilidad a la quimioterapia citotóxica de las células mieloides en rápida división, Neulastim debe administrarse al menos 24 horas después de la administración de la quimioterapia citotóxica. En los estudios clínicos, Neulastim se administró de forma segura 14 días antes de la quimioterapia. La administración simultánea de Neulastim con fármacos quimioterapéuticos no ha sido evaluada en pacientes.

En modelos animales la administración simultánea de Neulastim y 5-fluorouracilo (5-FU) u otros antimetabolitos ha mostrado potenciar la mielosupresión.

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

No se ha investigado específicamente la posibilidad de interacción con el litio, que también estimula la liberación de los neutrófilos. No hay evidencia de que dicha interacción sea nociva.

La seguridad y eficacia de Neulastim no han sido evaluadas en pacientes tratados con fármacos quimioterapéuticos de acción mielosupresora retardada, p. ej. nitrosoureas.

No se han realizado estudios específicos de interacción o metabolismo, sin embargo, los ensayos clínicos no han indicado una interacción de Neulastim con cualquier otro medicamento.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

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

Posología

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

Método de administración

Neulastim se administra subcutáneamente a través de una jeringa prellenada para uso manual o a través de su uso con el On-body Injector de Neulastim, el cual es co-empacado con una jeringa prellenada. Las inyecciones se deben administrar en el muslo, abdomen o en la parte superior del brazo.

Neulastim 6 mg solución inyectable en jeringa prellenada con el On-body Injector

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El On-body Injector se debe llenar utilizando la jeringa prellenada coempacada. El On-body Injector se debe aplicar sobre piel intacta, no irritada en la parte posterior del brazo o sobre el abdomen. La parte posterior del brazo solo se debe usar si se dispone de un cuidador que monitoree el estado del On-body Injector. Aproximadamente 27 horas después de que se haya aplicado el On-body Injector sobre la piel del paciente, Neulastim será administrado durante 45 minutos aproximadamente. Una vez que el On-body Injector esté lleno, debe usarse inmediatamente y se puede usar el mismo día que la administración de la quimioterapia citotóxica, siempre y cuando se tome el tiempo de administración para asegurar que el On-body Injector entregue Neulastim al menos 24 horas después de la administración de la quimioterapia citotóxica.

El On-body Injector solo se debe usar con la jeringa prellenada coempacada. Dicha jeringa prellenada que viene en el mismo empaque contiene solución adicional para compensar el líquido residual retenido en el On-body Injector después de la entrega.

Si la jeringa prellenada coempacada con el On-body Injector se usa para administrar manualmente una inyección subcutánea, el paciente recibirá más de la dosis recomendada.

Si la jeringa prellenada para administración manual se usa con el On-body Injector, el paciente puede recibir menos de la dosis recomendada.

Población pediátrica

No se ha establecido aún la seguridad y eficacia de Neulastim en niños. En secciones posteriores se describen los datos disponibles, sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica.

Pacientes con insuficiencia renal

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

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto Versión No. 5 de agosto de 2019 allegado mediante radicado No. 20201187165
- Información para prescribir Versión No. 5 de agosto de 2019 allegado mediante radicado No. 20201187165
- Instructivo de uso Profesional de la Salud y paciente Versión No. 3 de abril de 2020 allegado mediante radicado No. 20201187165

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

3.6.26 BOTOX® 200 U

Expediente : 20019432
Radicado : 20201187617
Fecha : 14/10/2020
Interesado : Allergan de Colombia S.A

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Composición:

Cada vial contiene 200 unidades de Toxina Botulinica Tipo A de Clostridium Botulinum

Forma farmacéutica: Polvo estéril para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Tratamiento de la hiperactividad muscular en las patologías abajo relacionadas, por su acción como agente inhibidor de la liberación de acetilcolina pre-sináptica:

Oftalmología:

- Blefaroespasma esencial benigno o asociado a distonía
- Estrabismo
- Distonía focal

Neurología:

- Parálisis cerebral
- Tremor
- Espasticidad
- Distonías
- Mioclonías
- Espasmo hemifacial
- Cefalea tensional
- Torticolis espasmódica.

Urología:

- Hiperactividad del músculo detrusor de la vejiga.

Otorrinolaringología:

- Temblor palatal esencial
- Disfonía espasmódica.

Dermatología:

- Hiperhidrosis Focal Axilar y Palmar
- Tratamiento de Líneas Faciales Hiperfuncionales

Traumatología/Ortopedia:

- Padecimientos espásticos, dolor en espalda, cuello y espina dorsal asociados a contracturas patológicas.

Alternativo en la profilaxis del dolor de cabeza en migraña crónica

Contraindicaciones:

BOTOX® está contraindicado:

En individuos con hipersensibilidad conocida a la toxina botulínica tipo A o a cualquiera de sus excipientes.

En presencia de infección en el sitio (o sitios) de inyección propuesto(s). BOTOX® para el tratamiento de hiperactividad del músculo detrusor de la vejiga, disfunción de la vejiga, está también contraindicado en:

- Pacientes con infección aguda del tracto urinario.

Acta No. 24 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Pacientes con retención urinaria aguda quienes no se realizan rutinariamente limpieza con autocateterización intermitente (CIC).

Precauciones y advertencias:

General

La anatomía relevante y cualesquiera alteraciones de la anatomía debidas a procedimientos quirúrgicos previos deben ser ponderadas antes de administrar BOTOX®. Debe evitarse la inyección de BOTOX® en estructuras anatómicas vulnerables.

Eventos adversos serios incluyendo resultados fatales han sido reportados en pacientes que habían recibido tratamiento con BOTOX® inyectado directamente en las glándulas salivares, la región oro-lingualfaringea, esófago y estómago. Algunos pacientes tenían preexistencia de disfagia o debilidad significativa.

Se ha reportado neumotórax asociado con el procedimiento de inyección después de la administración de BOTOX® cerca del tórax. Es necesario tener precaución al inyectarlo cerca del pulmón, particularmente de los ápices.

Se deberá tener precaución al usar BOTOX® en presencia de inflamación en el sitio (o sitios) de inyección propuesto(s) o cuando haya debilidad excesiva o atrofia en el músculo objetivo.

Como se espera con cualquier procedimiento de inyección, Ha habido reportes de dolor localizado, inflamación, parestesia, hipoestesia, sensibilidad, hinchazón/edema, eritema, infección localizada, sangrado y/o formación de hematomas en asociación con la inyección. El dolor y/o la ansiedad relacionados con la aguja han traído consigo respuestas vasovagales que han incluido hipotensión sintomática transitoria y síncope.

Reacciones de Hipersensibilidad:

Reacciones serias y/o inmediatas de hipersensibilidad tales como, anafilaxis y enfermedad del suero han sido reportadas en raras ocasiones, como también lo han sido otras manifestaciones de hipersensibilidad incluyendo urticaria, edema de tejidos blandos y disnea. Algunas de estas reacciones han sido reportadas después del uso de BOTOX® ya sea por si solo o en conjunción con otros productos asociados con reacciones similares. De presentarse una reacción de esta naturaleza, no se deberán administrar más inyecciones y se deberá instituir una terapia medica apropiada en forma inmediata. Se reportó un caso fatal de anafilaxis en el cual el paciente murió después de que se le inyectara BOTOX® diluido inapropiadamente en 5 mL de lidocaína al 1%. La causalidad de BOTOX®, de la lidocaína o de ambos no ha sido determinado.

Trastornos Neurológicos Preexistentes:

Se deberá tener precaución extrema al administrar BOTOX® a individuos con enfermedades neuropáticas motoras periféricas (p. ej., esclerosis lateral amiotrófica o neuropatía motora) o con trastornos de la conexión neuromuscular (p. ej., miastenia grave o síndrome de Lambert-Eaton). Los pacientes con trastornos de la conexión neuromuscular pueden llegar a presentar un incremento del riesgo de efectos sistémicos clínicamente significativos (incluyendo disfagia severa y afectación respiratoria), al recibir dosis típicas de BOTOX®. Ha habido casos raros de administración de toxina botulínica a pacientes con trastornos, conocidos o no conocidos, de la conjunción neuromuscular, en los cuales los pacientes han mostrado sensibilidad extrema a los efectos sistémicos de las dosis clínicas típicas. En algunos de estos casos, la disfagia ha durado varios meses y ha hecho necesario colocar un tubo de alimentación gástrica. Al ser expuestos a dosis sumamente elevadas, los pacientes con trastornos neurológicos (p. ej., parálisis cerebral pediátrica o espasticidad del adulto) también pueden llegar a presentar un aumento del riesgo de efectos sistémicos clínicamente significativos.

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Efectos adversos distantes del sitio de inyección:

Datos de seguridad obtenidos después de la comercialización para BOTOX® y otras toxinas botulínicas aprobadas sugieren que, en ciertos casos, es posible que los efectos de la toxina sean observados en lugares distantes del sitio de inyección. Los síntomas concordantes con el mecanismo de acción de la toxina botulínica han sido reportados horas a semanas después de la inyección y han incluido debilidad muscular, ptosis, diplopía, visión borrosa, debilidad facial, disfagia, trastornos del habla y de la deglución, estreñimiento, neumonía por aspiración, dificultad para respirar y depresión respiratoria. Es probable que el riesgo de presentar síntomas sea mayor en los niños tratados para espasticidad, pero los síntomas también pueden presentarse en pacientes con condiciones y comorbilidades subyacentes que los predispondrían a padecer dichos síntomas, incluyendo a adultos tratados para espasticidad y otras condiciones, y en pacientes que son tratados con dosis elevadas. La dificultad para deglutir y para respirar pueden amenazar la vida y se ha reportado la muerte, aunque no se ha establecido una asociación causal definitiva con BOTOX®.

Se deberá aconsejar a los pacientes o cuidadores que busquen atención médica inmediata de surgir trastornos de la deglución, del habla o de tipo respiratorio.

Sistema Cardiovascular:

Ha habido reportes de eventos adversos que han involucrado al sistema cardiovascular después de la administración de BOTOX®, incluyendo arritmia e infarto del miocardio, algunos de ellos con desenlace fatal. Algunos de los pacientes en cuestión presentaban factores de riesgo incluyendo enfermedad cardiovascular preexistente. Se desconoce la relación exacta de estos eventos con BOTOX®.

Crisis Convulsivas:

Se han reportado crisis convulsivas de nueva aparición o recurrentes, típicamente en pacientes con predisposición para presentar estos eventos. La relación exacta entre estos eventos y la inyección con BOTOX® no ha sido establecida. Los reportes en niños correspondieron predominantemente a pacientes con parálisis cerebral tratados para espasticidad.

Inmunogenicidad:

La formación de anticuerpos neutralizantes de la toxina botulínica tipo A pueden reducir la efectividad del tratamiento con BOTOX® al inactivar la actividad biológica de la toxina. Los factores críticos para la formación de anticuerpos neutralizantes no han sido bien caracterizados. El potencial de formación de anticuerpos se puede minimizar inyectando las dosis efectivas más bajas, administradas con el mayor intervalo posible entre inyecciones.

Albúmina Humana:

Este producto contiene albumina sérica humana, un derivado de la sangre humana. Con base en procesos eficaces de selección de donantes y manufactura del producto, este conlleva un riesgo extremadamente remoto de transmisión de enfermedades virales. El riesgo teórico de transmisión de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (CJD) también es considerado como extremadamente remoto. No se han identificado casos de transmisión de enfermedades virales o CJD en asociación con la albúmina.

Blefaroespasma/ Espasmo hemifacial:

La reducción del parpadeo después de la inyección de BOTOX® en el músculo orbicular del ojo puede traer consigo exposición de la córnea, defectos epiteliales persistentes y ulceración de la córnea, especialmente en pacientes con trastornos del nervio craneal VII. Se ha presentado un caso de perforación de la córnea en un ojo afáquico que hizo necesario un injerto de córnea debido a este efecto. Se deberá efectuar una evaluación cuidadosa de



la sensación de la córnea en los ojos previamente operados y evitar la inyección en el área del párpado medial inferior para evitar ectropión, así como tratar eficazmente todo defecto epitelial. Puede que esto haga necesario el uso de gotas protectoras, ungüentos o lentes de contacto blandos terapéuticos o el cierre del ojo con un parche u otros medios. Debido a la actividad anticolinérgica de la toxina botulínica, se deberá tener precaución al tratar a pacientes con riesgo de glaucoma por cierre angular, incluyendo a pacientes con ángulos anatómicamente estrechos.

Estrabismo:

BOTOX® no es eficaz para el estrabismo paralítico crónico excepto para reducir la contractura del antagonista en conjunción con reparación quirúrgica. La eficacia de BOTOX® en desviaciones de más de 50 dioptrías de prisma, en el estrabismo restrictivo, en el síndrome de Duane con debilidad del recto lateral y en el estrabismo secundario causado por recesión quirúrgica excesiva previa del antagonista es dudosa. Puede que para aumentar la eficacia sea necesario realizar múltiples inyecciones a través del tiempo. Durante la administración de BOTOX® para el tratamiento del estrabismo se han presentado hemorragias retrobulbares suficientes para afectar la circulación retinal, como consecuencia de penetraciones de la aguja en la órbita. Se recomienda tener acceso a instrumentos apropiados para examinar y descomprimir la órbita. También se han presentado penetraciones del globo ocular por las agujas. Deberá disponerse de un oftalmoscopio para diagnosticar esta condición. Puede que la inducción de parálisis en uno o más músculos extraoculares produzca desorientación espacial, visión doble o señalización pasada (“past-pointing”). Cubrir el ojo afectado puede aliviar estos síntomas.

Distonía Cervical:

La disfagia es un evento adverso reportado comúnmente después del tratamiento de pacientes con distonía cervical, con todos los tipos de toxinas botulínicas. Se deberá informar a los pacientes con distonía cervical sobre la posibilidad de experimentar disfagia que puede ser leve, pero podría ser severa. Puede que la disfagia persista por dos a tres semanas después de la inyección, pero se ha reportado una duración de hasta 5 meses después de la inyección. Como consecuencia de la disfagia existe el potencial de que se presente aspiración, disnea y, ocasionalmente, la necesidad de alimentación con tubo. En casos raros se ha reportado disfagia seguida de neumonía por aspiración y muerte.

Las inyecciones en el elevador de la escapula pueden asociarse con un aumento del riesgo de infección de las vías respiratorias superiores y disfagia. La disfagia ha contribuido a una disminución de la ingesta de alimento y agua que ha traído consigo pérdida de peso y deshidratación. Puede que los pacientes con disfagia subclínica presenten un mayor riesgo de experimentar disfagia más severa después de una inyección de BOTOX®.

Limitar la dosis inyectada en ambos músculos esternocleidomastoideos a menos de 100 U puede reducir la incidencia de disfagia. Se ha reportado que los pacientes con menor masa muscular en el cuello o los pacientes que reciben inyecciones bilaterales en los esternocleidomastoideos presentan mayor riesgo de disfagia. La disfagia es atribuible a la difusión localizada de la toxina a la musculatura esofágica. Se deberá aconsejar a los pacientes o cuidadores que busquen atención médica inmediata de surgir trastornos de la deglución, del habla o de tipo respiratorio.

Espasticidad focal asociada con parálisis cerebral pediátrica y espasticidad focal de las extremidades superiores e inferiores asociada con accidente cerebrovascular en adultos:

BOTOX® es un tratamiento para espasticidad focal que solo ha sido estudiado en asociación con regímenes de atención estándar usuales y no tiene por propósito reemplazar dichas opciones de tratamiento. No es probable que BOTOX® sea eficaz para mejorar el rango de movimiento en una articulación afectada por una contractura fija.

Acta No. 24 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se debe usar BOTOX® para el tratamiento de la espasticidad focal de las extremidades inferiores en pacientes adultos que han sufrido un accidente cerebrovascular si no se espera que la reducción en el tono muscular produzca una función mejorada (por ejemplo, mejora en la marcha), o mejoría de los síntomas (por ejemplo, reducción del dolor) o facilite los cuidados que se le prestan al paciente.

Se debe proceder con cautela cuando se tratan pacientes con espasticidad secundaria a un accidente cerebrovascular los cuales pueden correr un mayor riesgo de sufrir caídas. Se debe proceder con cautela cuando se usa BOTOX® para el tratamiento de la espasticidad focal en las extremidades inferiores en pacientes geriátricos que han sufrido un accidente cerebrovascular con comorbilidades significativas y solo se debe iniciar el tratamiento si se considera que los beneficios superan los potenciales riesgos.

Ha habido reportes espontáneos raros de muerte, en ocasiones asociada con neumonía por aspiración, en niños con parálisis cerebral severa después del tratamiento con toxina botulínica. Se deberá tener precaución al tratar a pacientes pediátricos que presentan debilidad neurológica significativa, disfagia o un historial reciente de neumonía por aspiración o enfermedad pulmonar.

Disfonía espasmódica:

En general, el tratamiento de la disfonía espasmódica con BOTOX® deberá ser evitado en pacientes que habrán de someterse a una cirugía electiva que requerirá anestesia general, ya que BOTOX® relaja las cuerdas vocales, lo cual potencialmente incrementa el riesgo de aspiración perioperatoria, etc. Se recomienda que este procedimiento sea llevado a cabo por médicos apropiadamente capacitados y en instalaciones preparadas para manejar el estridor reflejo que se llegara a presentar asociado con el procedimiento.

Hiperhidrosis:

Hiperhidrosis primaria de las axilas: Los pacientes deberán ser evaluados para detectar potenciales causas de hiperhidrosis secundaria (p. ej., hipertiroidismo o feocromocitoma) a fin de evitar el tratamiento sintomático de la hiperhidrosis sin diagnóstico y/o tratamiento de la enfermedad subyacente.

Hiperactividad del músculo detrusor de la vejiga:

Disfunción de la vejiga

Se debe tener las precauciones médicas adecuadas al realizar la cistoscopia. En pacientes que no están cateterizados, el volumen de orina residual después de evacuar debe evaluarse 2 semanas después del tratamiento y periódicamente como es medicamento apropiado hasta 12 semanas.

A los pacientes se les debe instruir para que contacten su médico en caso de experimentar dificultades al evacuar ya que puede ser necesaria la cateterización. Debido al riesgo de retención urinaria, solamente deben ser considerados para el tratamiento los pacientes que estén dispuestos o sean aptos para iniciar cateterización post-tratamiento, en caso que se requiera.

Hiperactividad Neurogénica del Detrusor

En estos pacientes, se puede presentar disreflexia autonómica asociado con el procedimiento, la cual podría hacer necesaria una terapia médica pronta.

Líneas Faciales Hiperfuncionales:

Arrugas en la parte superior del rostro – frente, canto lateral y glabellares: La reducción del parpadeo causada por la inyección de BOTOX® en el músculo orbicular del ojo puede ocasionar exposición de la córnea, defectos epiteliales persistentes y ulceración de la

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



córnea, especialmente en pacientes con trastornos del nervio craneal VII. Se deberá tener precaución al utilizar tratamiento con BOTOX® en pacientes con inflamación en el sitio de inyección, asimetría facial pronunciada, ptosis, dermatocalasis excesiva, cicatrices dérmicas profundas o piel sebácea gruesa, o imposibilidad de disminuir sustancialmente las líneas glabellares extendiéndolas físicamente.

Alternativo en la Profilaxis del Dolor de Cabeza en Migraña Crónica:

Consulte las Advertencias y Precauciones precedentes, las cuales incluyen información específica para las inyecciones en cabeza y cuello, ya que los sitios de inyección son similares.

Reacciones adversas:

General

En general, las reacciones adversas se presentan dentro de los primeros días posteriores a la inyección y, si bien suelen ser transitorias, pueden llegar a durar varios meses (o más tiempo en casos raros).

La debilidad muscular local representa la acción farmacológica esperada de la toxina botulínica en el tejido muscular. Sin embargo, se ha reportado debilidad de los músculos adyacentes y/o de músculos distantes del sitio de inyección.

Tal como cabe esperar para cualquier procedimiento de inyección, ha habido reportes de dolor localizado, inflamación, parestesia, hipoestesia, sensibilidad, hinchazón/edema, eritema, infección localizada, sangrado y/o formación de hematomas en asociación con la inyección.

El dolor y/o la ansiedad relacionados con la aguja han traído consigo respuestas vasovagales que han incluido hipotensión sintomática transitoria y síncope.

Experiencia de estudios clínicos

Reacciones adversas – frecuencia por indicación:

A continuación, se presenta la frecuencia de reacciones adversas documentada durante los estudios clínicos para cada indicación. La frecuencia es definida de la siguiente manera: muy comunes ($\geq 1/10$), comunes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), poco comunes ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$) raros ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$) y muy raros ($< 1/10,000$).

Blefaroespasmos / espasmo hemifacial:

Los datos de seguridad fueron recopilados a partir de estudios clínicos controlados y de estudios abiertos que incluyeron a 1732 pacientes tratados con BOTOX®. Se reportaron las siguientes reacciones adversas: Trastornos del sistema nervioso: Poco comunes: Mareos, parálisis facial; Trastornos oculares; Muy común: Ptosis del párpado; Comunes: Queratitis punteada, lagofthalmos, ojo seco, fotofobia, irritación ocular, aumento del lagrimeo; Poco comunes: Queratitis, ectropión, diplopía, entropión, visión borrosa; Raros: Edema de los párpados; Muy raros: Queratitis ulcerativa, defecto epitelial corneal, perforación corneal. Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos; Común: Equimosis; Poco común: Sarpullido. Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Poco común: Fatiga.

Estrabismo:

En los datos de seguridad recopilados a partir de estudios clínicos controlados, los cuales incluyeron a aproximadamente 2058 pacientes tratados con BOTOX®, se reportaron las siguientes reacciones adversas: Trastornos oculares: Muy comunes: Ptosis del párpado,



trastorno del movimiento ocular; Poco comunes: Hemorragias retrobulbares oculares, penetración en el ojo, pupila de Holmes-Adie; Raros: Hemorragia vítrea.

Distonía:

Los datos de seguridad fueron recopilados a partir de un estudio doble ciego controlado con placebo que incluyó a 231 pacientes tratados con BOTOX®. Se reportaron las siguientes reacciones adversas: Infecciones e infestaciones: Comunes: Rinitis, infección del tracto respiratorio superior. Trastornos del sistema nervioso: Comunes: Mareos, hipertonía, hipoestesia, somnolencia, cefalea. Trastornos oculares; Poco comunes: Diplopía, ptosis del párpado. Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Poco comunes: Disnea. Trastornos gastrointestinales: Muy común: Disfagia; Comunes: Boca seca, náuseas. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Muy común: Debilidad muscular; Común: Rigidez musculoesquelética. Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Muy común: Dolor; Comunes: Astenia, malestar, síndrome similar a resfriado; Poco común: Pirexia

Espasticidad de las extremidades superiores asociada a Parálisis Cerebral Pediátrica:

Se reportaron las siguientes reacciones adversas en 74 niños tratados para espasticidad de las extremidades superiores: Infecciones e infestaciones: Comunes: Influenza, neumonía. Trastornos del sistema nervioso: Comunes: Torpeza, hipoquinesia. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Comunes: Debilidad muscular, espasmos musculares, dedo en gatillo.

Trastornos renales y urinarios: Común: Poliuria. Trastornos gastrointestinales: Comunes: Vómito. Lesión, envenenamiento y complicaciones de procedimientos: Comunes: Dislocación de articulación, caída, contusión. Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Muy común: Molestia en el sitio de inyección; Comunes: Formación de hematomas en el sitio de inyección, dolor en el sitio de inyección. Espasticidad de las extremidades inferiores asociada a Parálisis Cerebral Pediátrica: Se reportaron las siguientes reacciones adversas en los datos de seguridad recopilados a partir de dos estudios doble ciego, aleatorizados y controlados con placebo y de un estudio de extensión abierto, los cuales incluyeron a aproximadamente 304 pacientes tratados con BOTOX®: Infecciones e infestaciones: Muy comunes: Infección viral, infección del oído. Trastornos del sistema nervioso: Comunes: Somnolencia, alteración de la marcha, parestesia. Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos: Común: Sarpullido. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Comunes: Mialgia, debilidad muscular, dolor en extremidad. Trastornos renales y urinarios: Común: Incontinencia urinaria. Lesión, envenenamiento y complicaciones de procedimientos: Comunes: Caída. Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Comunes: Malestar, dolor en el sitio de inyección, astenia

Espasticidad focal de las extremidades superiores asociada con accidente cerebrovascular en adultos:

Se reportaron las siguientes reacciones adversas en los datos de seguridad recopilados a partir de estudios doble ciego y abiertos que incluyeron a 339 pacientes tratados con BOTOX®: Trastornos del sistema nervioso: Común: Hipertonía; Poco comunes: Hipoestesia, cefalea, parestesia. Trastornos vasculares: Poco comunes: Hipotensión ortostática. Trastornos gastrointestinales: Poco comunes: Náuseas. Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos: Comunes: Equimosis; Poco comunes: Dermatitis, prurito, sarpullido. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Comunes: Dolor en extremidad, debilidad muscular; Poco comunes: Artralgia, bursitis. Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Comunes: Dolor en el sitio de inyección, pirexia, enfermedad similar a influenza; Poco comunes: Astenia, dolor, hipersensibilidad en el sitio de inyección, malestar. Espasticidad focal de las extremidades inferiores asociada con accidente cerebrovascular en adultos: Las siguientes reacciones adversas, se reportaron con mayor frecuencia ($\geq 1\%$) en los pacientes tratados con BOTOX® y con mayor frecuencia



que por pacientes tratados con placebo en ensayos clínicos doble ciego controlados por placebo para el tratamiento de la espasticidad de las extremidades inferiores en adultos. Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Común: Edema periférico. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Comunes: Artralgia, rigidez musculoesquelética. Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos: Común: Sarpullido.

No se observó cambio en el perfil de seguridad general con la administración de dosis repetidas.

Disfonía espasmódica: Se reportaron las siguientes reacciones adversas en los datos de seguridad recopilados a partir de los estudios clínicos con BOTOX®: Trastornos del sistema nervioso: Muy común: Disfonía. Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Comunes: Aspiración, estridor; Poco comunes: Tos. Trastornos gastrointestinales: Muy común: Disfagia; Poco común: Náuseas. Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Común: Dolor; Poco común: Enfermedad similar a influenza.

Hiperhidrosis: Hiperhidrosis axilar primaria: Se reportaron las siguientes reacciones adversas en los datos de seguridad recopilados a partir de estudios doble ciego y abiertos, los cuales incluyeron a 397 pacientes tratados con BOTOX®: Trastornos del sistema nervioso: Comunes: Cefalea, parestesia. Trastornos vasculares: Común: Sofocos. Trastornos gastrointestinales: Común: Náuseas. Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos: Comunes: Hiperhidrosis, olor anormal de la piel, prurito, nódulo subcutáneo, alopecia. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Común: Dolor en extremidad. Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Muy común: Dolor en el sitio de inyección; Comunes: Dolor, edema en el sitio de inyección, hemorragia en el sitio de inyección, hipersensibilidad en el sitio de inyección, irritación en el sitio de inyección, astenia. Nota: Se reportó un incremento de la sudoración no axilar en 4.5% de los pacientes, dentro del mes posterior a la inyección sin que se observara un patrón en lo que se refiere a los sitios anatómicos afectados. Se observó una resolución en aproximadamente 30% de los pacientes dentro de un periodo de cuatro meses. En un estudio abierto de BOTOX® (50 U por axila) en pacientes adolescentes de 12 a 17 años de edad (n = 144), los eventos adversos más comunes (reportados en >3% de los pacientes) incluyeron amigdalitis (3.5%), nasofaringitis (4.9%) e infección del tracto respiratorio superior (21.5%). Las reacciones adversas de dolor en el sitio de inyección en hiperhidrosis fueron reportadas en dos pacientes cada uno. El perfil de seguridad de BOTOX® para el tratamiento de la hiperhidrosis en adolescentes fue similar al observado en la población adulta.

Hiperactividad del músculo detrusor de la vejiga:

Vejiga Hiperactiva:

Las siguientes tasas fueron reportadas de los ensayos clínicos pivotaes doble-cego, placebo-controlados, fase 3, durante el ciclo de tratamiento completo con BOTOX® 100 U: Infecciones e infestaciones: Muy comunes: Infección del tracto urinario. Comunes: Bacteriuria. Trastornos renales y urinarios Muy comunes: Disuria. Comunes: Retención urinaria, polaquiuria. Investigaciones: Comunes: volumen de orina residual*

*PVR elevado no requiere cateterización Las reacciones adversas relacionadas al procedimiento que se presentaron con una frecuencia común fueron disuria y hematuria. La cateterización fue iniciada en el 6.5% después del tratamiento con BOTOX® 100 Unidades en comparación con 0.4% en el grupo placebo. No se observaron cambios en el perfil general de seguridad con dosis repetidas.

Hiperactividad Neurogénica del Detrusor:

Se reportaron las siguientes tasas con BOTOX® (200 U) durante el ciclo de tratamiento completo (duración media de la exposición: 44 semanas) de los estudios clínicos doble ciego, placebo controlados: Infecciones e infestaciones: Muy común: Infección del tracto urinario. Trastornos psiquiátricos: Común: Insomnio. Trastornos gastrointestinales: Común:

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Estreñimiento. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Comunes: Debilidad muscular, espasmo muscular. Trastornos renales y urinarios: Muy común: Retención urinaria; Comunes: Hematuria*, disuria*, divertículo de la vejiga. Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Comunes: Fatiga, alteración de la marcha. Lesión, envenenamiento y complicaciones de procedimientos: Comunes: Disreflexia autonómica*, caída.* *Reacciones adversas relacionadas con los procedimientos

No se observó un cambio del perfil de seguridad general con la administración de dosis repetidas.

No se observó una diferencia de la tasa anual de exacerbaciones de MS (número de eventos de exacerbación de MS por año-paciente) (BOTOX® = 0.23, placebo = 0.20) en los pacientes con MS enrolados en los estudios esenciales.

De los pacientes sin cateterización en la línea basal antes del tratamiento, se inició cateterización en 38.9% después del tratamiento con BOTOX® (200 U) en comparación con 17.3% con el placebo.

Alternativo en la Profilaxis del Dolor de Cabeza en Migraña Crónica

Los datos de seguridad fueron recopilados a partir de dos estudios doble ciego controlados con placebo que incluyeron a 687 pacientes tratados con BOTOX®. Se reportaron las siguientes reacciones adversas: Trastornos del sistema nervioso: Comunes: Cefalea, migraña, parestesia facial. Trastornos oculares: Comunes: Ptosis del párpado. Trastornos gastrointestinales: Poco comunes: Disfagia. Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Comunes: Dolor en el sitio de inyección. Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos: Comunes: Prurito, salpullido; Poco comunes: Dolor de la piel. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Comunes: Dolor del cuello, rigidez musculoesquelética, debilidad muscular, mialgia, dolor musculoesquelético, espasmos musculares, tirantez muscular; Poco comunes: Dolor en la mandíbula.

Se reportó migraña (incluyendo empeoramiento de migraña) en 3.8% de los pacientes tratados con BOTOX® y 2.6% de quienes recibieron un placebo, típicamente dentro del primer mes posterior al tratamiento. Estas reacciones no volvieron a presentarse en forma constante con los ciclos de tratamiento subsecuentes y la incidencia general disminuyó con las repeticiones del tratamiento. La tasa de discontinuaciones debidas a eventos adversos en estos estudios de Fase 3 fue de 3.8% con BOTOX® vs. 1.2% con placebo.

Líneas faciales Hiperfuncionales:

Líneas glabellares: Se reportaron los siguientes eventos adversos en los datos de seguridad recopilados a partir de dos estudios doble ciego, multicéntricos y controlados con placebo que incluyeron a 405 pacientes tratados con BOTOX®: Trastornos del sistema nervioso: Comunes: Cefalea, parestesia. Trastornos oculares: Común: Ptosis del párpado. Trastornos gastrointestinales: Común: Náuseas. Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos: Comunes: Eritema, tirantez de la piel. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Común: Debilidad muscular. Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Comunes: Dolor facial, edema en el sitio de inyección, equimosis, dolor en el sitio de inyección, irritación en el sitio de inyección.

Frente: Se reportaron las siguientes reacciones adversas en los datos de seguridad recopilados a partir de los estudios clínicos en pacientes tratados con BOTOX®: Trastornos del sistema nervioso: Muy común: Cefalea. Trastornos oculares: Muy común: Edema de los párpados. Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Muy comunes: Formación de hematomas en el sitio de inyección, prurito en el sitio de aplicación, dolor facial.

Canto lateral: Se reportaron las siguientes reacciones adversas en los datos de seguridad recopilados a partir de los estudios clínicos en pacientes tratados con BOTOX®: Trastornos del sistema nervioso: Comunes: Cefalea. Trastornos oculares: Comunes: Ptosis del



párpado, edema del párpado; Raros: Diplopía. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Raros: Debilidad muscular. Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Muy común: Formación de hematomas en el sitio de inyección; Comunes: Dolor facial

No se reportaron eventos adversos con la administración simultánea de 44U para el tratamiento de las líneas de patas de gallo y líneas glabellares.

Experiencia post-marketing

Después del tratamiento con BOTOX®, ha habido raros reportes espontáneos de muerte, algunos asociados con disfagia, neumonía, y/o otras debilidades significativas. Reacciones graves y/o inmediatas de hipersensibilidad como, anafilaxis y enfermedad del suero, han sido reportadas en raras ocasiones, como también lo han sido otras manifestaciones de hipersensibilidad incluyendo urticaria, edema de tejidos blandos y disnea. Algunas de estas reacciones han sido reportadas después del uso de BOTOX® ya sea por si solo o en conjunción con otros productos asociados con reacciones similares. Se reportó un caso fatal de anafilaxis en el cual el paciente murió después de que se le inyectara BOTOX® diluido inapropiadamente en 5 mL de lidocaína al 1%. El papel causal de BOTOX®, de la lidocaína o de ambos no ha sido determinado.

Ha habido reportes raros de eventos adversos relacionados con el sistema cardiovascular (incluyendo arritmia e infarto del miocardio, algunos de ellos con desenlace fatal) después del tratamiento con BOTOX®. Algunos de los pacientes en cuestión presentaban factores de riesgo incluyendo enfermedad cardiovascular.

También se han reportado crisis convulsivas de nueva aparición o recurrentes después del tratamiento con BOTOX®, típicamente en pacientes con predisposición para sufrir estos eventos.

Se ha reportado glaucoma por cierre angular en muy raras ocasiones después del tratamiento con BOTOX® para blefaroespasmos.

Se ha reportado lagofthalmos después de la inyección con BOTOX® en las líneas glabellares o en las patas de gallo.

Se ha reportado edema del párpado después de la inyección periorcular de BOTOX®.

La siguiente lista incluye reacciones medicamentosas adversas u otros eventos adversos medicamente relevantes que han sido reportados desde que el fármaco fue comercializado: denervación/atrofia muscular, depresión respiratoria y/o insuficiencia respiratoria, disnea y neumonía por aspiración, disartria, boca seca, estrabismo, neuropatía periférica, dolor abdominal, diarrea, náuseas, vómito, pirexia, anorexia, visión borrosa, alteración visual, hipoacusia, tinnitus, vértigo, parálisis facial, paresia facial, plexopatía braquial, radiculopatía, síncope, hipoestesia, malestar, mialgia, miastenia grave, parestesia, sarpullido, eritema multiforme, prurito, dermatitis psoriasiforme, hiperhidrosis y alopecia incluyendo madarosis, ojo seco y espasmos/contracciones musculares involuntarias localizadas.

Interacciones:

En teoría, el efecto de la toxina botulínica tipo A podría ser potenciado por los antibióticos aminoglucósidos o por medicamentos que interfieren con la transmisión neuromuscular (p. ej., agentes bloqueadores neuromusculares). No se han realizado pruebas específicas para establecer la posibilidad de interacción clínica con otros productos medicamentosos. No se han reportado interacciones medicamentosas de significancia clínica.

El efecto de la administración de diferentes serotipos de neurotoxina botulínica al mismo tiempo o con pocos meses de separación entre ellas es desconocido. Es posible que la



debilidad excesiva se vea potenciada por la administración de una toxina botulínica antes de que los efectos de otra toxina botulínica administrada previamente se hayan resuelto.

Vía de administración:

Administración: BOTOX® está indicado para uso intramuscular, intradérmico o intradetrusor de acuerdo al uso indicado.

Dosificación y Grupo etario:

General

BOTOX® debe ser administrado solo por médicos con la calificación apropiada y con experiencia en el tratamiento y en el uso del equipo necesario.

Los niveles de dosis óptimos y el número de sitios de inyección por músculo no han sido establecidos para todas las indicaciones. La dosis exacta y el número de sitios de inyección deberán ser determinados de acuerdo con las necesidades del paciente con base en el tamaño, el número y la ubicación de los músculos involucrados, en la severidad de la enfermedad, en la presencia de debilidad muscular local, en la respuesta al tratamiento previo y en la condición médica del paciente

Como con cualquier tratamiento con medicamento, la administración inicial en un paciente sin experiencia previa al tratamiento deberá comenzar con la dosis más baja recomendada. Si fuese necesario, dicha dosis puede ser incrementada gradualmente en tratamientos subsecuentes hasta alcanzar la dosis máxima generalmente estudiada o indicada.

En general, BOTOX® no deberá ser inyectado con una frecuencia mayor a un tratamiento cada tres meses. Se deben seguir las indicaciones específicas con respecto a la dosis y a la administración. Si bien no hay datos disponibles derivados de estudios clínicos controlados acerca del tratamiento concurrente de múltiples indicaciones, en general, como consideración práctica al tratar a pacientes adultos (incluyendo el tratamiento para múltiples indicaciones), la dosis acumulativa máxima no deberá exceder 400 U en un intervalo de 3 meses. En el tratamiento de paciente pediátricos, la dosis acumulativa máxima en un intervalo de 3 meses, generalmente no deberá exceder 8 U/kg de peso corporal o 300 U, eligiendo el menor de los dos valores. Los resultados clínicos (incluyendo los riesgos) para dosis más elevadas en los diferentes grupos de edad no han sido establecidos completamente.

El término "Unidad" (U) en el cual se basa la dosis es una medición específica de la actividad de la toxina que es propia de la formulación de toxina botulínica tipo A de Allergan. Por lo tanto, las U utilizadas para describir la actividad de BOTOX® son diferentes de las utilizadas para describir la actividad de otras preparaciones de toxina botulínica y las U representativas de la actividad de BOTOX®, no son intercambiables con las U de otros productos.

Las dosis para los pacientes mayores de 65 años son las mismas que para los adultos más jóvenes. La administración inicial deberá comenzar con la dosis más baja recomendada para la indicación específica.

La seguridad y eficacia de BOTOX® no ha sido establecida en niños menores de 2 años, para la indicación de espasticidad de las extremidades superiores e inferiores asociada con parálisis cerebral, en niños menores de 12 años para las indicaciones de blefarospasmo, espasmo hemifacial, estrabismo, disfonía espasmódica o hiperhidrosis, en pacientes menores de 16 años para la indicación de distonía cervical ni en pacientes menores de 18 años para las indicaciones de espasticidad de las extremidades superiores e inferiores asociada con accidente cerebrovascular, cefaleas en migraña crónica, vejiga hiperactiva, hiperactividad neurogénica del detrusor o arrugas en la parte superior del rostro.

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En investigaciones clínicas, BOTOX® reconstituido ha sido inyectado utilizando una aguja estéril calibre 25 a 33, de longitud apropiada para el músculo esquelético y para las indicaciones dermatológicas. La localización del músculo objetivo mediante guía electromiográfica, estimulación del nervio o técnicas ecográficas pueden ser útiles. Las inyecciones intradetrusor son realizadas bajo visualización directa vía cistoscopia con una aguja apropiada.

Se recomienda que BOTOX® sea usado para un único uso y en una única sesión de tratamiento. Para instrucciones más específicas sobre la dilución, manejo y disposición de residuos del producto ver sección 16 Instrucciones de Uso, Manejo y Disposición.

Blefaroespasmio:

La dosis recomendada inicial es de 1.25 a 2.5 U (volumen de 0.05 mL a 0.1 mL en cada sitio) inyectadas en el orbicular medial y lateral del párpado superior y en el orbicular lateral del párpado inferior.

Puede que el evitar la inyección cerca del elevador palpebral superior reduzca la incidencia de ptosis del párpado. Puede que el evitar la inyección en el párpado inferior medial (reduciendo así la difusión al oblicuo inferior) reduzca la incidencia de diplopía. Puede presentarse con frecuencia equimosis en los tejidos blandos de los párpados. Ello puede ser minimizado aplicando presión ligera al sitio de inyección inmediatamente después de la administración.

En general, el efecto inicial de las inyecciones es observado dentro de 3 días y el efecto pico es alcanzado una a dos semanas después del tratamiento. Cada tratamiento dura aproximadamente 3 meses, una vez transcurridos los cuales, el procedimiento puede ser repetido según sea necesario.

La dosis inicial no deberá exceder 25 U por ojo. En las sesiones de tratamiento sucesivas, la dosis puede ser incrementada al doble en comparación con la dosis administrada previamente, si se considera que la respuesta al tratamiento inicial fue insuficiente (definida como un efecto que dura menos de dos meses). Sin embargo en la mayoría de las situaciones, parece haber un aumento mínimo del beneficio al inyectar más de 5 U por sitio.

En general, la dosis acumulativa de BOTOX® para el tratamiento del blefaroespasmio no deberá exceder 200 U en un periodo de 2 meses.

Espasmo Hemifacial:

Los pacientes con espasmo hemifacial o trastornos del nervio craneal VII deberán ser tratados como los pacientes con blefaroespasmio unilateral, inyectándose otros músculos faciales afectados (corrugador, cigomático mayor, orbicular de la boca) según sea necesario. En general, la dosis acumulativa de BOTOX® para el tratamiento de espasmo hemifacial no deberá exceder 200 U en un periodo de 2 meses.

Estrabismo:

BOTOX® debe ser inyectado, en los músculos extraoculares, siendo necesaria orientación electromiográfica. Para preparar el ojo para una inyección de BOTOX®, se recomienda la administración de varias gotas de un anestésico local y un descongestionante ocular varios minutos antes de la inyección.

Dosis iniciales: utilídense las dosis más bajas para el tratamiento de desviaciones leves y dosis más elevadas para desviaciones más pronunciadas.

1. Para músculos verticales y para estrabismo horizontal de menos de 20 dioptrías de prisma: 1.25 a 2.5 U (0.05 a 0.10 mL) en cualquier músculo individual dado.
2. Para estrabismo horizontal de 20 a 50 dioptrías de prisma: 2.5 a 5 U (0.10 a 0.20 mL) en cualquier músculo individual dado.

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3. Para parálisis del nervio craneal VI que persiste durante un mes o más: 1.25 a 2.5 U (0.05 a 0.10 mL) en el recto medial.

Las dosis iniciales de BOTOX® suelen inducir parálisis de los músculos inyectados una a dos semanas después de la inyección. La intensidad de la parálisis se incrementa durante la primera semana. La parálisis dura 2 a 6 semanas y se resuelve gradualmente a lo largo de un periodo similar. Las correcciones excesivas de más de 6 meses de duración han sido raras.

Aproximadamente la mitad de los pacientes tratados necesitará dosis adicionales debido a una respuesta clínica inadecuada del músculo después de la dosis inicial o debido a factores mecánicos tales como restricciones o desviaciones altas, o a la falta de fusión motora binocular para estabilizar la alineación. Se recomienda que los pacientes sean valorados 7-14 días después de cada inyección para evaluar el efecto de la dosis aplicada. Las dosis subsecuentes para los pacientes que experimenten parálisis completa del músculo objetivo deberán ser comparables a la dosis inicial. Las dosis subsecuentes para los pacientes que experimenten parálisis incompleta del músculo objetivo pueden ser incrementadas hasta dos veces, en comparación con la dosis administrada previamente. No se deberán administrar nuevas inyecciones hasta que los efectos de la dosis anterior hayan desaparecido, como lo evidencia el retorno de la función del músculo inyectado y de los músculos adyacentes.

La dosis máxima recomendada en forma de una inyección única para cualquier músculo individual determinado es de 25 U. El volumen recomendado de inyección de BOTOX® para el tratamiento del estrabismo es de 0.05 mL a 0.15 mL por músculo.

Distonía Cervical:

El tratamiento de la distonía cervical puede incluir, aunque sin limitarse a, la inyección de BOTOX® en el esternocleidomastoideo, el elevador de la escápula, los escalenos, el esplenio de la cabeza, el semiespinal, el largo y/o el trapecio o trapecios. En caso de haber cualquier dificultad para aislar los músculos individuales, las inyecciones deberán ser realizadas por un médico experimentado empleando asistencia electromiográfica.

En un estudio clínico controlado, las dosis variaron entre 95 y 360 U (con una media aproximada de 240 U). Como es el caso con cualquier tratamiento con un fármaco, la dosis inicial en un paciente sin experiencia previa al tratamiento deberá comenzar con la dosis más baja recomendada. No se deberán administrar más de 50 U en un sitio individual determinado. Puede que el limitar la dosis total inyectada en los músculos esternocleidomastoideos a 100 U o menos reduzca la incidencia de disfagia. El número óptimo de sitios de inyección depende del tamaño del músculo.

Por lo general, la mejoría clínica suele tener lugar dentro de las primeras dos semanas después de la inyección. El beneficio clínico máximo suele presentarse antes de que transcurran seis semanas después de la inyección. No se recomienda que los intervalos de tratamiento sean menores a dos meses. La duración del efecto benéfico reportada en estudios clínicos ha mostrado una variación sustancial (de 2 a 32 semanas) y típicamente ha sido de 12 a 16 semanas, aproximadamente. En general, la dosis acumulativa máxima para distonía cervical no deberá exceder 360 U en un intervalo de 3 meses.

Espasticidad focal asociada a Parálisis Cerebral Pediátrica

Antes de la inyección de Botox® deberá realizarse identificación de los objetivos del tratamiento y de los músculos específicos responsables del patrón limitante de espasticidad. Es necesario un examen clínico para evaluar a los músculos en un patrón de espasticidad focal y es posible que el uso de electromiografía, ultrasonido muscular o estimulación eléctrica aumente la precisión de las inyecciones de Botox®.

En pacientes pediátricos, la máxima dosis acumulativa en un intervalo de 3 meses por lo general no debe exceder 8.0 U/kg de peso corporal o 300 U, eligiendo el menor de los dos valores.

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En estudios clínicos para el tratamiento de la espasticidad de las extremidades superiores, la dosis por músculo varió entre 0.5 y 2.0 U/kg de peso corporal en las extremidades superiores por sesión de tratamiento. La dosis total varió entre 3.0 y 8.0 U/kg de peso corporal y no excedió de 300 Unidades dividido entre los músculos seleccionados en cualquier sesión de tratamiento. En estudios clínicos para el tratamiento de la deformidad en pie equino, la dosis por músculo varió de 2.0 a 4.0 Unidades/kg de peso corporal en las extremidades inferiores por sesión de tratamiento. La dosis total fue de 4.0 U/kg de peso corporal o 200 Unidades (la que fuera menor) dividida entre uno o dos sitios en el músculo gastrocnemio medial y lateral de una o las dos piernas en cualquier sesión de tratamiento. Puede que, después de la inyección inicial en el músculo gastrocnemio, sea necesario considerar incluir al tibial anterior o al tibial posterior para una mejoría adicional de la posición del pie al golpear el talón y al permanecer de pie.

La siguiente tabla busca suministrar lineamientos de dosificación para la inyección de Botox® en el tratamiento de la espasticidad focal en niños de 2 años y mayores.

| Músculos de extremidad superior | Dosis en unidades/kg/músculo | Número de inyecciones por músculo |
|---------------------------------|------------------------------|-----------------------------------|
| Biceps Braquial | 0.5 - 2.0 | 2-4 sitios |
| Braquialis | 0.5 - 2.0 | 1-2 sitios |
| Braquiorradial | 0.5 - 2.0 | 1-2 sitios |
| Flexor ulnar del carpo | 0.5 - 2.0 | 1-2 sitios |
| Flexor radial del carpo | 0.5 - 2.0 | 1-2 sitios |
| Pronador redondo | 0.5 - 2.0 | 1-2 sitios |
| Pronador cuadrado | 0.5 - 2.0 | 1-2 sitios |
| Flexor profundo de los dedos | 0.5 - 2.0 | 1 sitio |
| Flexor superficial de los dedos | 0.5 - 2.0 | 1 sitio |
| Flexor largo del pulgar | 0.5 - 2.0 | 1 sitio |
| Flexor corto del pulgar | 0.5 - 2.0 | 1 sitio |
| Oponente del pulgar | 0.5 - 2.0 | 1 sitio |
| Aductor del pulgar | 0.5 - 2.0 | 1 sitio |

| Músculos de extremidad inferior | Dosis en unidades/kg/músculo | Número de inyecciones por músculo |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|-----------------------------------|
| Aductores de la cadera (aductor largo, aductor corto, aductor magno, isquiotibiales mediales) | 4.0 | 2 sitios |
| Gastrocnemio Medial | 2.0 | 1-2 sitios |
| Lateral | 2.0 | 1-2 sitios |

Por lo general, la mejoría clínica se presenta dentro de las dos primeras semanas después de la inyección. Se deberán administrar nuevas dosis cuando el efecto clínico de una inyección previa haya disminuido, pero típicamente la frecuencia de inyección no deberá exceder un tratamiento cada tres meses. El grado de espasticidad muscular en el momento de la reinyección puede llegar a hacer necesarias alteraciones de la dosis de Botox® y de los músculos a inyectar.

Espasticidad focal de las extremidades superiores asociada con accidente cerebrovascular en adultos:

En estudios clínicos controlados y abiertos se utilizaron las siguientes dosis para los músculos individuales (dosis máxima total de 400 U por sesión de tratamiento):



| Músculo | Dosis Total; Número de Sitios |
|---------------------------------|----------------------------------|
| Biceps braquial | 100 – 200 U; 1 a 4 sitios |
| Flexor profundo de los dedos | 15 – 50 U; 1-2 sitios |
| Flexor superficial de los dedos | 15 – 50 U; 1-2 sitios |
| Flexor radial del carpo | 15 – 60 U; 1-2 sitios |
| Flexor ulnar del carpo | 10 – 50 U; 1-2 sitios |
| Aductor del pulgar | 20 U; 1-2 sitios |
| Flexor largo del pulgar | 20 U; 1-2 sitios |

En estudios clínicos controlados, abiertos y en estudios no controlados se administraron dosis que usualmente variaron entre 200 y 240 U en los músculos flexores y de la muñeca (las cuales fueron divididas entre los músculos seleccionados) en una sesión de tratamiento dada.

En estudios clínicos controlados, la mejoría del tono muscular se presentó dentro de las primeras dos semanas, observándose por lo general el efecto pico dentro de un periodo de 4 a 6 semanas. En un estudio de continuación abierto no controlado, la mayoría de los pacientes recibió una nueva inyección después de un intervalo de 12 a 16 semanas, cuando el efecto sobre el tono muscular había disminuido. Los pacientes en cuestión recibieron hasta cuatro inyecciones (con una dosis acumulativa máxima de 960 U) a lo largo de 54 semanas. Si el médico tratante lo considera apropiado, es posible administrar nuevas dosis cuando el efecto de una inyección previa haya disminuido. Por lo general, las nuevas inyecciones no deberán ser administradas antes de 12 semanas. El grado y el patrón de espasticidad muscular en el momento de la reinyección pueden llegar a hacer necesarias alteraciones de la dosis de BOTOX® y de los músculos a inyectar. Se deberá utilizar la dosis eficaz más baja.

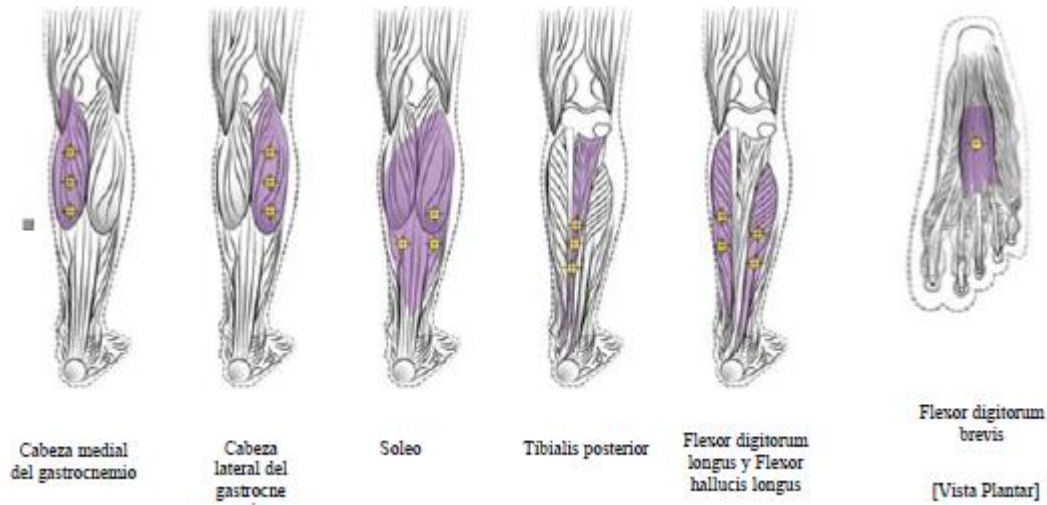
Espasticidad Focal de las extremidades inferiores asociada con accidente cerebrovascular en adultos:

La dosis recomendada para el tratamiento de la espasticidad de las extremidades inferiores que involucra el tobillo y dedos del pie en adultos es de 300 U – 400 U, distribuidas entre los músculos afectados (ver tabla y figura a continuación). Si el médico tratante lo considera apropiado, se puede repetir el tratamiento con Botox® cuando el efecto de una inyección previa haya disminuido, pero no antes de que hayan transcurrido 12 semanas desde la administración de la inyección anterior. El grado y el patrón de espasticidad muscular en el momento de la reinyección puede requerir alteraciones en la dosis de BOTOX® y los músculos a inyectar.

Tabla: Dosificación de Botox® por músculo para espasticidad de las extremidades inferiores en adultos

| Músculo | Dosis recomendada Dosis total; Número de Sitios |
|-------------------------|----------------------------------------------------|
| Gastrocnemio | |
| Cabeza medial | 75 Unidades; 3 sitios |
| Cabeza lateral | 75 Unidades; 3 sitios |
| Soleo | 75 Unidades; 3 sitios |
| Tibial Posterior | 75 Unidades; 3 sitios |
| Flexor hallucis longus | 50 Unidades; 2 sitios |
| Flexor digitorum longus | 50 Unidades; 2 sitios |
| Flexor digitorum brevis | 25 Unidades; 1 sitio |

Figura: Sitios de inyección para espasticidad de las extremidades inferiores en adultos



Disfonía Espasmódica:

A menos que la inyección sea realizada bajo visualización directa, se utiliza una aguja electromiográfica recubierta con Teflón y la inyección es realizada empleando orientación electromiográfica. Para la disfonía espasmódica aductora, la dosis inicial recomendada es de 1.0 a 2.5 U en un volumen de 0.1 mL inyectado en cada músculo tiroaritenideo. En los tratamientos subsecuentes, la dosis puede ser ajustada alterando la concentración de acuerdo a las características del paciente y de la respuesta a la terapia previa. Puede que en ocasiones un paciente necesite hasta 3 U por cuerda vocal. Sin embargo, con el paso de los años de tratamiento, muchos pacientes han reducido su dosis hasta una dosis tan baja como 0.2 U por músculo tiroaritenideo.

Para el tratamiento de la disfonía espasmódica abductora se suelen inyectar 2.0 a 5.0 U de BOTOX® unilateralmente en un músculo cricoaritenideo posterior a través de un abordaje transcricoideo, supracrικοideo o retrocricoideo lateral.

La inyección suele ser administrada con el paciente en posición supina y con una almohada pequeña colocada bajo los hombros para mejorar la exposición laríngea. Para la disfonía espasmódica aductora se identifican los puntos de referencia de la superficie laríngea, incluyendo el cartílago tiroides y cricoides, y en particular el pequeño hueco de la membrana cricotiroidea. La identificación precisa de los puntos de referencia es una parte crítica de este procedimiento y puede llegar a resultar difícil en los individuos con cuello grueso.

También para el tratamiento de la disfonía espasmódica aductora, la aguja de registro EMG es avanzada en la línea media a través de la membrana cricotiroidea, dirigiendo la aguja en dirección rostral y con un ángulo aproximado de 30° en dirección lateral hacia el músculo tiroaritenideo designado. Para un procedimiento bilateral, la aguja es redirigida hacia el músculo contralateral correspondiente. Una vez dentro del músculo, la actividad electromiográfica de inserción es audible y la colocación puede ser confirmada pidiendo al paciente que articule una “e”. Una vez confirmada la colocación de la aguja se inyecta la dosis requerida de BOTOX® en un volumen de 0.1 mL (por lo general sin exceder 5 U).

En todos los casos de disfonía espasmódica abductora, se deberá realizar una endoscopia antes de cada tratamiento para evaluar la actividad dinámica de cada cuerda vocal y el tamaño de la vía aérea al nivel de la glotis. Típicamente se elige al músculo cricoaritenideo posterior (PCA) del lado más activo para la terapia. Se deberá utilizar un abordaje retrocricoideo en el cual la aguja de inyección, la cual contiene entre 2 y 5 U de BOTOX® en un volumen de 0.1 mL, es dirigida hacia el PCA describiendo una curva al nivel del cartílago cricoides para posicionarla detrás e la laringe. La laringe puede ser rotada lateralmente en el lado apropiado para mejorar el acceso. Para confirmar la colocación de la aguja, el paciente inhala con fuerza para activar el PCA, lo cual produce un patrón de interferencia EMG característico. A continuación se efectúa la inyección de BOTOX®. Se recomienda realizar exclusivamente inyecciones unilaterales en cada sesión de tratamiento. La determinación del PCA que debe ser inyectado en una sesión de tratamiento

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



dada es realizada a través de una revisión endoscópica previa. Las sesiones de tratamiento son llevadas a cabo exclusivamente cuando la cuerda no inyectada presenta suficiente movimiento para prevenir estridor en el caso de que la cuerda inyectada se vuelva inmóvil. Ocasionalmente, un paciente con disfonía espasmódica abductora presentará un aumento de la actividad del músculo cricotiroides —la cual también puede ser evaluada por EMG— y posiblemente se beneficiará de inyecciones suplementarias en dicho músculo.

Por lo general, el efecto pico es observado dentro de los 7 días posteriores a una inyección.

Hiperhidrosis:

Hiperhidrosis axilar primaria: La dosis inicial recomendada es de 50 U de BOTOX® es inyectada intradérmicamente utilizando una aguja calibre 30 en alícuotas de 0.1 a 0.2 mL distribuidas uniformemente en múltiples sitios (10-15) con una separación aproximada de 1-2 cm entre sí dentro del área hiperhidrótica de cada axila. El área hiperhidrótica puede ser definida utilizando técnicas de tinción estándar, por ejemplo, la prueba de yodo-almidón de Minor. BOTOX® es reconstituido con solución salina al 0.9% libre de preservantes (100 U/4 mL). Cada dosis es inyectada a una profundidad aproximada de 2 mm y en un ángulo de 45 grados respecto a la superficie de la piel con el lado del bisel hacia arriba para minimizar la filtración y para asegurar que el líquido inyectado permanezca dentro de la dermis.

Por lo general, la mejoría clínica suele presentarse dentro de la primera semana posterior a la inyección. La duración media de la respuesta después de tratamientos repetidos (hasta 4 tratamientos en pacientes tratados con 50 U de BOTOX®) fue de 6-8 meses.

Es posible administrar una nueva inyección de BOTOX® cuando el efecto clínico de una inyección previa haya disminuido y el médico tratante lo considere necesario. Las inyecciones no deberán ser repetidas con una frecuencia que exceda un tratamiento cada dos meses.

Hiperactividad del Músculo Detrusor de la Vejiga:

Trastornos de la vejiga

Los pacientes no deberán presentar infección en el tracto urinario antes del tratamiento. Deberán administrarse antibióticos profilácticos 1-3 días antes del tratamiento, en el día del tratamiento, y 1-3 días después del tratamiento.

Generalmente se recomienda que los pacientes discontinúen el tratamiento antiplaquetario al menos tres días antes del procedimiento de inyección. Los pacientes con terapia anticoagulante deben ser controlados adecuadamente para disminuir el riesgo de sangrado.

Vejiga Hiperactiva:

Debe realizarse una instilación intravesical de anestésico local diluido con o sin sedación antes de la inyección, de conformidad con la práctica local. Si se realiza una instilación local de anestésico, la vejiga debe ser drenada e irrigada con solución salina estéril antes de la inyección.

La dosis recomendada es 100 Unidades de BOTOX®. La dilución recomendada es 100 Unidades/10 mL con solución salina no preservada 0.9%. Elimine cualquier sobrante de solución salina. BOTOX® reconstituido (100 Unidades/10 mL) es inyectado en el músculo detrusor por medio de un citoscopio flexible o rígido, evitando el triángulo. La vejiga debe ser instilada con suficiente solución salina para lograr una adecuada visualización para las inyecciones, pero debe evitarse la sobredistensión.

La aguja de inyección deberá llenarse con aproximadamente 1 mL de BOTOX® reconstituido antes de iniciar las inyecciones (dependiendo de la longitud de la aguja) para remover el aire atrapado. La aguja deberá ser insertada aproximadamente 2 mm en el



detrusor y se deberán realizar 20 inyecciones de 0.5 mL cada una (para un volumen total de 10 mL) con una separación aproximada de 1 cm entre sí (vea la figura). Para la inyección final, se deberá inyectar aproximadamente 1 mL de solución salina normal estéril para administrar la dosis completa. Después de la administración de las inyecciones, la solución salina utilizada para la visualización de la pared de la vejiga no deberá ser drenada para que los pacientes puedan demostrar su capacidad de evacuar antes de abandonar la clínica. El paciente deberá ser observado durante 30 minutos como mínimo después de las inyecciones y hasta que haya ocurrido una evacuación espontánea.

La mejoría clínica puede presentarse dentro de un periodo de 2 semanas. Los pacientes deberán ser considerados para una nueva administración cuando el efecto clínico de las inyecciones previas haya disminuido (la duración media, en estudios clínicos de Fase 3, fue de 166 días [~24 semanas]), pero no antes de 3 meses después de la administración anterior, en la vejiga.

La duración general media de la respuesta fue ~212 días (~30 semanas) basado en los pacientes que recibieron tratamientos únicamente con BOTOX® 100 Unidades de los estudios pivotaes a través del estudio de extensión abierto (N=438).

Hiperactividad Neurogénica del Detrusor:

Es posible utilizar una instilación intravesical de un anestésico local diluido con o sin sedación, o anestesia general antes de la inyección de conformidad con la práctica local. Si se lleva a cabo una instilación de un anestésico local, la vejiga deberá ser drenada e irrigada con solución salina estéril antes de la inyección. La dosis recomendada es de 200 U de BOTOX®.

Botox® 200 U:

Reconstituya un vial de 200 U de BOTOX® con 6 mL de solución salina al 0.9% libre de preservantes y mezcle suavemente el contenido del vial. Extraiga 2 mL del vial a cada una de tres jeringas de 10 mL. Complete la reconstitución adicionando 8 mL de solución salina al 0.9% libre de preservantes a cada una de las jeringas de 10 mL y mezcle con cuidado. Siguiendo el procedimiento anterior se obtendrán tres jeringas de 10 mL que contendrán 10 mL (~67 U) cada una, para un total de 200 U de BOTOX® reconstituido. Utilice el producto inmediatamente después de su reconstitución en la jeringa. Deseche toda solución salina no utilizada.

BOTOX® reconstituido (200 U/30 mL) es inyectado en el músculo detrusor por medio de un cistoscopio flexible o rígido evitando el trígono. La vejiga deberá ser instilada con suficiente solución salina para obtener una visualización adecuada para las inyecciones, pero se deberá evitar una distensión excesiva.

La aguja de inyección deberá ser llenada con aproximadamente 1 mL, antes del inicio de las inyecciones (dependiendo de la longitud de la aguja) para eliminar todo aire presente. La aguja deberá ser insertada aproximadamente 2 mm en el detrusor y se deberán realizar 30 inyecciones de 1 mL cada una (para un volumen total de 30 mL) con una separación aproximada de 1 cm entre sí (vea la figura). Para la inyección final, se deberá inyectar aproximadamente 1 mL de solución salina normal estéril para administrar la dosis completa. Después de la administración de las inyecciones, la solución salina utilizada para la visualización de la pared de la vejiga deberá ser drenada. El paciente deberá ser observado durante 30 minutos como mínimo después de las inyecciones.

La mejoría clínica puede presentarse dentro de un periodo de 2 semanas. Los pacientes deberán ser considerados para una nueva administración cuando el efecto clínico de las inyecciones previas haya disminuido (la duración media, en estudios clínicos de Fase 3, fue de 256-295 días o 36-42 semanas para BOTOX® 200 U), pero no antes de 3 meses después de la administración anterior, en la vejiga. La duración general de la respuesta media fue de 253 días (~36 semanas) basado en los pacientes que recibieron tratamiento



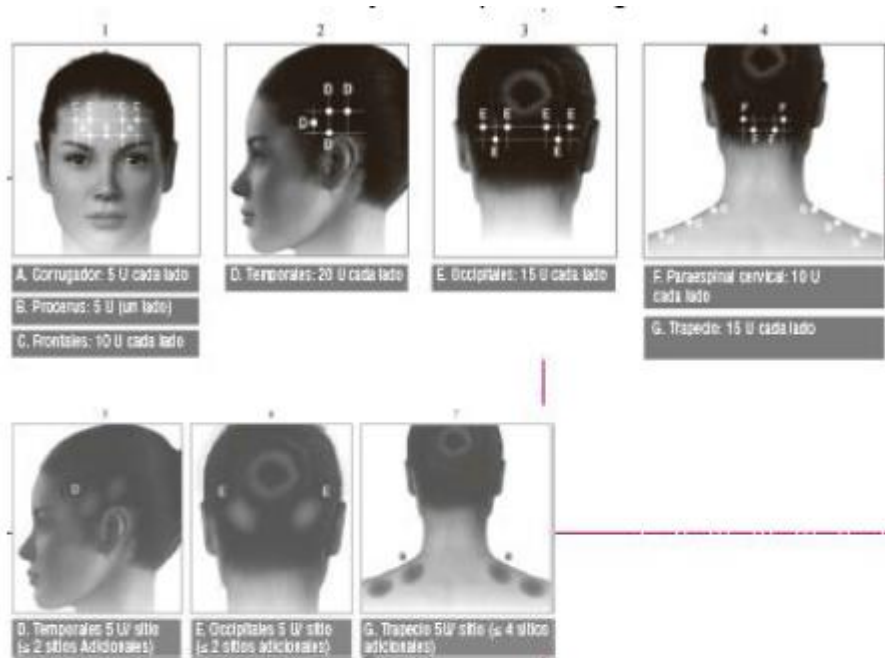
únicamente con BOTOX® 200 Unidades a partir de los estudios pivotales, a través del estudio de extensión abierto (N=174).



Alternativo en la Profilaxis del Dolor de Cabeza en Migraña Crónica

La dilución recomendada es de 100 unidades/2 mL, con una concentración final de 5 unidades por 0.1 mL. La dosis recomendada para tratar la migraña crónica es de 155 a 195 unidades administradas intramuscularmente (IM) utilizando una aguja calibre 30 estéril de 0.5 pulgadas en inyecciones de 0.1 mL (5 unidades) por sitio. Las inyecciones deberán ser divididas entre 7 áreas específicas de los músculos de la cabeza/cuello según se especifica en la siguiente tabla. Puede ser necesario utilizar una aguja de 1 pulgada en la región del cuello en el caso de los pacientes con músculos del cuello gruesos. Con excepción del músculo procerus, el cual deberá ser inyectado en un sitio (línea media), todos los músculos deberán ser inyectados bilateralmente utilizando la dosis mínima por músculo señalada en la siguiente tabla, ubicándose la mitad del número de sitios de inyección en el lado derecho y la otra mitad en el lado izquierdo de la cabeza y el cuello. Se recomienda repetir el tratamiento cada 12 semanas. De haber una ubicación (o ubicaciones) del dolor predominante(s), es posible administrar inyecciones adicionales en uno o ambos lados en un máximo de 3 grupos de músculos específicos (occipital, temporal y trapecio) hasta alcanzar la dosis máxima por músculo indicada en la siguiente tabla.

Sitios recomendados de inyección para la migraña crónica:



Dosis de BOTOX® por Músculo para la Migraña Crónica

| Área de la Cabeza/Cuello | Dosis Recomendada |
|---------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| | Número Total de Unidades (número de sitios de inyección IM ^a) |
| Corrugador ^b | 10 unidades (2 sitios) |
| Frontal ^b | 20 unidades (4 sitios) |
| Procer ^b | 5 unidades (1 sitio) |
| Occipital ^b | 30 unidades (8 sitios); máximo: 40 unidades (hasta 8 sitios) |
| Temporal ^b | 40 unidades (8 sitios); máximo: 50 unidades (hasta 10 sitios) |
| Grupo de músculos paraespinales cervicales ^b | 20 unidades (4 sitios) |
| Trapecio ^b | 30 unidades (8 sitios); máximo: 50 unidades (hasta 10 sitios) |
| Rango de Dosis Total: | 155 unidades a 195 unidades |

^a Cada sitio de inyección IM = 0.1 mL = 5 unidades de BOTOX®
^b Dosis distribuida bilateralmente en el caso de la dosis mínima

Líneas Faciales Hiperfuncionales:

Líneas glabellares: BOTOX® reconstituido (50 U/1.25 mL o 100 U/2.5 mL) es inyectado utilizando una aguja calibre 30 estéril. Se administra un volumen de 0.1 mL (4 U) en cada uno de los cinco sitios de inyección: dos inyecciones en cada músculo corrugador y una inyección en el músculo procerus para una dosis total de 20 U.

A fin de reducir la incidencia de ptosis, evítense las inyecciones cerca del músculo elevador palpebral superior, particularmente en los pacientes con complejos depresores del entrecejo de mayor tamaño. Las inyecciones en la parte medial del corrugador y en la parte central de la ceja deberán ser aplicadas al menos 1 cm por encima del reborde óseo supraorbitario.

La mejoría de las líneas verticales entre las cejas (líneas glabellares) suele comenzar dentro de un periodo de 1 a 2 días, incrementándose en intensidad durante la primera semana posterior al tratamiento. La duración del efecto es de aproximadamente 3-4 meses en la mayoría de los pacientes. En algunos pacientes se ha reportado una duración del efecto de hasta 6 meses. La frecuencia de tratamiento no deberá exceder un tratamiento cada tres meses.

Líneas en la frente: BOTOX® reconstituido (50 U/1.25 mL ó 100 U/2.5 mL) es inyectado utilizando una aguja calibre 30 estéril. Por lo general se inyectan 2-6 U intramuscularmente en cada uno de los 4 sitios de inyección en el musculo frontal (cada 1-2 cm a lo largo de



cualquiera de los lados de un pliegue profundo de la piel de la frente, 2-3 cm por encima de la ceja) para una dosis total de hasta 24 U.

Líneas Laterales del canthus (patas de gallo): BOTOX® reconstituido (50 U/1.25 mL ó 100 U/2.5 mL) es inyectado utilizando una aguja calibre 30 estéril. Por lo general se deben inyectar 2-6 U bilateralmente en cada uno de los sitios de inyección (1-3 sitios) a una profundidad de 2-3 mm lateralmente con respecto al reborde orbitario lateral, donde se observa la mayoría de las líneas de una sonrisa forzada.

Las inyecciones deben ser aplicadas al menos 1 cm fuera de la órbita ósea y no deben ser aplicadas en la parte medial de la línea vertical que atraviesa al canto lateral, ni tampoco cerca del margen inferior del cigoma.

Todas las indicaciones

En ausencia del efecto deseado después de la primera sesión de tratamiento (es decir, ausencia de mejoría clínica significativa con respecto a la línea basal antes de que transcurra un mes después de la inyección), se deberán tener en consideración las siguientes acciones:

- Verificación clínica del efecto de la toxina sobre el músculo (o músculos) inyectado(s), lo cual puede incluir un examen electromiográfico por parte de un especialista experimentado en electromiografía.

- Análisis de las potenciales causas de la falta de efecto, por ejemplo, selección inapropiada de los músculos a inyectar, dosis insuficiente, técnica de inyección deficiente, contractura fija, debilidad relativa de los músculos antagonistas y/o formación de anticuerpos neutralizantes contra la toxina;

- Reevaluación de la idoneidad del tratamiento con toxina botulínica tipo A

Para la segunda sesión de tratamiento, en ausencia de efectos no deseados después de la primera sesión de tratamiento, el médico deberá tener en consideración lo siguiente:

- Ajuste de la dosis tomando en cuenta el análisis de la falla del tratamiento previo;

- Uso de orientación EMG según sea apropiado;

- Mantenimiento de un intervalo de tres meses entre las dos sesiones de tratamiento.

En caso de falla en el tratamiento o una disminución del efecto después de un nuevo tratamiento, tomando en cuenta los ajustes de la dosis y los objetivos de las inyecciones, se deberán tener en consideración métodos de tratamiento alternativos.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica

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

3.6.27 ERBITUX®

Expediente : 19953428

Radicado : 20201190136

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Fecha : 16/10/2020
Interesado : Merck S.A

Composición:

Cada ml contiene 5 mg de Cetuximab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Erbix® está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer colorrectal metastásico con expresión del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y con gen RAS de tipo nativo.

- en combinación con quimioterapia basada en irinotecan o perfusión continua de 5-fluorouracilo/ácido folínico más oxaliplatino.

- como agente único en pacientes que fracasaron con tratamientos basados en oxaliplatino e irinotecan y que no toleraban irinotecan.

Erbix® está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de células escamosas de cabeza y cuello.

- en combinación con radioterapia para la enfermedad localmente avanzada en combinación con quimioterapia basada en platino para la enfermedad recurrente y/o metastásica

Contraindicaciones:

Erbix® está contraindicado en pacientes con reacciones de hipersensibilidad severas (grados 3 o 4; Instituto Nacional de Cáncer de E.U.A – Criterios Comunes de Terminología para Eventos Adversos; CTCAE) provocadas por cetuximab.

La combinación de Erbitux con productos quimioterápicos conteniendo oxaliplatino está contraindicada en pacientes con cáncer colorrectal metastásico (mCRC) con RAS mutado en base a los ensayos comerciales disponibles.

Antes de iniciar el tratamiento combinado, deben considerarse las contraindicaciones para el uso concomitante de agentes quimioterápicos o radioterapia

Precauciones y advertencias:

Reacciones relacionadas con la perfusión, incluyendo anafilácticas.

Reacciones severas relacionadas con la perfusión incluyendo reacciones anafilácticas, pueden ocurrir comúnmente y en algunos casos con desenlace fatal.

La ocurrencia de reacciones serias relacionadas con la perfusión requiere discontinuación inmediata y permanente de la terapia con cetuximab y puede ser necesario tratamiento de emergencia. Algunas de estas reacciones pueden ser de naturaleza anafiláctica o anafilactoide o representar un síndrome de liberación de citoquina (CRS).

Los síntomas pueden presentarse durante la primera perfusión y hasta varias horas después o con infusiones posteriores. Se recomienda advertir a los pacientes de la posibilidad de una aparición tan tardía y darles instrucciones de consultar a su médico si se presentaran síntomas o signos de reacciones relacionadas con la perfusión.

Los síntomas pueden incluir broncoespasmo, urticaria, aumento o descenso de la presión

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



arterial, pérdida de conciencia o shock. En casos raros, se ha observado angina de pecho, infarto de miocardio o paro cardíaco.

Las reacciones anafilácticas pueden ocurrir tan pronto como dentro de unos pocos minutos de la primera perfusión, por ejemplo, debido a reacción cruzada de anticuerpos IgE con cetuximab. Estas reacciones están comúnmente asociadas con broncoespasmo y urticaria. Ellas pueden ocurrir a pesar del uso de pre medicación.

El riesgo de reacciones anafilácticas está muy aumentado en pacientes con historial de alergia a la carne roja o picaduras de garrapatas o resultados positivos de las pruebas de anticuerpos IgE contra cetuximab (α -1-3galactosa).

En esos pacientes cetuximab debería ser administrado solo luego de una evaluación del riesgo beneficio, incluyendo tratamientos alternativos, y solo bajo supervisión cercana de un personal bien entrenado y con equipo de resucitación listo.

La primera dosis debe ser administrada lentamente y la velocidad no debe exceder los 5mg/mL mientras que todos los signos vitales son monitoreados cercanamente por al menos 2 horas.

Si durante la primera perfusión, una reacción relacionada con la perfusión si ocurre dentro de los primeros 15 minutos, la perfusión debería ser detenida. Una evaluación cuidadosa del riesgo beneficio debe ser realizada teniendo en consideración si el paciente se ha realizado anticuerpos IgE antes de que se de la perfusión subsecuente.

Si una reacción relacionada con la perfusión se desarrolla más tarde durante la perfusión, o en una perfusión subsecuente un manejo más profundo dependerá en su gravedad:

- a) Grado 1: continuar perfusión lenta bajo supervisión cercana
- b) Grado 2: continuar con perfusión lenta y administrar tratamiento inmediatamente para los síntomas.
- c) Grado 3 y 4: Detener la perfusión inmediatamente, tratar los síntomas vigorosamente y contraindicar el uso posterior de cetuximab.

El síndrome de liberación de citoquina (CRS) ocurre típicamente una hora luego de la perfusión y se asocia con menos frecuencia con broncoespasmo y urticaria. CRS normalmente es más grave en relación con la primera perfusión.

Reacciones leves a moderadas relacionadas con la perfusión son muy comunes incluyendo síntomas como fiebre, escalofríos, mareos o disnea que ocurren en una relación temporal cercana principalmente a la primera perfusión de cetuximab.

Si el paciente experimenta reacción relacionada con la perfusión leve a moderada, la velocidad de perfusión puede ser disminuida. Se recomienda mantener esta menor velocidad de perfusión en las perfusiones subsecuentes.

Se requiere un monitoreo cercano de los pacientes, particularmente durante la primera administración.

Se recomienda tener atención especial con los pacientes con estado funcional reducido y patología cardiopulmonar preexistente.

Trastornos respiratorios

Se han descrito casos de enfermedad pulmonar intersticial (ILD), incluidos casos mortales, perteneciendo la mayoría de los pacientes a la población japonesa.

Fueron frecuentes en los casos mortales factores de contribución o confusión, como quimioterapia concomitante que demostró estar asociada con la ILD, y enfermedades pulmonares preexistentes. Se debe supervisar cuidadosamente a dichos pacientes. En el

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



caso de presentarse síntomas (como disnea, tos o fiebre) o hallazgos radiográficos que sugieran ILD, se debe realizar una investigación diagnóstica de forma rápida.

Si se diagnostica enfermedad pulmonar intersticial, debe interrumpirse la administración de Erbitux® y el paciente debe ser tratado apropiadamente.

Reacciones cutáneas

Las reacciones cutáneas son muy comunes y tal vez requieran interrumpir o suspender el tratamiento. Las directrices de práctica clínica indican que se debe considerar el uso de tetraciclinas por vía oral (6 – 8 semanas) y la aplicación tópica de crema de hidrocortisona al 1% con humectante. Se han utilizado corticoides tópicos de alta potencia o tetraciclinas por vía oral para el tratamiento de las reacciones cutáneas.

Si un paciente presenta reacciones cutáneas severas (\geq grado 3; Instituto Nacional del Cáncer de EUA – Criterios Comunes de Toxicidad para Eventos Adversos; CTCAE), debe interrumpirse el tratamiento con Erbitux®. Solo se puede retomar el tratamiento si la reacción mejora a un grado 2. Si es la primera vez que apareció una reacción cutánea severa, debe reinstaurarse el tratamiento sin cambiar las dosis.

Al aparecer reacciones cutáneas severas por segunda o tercera vez, debe interrumpirse nuevamente el tratamiento con Erbitux®. Sólo se puede retomar el tratamiento a un nivel de dosis más bajo (200 mg/m² del área de superficie corporal después de la segunda aparición, y 150 mg/m² después de la tercera aparición), si se ha resuelto la reacción al grado 2.

Si aparecieran reacciones cutáneas severas una cuarta vez o si no se resuelven a grado 2 durante la interrupción del tratamiento, debe interrumpirse el tratamiento con Erbitux® de manera permanente.

Trastornos electrolíticos

Es frecuente que se produzca una disminución progresiva de los niveles séricos de magnesio, lo que puede llevar a una hipomagnesemia severa. La hipomagnesemia es reversible luego de interrumpir Erbitux®. Además, puede aparecer hipopotasemia como consecuencia de diarrea. También puede aparecer hipocalcemia; puede aumentar la frecuencia de hipocalcemia severa en particular en combinación con una quimioterapia basada en platino. Se recomienda hacer la determinación de los niveles séricos de los electrolitos antes de iniciar el tratamiento con Erbitux® y durante el mismo y se recomienda restituir los electrolitos, según corresponda.

Neutropenia y complicaciones infecciosas relacionadas

Los pacientes que reciben Erbitux® en combinación con quimioterapia basada en platino tienen un mayor riesgo de aparición de neutropenia severa, lo que puede llevar a complicaciones infecciosas subsiguientes como neutropenia febril, neumonía o sepsis. En este tipo de pacientes se recomienda un monitoreo cuidadoso, en particular en aquellos que presentan lesiones cutáneas, mucositis o diarrea que pueden facilitar la aparición de infecciones.

Trastornos cardiovasculares

Se ha observado una frecuencia aumentada de acontecimientos cardiovasculares serios y a veces mortales y de muertes surgidas a raíz del tratamiento en la terapia para el cáncer de pulmón no microcítico, el carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello y el carcinoma colorrectal. En algunos estudios se ha observado una asociación con una edad \geq 65 años. Cuando se prescriba Erbitux®, debe tenerse en cuenta el estado y desempeño cardiovascular de los pacientes y la administración concomitante de compuestos cardiotóxicos como las fluoropirimidinas.

Acta No. 24 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos oculares

Se han descrito casos de queratitis y queratitis ulcerosa con el uso de cetuximab. Se recomienda que los pacientes con signos y síntomas sugestivos de queratitis consulten a un oftalmólogo. Si se diagnosticara queratitis, deben considerarse cuidadosamente los beneficios y riesgos de continuar con el tratamiento. Si se confirma el diagnóstico de queratitis ulcerosa, debe interrumpirse o suspenderse el tratamiento con Cetuximab. Se recomienda prestar atención especial en los pacientes con antecedentes de queratitis, queratitis ulcerosa o con casos severos de ojo seco.

Pacientes con cáncer colorrectal cuyos tumores presentan mutaciones del gen RAS Erbitux® no debe usarse para el tratamiento de los pacientes con cáncer colorrectal cuyos tumores presenten mutaciones del gen RAS o en los que se desconozca el estado tumoral con respecto a dicho gen. Los resultados de los estudios clínicos muestran un equilibrio riesgo-beneficio negativo en los tumores con mutaciones del gen RAS en particular en combinación con la perfusión continua de 5-fluorouracilo/ ácido folínico más oxaliplatino.

Tratamiento combinado

Cuando se utilice Erbitux® en combinación con agentes quimioterápicos, referirse también al prospecto de estos productos medicinales. Existe experiencia limitada en el uso de Erbitux en combinación con la radioterapia en el cáncer colorrectal.

Efectos sobre la capacidad de conducir y usar máquinas

No se han realizado estudios sobre los efectos sobre la capacidad de conducir y usar máquinas. Si los pacientes presentan síntomas relacionados con el tratamiento que afecten su capacidad para concentrarse y reaccionar, se recomienda que no conduzcan o usen máquinas hasta que remitan los efectos.

Poblaciones especiales

A la fecha sólo se han investigado pacientes con una función renal y hepática adecuada (creatininemia $\leq 1,5$ veces, transaminasas ≤ 5 veces y bilirrubina $\leq 1,5$ veces el límite superior normal).

No se ha estudiado Erbitux® en pacientes con uno o más de los siguientes parámetros de laboratorio anormales: hemoglobina $< 9\text{g/dl}$, conteo leucocitario $< 3.000/\text{mm}^3$, conteo absoluto de neutrófilos $< 1.500/\text{mm}^3$, conteo plaquetario $< 100.000/\text{mm}^3$.

No se ha establecido la seguridad ni la efectividad de Erbitux® en los pacientes pediátricos, menores de 18 años. No se identificaron nuevas señales de seguridad en pacientes pediátricos, tal como se comunicará en un estudio fase I.

No se requieren ajustes de dosis en los ancianos, pero la experiencia con los pacientes de 75 años o más es limitada.

Reacciones adversas:

Los efectos adversos abajo enumerados pueden esperarse bajo tratamiento con Erbitux®. Las siguientes definiciones se aplican a la terminología de frecuencia utilizada de aquí en adelante:

Muy común ($\geq 1/10$)

Común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

No común ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)

Raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)

Muy raro ($< 1/10.000$)

Frecuencia no conocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles)

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Un asterisco (*) indica que se presenta información adicional sobre el efecto indeseado respectivo abajo de la tabla.

Trastornos del sistema nervioso:
Común: Cefaleas.
Frecuencia no conocida: Meningitis aséptica

Trastornos oculares
Común: Conjuntivitis.
No común: Blefaritis, queratitis.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales
No común: Embolismo pulmonar.
Raro: Enfermedad pulmonar intersticial, la cual puede ser mortal.

Trastornos gastrointestinales
Común: Diarrea, náuseas, vómitos.

Trastornos cutáneos y de tejidos subcutáneos
Muy común: Reacciones cutáneas*.
Muy raro: Síndrome de StevensJohnson necrosis epidérmica tóxica.
Frec. no conocida: Sobreinfección de lesiones cutáneas *.

Trastornos del metabolismo y la nutrición
Muy comunes: Hipomagnesemia
Comunes: Deshidratación, en particular secundaria a diarrea o mucositis; Hipocalcemia (ver sección Advertencias y Precauciones especiales); anorexia que puede provocar adelgazamiento.

Trastornos vasculares
No común: Trombosis venosa profunda

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración
Muy comunes: Reacciones leves o moderadas relacionadas con la perfusión* (ver sección Advertencias y Precauciones especiales); mucositis, en algunos casos grave. La mucositis puede llevar a epistaxis.
Comunes: Reacciones severas relacionadas con la perfusión*, en algunos casos con desenlace fatal (ver sección Advertencias y Precauciones especiales): fatiga.

Trastornos hepato biliares
Muy comunes: Aumento de los niveles de las enzimas hepáticas (ASAT, ALAT, AP).

Información adicional

En términos generales, no se observó ninguna diferencia clínica relevante entre géneros. Reacciones vinculadas a la perfusión Es muy común ver reacciones a la perfusión leves o moderadas, comprendiendo síntomas como fiebre, escalofríos, mareos, o disnea, los que ocurren cercanos en el tiempo, fundamentalmente con la primera perfusión de Erbitux®.

Es posible que comúnmente aparezcan reacciones severas relacionadas con la perfusión, en raros casos con desenlace fatal. Habitualmente aparecen durante o dentro de la primera hora de la perfusión inicial de Erbitux®, pero pueden aparecer tras varias horas o con las infusiones subsiguientes. Si bien aún no se han identificado los mecanismos subyacentes, algunas de estas reacciones pueden ser de naturaleza anafilactoide/anafiláctica y pueden incluir síntomas como broncoespasmo, urticaria, aumento o disminución de la presión sanguínea, pérdida de conciencia o shock. En raros casos se ha descrito la aparición de angina de pecho, infarto miocárdico o paro cardíaco.

Para el manejo clínico de las reacciones relacionadas con la perfusión, ver “Advertencias y Precauciones especiales”.

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones cutáneas

Pueden aparecer reacciones cutáneas en más de 80% de los pacientes, y se presentan fundamentalmente como una erupción tipo acné y/o, con menor frecuencia, como prurito, piel seca, descamación, hipertrichosis, o trastornos ungueales (por ejemplo: paroniquia). Aproximadamente 15% de las reacciones cutáneas son severas, incluyendo casos únicos de necrosis cutánea. La mayoría de las reacciones cutáneas se presentan dentro de las tres primeras semanas de tratamiento. Generalmente se resuelven sin secuelas, con el tiempo, después de interrumpir el tratamiento, si se siguen los ajustes recomendados en el régimen posológico.

Las lesiones cutáneas inducidas por Erbitux® pueden predisponer a los pacientes a sobreinfecciones (por ejemplo, con *S. aureus*), lo que puede llevar a complicaciones posteriores, como celulitis, erisipelas, o, potencialmente, puede haber un desenlace fatal por síndrome de piel escaldada estafilocócico, fascitis necrotizante o sepsis.

Tratamiento combinado

Cuando se utilice Erbitux® en combinación con agentes quimioterápicos, referirse también a sus respectivos prospectos.

Por efectos adversos en combinación con otros agentes quimioterápicos, por favor referirse a 'Interacciones'. En combinación con radioterapia local de cabeza y cuello, los otros efectos indeseables fueron los habituales de la radioterapia (como mucositis, dermatitis rádica, disfagia o leucopenia, presentándose fundamentalmente como linfocitopenia). En un estudio clínico controlado, aleatorizado, con 424 pacientes, que declaraban tasas de dermatitis rádica severa aguda y mucositis, así como eventos tardíos relacionados con la radioterapia, fueron levemente más altos en pacientes que recibían radioterapia en combinación con Erbitux®, que en los que recibían radioterapia sola.

Interacciones:

En combinación con la quimioterapia basada en platino, puede aumentar la frecuencia de leucopenia severa o neutropenia severa, y así puede llevar a una tasa más alta de complicaciones infecciosas como una neutropenia febril, neumonía y sepsis comparado con la quimioterapia basada solo en platino (ver también 'Advertencias especiales y precauciones').

En combinación con fluoropirimidinas, se vio un aumento de la frecuencia de isquemia cardíaca incluyendo el infarto de miocardio, la insuficiencia cardíaca congestiva, así como la frecuencia del síndrome mano-pie (eritro disestesia palmoplantar), comparado con la frecuencia observada con fluoropirimidinas.

Un estudio de interacción formal con irinotecan en humanos mostró una farmacocinética inalterada de ambas drogas al usarse en combinación. Los datos clínicos no mostraron influencia sobre el perfil de seguridad de Erbitux®. No se han realizado otros estudios de interacción formales con Erbitux® en humanos.

En combinación con capecitabina y oxaliplatino (XELOX), se puede aumentar la frecuencia de diarrea severa.

Vía de administración: Perfusión

Dosificación y Grupo etario:

Erbitux® debe ser administrado bajo la supervisión de un médico experimentado en el uso de los productos medicinales antineoplásicos. Se necesita un monitoreo cercano durante el tiempo de perfusión y por lo menos 1 hora después de finalizar la misma.

Debe disponerse de equipos de reanimación.

Acta No. 24 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Antes de la primera perfusión, los pacientes deben recibir premedicación con un antihistamínico y un corticosteroide al menos una hora previa a la administración de cetuximab. Esta premedicación se recomienda antes de todas las infusiones subsiguientes.

En todas las indicaciones, se administra Erbitux® una vez por semana. La primera dosis es 400 mg de Erbitux® por m² de área de superficie corporal y debe ser administrado lentamente y la velocidad de perfusión no debe exceder los 5mg/mL (ver sección Advertencias y Precauciones especiales). El período de perfusión recomendado de 120 minutos. Todas las dosis semanales subsiguientes son 250 mg por m² de área de superficie corporal, cada uno con un período de perfusión recomendado de 60 minutos. La velocidad de perfusión máxima no debe superar los 10 mg/min.

Cáncer colorrectal

En pacientes con cáncer colorrectal metastásico, se utiliza Erbitux® en combinación con quimioterapia o como agente único. Se requiere evidencia del estado mutacional del RAS (KRAS y NRAS) antes de comenzar el tratamiento con Erbitux. El estado mutacional debe ser determinado por un laboratorio experimentado utilizando métodos validados para detección de mutaciones en KRAS y NRAS (exones 2, 3 y 4). Para la dosificación o para las modificaciones de dosis recomendadas de los agentes quimioterápicos usados concomitantemente, por favor referirse a los prospectos de estos productos medicinales. No deben administrarse hasta tanto no haya transcurrido 1 hora de la finalización de la perfusión con Erbitux®.

Se recomienda continuar con el tratamiento con Erbitux® hasta la progresión la enfermedad.

Cáncer de células escamosas de cabeza y cuello.

En los pacientes con cáncer de células escamosas de cabeza y cuello localmente avanzado, se utiliza Erbitux® concomitantemente con radioterapia. Se recomienda iniciar la terapia con Erbitux® una semana antes de la radioterapia y continuar el tratamiento con Erbitux® hasta el final del período de radioterapia.

En pacientes con cáncer de células escamosas de cabeza y cuello recurrente y/o metastásico, se utiliza Erbitux® en combinación con quimioterapia basada en platino, seguido de Erbitux® como terapia de mantenimiento hasta la progresión de la enfermedad. No debe administrarse quimioterapia hasta tanto no haya transcurrido 1 hora de la finalización de la perfusión con Erbitux®.

Instrucciones para uso y manejo

Se administra Erbitux® 5 mg/mL por vía intravenosa con una bomba de perfusión, goteo por gravedad o una bomba con jeringa. Debe utilizarse una vía de perfusión aparte para la perfusión, y debe enjuagarse la vía con una solución para inyección de cloruro de sodio estéril 9 mg/mL (0.9%) al final de la perfusión. Erbitux® 5 mg/mL es una solución incolora.

Erbitux® 5 mg/mL es compatible con:

- Bolsas de PE (polietileno), EVA (etil vinil acetato) o PVC (polivinil cloruro),
- Aparatos de perfusión de PE, EVA, PVC, TP (poliolefina termoplástica) o PUR (poliuretano),
- Jeringas para bombas de jeringas de PP (polipropileno).

Erbitux® no contiene conservantes antimicrobianos o agentes bacteriostáticos. Por lo tanto, al preparar la perfusión debe asegurarse un manejo aséptico. Se recomienda fuertemente usar inmediatamente después de abrir.

Erbitux® 5 mg/mL debe prepararse de la siguiente manera:

Acta No. 24 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Para administración con bomba de perfusión o goteo por gravedad (diluido con solución de cloruro de sodio estéril de 9 mg/mL (0.9%)): Tomar una bolsa de perfusión de un tamaño adecuado de solución de cloruro de sodio estéril de 9 mg/mL (0.9%). Calcular el volumen necesario de Erbitux®. Extraer un volumen adecuado de la solución de cloruro de sodio de la bolsa de perfusión, utilizando una jeringa estéril apropiada con una aguja adecuada. Tomar una jeringa estéril apropiada y adosar una aguja adecuada. Extraer el volumen necesario de Erbitux® de un vial. Transferir Erbitux® en la bolsa de perfusión preparada. Repetir este procedimiento hasta alcanzar el volumen calculado. Conectar la vía de perfusión y cebarla con el Erbitux® diluido antes de iniciar la perfusión. Utilizar un goteo por gravedad o una bomba de perfusión para administración. Programar y controlar la velocidad como se explica arriba.

Para administración con bomba de perfusión o goteo por gravedad (no diluido): Calcular el volumen necesario de Erbitux®. Tomar una jeringa estéril apropiada (mínimo 50 mL) y adosar una aguja adecuada. Extraer el volumen adecuado de Erbitux® de un vial. Transferir Erbitux® a un recipiente evacuado estéril o bolsa. Repetir este procedimiento hasta alcanzar el volumen calculado. Conectar la vía de perfusión y cebarla con Erbitux® antes de comenzar la perfusión. Configurar y controlar la velocidad como se explica arriba.

Para administración con una bomba de jeringa: Calcular el volumen requerido de Erbitux®. Tomar una jeringa estéril apropiada y adosar una aguja adecuada. Extraer el volumen necesario de Erbitux® de un vial. Retirar la aguja y poner la jeringa en la bomba de la jeringa. Conectar la vía de perfusión a la jeringa, configurar y controlar la velocidad tal como se explica arriba y comenzar la perfusión después de cebar la vía con Erbitux® o solución de cloruro de sodio estéril 9 mg/mL (0.9%). De ser necesario, repetir este procedimiento hasta infundir el volumen calculado.

Incompatibilidades

No debe mezclarse Erbitux® 5 mg/mL con otros productos medicinales aplicados por vía intravenosa, excepto los mencionados arriba en la sección "Instrucciones para uso y manejo". Debe utilizarse una vía de perfusión aparte.

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 con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inseto Revisión 28-Jun-2018 (MDS V 16 0) (G4) allegado mediante radicado No. 20201190136

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. CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS

3.7.1 KADCYLA® POLVO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA INFUSIÓN 100 mg/vial KADCYLA® POLVO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA INFUSIÓN 160 mg/vial

Radicado : 20201144945

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Fecha : 20/08/2020
Interesado : Productos Roche S.A.

La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recibió en las sesiones de diciembre de 2020 al interesado Productos Roche S.A. con el fin de escuchar los argumentos en razón del producto Kadcyła® polvo concentrado para solución para infusión 100 mg/vial y 160 mg/vial (trastuzumab emtansina) (Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.4.2.6).

3.7.2 STELARA® 45 mg/0.5 mL

Radicado : 20201154193
Fecha : 01/09/2020
Interesado : Janssen Cilag S.A.

La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recibió en las sesiones de diciembre de 2020 al interesado Janssen Cilag S.A. con el fin de escuchar los argumentos en razón del producto Stelara® 45 mg/0.5 mL (Ustekinumab) (Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB segunda parte, numeral 3.4.2.6).

3.7.3 PIQRAY 50mg TABLETAS RECUBIERTAS PIQRAY 150mg TABLETAS RECUBIERTAS PIQRAY 200mg TABLETAS RECUBIERTAS

Radicado : 20201130166
Fecha : 29/07/2020
Interesado : Novartis de Colombia S.A.

La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recibió en las sesiones de diciembre de 2020 al interesado Novartis de Colombia S.A. con el fin de escuchar los argumentos en razón del producto Piqray® 50, 150 y 200 mg (alpelisib) (Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.1.1.1 y Acta No. 11 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.1.1.1).

3.7.4. CELEFEN® 10 mg

Expediente : 20140596
Radicado : 20181024301
Fecha : 25/08/2020
Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos con Condición Especial de Riesgo (INVIMA)

Composición: Cada tableta contienen 7.5mg de Solifenacina equivalente a 10mg de Solifenacina succinato

Forma farmacéutica: Tableta

Solicitud: El grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos con Condición Especial de Riesgo solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la evaluación de la respuesta al requerimiento numero 1 allegado en la respuesta al Auto No. 2018015740, del trámite de registro sanitario bajo el radicado 20181024301 para el producto Solifenacina 10 mg y si la misma soporta la solicitud de registro sanitario del competidor, si se apoya de manera directa o indirecta en la información del innovador expedientes 20096230 y 20081752 que hoy cuenta con registro sanitario y protección de datos vigente.

CONCEPTO: Revisada la solicitud allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que dado que el titular del producto innovador obtuvo

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



registro sanitario con protección de datos en virtud al concepto emitido en el Acta No. 24 de 2014 SEMPB, numeral 3.1.1.6, el competidor no podrá obtener el registro sanitario hasta tanto no haya vencido dicha protección (mayo 2021); toda vez que el Decreto 2085 de 2002, en su artículo 2, dispone que no se podrá utilizar directa o indirectamente la información no divulgada como apoyo para la aprobación de otra solicitud sobre esa misma entidad química. Cabe señalar que el registro con protección de datos no es obstáculo para que un interesado inicie el trámite de registro sanitario previamente.

3.7.5. CELEFEN® 5 mg

Expediente : 20140588
Radicado : 20181024240
Fecha : 25/08/2020
Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos con Condición Especial de Riesgo (INVIMA)

Composición: Cada tableta contienen 3.8mg de Solifenacina equivalente a 5mg de Solifenacina succinato

Forma farmacéutica: Tableta

Solicitud: El grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos con Condición Especial de Riesgo solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar sobre la respuesta allegada por el interesado al requerimiento número 1 del auto 2018015238 relacionada con la información de seguridad y eficacia, teniendo en cuenta que el producto innovador (expedientes 20096230 y 20081752) cuenta con protección de datos vigente. Por lo tanto se requiere saber si la información allegada soporta la solicitud de registro sanitario del competidor o si se apoya de manera directa o indirecta en la información del innovador.

CONCEPTO: Revisada la solicitud allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que dado que el titular del producto innovador obtuvo registro sanitario con protección de datos en virtud al concepto emitido en el Acta No. 24 de 2014 SEMPB, numeral 3.1.1.6, el competidor no podrá obtener el registro sanitario hasta tanto no haya vencido dicha protección (mayo 2021); toda vez que el Decreto 2085 de 2002, en su artículo 2, dispone que no se podrá utilizar directa o indirectamente la información no divulgada como apoyo para la aprobación de otra solicitud sobre esa misma entidad química. Cabe señalar que el registro con protección de datos no es obstáculo para que un interesado inicie el trámite de registro sanitario previamente.

3.7.6. HIALUB PLUS UD

Expediente : 20172818
Radicado : 20191227402
Fecha : 15/09/2020
Interesado : Grupo de Registros Sanitarios (INVIMA)

Composición: Hialuronato de sodio 4,00000 mg

Forma farmacéutica: Solución oftálmica

Solicitud: El grupo de Registros Sanitarios solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto sobre la posología del producto conforme la información soporte allegada por el Titular en radicado 20201063257. lo anterior con la finalidad de culminar el estudio del registro sanitario el cual corresponde a trámite de visita en planta.



CONCEPTO: Revisada la solicitud allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda la posología propuesta por el interesado:

Posología: Aplicar 1 o 2 gotas en ambos ojos cada 4 a 6 horas.

3.7.7 FACTORES HUMANOS DE COAGULACIÓN

Radicado: 20201118238
Fecha: 10/07/2020
Interesado: Vihonco IPS SAS

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora información referente a la indicación farmacéutica declarada para los diferentes factores humanos de coagulación, esto con el fin de dar claridad a la EPS, sobre el objetivo terapéutico de estos medicamentos, independiente de la marca comercial; por ejemplo, el factor VIII humano de coagulación, está indicado para " Tratamiento y profilaxis de pacientes hemorrágicos con hemofilia A (deficiencia congénita del factor VIII). El objetivo del comunicado es explicar ante la EPS que las propiedades farmacológicas de los factores son las mismas independiente de la marca comercial, además las variaciones están determinadas por excipientes y métodos de fabricación que no altera el objetivo terapéutico.

CONCEPTO: Revisada la solicitud, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclara al interesado que las indicaciones conceptuadas corresponden a los principios activos independientemente de la marca con la que se comercializan, como es el caso particular el factor VIII, ejemplo que cita el interesado, para el cual la indicación aprobada es tratamiento y profilaxis de hemorragias en pacientes con: hemofilia A (deficiencia congénita del factor VIII).

Es importante aclarar que en algunos casos de pacientes con deficiencia adquirida del factor VIII con anticuerpos neutralizantes, los productos con factor VIII recombinante deben estar acompañados del factor Von Willebrand.

Los otros factores de coagulación están indicados en pacientes con déficit congénito específico de cada uno de ellos, como se mencionó anteriormente, independientemente de la marca comercial.

3.7.8 CRITERIOS DE VALORACIÓN PRIMARIOS EN ESTUDIOS CLÍNICOS FASE III PARA LA APROBACIÓN DE NUEVAS INDICACIONES Y/O NUEVOS PRODUCTOS DE MEDICAMENTOS ONCOLÓGICOS EN COLOMBIA.

Radicado: 20201150532
Fecha: 27/08/2020
Interesado: Aristizábal y Jiménez

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora concepto frente a inquietudes relacionadas con la aceptación de Guías Emitidas por Países de referencia para Colombia para la evaluación y aprobación de indicaciones de medicamentos oncológicos sustentados en diferentes estudios clínicos y criterios de aceptación, teniendo como fundamento los aspectos planteados en la correspondencia.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora acusa recibo de la información y le recuerda al interesado que, si bien tiene en cuenta las guías establecidas por otras agencias reguladoras y considera que pueden ser una orientación y punto de vista importantes en algunos casos, no son verdades universales y obligatorias y, por lo



tanto, mantiene su independencia y construye sus conceptos a la luz del estado del arte con base en el criterio y consenso de los expertos que la componen.

3.7.9 RANITIDINA EN QUIMIOTERAPIA

Radicado: 20201124210 / 20201126467
Fecha: 21/07/2020 / 23/07/2020
Interesado: Persona natural. Margarita Lenis

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora concepto frente al uso de ranitidina en quimioterapia, frente al procedimiento a seguir, alternativas, etc, puesto que el medicamento fue suspendido por el Invima (Alerta sanitaria. Retiro del mercado Ranitidina Solución inyectable).

CONCEPTO: Revisada la solicitud allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora informa al interesado que con miras a salvaguardar la salud de la población colombiana existen programas de farmacovigilancia orientados a identificar problemas y emitir alertas relacionados con la seguridad de los medicamentos, con base en las cuales se toman medidas regulatorias según la evaluación que se realice del problema, medidas que pueden ir desde restricciones en la prescripción y uso del medicamento hasta retiro definitivo del mercado. Para el caso de ranitidina, una alerta sanitaria identificó la presencia de una sustancia tóxica que condujo al retiro de los medicamentos que contienen este principio activo en varios países del mundo. Para mayor información al respecto se remite al interesado al enlace:

https://app.invima.gov.co/alertas/ckfinder/userfiles/files/ALERTAS%20SANITARIAS/medicamentos_pbiologicos/2020/Septiembre/Alerta%20No_%20%23153-2020%20-%20Retiro%20del%20mercado%20Ranitidina%20soluci%C3%B3n%20inyectable%20.pdf

https://app.invima.gov.co/alertas/ckfinder/userfiles/files/ALERTAS%20SANITARIAS/medicamentos_pbiologicos/2020/Julio/Alerta%20No_%20%23110-2020%20-%20Alerta%20sanitaria%20sobre%20retiro%20del%20mercado%20Ranitidina%20.pdf

En el mercado existen múltiples alternativas terapéuticas que el médico tratante puede seleccionar.

3.7.10 RANITIDINA EN QUIMIOTERAPIA

Radicado: 20201140358
Fecha: 13/08/2020
Interesado: IMAT - Oncomedica S.A.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora concepto frente a las siguientes inquietudes de acuerdo con la alerta sanitaria del retiro del mercado de la Ranitidina:

- Además del comunicado de prensa del 9 de julio 2020 (adjunto en correspondencia) donde se informa que se tiene un mes para el retiro de la ranitidina via IV ¿existe otro documento que de la orden del retiro de esa presentación?

- ¿Cual sería el medicamento que podría usarse como homologo de la ranitidina como protección gástrica IV?, ya que nuestra institución oncología tiene dentro de sus protocolos ranitidina como protección gástrica, y al buscar las opciones ninguna de ellas tiene dentro de sus indicaciones esta.

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



CONCEPTO: Revisada la solicitud allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora informa al interesado que con miras a salvaguardar la salud de la población colombiana existen programas de farmacovigilancia orientados a identificar problemas y emitir alertas relacionados con la seguridad de los medicamentos, con base en las cuales se toman medidas regulatorias según la evaluación que se realice del problema, medidas que pueden ir desde restricciones en la prescripción y uso del medicamento hasta retiro definitivo del mercado. Para el caso de ranitidina, una alerta sanitaria identificó la presencia de una sustancia tóxica que condujo al retiro de los medicamentos que contienen este principio activo en varios países del mundo. Para mayor información al respecto se remite al interesado al enlace:

https://app.invima.gov.co/alertas/ckfinder/userfiles/files/ALERTAS%20SANITARIAS/medicamentos_pbiologicos/2020/Septiembre/Alerta%20No_%20%23153-2020%20-%20Retiro%20del%20mercado%20Ranitidina%20soluci%C3%B3n%20inyectable%20.pdf

https://app.invima.gov.co/alertas/ckfinder/userfiles/files/ALERTAS%20SANITARIAS/medicamentos_pbiologicos/2020/Julio/Alerta%20No_%20%23110-2020%20-%20Alerta%20sanitaria%20sobre%20retiro%20del%20mercado%20Ranitidina%20.pdf

En el mercado existen múltiples alternativas terapéuticas que el médico tratante puede seleccionar, entre ellos otros anti-H2 y los inhibidores de bomba de protones.

3.7.11 RANITIDINA EN GASTRITIS CRÓNICA

Radicado: 20201131885
Fecha: 31/08/2020
Interesado: Persona natural. Anonimo

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora concepto frente al motivo por el cual se retira el medicamento Ranitidina del mercado exclusivo para las personas que sufren de gastritis crónica.

CONCEPTO: Revisada la solicitud allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora informa al interesado que con miras a salvaguardar la salud de la población colombiana existen programas de farmacovigilancia orientados a identificar problemas y emitir alertas relacionados con la seguridad de los medicamentos, con base en las cuales se toman medidas regulatorias según la evaluación que se realice del problema, medidas que pueden ir desde restricciones en la prescripción y uso del medicamento hasta retiro definitivo del mercado. Para el caso de ranitidina, una alerta sanitaria identificó la presencia de una sustancia tóxica que condujo al retiro de los medicamentos que contienen este principio activo en varios países del mundo. Para mayor información al respecto se remite al interesado al enlace:

https://app.invima.gov.co/alertas/ckfinder/userfiles/files/ALERTAS%20SANITARIAS/medicamentos_pbiologicos/2020/Septiembre/Alerta%20No_%20%23153-2020%20-%20Retiro%20del%20mercado%20Ranitidina%20soluci%C3%B3n%20inyectable%20.pdf

https://app.invima.gov.co/alertas/ckfinder/userfiles/files/ALERTAS%20SANITARIAS/medicamentos_pbiologicos/2020/Julio/Alerta%20No_%20%23110-2020%20-%20Alerta%20sanitaria%20sobre%20retiro%20del%20mercado%20Ranitidina%20.pdf

En el mercado existen múltiples alternativas terapéuticas que el médico tratante puede seleccionar.

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.7.12 TRAMADOL

Radicado: 20201124438
Fecha: 21/07/2020
Interesado: Persona natural. Julie Andrea Garcia Rubiano

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora concepto frente a si el Invima y/o el Ministerio de salud regularán y restringirán el medicamento tramadol. El interesado solicita conocer cuales son las restricciones y prohibiciones del tramadol.

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.

3.7.13 PRALUENT®

Expediente: 20117604 / 20097020
Radicado: 20201136347
Fecha: 06/08/2020
Interesado: Sanofi Aventis de Colombia S.A

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora incluir la modificación de indicación para los productos Praluent® 75mg/ml (20201158528) y 150mg/ml (20201168764) Solucion Inyectable dentro de los trámites prioritarios a evaluación y seguimiento por parte de la entidad a la luz de la actual emergencia sanitaria de acuerdo con las razones expuestas en la correspondencia remitida.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora acusa recibo e informa al interesado que estos trámites ya fueron resueltos en el numeral 3.4.2.2 del Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB y numeral 3.4.2.3 de la presente Acta.

3.7.14 ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS PARA CARCINOMA ESCAMOCELULAR

Radicado: 20201130518
Fecha: 29/07/2020
Interesado: Corporación Observatorio Interinstitucional de Cáncer de Adultos (OICA)

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora conocer el racional de la negación expuesta en Acta No. 17 de 2019 numeral 3.1.2.1. Revisando en detalle la argumentación en el acta mencionada, se destaca que el concepto desfavorable es resultado de no contar con estudios clínicos Fase III. No obstante, esta explicación nos genera confusión, al ser de conocimiento público la aprobación regulatoria de este tratamiento por reconocidas agencias sanitarias internacionales como EMA y FDA y, en nuestra región, por ANVISA, con los estudios fase II disponibles.

El interesado considere que con estos antecedentes debe reconsiderarse adelantar una nueva revisión de la documentación científica que respalda el impacto positivo de una terapia de este perfil en los pacientes con carcinoma escamocelular cutáneo en estadios localmente avanzados o metastásicos, que son inoperables.

El interesado comprende la preocupación del INVIMA frente a la ausencia de estudios clínicos fase III y en esta línea, como el Observatorio de Cáncer para Adultos de Colombia, hace la invitación a que, de ser necesario, se permita el acceso de los pacientes a esta



nueva tecnología bajo una farmacovigilancia estricta, que le permita al INVIMA realizar un seguimiento cercano al medicamento.

CONCEPTO: Revisada la solicitud, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora informa al interesado que como parte del análisis que realiza en la toma de decisiones, incluye los conceptos emitidos por agencias de referencia sobre la evaluación beneficio-riesgo de los medicamentos sometidos a estudio, sin embargo, la normativa colombiana es clara en señalar la independencia de la Sala para emitir sus conceptos, basados en la información allegada por los interesados y el consenso del grupo de expertos que la componen de acuerdo con su leal saber y entender.

En relación con el producto de la referencia, la Sala no recomendó aprobar su evaluación farmacológica dado que, en los estudios presentados no hubo un grupo de comparación y la respuesta fue evaluada con el desenlace tasa de respuesta objetiva, que es una variable subrogada, elementos que muestran a criterio de la Sala que aún hay incertidumbre importante en relación con los efectos del medicamento en calidad de vida y sobrevida global, lo cual se ratifica con la aprobación condicionada dada por otras agencias; se aclara al interesado que en la normativa colombiana no existe la modalidad de aprobación condicionada.

3.7.15 PIRFENEX PIRFENIDONA TABLETAS

Radicado: 2016164692
Fecha: 15/10/2020
Interesado: Grupo de Registros Sanitarios

Composición:
Cada tableta recubierta contiene 200 mg de Pirfenidona

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora conceptualizar sobre si aplica o no la protección de datos para el producto de la referencia, y si se es procedente o no continuar con la solicitud de Registro Sanitario Nuevo para el producto PIRFENEX (PIRFENIDONA 200 mg TABLETAS), de acuerdo con los antecedentes remitidos a la Sala.

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

3.8. ACLARACIONES

3.8.1. DARZALEX® 20 mg/mL

Expediente : 20101895
Radicado : 20201169386
Fecha : 21/09/2020
Interesado : Janssen Cilag S.A.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora, aclarar el concepto emitido en Acta No. 11 de 2020 numeral 3.4.2.2, en lo relacionado con el siguiente concepto:

La Sala considera que para la indicación “En combinación con bortezomib, talidomida y dexametasona para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico que son candidatos a un trasplante autólogo de progenitores

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



hematopoyéticos.”, los datos de las variables OS y PFS aún son inmaduros, por tanto, la Sala considera prudente esperar datos adicionales para conceptuar sobre el balance beneficio-riesgo del medicamento en esta indicación.

CONCEPTO: Revisada la solicitud, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora le reitera al interesado que para la indicación “en combinación con bortezomib, talidomida y dexametasona para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico que son candidatos a un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos”, la información allegada del estudio CASSIOPEIA se consideró insuficiente debido a la inmadurez en los datos de los desenlaces PFS y OS, a diferencia de los aportados en el estudio MAIA para pacientes en combinación con lenalidomida y dexametasona para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple recientemente diagnosticado que no son aptos para trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos, por consiguiente, la Sala ratifica el concepto del Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.4.2.2.

3.8.2. OTEZLA

Expediente : 20128579
Radicado : 20201157969
Fecha : 21/10/2020
Interesado : Aristizabal & Jimenez

Composición:

Cada tableta contiene 10mg de Apremilast
Cada tableta contiene 20mg de Apremilast
Cada tableta contiene 30mg de Apremilast

Forma farmacéutica: Tabletas

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora, aclarar el concepto emitido en Acta No. 03 de 2018 numeral 3.1.1.5 SEMNNIMB, para que, de manera excepcional, allí se mencionen las presentaciones comerciales del mismo y se recomiende expresamente el uso del esquema de titulación de dosis Otezla como una de las presentaciones comerciales, con base en las implicaciones de seguridad y necesidad de la existencia de dicha presentación para el paciente.

Conforme a la solicitud, los argumentos expuestos y para que pueda darse continuidad al trámite de registro sanitario del producto, el interesado solicita que el concepto emitido en el Acta No. 3 de 2018, numeral 3.1.1.5 de la SEMNNIMB sea aclarado así:

| COMO FIGURA EN CONCEPTO Acta 3 de 2018, numeral 3.1.1.5 | COMO DEBE FIGURAR |
|--------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (no figura) | <p><u>Presentaciones comerciales:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Esquema de titulación de la dosis para un único uso: Caja con blíster por 27 tabletas que contiene: <ul style="list-style-type: none"> - 4 tabletas con 10 mg de apremilast, - 4 tabletas con 20 mg de apremilast - 19 tabletas con 30 mg de apremilast. • Caja x 28 tabletas de 30 mg • Caja x 56 tabletas de 30 mg • Caja x 168 tabletas de 30 mg |

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



CONCEPTO: Revisada la solicitud allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora complementa el concepto del Acta No. 3 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.1.1.5, así:

Presentaciones comerciales:

- Esquema de titulación de la dosis para un único uso: caja con blíster por 27 tabletas que contiene:
 - 4 tabletas con 10 mg de apremilast
 - 4 tabletas con 20 mg de apremilast
 - 19 tabletas con 30 mg de apremilast.
- Caja x 28 tabletas de 30 mg
- Caja x 56 tabletas de 30 mg
- Caja x 168 tabletas de 30 mg

3.8.3. BIKTARVY

Expediente : 20151884
 Radicado : 20201168734
 Fecha : 18/09/2020
 Interesado : Biotoscana Farma S.A

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora, aclarar el concepto emitido en Acta No. 18 de 2018 numeral 3.1.1.4 SEMNNIMB, en el sentido de aclarar la composición del producto de la referencia así.

| FIGURA EN ACTA | DEBE FIGURAR |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Cada tableta recubierta contiene 52.45mg de Bictegravir, 200mg de Emtricitabina, 28.04mg de Tenofovir alafenamida | Cada tableta recubierta contiene bictegravir sódico 52.45mg equivalente a 50 mg de bictegravir , emtricitabina 200 mg y tenofovir alafenamida fumarato 28.04mg, equivalente a 25 mg de tenofovir alafenamida. |

CONCEPTO: La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido mediante Acta No. No. 18 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.1.1.4 en el sentido de indicar que la información para el ítem composición es como aparece a continuación y no como en el Acta mencionada:

Composición:

Cada tableta recubierta contiene bictegravir sódico 52.45 mg equivalente a 50 mg de bictegravir, emtricitabina 200 mg y tenofovir alafenamida fumarato, 28.04 mg, equivalente a 25 mg de tenofovir alafenamida.

3.8.4. NOVORAPID® 100 U/mL

Expediente : 19910693
 Radicado : 20191122969 / 20201042195
 Fecha : 20/10/2020
 Interesado : Grupo de Apoyo de las Salas Especializadas de la Comisión Revisora

Composición:

Cada mL contiene 600 nmol de Insulina Asparta

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Solicitud: El Grupo de Apoyo de las Salas Especializadas de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos



Biológicos de la Comisión Revisora, aclarar el concepto emitido mediante Acta No. 13 del 2020 numeral 3.6.1 SEMNNIMB, en cuanto a la composición del producto de la referencia.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido mediante Acta No. 13 del 2020 SEMNNIMB, numeral 3.6.1, en el sentido de señalar que, la composición del producto es como aparece a continuación y no como en el Acta mencionada:

Composición:

Cada mL contiene 100 UI de Insulina Asparta

3.8.5 FEIBA 500 U /20mL

Expediente : 226747
Radicado : 20181102487 / 20181230650 / 20181245343 / 20201040698
Fecha : 27/09/2020
Interesado : Grupo de Apoyo a Salas Especializadas (INVIMA)

Composición:

Cada mL contiene 25U de proteína plasmática humana con actividad contra los inhibidores del factor VIII

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido mediante Acta No. 02 del 2019 numeral 3.6.10 SEMNNIMB, en cuanto a la composición del producto.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido mediante Acta No. 02 del 2019 SEMNNIMB, numeral 3.6.10, en el sentido de señalar que la composición del producto es como aparece a continuación y no como en el Acta mencionada.

Composición:

Cada mL contiene 25U de proteína plasmática humana con actividad contra los inhibidores del factor VIII.

De igual forma, la sala aclara que la información farmacológica conceptuada en dicha Acta, aplica únicamente para el producto FEIBA 500 U/20mL (25 U/mL).

3.8.6 BENLYSTA 120 mg POLVO LIOFILIZADO CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN

Expediente : 20048122
Radicado : 20191121806 / 20191134307 / 20201093665 / 20201130349
Fecha : 29/07/2020
Interesado : Grupo de Apoyo a las Salas Especializadas (INVIMA)

Composición:

Cada vial (1.5 mL) contiene 120mg de Belimumab

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado concentrado para solución para infusión

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar el concepto

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



emitido mediante Acta No. 15 del 2020 numeral 3.6.6 SEMNNIMB, en cuanto a la radicación correspondiente a la respuesta a auto.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora informa que si bien para el trámite de la referencia ya se emitió concepto, es procedente aclarar que para el mismo radicado, el interesado allego un documento con radicado No. 20201130349 del 29 de julio de 2020, el cual una vez revisado se evidencia que contiene la misma información que fue evaluada y conceptuada en el radicado 20201093665 del 27 de mayo 2020, en el Acta No. 15 del 2020 numeral 3.6.6, por lo cual no se emite un nuevo pronunciamiento, por parte de la Sala.

3.8.7 BENLYSTA 400 mg POLVO LIOFILIZADO CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN

Expediente : 20066631
Radicado : 20191121755 / 20191134315 / 20201094837 / 20201130358
Fecha : 29/07/2020
Interesado : Grupo de Apoyo a las Salas Especializadas (INVIMA)

Composición:
Cada vial (5 mL) contiene 400mg de Belimumab

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado concentrado para solución para infusión

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido mediante Acta No. 15 del 2020 numeral 3.6.8 SEMNNIMB, en cuanto a la radicación correspondiente a la respuesta a auto.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora informa que si bien para el trámite de la referencia ya se emitió concepto, es procedente aclarar que para el mismo radicado, el interesado allego un documento con radicado No. 20201130358 del 29 de julio de 2020, el cual una vez revisado se evidencia que contiene la misma información que fue evaluada y conceptuada en el radicado 20201094837 del 27 de mayo 2020, en el Acta No. 15 del 2020 numeral 3.6.8, por lo cual no se emite un nuevo pronunciamiento, por parte de la Sala.

3.8.8. KOATE® D.V.I. 500 UI

Expediente : 28996
Radicado : 20191071055 / 20201032167
Fecha : 14/10/2020
Interesado : Grupo de Apoyo a Salas Especializadas (INVIMA)

Composición: Cada vial contiene Factor VIII de Coagulación 500 UI

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución Inyectable

Solicitud: El Grupo de Apoyo de las Salas Especializadas de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido mediante Acta No. 11 del 2020 numeral 3.6.4 SEMNNIMB, en cuanto a las advertencias y precauciones, reacciones adversas y dosificación.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



mediante. Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.6.4, en el sentido de señalar que la información en cuanto a las advertencias y precauciones, reacciones adversas y dosificación es como aparece a continuación y no como en el Acta mencionada:

Precauciones y advertencias:

Precauciones Generales:

1. Koate-DVI está destinado para el tratamiento de trastornos hemorrágicos debidos a una deficiencia del factor VIII. Esta deficiencia debe estar comprobada antes de administrar Koate-DVI.
2. Adminístrese el producto dentro de las 3 horas siguiente a la reconstitución. No deberá refrigerarse el producto después de reconstituido.
3. Adminístrese el producto solamente por vía intravenosa.
4. Deberá usarse una aguja de filtro antes de administrarse el producto.
5. Koate-DVI contiene niveles de isoaglutininas de grupos sanguíneos no significativas clínicamente, cuando se trata de controlar episodios hemorrágicos menores. Cuando se requieran dosis altas o frecuentes, se deberá vigilar a las pacientes de grupos sanguíneos A, B o AB por medio de hematocrito para signos de anemia progresiva, así como por medio de pruebas directas de Coombs.
6. La administración del producto y el manejo del equipo de Infusión y las agujas deben hacerse con precaución. Coloque las agujas en un recipiente imperforable sellado herméticamente después de un sólo uso. Descarte todo el equipo utilizado incluyendo cualquier remanente del producto Koate-DVI reconstituido según los procedimientos de bioriesgo.

Advertencias:

Las medidas estándar para prevenir las infecciones resultantes del uso de medicamentos preparados a partir de plasma humano incluyen la selección de donantes, selección de donaciones individuales y mezclas de plasma para marcadores específicos de infección y la inclusión de etapas de fabricación efectivas para la inactivación / eliminación de virus. A pesar de esto, cuando se administran medicamentos preparados a partir de plasma humano, la posibilidad de transmitir agentes infecciosos no puede excluirse totalmente. Esto también se aplica a virus desconocidos o emergentes y otros patógenos.

Las medidas tomadas se consideran efectivas para virus encapsulados tales como VIH, VHB y VHC. Las medidas tomadas pueden tener un valor limitado contra virus no encapsulados como el VHA y el parvovirus B19. La infección por parvovirus B19 puede ser grave para las mujeres embarazadas (infección fetal) y para personas con inmunodeficiencia o aumento de la eritropoyesis (por ejemplo, anemia hemolítica).

Embarazo

No se han llevado a cabo estudios con Koate-DVI sobre reproducción en animales. Tampoco se sabe si Koate-DVI puede causar daño al feto cuando se administra a una mujer embarazada, o si puede afectar la capacidad de reproducción. Koate-DVI se debe administrar a una mujer embarazada sólo si hay verdadera necesidad.

Uso Pediátrico

Koate-DVI no se ha estudiado en pacientes pediátricos. La versión anterior de Koate (tratado con solvente/detergente y sin tratamiento térmico, Koate-HP) ha sido utilizado extensamente en población pediátrica.

Informes de sucesos adversos espontáneos relacionados con Koate-HP sin tratamiento térmico, y Koate-DVI para uso pediátrico estuvieron dentro de lo esperado según los informes para uso en adulto.

Reacciones adversas:

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones alérgicas pueden resultar de la administración de preparaciones de factor antihemofílico (humano).

En un total de 1053 infusiones que se llevaron a cabo durante un estudio clínico con Koate-DVI, se observaron 10 reacciones adversas relacionadas con siete infusiones; esto es, una frecuencia de 0.7% infusiones asociadas con reacciones adversas. Todas las reacciones fueron leves se incluyeron parestesia, visión borrosa, dolor de cabeza, náusea. Dolor abdominal y sensación de nerviosismo.

Experiencia posterior a la comercialización:

Las reacciones que se han elegido para su inclusión debido a su gravedad, la frecuencia de los informes, la posible relación causal con Koate-DVI, o una combinación de estos factores, son:

- **Trastornos de la sangre y del sistema linfático: inhibición del factor VIII, anemia hemolítica**
- **Trastornos del sistema inmune: hipersensibilidad que incluye anafilaxia, erupción cutánea, prurito**
- **Lesiones, envenenamiento y complicaciones de procedimiento: hemorragia posprocedimiento**
- **Trastornos del sistema nervioso: convulsión clónico-tónica generalizada**

Dosificación y Grupo etario:

Dosis y Administración

Cada frasco de Koate-DVI tiene expresada en la etiqueta el contenido de factor antihemofílico (humano) en unidades internacionales por frasco. El producto reconstituido debe administrarse intravenosamente por inyección directa con jeringa o por infusión por goteo. El producto debe administrarse dentro de las 3 horas siguientes a la reconstitución.

Enfoque general al tratamiento y evaluación de la eficacia del tratamiento:

Las dosis que se describen a continuación se presentan solamente como una guía general. Se debe enfatizar que la dosis de Koate-DVI requerida para la hemostasis se debe ajustar según las necesidades del paciente, la severidad de la deficiencia, la severidad de la hemorragia, la presencia de inhibidores y el nivel deseado de factor VIII. Frecuentemente es de importancia crítica el seguimiento del curso de la terapia con ensayos del nivel de factor VIII.

El efecto clínico de Koate-DVI es el elemento más importante en la evaluación de la efectividad del tratamiento. Es posible que sea necesario administrar más Koate-DVI del calculado, con el objeto de obtener resultados clínicos satisfactorios. Si con la dosis calculada no se obtienen los niveles esperados de factor VIII, o si no se controla la hemorragia después de la administración de la dosis calculada se debe sospechar la presencia de un inhibidor circulante en el paciente. Se debe verificar la presencia de este inhibidor y se debe cuantificar su nivel con los análisis de laboratorio adecuados.

Cuando un inhibidor está presente la dosis requerida del factor antihemofílico VIII (humano) es extremadamente variable y solamente puede determinarse con la respuesta clínica. Algunos pacientes con bajos títulos de inhibidores (<10 Unidades Bethesda), pueden ser tratados con éxito usando factor VIII sin que haya como resultado un aumento anamnóstico en el título del inhibidor. Se deben evaluar los niveles de factor VIII y la respuesta clínica al tratamiento para asegurar la obtención de una respuesta adecuada.

Tratamientos de inmunotolerancia usando dosis repetidas de concentrado de factor VIII administradas repetidamente puede resultar en la erradicación del inhibidor de factor VIII. En los regímenes con más éxito se han empleado dosis altas de factor VIII



administrado por lo menos una vez al día, pero ningún solo régimen de dosificación ha sido aceptado universalmente como el más eficaz. También es aconsejable consultar con un experto en hemofilia que tenga experiencia con el manejo de regímenes de inmunotolerancia.

Cálculo de la dosis:

La elevación en vivo del nivel del factor VIII (porcentaje de lo normal) se puede calcular multiplicando la dosis de factor antihemofílico (humano) por kilogramo de peso corporal (UI/kg) por 2%. Este método cálculo se basa en los hallazgos clínicos de Abildgaard y colaboradores, y se ilustra con los siguientes ejemplos:

$$\begin{aligned} \text{\% de aumento de factor VIII esperado (porcentaje de lo normal)} &= \frac{\text{no. de unidades administradas} \times 2\% / \text{UI/kg}}{\text{peso corporal (kg)}} \\ \text{Ejemplo para un adulto de 70 kg:} & \frac{1400 \text{ UI} \times 2\% / \text{UI/kg}}{70 \text{ kg}} = 40\% \\ \text{Dosis requerida (UI)} &= \frac{\text{peso corporal (kg)} \times \text{\% aumento de factor VIII deseado (porcentaje de lo normal)}}{2\% / \text{UI/kg}} \\ \text{Ejemplo para un niño de 15 kg:} & \frac{15 \text{ kg} \times 100\%}{2\% / \text{UI/kg}} = 750 \text{ UI requeridas} \end{aligned}$$

La dosis necesaria para lograr la hemostasis depende del tipo y severidad del episodio hemorrágico, de acuerdo con las siguientes guías generales:

Hemorragia leve:

Hemorragias leves superficiales o tempranas pueden responder a una dosis única de 10 UI por kg, llevando a un aumento in vivo de aproximadamente 20% en el nivel del factor VIII. En casos de hemorragias leves, no hace falta repetir la terapia a menos que haya más evidencia de hemorragia.

Hemorragia moderada:

En el caso de episodios hemorrágicos más graves (por ejemplo, hemartrosis definida, trauma conocido), el nivel del factor VIII se debe aumentar de 30%–50% administrando aproximadamente de 15 a 25 UI por kg. Si se requiere una terapia adicional, se pueden administrar dosis repetidas de 10 a 15 UI por kg cada 8 a 12 horas.

Hemorragia severa:

En pacientes con hemorragias graves que ponen en peligro la vida, o hemorragias en áreas vitales (sistema nervioso central, espacio retrofaríngeo y espacio retroperitoneal, vaina iliopsoas), puede ser necesario elevar el nivel del factor VIII de 80%–100% del normal para lograr la hemostasis.

Esto puede lograrse en la mayoría de pacientes con una dosis inicial de factor VIII antihemofílico (humano), Koate®-DVI de 40–50 UI por kg y una dosis de mantenimiento de 20–25 UI por kg cada 8–12 horas. En procedimientos quirúrgicos importantes se deben medir los niveles de factor VIII a lo largo de todo el curso perioperatorio para asegurarse de proporcionar una terapia de sustitución adecuada.

Cirugía:

En procedimientos quirúrgicos importantes se debe elevar el nivel de factor VIII aproximadamente un 100% administrando una dosis preoperatoria de 50 UI/kg. Se debe medir el nivel de factor VIII para asegurarse de que se obtuvo el nivel esperado, antes de que el paciente se someta a la cirugía. Con el objeto de mantener niveles hemostáticos, es posible que sea necesario repetir las infusiones, inicialmente de cada 6 a 12 horas durante un total de 10 a 14 días, hasta que concluya la curación. La intensidad requerida de la terapia de sustitución con factor VIII depende del tipo de

Acta No. 24 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



cirugía y del régimen posoperatorio empleado. En el caso de procedimientos quirúrgicos de menor importancia, un programa de tratamiento menos intensivo puede proporcionar la hemostasis adecuada.

Profilaxis:

Para la profilaxis a largo plazo contra el sangrado en pacientes con hemofilia A grave, las dosis habituales son de 20 a 40 UI de factor VIII por kg de peso corporal en intervalos de 2 a 3 días. En algunos casos, especialmente en pacientes más jóvenes, pueden ser necesarios intervalos de dosis más cortos o dosis más altas.

3.8.9 KEYTRUDA® 100 mg

Expediente : 20085509
Radicado : 20201118664
Fecha : 10/07/2020
Interesado : MSD

Composición: Cada vial por 4 mL contiene 100 mg de Pembrolizumab

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido mediante Acta No. 05 del 2020 segunda parte, numeral 3.4.2.4 SEMNNIMB, con respuestas de fondo basadas en datos científicos, cuantitativos y normativos a las siguientes inquietudes planteadas por el interesado:

- En el recurso de reposición manifestamos que, con base en el racional de los criterios de valoración para los estudios clínicos, de las guías de países de referencia como Estados Unidos y la Unión Europea, la Recurrencia libre de progresión, es plenamente aceptada y reconocida como un criterio de valoración estadísticamente significativo para el estadio de la enfermedad en fase III (adyuvancia)", por lo que solicitamos se nos aclare ¿Cuál es el criterio Científico y Estadístico en el que se está basando la SEMNNIMB, para solicitar resultados de sobrevida global en cáncer en estadios tempranos?
- ¿Se está teniendo en cuenta el diseño estadístico del estudio clínico, al momento de evaluar el mismo, dado que la Sobrevida Global, no es un criterio de valoración primario para este estudio, sino uno secundario, por lo cual, no sería correcto negar una aprobación basados en la falta de datos de un criterio secundario, cuando el criterio de valoración primario es indudablemente positivo? Este mismo criterio de valoración de la agencia ha debido ser aplicado en el momento de evaluación de medicamentos de la misma clase terapéutica (nivolumab) en la misma indicación con un estudio similar, en aras de la transparencia e igualdad de condiciones, dado que el RFS es un endpoint internacionalmente aceptado para estudios de Adyuvancia, e Invima también lo ha aceptado previamente, tal y como hemos mencionado.
- Como se explicó en la respuesta a auto, el no haber alcanzado aún la Sobrevida Global en esta etapa del estudio clínico, no lleva una connotación negativa en el escenario de adyuvancia, dado que, para un estadio temprano, el tiempo en el que se va a lograr la Sobrevida Global va a ser muy extenso, esperar por este criterio de valoración final podría privar a los pacientes de una terapia beneficiosa durante varios años, adicionalmente reforzamos que RFS es un endpoint aceptado internacionalmente para los estudios de Adyuvancia, por las Autoridades de los países de referencia, como se explicó en el Recurso de Reposición. Por lo anterior, y teniendo en cuenta todos los conceptos emitidos por la Comisión Revisora para

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



este trámite, solicitamos se nos aclare, ¿Cuál es el fundamento normativo y ético, en el que se está basando la SEMNNIMB, con el fin de solicitar resultados de sobrevida global como un elemento mandatorio en Colombia para la aprobación de una enfermedad en estadios tempranos como lo es adyuvancia?

- Tal y como manifestamos en el recurso de reposición, respecto a que el Decreto 677 en el artículo 18 establece en el Parágrafo 1º que cuando el producto cuyo registro se solicite se encuentre registrado por lo menos en dos (2) países de referencia y no haya sido rechazado en ningún otro país de referencia, para la evaluación farmacológica se requerirá simplemente de un resumen de la información clínica con la bibliografía correspondiente, en formato definido por el Invima, situación plenamente aplicable en este caso, dado que esta indicación está aprobada en más de 45 países alrededor al mundo, incluyendo Estados Unidos, EMA, Brasil, Japón, Australia y Canadá, por lo que solicitamos se nos aclare ¿Por qué no se ha tenido en cuenta la normatividad Colombiana en la cual se establecen los países de referencia en el Decreto 677 de 1995 y el Decreto 1782 de 2015?
- ¿Cuál es el análisis estadístico riguroso realizado con el cuál se llegó a la conclusión "los resultados de RFS tienen una tendencia positiva"? Ya que los resultados presentados a su Despacho, han demostrado un aumento estadísticamente significativo en la RFS y por lo tanto, no es estadística ni clínicamente correcto afirmar que hay una tendencia positiva, cuando en realidad hay una definitiva diferencia significativa.
- Dado que la Comisión Revisora afirma que "son bien conocidos los importantes eventos adversos de este principio activo " ¿Por qué la Sala considera que no hay una tendencia adecuada en referencia a los eventos adversos, si efectivamente se ha demostrado que el perfil de seguridad fue considerado consistente con los reportes previos para esta clase terapéutica y con la experiencia médica a nivel mundial, por lo tanto, es un perfil de seguridad conocido, y no se han presentado nuevos riesgos, o eventos adversos o señales de seguridad que indiquen que no es posible hacer un adecuado balance riesgo beneficio con los datos disponibles?
- ¿Por qué se está pasando por alto la solicitud de trato igualitario basado en el Artículo tercero del Código de Procedimiento Administrativo y de lo Contencioso Administrativo, citado en el Recurso de Reposición, cuando el INVIMA, ya ha otorgado aprobaciones anteriores y recientes en el entorno adyuvante, para melanoma y otros carcinomas, basados en el beneficio clínico medido por el criterio de valoración RFS?

Únicamente por citar el caso más reciente en el que nos basamos para solicitar el trato igualitario, dado que la lista es más extensa, Opdivo® Nivolumab, que fue aprobado por su Despacho, de acuerdo al concepto del Acta 08 de 2018 numeral 3.2.4.1., con base en el estudio clínico fase III, Check Mate-238, que tenía el mismo criterio de valoración que nuestro Keynote-054 para la misma indicación en estadio temprano: Melanoma Adyuvancia.

- Como se explicó claramente en el recurso de reposición, la Supervivencia libre de recurrencia (RFS) y la supervivencia libre de enfermedad (DFS), están incluidas en la tabla de los criterios de valoración sustitutos aceptados por la FDA para pacientes que reciben terapia adyuvante después de una resección quirúrgica. De hecho, todas las aprobaciones recientes en el entorno adyuvante, para melanoma (y también para otros tumores), por la FDA y otras agencias reguladoras en todo el mundo, se basaron en el beneficio clínico medido por el criterio de valoración DFS/RFS. ¿Por qué no se está teniendo en cuenta este ítem dado que en Colombia no hay guías de evaluación y nuestra normatividad sí incluye a la FDA y a la EMA como una agencia de referencia?

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- ¿Cuál es el criterio científico, ético y de salud pública para emitir un concepto como "la Sala recomienda prudente esperar resultados finales o de más largo plazo del estudio KEYNOTE-054 y/o estudios adicionales con resultados más robustos."?
- ¿Existe alguna solicitud particular de un tercero, relacionado a alguno de los radicados del trámite en referencia que incluya la solicitud de esperar resultados de Sobrevida Global? En caso de existir dicha solicitud por favor informar: solicitante, fecha y número de radicación.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora acusa recibo de la información y remite al interesado al concepto emitido en numeral 3.4.2.1 de la presente Acta.

3.8.10 ÁCIDO ACETILSALICÍLICO

Radicado: 20201124598 / 20201124607
Fecha: 31/08/2020 / 21/07/2020
Interesado: Bayer S.A.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido mediante Acta No. 13 del 2019 numeral 3.7.10 SEMNNIMB, respecto a las razones y los fundamentos técnicos y sanitarios por los cuales la Sala recomienda que los productos compuestos ácido acetilsalicílico en presentaciones de 40 y 325 mg, deban ser prescritos con formula medica.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora ratifica el concepto emitido en el Acta No. 13 del 2019 SEMNNIMB, numeral 3.7.10 y aclara que para los medicamentos cuyas presentaciones contienen ácido acetilsalicílico entre 40 y 325 mg en la indicación antiagregante plaquetario para pacientes en prevención secundaria o alto riesgo cardiovascular, los cuales deben ser determinados por un médico, por lo cual no se puede recomendar su venta libre. En la indicación como analgésico/antipirético en niños, especialmente en menores de 6 años, el prescriptor debe tener la mayor certeza de que no se trata de un cuadro viral por el riesgo de síndrome de Reyé, por tanto, tampoco se recomienda la condición de venta libre.

3.8.11 FABRAZYME

Expediente : 19951125 / 19951126
Radicado : 20201132237 / 20201132219
Fecha : 31/07/2020 / 31/08/2020
Interesado : Sanofi Aventis de Colombia S.A

Composición: Cada vial contiene 5mg de Agalsidasa Beta

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido mediante Acta No. 09 del 2020 numerales 3.4.2.6 y 3.4.2.7 SEMNNIMB, asociados a las radicaciones iniciales No. 20201024709 y No. 20201024697 para Fabrazyme® 5mg y 35mg respectivamente; respecto a indicar que no se tuvo en cuenta la información radicada como alcance bajo los escritos No. 20201098236 y No. 20201096978 correspondiente a cada una de las concentraciones.

El interesado manifiesta que a través de dichos alcances realizó la siguiente propuesta de indicación anexando los soportes para la consideración del llamado a revisión de oficio del

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.7.8. de los cuales requiere la sala se pronuncie:

“El uso de Fabrazyme (agalsidasa beta) está indicado para pacientes con enfermedad de Fabry clásica. Para pacientes con fenotipo de aparición tardía de Fabry, con manifestaciones de la enfermedad. El tratamiento debe iniciarse lo antes posible para evitar más daño a los órganos.”

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclara que conceptuó en la sesión de mayo con base en la información disponible para esa agenda.

Adicionalmente, la Sala conceptúa que la información con el alcance no resuelve las inquietudes de la Sala, por tanto, ratifica el concepto del Acta No. 09 del 2020 SEMNNIMB numerales 3.4.2.6 y 3.4.2.7.

3.8.12 TADALAFILO, VAYAPLIN 20 mg

Expediente: 20153563
Radicado: 20201138013
Fecha: 10/08/2020
Interesado: Procaps

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar el concepto de llamado a revisión de oficio emitido mediante Acta No.08 del 2019 numeral 3.8.1 SEMNNIMB y Acta No. 16 del 2019 numeral 3.8.1 SEMNNIMB, frente al porqué la solicitud de ranurar las tabletas de VAYAPLIN 20 mg, REGISTRO SANITARIO: INVIMA 2019M-0018925 VIGENCIA: 29/04/2024 si la posología puede cumplirse de acuerdo con lo que manifiesta el interesado en la correspondencia.

CONCEPTO: Revisada la solicitud, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que con las presentaciones disponibles de 20 mg y 5 mg para el producto de la referencia se puede manejar la mayoría de las dosis mencionadas en el concepto del Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.8.1.

3.8.13 TADALAFILO, VAYAPLIN 5 mg

Radicado: 20201140734
Fecha: 13/08/2020
Interesado: Procaps

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar el concepto de llamado a revisión de oficio emitido mediante Acta No.08 del 2019 numeral 3.8.1 SEMNNIMB y Acta No. 16 del 2019 numeral 3.8.1 SEMNNIMB, frente al producto Vayaplin 5 mg tableta, en el sentido cómo proceder en el caso de esta concentración, ya que la revisión de oficio va orientada a las concentraciones altas de Tadalafil (10 y 20 mg).

CONCEPTO: Revisada la solicitud, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que con las presentaciones disponibles de 20 mg y 5 mg para el producto de la referencia se puede manejar la mayoría de las dosis mencionadas en el concepto del Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.8.1.

3.8.14 LUDIKA TABLETAS RECUBIERTAS 5 mg

Expediente : 20098922

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Radicado : 20201123545
Fecha : 17/07/2020
Interesado : Ecar S.A.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 5 mg de Tadalafilo

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar el concepto de llamado a revisión de oficio emitido mediante Acta No.08 del 2019 numeral 3.8.1 SEMNNIMB y Acta No. 16 del 2019 numeral 3.8.1 SEMNNIMB, frente las siguientes inquietudes:

- ¿Este concepto aplica a todas las concentraciones de tadalafilo?
- ¿Las tabletas que se deben adecuar corresponden a las concentraciones de 10 y 20 mg? o ¿también se deben adecuar las tabletas de 5 mg?
- La duda surge pues en el cuerpo del concepto de la Comisión Revisora, pareciera que son todas las concentraciones, pero al final puede entenderse que aclara que son solo las concentraciones de 10 y 20 mg las que deben adecuar su diseño para ser fraccionadas.
- Si la respuesta a la concentración de 5 mg es que no requiere la adecuación de su diseño, ¿cómo se responde el llamado a revisión de oficio?

CONCEPTO: La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto del Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.8.1, en el sentido de que el llamado a revisión de oficio aplica únicamente para las concentraciones de 10 y 20 mg.

3.8.15 DUPIXENT

Radicado: 20201140429
Fecha: 13/08/2020
Interesado: Sanofi Aventis De Colombia S.A

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido mediante Acta No. 01 del 2020 numeral 3.8.7 SEMNNIMB y Acta No. 05 del 2020 numeral 3.8.2 SEMNNIMB, según las consideraciones técnicas, expuestas en la correspondencia, frente a:

- Teniendo en cuenta la unificación de concepto respecto a la indicación en ASMA, para los trámites en curso de los Registros Sanitarios de Dupixent 200 y 300 mg, (Acta No. 01 de 2020 No. 3.8.7 y No. 3.4.2.1) el interesado solicita a la Sala considerar conceder la indicación aprobada a nivel de European Medicine Agency (EMA) en Asma:

Dupixent está indicado en adultos y adolescentes a partir de 12 años como tratamiento de mantenimiento adicional para el asma grave con inflamación de tipo 2 caracterizada por eosinófilos elevados en sangre y/o FeNO elevado, que no están adecuadamente controlados con corticosteroides inhalados (CEI) en dosis altas en combinación con otro medicamento para el tratamiento de mantenimiento.

- En caso de que no se considere procedente la petición anterior, se conceda Aclaración del concepto emitido por medio Numeral 3.8.7 del Acta No. 1 de 2020, toda vez que no son claras las razones y los fundamentos técnicos por los cuales la

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



SEMNNIMB decidió cambiar la indicación previamente conceptualizada mediante el Numeral 3.4.2.2 del Acta 16 de 2019.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora le reitera al interesado que ya expuso sus argumentos en varias ocasiones sobre la consideración para no recomendar el producto de la referencia en el grupo etario niños 12 a 17 años en la indicación asma severa eosinofílica, por lo que remite al interesado al concepto del Acta No, 16 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.4.2.2, Acta No, 01 de 2020 SEMNNIMB, numerales 3.4.2.1, 3.5.1 y 3.8.7, Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB, numerales 3.4.2.5 y 3.8.2, Acta No. 17 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.8.2.

En cuanto a la solicitud específica de modificar el texto de la indicación, la Sala recomienda aprobarla de la siguiente manera:

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

3.8.16 ANTIVENENO ANTICORAL POLIVALENTE

Fecha: 2/10/2020
Interesado: Grupo de Apoyo a Salas (INVIMA)

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido mediante Acta No. 17 del 2019 numeral 3.1.2.3 SEMNNIMB, respecto a la composición del producto, por cuanto la información no corresponde con lo establecido en el artículo 22 del decreto 677 de 1995, adicional no coincide con la del inserto.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclara que para el caso de sueros antiveneno anticoral, la mejor manera de expresar la concentración del antiveneno es en su capacidad de neutralizar una cantidad específica de un cierto tipo de veneno o venenos (toxinas) por unidad de peso o volumen, por tanto, la composición expresada en el Acta No. 17 del 2019 SEMNNIMB, numeral 3.1.2.3 es correcta y es la que debe figurar en la norma farmacológica para el producto de la referencia, así mismo está expresado en el inserto.

3.8.17 ERITROPOYETINA

Fecha: 2/10/2020
Interesado: Grupo de Apoyo a Salas (INVIMA)

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido mediante Acta No. 16 del 2019 numeral 3.6.14 SEMNNIMB, respecto a la norma farmacológica para los productos conceptualizados, porque se conceptualizó Norma farmacológica: 17.2.0.0.N50, pero esta corresponde a una asociación y, considerando el principio activo e indicación farmacológica, se considera debe ser la norma 17.2.0.0.N10 grupo B. Uso parenteral como único principio activo.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido mediante Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.6.14, en el sentido de indicar que la norma farmacológica en la cual se encuentra el producto es como aparece a continuación y no como en el Acta mencionada:

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Norma Farmacológica: 17.2.0.0.N10 grupo B. Uso parenteral

3.8.18 TENOFOVIR

Fecha: 2/10/2020
Interesado: Grupo de Apoyo a Salas (INVIMA)

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido mediante Acta No. 07 del 2019 numeral 3.1.1.3 SEMNNIMB y Acta No. 11 del 2020 numeral 3.1.1.5 SEMNNIMB, respecto al nombre del principio activo tenofovir disoproxil fumarato (tenofovir DF). La razón de esta aclaración se debe a que el nombre del principio activo de tenofovir disoproxil fumarato (tenofovir DF) no corresponde con lo aceptado en ATC y otras agencias, ya que no es equivalente las concentraciones al expresar las sales tenofovir disoproxil frente a tenofovir disoproxil fumarato. Adicional, se hace necesario precisar las indicaciones farmacológicas por cuanto el mismo expediente presenta dos evaluaciones farmacológicas conceptuadas en las actas Acta No. 07 del 2019 numeral 3.1.1.3 SEMNNIMB y Acta No. 11 del 2020 numeral 3.1.1.5 SEMNNIMB, respecto al nombre del principio activo tenofovir disoproxil fumarato (tenofovir DF), sin ninguna aclaración.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora ratifica el concepto del Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.1.1.5 en cuanto a la indicación y que la composición del producto de la referencia (Delstrigo) es la siguiente: Cada tableta contiene 100 mg de Doravirina, 300 mg de Lamivudina, y 300 mg de Tenofovir disoproxil fumarato (tenofovir DF).

3.8.19 NATPARA®

Fecha: 2/10/2020
Interesado: Grupo de Apoyo a Salas (INVIMA)

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido mediante Acta No. 01 del 2018 segunda parte, numeral 3.2.1.2 SEMNNIMB, respecto a la información cualicuantitativa de los productos conceptuados, de conformidad con el artículo 22 del decreto 677 de 1995, por cuanto solo mencionan el producto como composición polvo pero no la composición del producto final reconstituido.

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

3.8.20 KADCYLA

Fecha: 2/10/2020
Interesado: Grupo de Apoyo a Salas (INVIMA)

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido mediante Acta No. 02 del 2020 numeral 3.6.17 SEMNNIMB, frente a la composición del producto, por cuanto no indica cantidad de polvo por vial y Volumen de reconstitución adicional la concentración final del producto.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora ratifica el concepto emitido en el Acta No. 02 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.6.17

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.8.21 CINRYZE

Fecha: 2/10/2020
Interesado: Grupo de Apoyo a Salas (INVIMA)

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido mediante Acta No.01 del 2020 numeral 3.2.4 SEMNNIMB, respecto a la composición del producto, por cuanto no está completo el nombre del principio activo, adicional no se encuentra en el ATC con el nombre que figura en el acta citada.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido mediante Acta No. 01 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.2.4, en el sentido de complementar el nombre del principio activo en el ítem composición, el cual es como aparece a continuación y no como en el Acta mencionada:

Composición:

Cada vial de 5 mL contiene 500 Unidades de inhibidor de C1 estearasa, derivado de plasma humano

Adicionalmente, la Sala informa que el código ATC que le corresponde es: B06AC01

3.8.22 PLAQUINOL

Radicado : 20201180735
Fecha : 05/10/2020
Interesado : Grupo Apoyo a Salas

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclaración del concepto emitido en el Acta No. 07 de 2020 de la SEMNNIMB numeral 3.4.1.6., ya que no se evidencia en el concepto final para el producto, lo relacionado y aprobado para las contraindicaciones, y si las mismas son las aprobadas por la Sala para el principio activo Hidroxicloroquina. Adicionalmente se solicita aclaración sobre si dicha información aplica para las concentraciones de Hidroxicloroquina Sulfato 200 mg y 400 mg.

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

3.9 NUEVA CONCENTRACIÓN MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

3.9.1 BENLYSTA SUBCUTÁNEO 200 mg / 1 mL

Expediente : 20168497
Radicado : 20191162681 / 20191251293 / 20201152909
Fecha : 31/08/2020
Interesado : Glaxosmithkline Colombia S.A.

Composición:

Cada mL contiene 200mg de Belimumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Benlysta está indicado como terapia complementaria en pacientes adultos con lupus eritematoso sistémico (LES) con anticuerpos positivos, con un alto grado de actividad de la enfermedad (por ejemplo, anticuerpos antiDNA de doble cadena positivos y bajo complemento), a pesar del tratamiento estándar y que no presente nefritis activa severa o lupus activo severo del sistema nervioso central.

Contraindicaciones:

Benlysta está contraindicado en pacientes que han demostrado anafilaxia a Benlysta.

Precauciones y advertencias:

Uso concomitante con tratamientos dirigidos a las células B y ciclofosfamida

No se ha estudiado Benlysta en combinación con otros tratamientos dirigidos a las células B o con ciclofosfamida intravenosa. Se debe tener precaución si se coadministra Benlysta con otros tratamientos dirigidos a las células B o con ciclofosfamida.

Hipersensibilidad y reacciones sistémicas relacionadas con la inyección

La administración de Benlysta puede ocasionar reacciones de hipersensibilidad y reacciones sistémicas relacionadas con la inyección que pueden ser graves o fatales. En caso de que se presente una reacción grave, debe interrumpirse la administración de Benlysta y administrarse un tratamiento médico apropiado. Los pacientes con historia de múltiples alergias a medicamentos o hipersensibilidad significativa pueden estar en mayor riesgo.

Las reacciones sistémicas relacionadas con la inyección y reacciones de hipersensibilidad ocurrieron con mayor frecuencia en las dos primeras dosis y tendieron a disminuir con las aplicaciones subsiguientes. Se ha observado un retraso en la aparición de reacciones de hipersensibilidad aguda. Los pacientes tratados con Benlysta deben ser prevenidos de los riesgos potenciales, los signos y síntomas de tales reacciones, y de la importancia de buscar inmediatamente atención médica. Los síntomas pueden incluir reacción anafiláctica, bradicardia, hipotensión, angioedema, y disnea. Se han observado e incluido reacciones y síntomas no agudos de hipersensibilidad retardada tales como exantema, náusea, fatiga, mialgia, cefalea, y edema facial.

Riesgo de infecciones

Como con otros agentes inmunomoduladores, el mecanismo de acción de Benlysta puede aumentar el riesgo de desarrollar infecciones. Se han reportado infecciones graves, incluyendo casos fatales, en pacientes con SLE recibiendo terapia inmunosupresora, incluyendo Benlysta. Los pacientes que desarrollen una infección al estar bajo tratamiento con Benlysta, deben ser monitoreados estrechamente, y debe considerarse la suspensión del inmunosupresor. Los médicos deben tener precaución al considerar el uso de Benlysta en pacientes con infecciones graves o crónicas.

Depresión y suicidio

En estudios clínicos controlados intravenosos y subcutáneos, los trastornos psiquiátricos (depresión, ideación y comportamiento suicida) se informaron con mayor frecuencia en pacientes que recibieron Benlysta, incluido un suicidio en un paciente que recibió 10 mg/kg y un suicidio en un paciente que recibió 1 mg/kg. Los médicos deben evaluar cuidadosamente el riesgo de depresión y suicidio considerando el historial médico del paciente y el estado psiquiátrico actual antes del tratamiento con Benlysta, y continuar monitoreando a los pacientes durante el tratamiento. Los médicos deben aconsejar a los pacientes (y cuidadores cuando corresponda) que se pongan en contacto con su proveedor de atención médica acerca de síntomas psiquiátricos nuevos o que empeoren. El riesgo y el beneficio de continuar el tratamiento con Benlysta deben evaluarse cuidadosamente para los pacientes que desarrollan tales síntomas.

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML por sus siglas en inglés)

La leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML) resultante en deficiencias neurológicas, incluyendo casos fatales, ha sido reportada en pacientes con SLE que han recibido terapia inmunosupresora, incluyendo Benlysta. El diagnóstico de PML debe ser considerado en cualquier paciente con aparición nueva de signos o síntomas de deterioro neurológico. El paciente debe remitirse a un neurólogo o al especialista apropiado para su evaluación y si se confirma el diagnóstico de leucoencefalopatía multifocal progresiva, debe considerarse el suspender la terapia inmunosupresora, incluyendo Benlysta.

Por esta razón, el médico debe informar al paciente que la PML es una condición cerebral seria que amenaza la vida y que la posibilidad de adquirir PML puede ser mayor si el paciente es tratado con medicamentos que debiliten su sistema inmune incluyendo Belimumab. El médico debe recomendar al paciente que le informe inmediatamente si tiene pérdida de memoria, dificultad para pensar, hablar y/o caminar, pérdida de visión o problemas similares.

Riesgo de malignidades

Como con otros agentes inmunomoduladores, el mecanismo de acción de Benlysta puede aumentar el riesgo potencial de desarrollar malignidades. En estudios clínicos, no se observó diferencia alguna en la tasa de malignidades entre los grupos tratados con Benlysta y los grupos tratados con placebo.

Inmunización

No se deben administrar vacunas con microorganismos vivos 30 días antes, o de manera concurrente con Benlysta, ya que no se ha establecido su seguridad clínica. No hay datos disponibles acerca de la transmisión secundaria de infección de personas que reciben vacunas con microorganismos vivos a pacientes que están recibiendo Benlysta. Debido a su mecanismo de acción, Benlysta puede interferir con la respuesta a las inmunizaciones. Sin embargo, en un estudio para evaluar la respuesta a una vacuna 23 valente pneumocócica, las respuestas globales inmunológicas a los diferentes serotipos fueron similares en pacientes con SLE recibiendo belimumab comparado con aquellos no recibiendo tratamiento en el momento de la vacunación.

Existen datos limitados que sugieren que Benlysta no afecta significativamente la capacidad de mantener una respuesta inmune protectora a las inmunizaciones recibidas antes de la administración de Benlysta.

Benlysta no se ha estudiado en los siguientes grupos de pacientes, y no se recomienda su uso en:

- Lupus del sistema nervioso central activo grave.
- Nefritis lúpica activa grave.
- VIH.
- Pacientes con antecedentes o infección activa por virus de hepatitis B o C.
- Hipogammaglobulinemia (IgG <400 mg/dl) o deficiencia de IgA (IgA <10 mg/dl).

Antecedentes de trasplante de órgano mayor o trasplante de células madre hematopoyéticas/médula ósea o trasplante renal.

Reacciones adversas:

Se ha evaluado la seguridad de Benlysta en pacientes con SLE en tres estudios controlados con placebo y administración intravenosa pre-registro, un estudio controlado con placebo y administración subcutánea y un estudio intravenoso post-comercialización controlado con placebo.

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a Benlysta (10 mg/kg por vía intravenosa durante un periodo de 1 hora los días 0, 14, 28, y luego cada 28 días durante

Acta No. 24 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



52 semanas) en 674 pacientes con SLE, incluyendo 472 expuestos hasta por 52 semanas y 556 pacientes expuestos a 200 mg de belimumab subcutáneo una vez a la semana durante 52 semanas. La información de seguridad presentada incluye datos posteriores a la semana 52 de algunos pacientes. También se incluye información de los reportes postmercado.

La mayoría de los pacientes también recibieron uno o más de los siguientes tratamientos concomitantes para el SLE: corticoesteroides, agentes inmunomoduladores, anti-maláricos, antiinflamatorios no esteroideos. Las reacciones adversas están listadas abajo por clase de sistema orgánico corporal MedDRA y por frecuencia. Las categorías de frecuencia utilizadas son:

- Muy común ≥ 1 en 10
- Común ≥ 1 en 100 y < 1 en 10
- No común ≥ 1 en 1,000 y < 1 en 100

| SOC según el MedDRA | Muy común: | Común: | No común: |
|---------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Infecciones e infestaciones</i> | Infecciones Infecciones bacterianas, como bronquitis, infección del tracto urinario | Gastroenteritis vírica, faringitis, nasofaringitis, infección vírica del tracto respiratorio superior | |
| <i>Trastornos del sistema inmune</i> | | Reacción de hipersensibilidad * | Reacción anafiláctica Angioedema Reacción de hipersensibilidad tardía no aguda |
| <i>Trastornos psiquiátricos</i> | | Depresión | Ideación suicida Comportamiento suicida |
| <i>Trastornos de la sangre y tejido linfático</i> | | Leucopenia | |
| <i>Trastornos del sistema nervioso</i> | | Migraña | |
| <i>Trastornos gastrointestinales</i> | Diarrea y náuseas | | |
| <i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i> | | Dolor en las extremidades | |
| <i>Trastornos de piel y el tejido subcutáneo</i> | | Reacciones en el sitio de la inyección ** | Exantema Urticaria |
| <i>Trastornos generales y en el sitio de administración</i> | | Pirexia Reacciones sistémicas relacionadas con la Infusión o inyección* | |

* “Reacción de hipersensibilidad” considera un grupo de términos, incluyendo anafilaxia, que se puede manifestar como diferentes síntomas incluyendo hipotensión, angioedema, urticaria o exantema, prurito, y disnea. “Reacción sistémica relacionada con la Infusión o inyección” considera un grupo de términos y puede manifestarse con diferentes síntomas incluyendo bradicardia, mialgia, cefalea, exantema, urticaria, fiebre, hipotensión, hipertensión, mareo, y artralgia. Debido a la similitud de signos y síntomas, no es posible distinguir entre reacciones de hipersensibilidad y reacciones sistémicas relacionadas con la infusión o inyección en todos los casos.

**Aplica sólo a la formulación subcutánea



Reacciones de hipersensibilidad: En 0.2% de los pacientes se reportaron reacciones de hipersensibilidad clínicamente significativas con Benlysta administrado subcutáneamente, las cuales requirieron la suspensión permanente del tratamiento.

En 0.4% de los pacientes se reportaron reacciones de hipersensibilidad clínicamente significativas con Benlysta administrado intravenosamente, las cuales requirieron la suspensión permanente del tratamiento. Estas reacciones generalmente se observaron el día de la infusión, y pacientes con una historia de múltiples alergias a medicamentos o reacciones de hipersensibilidad significativas pueden estar en un mayor riesgo. Después de la infusión de tratamiento apropiado, se han observado retrasos de varias horas en la presentación de reacciones de hipersensibilidad agudas, e incluso recurrencia de reacciones clínicamente significativas después de una resolución inicial de síntomas.

Se han observado e incluido reacciones y síntomas no agudos de hipersensibilidad retardada tales como exantema, náusea, fatiga, mialgia, cefalea, y edema facial.

Infecciones: En el estudio clínico de administración subcutánea, la incidencia global de infecciones fue de 55% en el grupo recibiendo Benlysta y 57% en el grupo recibiendo placebo. Solamente ocurrió infección bacteriana del tracto urinario en al menos el 3% de los pacientes recibiendo Benlysta y al menos 1% más frecuentemente que los pacientes recibiendo placebo. Infecciones graves ocurrieron en 4% de los pacientes recibiendo Benlysta y 5% de los pacientes recibiendo placebo; las infecciones oportunistas graves significaron 0.2% y 0% de ellas, respectivamente. Algunas infecciones fueron graves o fatales.

Trastornos psiquiátricos: en los estudios clínicos intravenosos pre-registro, se informaron eventos psiquiátricos serios en el 1.2% (8/674) de pacientes que recibieron Benlysta 10 mg/kg y el 0.4% (3/675) de los pacientes que recibieron placebo. Se notificó depresión seria en el 0.6% (4/674) de los pacientes que recibieron 10 mg/kg de Benlysta y en el 0.3% (2/675) de los pacientes que recibieron placebo. Se informó un suicidio en un paciente que recibió 10 mg/kg de Benlysta (y uno se informó en un paciente que recibió 1 mg/kg de Benlysta); no hubo informes en pacientes que recibieron placebo.

En un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, posterior a la comercialización con Benlysta 10 mg/kg administrado por vía intravenosa, se informaron eventos psiquiátricos serios en el 1.0% (20/2002) de los pacientes que recibieron Benlysta y el 0.3% (6/2001) de pacientes que recibieron placebo. Se notificó depresión seria en el 0.3% (7/2002) de los pacientes que recibieron Benlysta y en <0.1% (1/2001) que recibieron placebo. La incidencia global de ideación o conducta suicida seria o autolesión sin intención suicida fue del 0.7% (15/2002) en el grupo Benlysta y del 0.2% (5/2001) en el grupo placebo. En la Escala de Clasificación de Severidad de Suicidio de Columbia (SSRS-C), el 2.4% (48/1974) de los pacientes que recibieron Benlysta informaron de una ideación o comportamiento suicida en comparación con el 2.0% (39/1988) de los pacientes que recibieron placebo. No se reportó suicidio en ninguno de los grupos.

Los estudios intravenosos no excluyeron a pacientes con antecedentes de trastornos psiquiátricos.

En el estudio clínico subcutáneo, que excluyó a pacientes con antecedentes de trastornos psiquiátricos, se informaron eventos psiquiátricos serios en el 0.2% (1/556) de los pacientes que recibieron Benlysta y en ningún paciente que recibió placebo. No hubo eventos serios relacionados con la depresión ni se informaron suicidios en ninguno de los grupos. En la C-SSRS, el 1.3% (7/554) de los pacientes que recibieron Benlysta informaron de una ideación o comportamiento suicida y el 0.7% (2/277) de los pacientes que recibieron placebo.

Reacciones en el sitio de la inyección: En el estudio clínico subcutáneo, la frecuencia de reacciones en el sitio de la inyección fue 6.1% (34/556) y 2.5% (7/280) en pacientes recibiendo Benlysta y placebo, respectivamente. Estas reacciones en el sitio de la inyección (las más comunes dolor, exantema, hematoma, prurito, e induración) fueron de leve a moderada severidad. La mayoría no necesitó la discontinuación del medicamento.

Acta No. 24 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Interacciones:

No se han realizado estudios de interacción farmacológica con Benlysta.

En estudios clínicos realizados en pacientes con SLE, la administración concomitante de mofetil micofenolato, azatioprina, hidroxicloroquina, metotrexato, medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, aspirina e inhibidores de la HMG CoA reductasa, no tuvo un efecto significativo en las exposiciones a belimumab.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Debe considerarse la discontinuación del tratamiento con Benlysta si no hay mejoría en el control de la enfermedad después de 6 meses de tratamiento.

Las jeringas prellenadas o los auto-inyectores NO deben usarse para inyección intravenosa. Se recomienda que para la primera inyección subcutánea de Benlysta se realice bajo la supervisión de un profesional del cuidado de la salud. El profesional del cuidado de la salud debe dar entrenamiento adecuado acerca de la técnica subcutánea y educación de los signos y síntomas de reacciones de hipersensibilidad. Un paciente puede auto aplicarse la inyección o el personal de apoyo puede administrar Benlysta después de que el profesional del cuidado de la salud determine que lo puede hacer.

Benlysta puede administrarse en inyección subcutánea en el abdomen o en el muslo. Cuando se inyecte en la misma región, se debe aconsejar a los pacientes usar un sitio diferente para la inyección cada semana; nunca aplicar inyecciones en áreas donde la piel es sensible, lesionada, enrojecida, o endurecida.

En caso de que no se aplique una dosis, esta debe ser administrada lo antes posible. De ahí en adelante, los pacientes pueden continuar su dosificación en su día usual de administración, o iniciar un nuevo esquema semanal de aplicación a partir del día en que se administró la dosis que había faltado.

Si un paciente está cambiando de Benlysta vía intravenosa a Benlysta vía subcutánea, la primera dosis subcutánea se debe administrar de 1 a 4 semanas después de la última administración intravenosa.

Adultos

La dosis recomendada es 200 mg una vez a la semana en una inyección subcutánea en el abdomen o el muslo, preferiblemente el mismo día cada semana.

Niños

Benlysta no ha sido estudiado en pacientes menores de 18 años de edad. No existen datos acerca de la seguridad y eficacia de Benlysta en este grupo de edad.

Pacientes de edad avanzada

Aunque los datos son limitados, no se recomienda ajustar la dosis.

Insuficiencia renal

No se han realizado estudios formales de Benlysta en pacientes con insuficiencia renal. Benlysta ha sido estudiado en un número limitado de pacientes con SLE con insuficiencia renal. No se requiere ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

Acta No. 24 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se han realizado estudios formales de Benlysta en pacientes con insuficiencia hepática. Sin embargo, no es probable que los pacientes con insuficiencia hepática requieran modificaciones de la dosis.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020007115 emitido mediante Acta No. 17 de 2019 numeral 3.9.1, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inseto GDS13/IPI02 allegado mediante radicado No. 20191162681
- Información para prescribir GDS13/IPI02 allegado mediante radicado No. 20191162681

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.9.1, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición:

Cada mL contiene 200 mg de Belimumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Benlysta está indicado como terapia complementaria en pacientes adultos con lupus eritematoso sistémico (LES) con anticuerpos positivos, con un alto grado de actividad de la enfermedad (por ejemplo, anticuerpos antiDNA de doble cadena positivos y bajo complemento), a pesar del tratamiento estándar y que no presente nefritis activa severa o lupus activo severo del sistema nervioso central.

Contraindicaciones:

Benlysta está contraindicado en pacientes que han demostrado anafilaxia a Benlysta.

Precauciones y advertencias:

Uso concomitante con tratamientos dirigidos a las células B y ciclofosfamida:

No se ha estudiado Benlysta en combinación con otros tratamientos dirigidos a las células B o con ciclofosfamida intravenosa. Se debe tener precaución si se coadministra Benlysta con otros tratamientos dirigidos a las células B o con ciclofosfamida.

Hipersensibilidad y reacciones sistémicas relacionadas con la inyección:

La administración de Benlysta puede ocasionar reacciones de hipersensibilidad y reacciones sistémicas relacionadas con la inyección que pueden ser graves o fatales. En caso de que se presente una reacción grave, debe interrumpirse la administración de Benlysta y administrarse un tratamiento médico apropiado. Los pacientes con historia de múltiples alergias a medicamentos o hipersensibilidad significativa pueden estar en mayor riesgo.

Las reacciones sistémicas relacionadas con la inyección y reacciones de hipersensibilidad ocurrieron con mayor frecuencia en las dos primeras dosis y

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



tendieron a disminuir con las aplicaciones subsiguientes. Se ha observado un retraso en la aparición de reacciones de hipersensibilidad aguda. Los pacientes tratados con Benlysta deben ser prevenidos de los riesgos potenciales, los signos y síntomas de tales reacciones, y de la importancia de buscar inmediatamente atención médica. Los síntomas pueden incluir reacción anafiláctica, bradicardia, hipotensión, angioedema, y disnea. Se han observado e incluido reacciones y síntomas no agudos de hipersensibilidad retardada tales como exantema, náusea, fatiga, mialgia, cefalea, y edema facial.

Riesgo de infecciones:

Como con otros agentes inmunomoduladores, el mecanismo de acción de Benlysta puede aumentar el riesgo de desarrollar infecciones. Se han reportado infecciones graves, incluyendo casos fatales, en pacientes con SLE recibiendo terapia inmunosupresora, incluyendo Benlysta. Los pacientes que desarrollen una infección al estar bajo tratamiento con Benlysta, deben ser monitoreados estrechamente, y debe considerarse la suspensión del inmunosupresor. Los médicos deben tener precaución al considerar el uso de Benlysta en pacientes con infecciones graves o crónicas.

Depresión y suicidio:

En estudios clínicos controlados intravenosos y subcutáneos, los trastornos psiquiátricos (depresión, ideación y comportamiento suicida) se informaron con mayor frecuencia en pacientes que recibieron Benlysta, incluido un suicidio en un paciente que recibió 10 mg/kg y un suicidio en un paciente que recibió 1 mg/kg. Los médicos deben evaluar cuidadosamente el riesgo de depresión y suicidio considerando el historial médico del paciente y el estado psiquiátrico actual antes del tratamiento con Benlysta, y continuar monitoreando a los pacientes durante el tratamiento. Los médicos deben aconsejar a los pacientes (y cuidadores cuando corresponda) que se pongan en contacto con su proveedor de atención médica acerca de síntomas psiquiátricos nuevos o que empeoren. El riesgo y el beneficio de continuar el tratamiento con Benlysta deben evaluarse cuidadosamente para los pacientes que desarrollan tales síntomas.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML por sus siglas en inglés):

La leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML) resultante en deficiencias neurológicas, incluyendo casos fatales, ha sido reportada en pacientes con SLE que han recibido terapia inmunosupresora, incluyendo Benlysta. El diagnóstico de PML debe ser considerado en cualquier paciente con aparición nueva de signos o síntomas de deterioro neurológico. El paciente debe remitirse a un neurólogo o al especialista apropiado para su evaluación y si se confirma el diagnóstico de leucoencefalopatía multifocal progresiva, debe considerarse el suspender la terapia inmunosupresora, incluyendo Benlysta.

Por esta razón, el médico debe informar al paciente que la PML es una condición cerebral seria que amenaza la vida y que la posibilidad de adquirir PML puede ser mayor si el paciente es tratado con medicamentos que debiliten su sistema inmune incluyendo Belimumab. El médico debe recomendar al paciente que le informe inmediatamente si tiene pérdida de memoria, dificultad para pensar, hablar y/o caminar, pérdida de visión o problemas similares.

Riesgo de malignidades:

Como con otros agentes inmunomoduladores, el mecanismo de acción de Benlysta puede aumentar el riesgo potencial de desarrollar malignidades. En estudios clínicos, no se observó diferencia alguna en la tasa de malignidades entre los grupos tratados con Benlysta y los grupos tratados con placebo.

Inmunización:

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se deben administrar vacunas con microorganismos vivos 30 días antes, o de manera concurrente con Benlysta, ya que no se ha establecido su seguridad clínica. No hay datos disponibles acerca de la transmisión secundaria de infección de personas que reciben vacunas con microorganismos vivos a pacientes que están recibiendo Benlysta. Debido a su mecanismo de acción, Benlysta puede interferir con la respuesta a las inmunizaciones. Sin embargo, en un estudio para evaluar la respuesta a una vacuna 23 valente pneumocócica, las respuestas globales inmunológicas a los diferentes serotipos fueron similares en pacientes con SLE recibiendo belimumab comparado con aquellos no recibiendo tratamiento en el momento de la vacunación.

Existen datos limitados que sugieren que Benlysta no afecta significativamente la capacidad de mantener una respuesta inmune protectora a las inmunizaciones recibidas antes de la administración de Benlysta.

Benlysta no se ha estudiado en los siguientes grupos de pacientes, y no se recomienda su uso en:

- Lupus del sistema nervioso central activo grave.
- Nefritis lúpica activa grave.
- VIH.
- Pacientes con antecedentes o infección activa por virus de hepatitis B o C.
- Hipogammaglobulinemia (IgG <400 mg/dl) o deficiencia de IgA (IgA <10 mg/dl).
- Antecedentes de trasplante de órgano mayor o trasplante de células madre hematopoyéticas/médula ósea o trasplante renal.

Reacciones adversas:

Se ha evaluado la seguridad de Benlysta en pacientes con SLE en tres estudios controlados con placebo y administración intravenosa pre-registro, un estudio controlado con placebo y administración subcutánea y un estudio intravenoso post-comercialización controlado con placebo.

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a Benlysta (10 mg/kg por vía intravenosa durante un periodo de 1 hora los días 0, 14, 28, y luego cada 28 días durante 52 semanas) en 674 pacientes con SLE, incluyendo 472 expuestos hasta por 52 semanas y 556 pacientes expuestos a 200 mg de belimumab subcutáneo una vez a la semana durante 52 semanas. La información de seguridad presentada incluye datos posteriores a la semana 52 de algunos pacientes. También se incluye información de los reportes postmercado.

La mayoría de los pacientes también recibieron uno o más de los siguientes tratamientos concomitantes para el SLE: corticoesteroides, agentes inmunomoduladores, anti-maláricos, antiinflamatorios no esteroideos. Las reacciones adversas están listadas abajo por clase de sistema orgánico corporal MedDRA y por frecuencia. Las categorías de frecuencia utilizadas son:

- Muy común ≥ 1 en 10
- Común ≥ 1 en 100 y < 1 en 10
- No común ≥ 1 en 1,000 y < 1 en 100

| SOC según el MedDRA | Muy común: | Común: | No común: |
|------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <i>Infecciones e infestaciones</i> | Infecciones bacterianas, como bronquitis, infección del tracto urinario | Gastroenteritis vírica, faringitis, nasofaringitis, infección vírica del tracto respiratorio superior | |



| | | | |
|---------------------------------------------------------------|-------------------|----------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Trastornos del sistema inmune</i> | | Reacción de hipersensibilidad * | Reacción anafiláctica Angioedema Reacción de hipersensibilidad tardía no aguda |
| <i>Trastornos psiquiátricos</i> | | Depresión | Ideación suicida Comportamiento suicida |
| <i>Trastornos de la sangre y tejido linfático</i> | | Leucopenia | |
| <i>Trastornos del sistema nervioso</i> | | Migraña | |
| <i>Trastornos gastrointestinales</i> | Diarrea y náuseas | | |
| <i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i> | | Dolor en las extremidades | |
| <i>Trastornos de piel y el tejido subcutáneo</i> | | Reacciones en el sitio de la inyección ** | Exantema Urticaria |
| <i>Trastornos generales y en el sitio de administración</i> | | Pirexia Reacciones sistémicas relacionadas con la Infusión o inyección* | |

* “Reacción de hipersensibilidad” considera un grupo de términos, incluyendo anafilaxia, que se puede manifestar como diferentes síntomas incluyendo hipotensión, angioedema, urticaria o exantema, prurito, y disnea. “Reacción sistémica relacionada con la Infusión o inyección” considera un grupo de términos y puede manifestarse con diferentes síntomas incluyendo bradicardia, mialgia, cefalea, exantema, urticaria, fiebre, hipotensión, hipertensión, mareo, y artralgia. Debido a la similitud de signos y síntomas, no es posible distinguir entre reacciones de hipersensibilidad y reacciones sistémicas relacionadas con la infusión o inyección en todos los casos.

**Aplica sólo a la formulación subcutánea

Reacciones de hipersensibilidad: En 0.2% de los pacientes se reportaron reacciones de hipersensibilidad clínicamente significativas con Benlysta administrado subcutáneamente, las cuales requirieron la suspensión permanente del tratamiento.

En 0.4% de los pacientes se reportaron reacciones de hipersensibilidad clínicamente significativas con Benlysta administrado intravenosamente, las cuales requirieron la suspensión permanente del tratamiento. Estas reacciones generalmente se observaron el día de la infusión, y pacientes con una historia de múltiples alergias a medicamentos o reacciones de hipersensibilidad significativas pueden estar en un mayor riesgo. Después de la infusión de tratamiento apropiado, se han observado retrasos de varias horas en la presentación de reacciones de hipersensibilidad agudas, e incluso recurrencia de reacciones clínicamente significativas después de una resolución inicial de síntomas.

Se han observado e incluido reacciones y síntomas no agudos de hipersensibilidad retardada tales como exantema, náusea, fatiga, mialgia, cefalea, y edema facial.

Infecciones: En el estudio clínico de administración subcutánea, la incidencia global de infecciones fue de 55% en el grupo recibiendo Benlysta y 57% en el grupo recibiendo placebo. Solamente ocurrió infección bacteriana del tracto urinario en al menos el 3% de los pacientes recibiendo Benlysta y al menos 1% más frecuentemente que los pacientes recibiendo placebo. Infecciones graves ocurrieron en 4% de los pacientes recibiendo Benlysta y 5% de los pacientes recibiendo placebo; las infecciones oportunistas graves significaron 0.2% y 0% de ellas, respectivamente. Algunas infecciones fueron graves o fatales.



Trastornos psiquiátricos: en los estudios clínicos intravenosos pre-registro, se informaron eventos psiquiátricos serios en el 1.2% (8/674) de pacientes que recibieron Benlysta 10 mg/kg y el 0,4% (3/675) de los pacientes que recibieron placebo. Se notificó depresión seria en el 0.6% (4/674) de los pacientes que recibieron 10 mg/kg de Benlysta y en el 0.3% (2/675) de los pacientes que recibieron placebo. Se informó un suicidio en un paciente que recibió 10 mg/kg de Benlysta (y uno se informó en un paciente que recibió 1 mg/kg de Benlysta); no hubo informes en pacientes que recibieron placebo.

En un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, posterior a la comercialización con Benlysta 10 mg/kg administrado por vía intravenosa, se informaron eventos psiquiátricos serios en el 1.0% (20/2002) de los pacientes que recibieron Benlysta y el 0.3% (6/2001) de pacientes que recibieron placebo. Se notificó depresión seria en el 0.3% (7/2002) de los pacientes que recibieron Benlysta y en <0.1% (1/2001) que recibieron placebo. La incidencia global de ideación o conducta suicida seria o autolesión sin intención suicida fue del 0.7% (15/2002) en el grupo Benlysta y del 0.2% (5/2001) en el grupo placebo. En la Escala de Clasificación de Severidad de Suicidio de Columbia (SSRS-C), el 2.4% (48/1974) de los pacientes que recibieron Benlysta informaron de una ideación o comportamiento suicida en comparación con el 2.0% (39/1988) de los pacientes que recibieron placebo. No se reportó suicidio en ninguno de los grupos.

Los estudios intravenosos no excluyeron a pacientes con antecedentes de trastornos psiquiátricos.

En el estudio clínico subcutáneo, que excluyó a pacientes con antecedentes de trastornos psiquiátricos, se informaron eventos psiquiátricos serios en el 0,2% (1/556) de los pacientes que recibieron Benlysta y en ningún paciente que recibió placebo. No hubo eventos serios relacionados con la depresión ni se informaron suicidios en ninguno de los grupos. En la C-SSRS, el 1.3% (7/554) de los pacientes que recibieron Benlysta informaron de una ideación o comportamiento suicida y el 0.7% (2/277) de los pacientes que recibieron placebo.

Reacciones en el sitio de la inyección: En el estudio clínico subcutáneo, la frecuencia de reacciones en el sitio de la inyección fue 6.1% (34/556) y 2.5% (7/280) en pacientes recibiendo Benlysta y placebo, respectivamente. Estas reacciones en el sitio de la inyección (las más comunes dolor, exantema, hematoma, prurito, e induración) fueron de leve a moderada severidad. La mayoría no necesitó la discontinuación del medicamento.

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacción farmacológica con Benlysta.

En estudios clínicos realizados en pacientes con SLE, la administración concomitante de mofetil micofenolato, azatioprina, hidroxiclороquina, metotrexato, medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, aspirina e inhibidores de la HMG CoA reductasa, no tuvo un efecto significativo en las exposiciones a belimumab.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Debe considerarse la discontinuación del tratamiento con Benlysta si no hay mejoría en el control de la enfermedad después de 6 meses de tratamiento.



Las jeringas prellenadas o los auto-inyectores NO deben usarse para inyección intravenosa.

Se recomienda que para la primera inyección subcutánea de Benlysta se realice bajo la supervisión de un profesional del cuidado de la salud. El profesional del cuidado de la salud debe dar entrenamiento adecuado acerca de la técnica subcutánea y educación de los signos y síntomas de reacciones de hipersensibilidad. Un paciente puede auto aplicarse la inyección o el personal de apoyo puede administrar Benlysta después de que el profesional del cuidado de la salud determine que lo puede hacer.

Benlysta puede administrarse en inyección subcutánea en el abdomen o en el muslo. Cuando se inyecte en la misma región, se debe aconsejar a los pacientes usar un sitio diferente para la inyección cada semana; nunca aplicar inyecciones en áreas donde la piel este sensible, lesionada, enrojecida, o endurecida.

En caso de que no se aplique una dosis, esta debe ser administrada lo antes posible. De ahí en adelante, los pacientes pueden continuar su dosificación en su día usual de administración, o iniciar un nuevo esquema semanal de aplicación a partir del en que se administró la dosis que había faltado.

Si un paciente está cambiando de Benlysta vía intravenosa a Benlysta vía subcutánea, la primera dosis subcutánea se debe administrar de 1 a 4 semanas después de la última administración intravenosa.

Adultos:

La dosis recomendada es 200 mg una vez a la semana en una inyección subcutánea en el abdomen o el muslo, preferiblemente el mismo día cada semana.

Niños:

Benlysta no ha sido estudiado en pacientes menores de 18 años de edad. No existen datos acerca de la seguridad y eficacia de Benlysta en este grupo de edad.

Pacientes de edad avanzada:

Aunque los datos son limitados, no se recomienda ajustar la dosis.

Insuficiencia renal:

No se han realizado estudios formales de Benlysta en pacientes con insuficiencia renal. Benlysta ha sido estudiado en un número limitado de pacientes con SLE con insuficiencia renal. No se requiere ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática:

No se han realizado estudios formales de Benlysta en pacientes con insuficiencia hepática. Sin embargo, no es probable que los pacientes con insuficiencia hepática requieran modificaciones de la dosis.

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

Norma farmacológica: 18.4.0.0.N10

Así mismo, la Sala recomienda aprobar el inserto y la información para prescribir allegados mediante radicado No. 20191162681



De acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 6 del plan de gestión de riesgos-PGR se considera que los datos y documentación entregada por el titular dan respuesta a lo solicitado en el concepto previo emitido por la Sala.

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. Se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

3.10. OTROS

3.10.1. CONTRAVE®

Expediente : 20168852
Radicado : 20191168599 / 20201169727
Fecha : 21/09/2020
Interesado : Merck S.A.

Composición:

Cada comprimido recubierto contiene 8 mg de Naltrexona Clorhidrato y 90 mg de Bupropion Clorhidrato

Forma farmacéutica: Comprimido recubierto de liberación prolongada

Indicaciones:

Contrave® está indicado, como complemento de una dieta reducida en calorías y el aumento de la actividad física, para el control del peso en pacientes adultos (≥ 18 años) con un Índice de Masa Corporal inicial (IMC) de

- ≥ 30 kg/m² (obeso), o
- ≥ 27 kg/m² a < 30 kg/m² (sobrepeso) en presencia de uno o más comorbilidades relacionadas con el peso (por ejemplo, diabetes tipo 2, dislipidemia o hipertensión controlada).

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a la(s) sustancia(s) activa(s) o a cualquiera de los excipientes
- Pacientes con hipertensión no controlada
- Pacientes con trastorno convulsivo actual o antecedente de convulsiones
- Pacientes con tumor conocido del sistema nervioso central
- Pacientes que sufren de síndrome agudo de abstinencia del alcohol o benzodiazepinas
- Pacientes que reciben cualquier tratamiento concomitante que contenga Bupropión o Naltrexona
- Pacientes con un diagnóstico actual o previo de bulimia o anorexia nerviosa
- Pacientes actualmente dependientes de opiáceos crónicos o agonistas opiáceos (por ejemplo, metadona) o pacientes con síndrome agudo de abstinencia de opiáceos
- Pacientes que reciben la administración concomitante de inhibidores de la monoamina oxidasa (IMAO). Deben transcurrir al menos 14 días entre la discontinuación de IMAO y el inicio del tratamiento con CONTRAVE®

Precauciones y advertencias:

La seguridad y tolerabilidad de CONTRAVE® deben evaluarse en intervalos regulares.

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El tratamiento debe discontinuarse si hay preocupaciones de seguridad y tolerabilidad del tratamiento en curso, incluyendo preocupaciones sobre la elevación de la presión arterial.

El consumo de alcohol durante el tratamiento con CONTRAVE® debe minimizarse o evitarse.

Suicidio o comportamiento suicida

CONTRAVE® contiene Bupropión, un inhibidor de la recaptación de dopamina y norepinefrina, similar a algunas sustancias activas usadas para el tratamiento de la depresión. Un metaanálisis de ensayos clínicos controlados con placebo de antidepresivos en sujetos adultos con trastornos psiquiátricos mostró un mayor riesgo de comportamiento suicida con antidepresivos en sujetos menores de 25 años, en comparación con placebo.

En ensayos clínicos controlados con placebo con CONTRAVE® para el tratamiento de la obesidad en sujetos adultos, no se reportaron suicidios ni intentos de suicidio en estudios de hasta 56 semanas de duración con CONTRAVE®. La ideación suicida no se reportó con mayor frecuencia en sujetos tratados con CONTRAVE®, en comparación con placebo. Se han reportado eventos suicidas (incluyendo ideación suicida) en sujetos de todas las edades tratados con Naltrexona / Bupropión en el período postcomercialización.

La supervisión estrecha de pacientes y, en particular, de pacientes adultos y aquellos con alto riesgo, debe acompañar la terapia con CONTRAVE®, especialmente al inicio del tratamiento y luego de cambios en la dosis. Los pacientes (y los cuidadores de los pacientes) deben ser alertados sobre la necesidad de monitorear cualquier empeoramiento clínico, comportamiento o pensamiento suicida y cambios inusuales en el comportamiento y buscar inmediatamente asesoría médica si se presentan estos síntomas.

Crisis epilépticas:

Bupropión está asociado con un riesgo de crisis epilépticas relacionado con la dosis; la liberación prolongada (LP) de 300 mg de Bupropión genera una incidencia estimada de crisis de 0.1%. Las concentraciones plasmáticas de Bupropión y metabolitos de Bupropión luego de la administración de una dosis única de 180 mg de Bupropión en comprimidos de CONTRAVE® son comparables con las concentraciones observadas luego de la administración de una dosis única de 150 mg de Bupropión LP; sin embargo, no se han realizados estudios para determinar las concentraciones de Bupropión y metabolitos de Bupropión luego de la administración repetida de comprimidos de CONTRAVE®, en comparación con comprimidos LP de Bupropión. Se desconoce si el riesgo de crisis epilépticas con Bupropión está relacionado con Bupropión o con un metabolito de Bupropión, y no hay datos que demuestren la comparabilidad de las concentraciones plasmáticas con la administración repetida, existe la duda si la administración de dosis repetidas de CONTRAVE® puede estar asociada con una tasa similar de crisis epilépticas a la de Bupropión LP 300 mg.

La incidencia de crisis epilépticas en sujetos que recibían CONTRAVE® en ensayos clínicos fue de aproximadamente 0.06% (2/3239 sujetos), en comparación con 0.0% (0/1515 sujetos) con placebo.

La incidencia de crisis epilépticas, junto con la incidencia de convulsiones en sujetos que recibían CONTRAVE® en un estudio extensivo de efectos cardiovasculares, no fue mayor a la tasa de crisis epilépticas registrada con Bupropión como agente único en las dosis aprobadas.

El riesgo de sufrir una crisis epiléptica también está relacionado con los factores, situaciones clínicas y medicamentos concomitantes del paciente, los cuales deben considerarse al seleccionar los pacientes tratados con CONTRAVE®. CONTRAVE® debe discontinuarse y no reiniciarse en pacientes que experimentan una crisis epiléptica mientras reciben tratamiento con este medicamento. Se debe tener precaución al prescribir



CONTRAVE® a pacientes con factores predisponentes que pueden aumentar el riesgo de sufrir crisis epilépticas, incluyendo:

- antecedentes de traumatismo en la cabeza
- uso excesivo de alcohol o adicción a cocaína o estimulantes
- considerando que el tratamiento con CONTRAVE® puede producir una reducción de la glucosa en pacientes con diabetes, la dosis de insulina y/o medicamentos diabéticos debe evaluarse para minimizar el riesgo de hipoglicemia, que podría predisponer a los pacientes a sufrir crisis epiléptica
- la administración concomitante de medicamentos que pueden disminuir el umbral epiléptico, incluyendo antiespasmódicos, antidepresivos, antimaláricos, tramadol, teofilina, esteroides sistémicos, quinolonas y antihistamínicos sedantes.

CONTRAVE® está contraindicado en pacientes con tumor en el sistema nervioso central, diagnóstico actual o previo de bulimia o anorexia nerviosa o síndrome de abstinencia de sedantes.

Pacientes que reciben analgésicos opiáceos:

CONTRAVE® no debe administrarse a pacientes que reciben terapia crónica con opiáceos. Si se requiere la terapia con opiáceos, el tratamiento con CONTRAVE® debe suspenderse. En pacientes que requieren terapia intermitente con opiáceos, la terapia con CONTRAVE® debe discontinuarse temporalmente y la dosis de opiáceo no debe aumentarse por sobre la dosis estándar.

Intento de superar el bloqueo:

El intento de superar cualquier bloqueo de opiáceos de Naltrexona administrando grandes cantidades de opiáceos exógenos es muy peligroso y puede producir una sobredosis fatal o una intoxicación potencialmente mortal por opiáceos (por ejemplo, paro respiratorio, colapso circulatorio). Los pacientes deben estar conscientes que pueden estar más sensibles a dosis menores de opiáceos luego de discontinuar el tratamiento con CONTRAVE®.

Reacciones alérgicas:

En ensayos clínicos con Bupropión se han reportado reacciones anafilactoides/anafilácticas caracterizadas por síntomas como prurito, urticaria, angioedema y disnea, que requirieron tratamiento médico. Además, ha habido reportes espontáneos raros poscomercialización de eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson y choque anafiláctico asociado con Bupropión. Si un paciente experimenta reacciones anafilactoides/anafilácticas (por ejemplo, exantema cutáneo, prurito, urticaria, dolor torácico, edema y falta de aliento) durante el tratamiento, debe suspender CONTRAVE® y consultar un médico.

Se ha reportado artralgia, mialgia y fiebre con exantema y otros síntomas sugerentes de hipersensibilidad retardada en asociación con Bupropión. Estos síntomas pueden ser semejantes a una enfermedad del suero. Se debe aconsejar a los pacientes de notificar a su médico tratante si experimentan estos síntomas. Si se sospecha de enfermedad del suero, CONTRAVE® debe discontinuarse.

Elevación de la presión arterial:

En ensayos clínicos con CONTRAVE® se observaron aumentos medios, tempranos y pasajeros, en comparación con los valores basales, en la presión sistólica y diastólica de hasta 1 mm Hg. En la práctica clínica con otros productos que contienen Bupropión, se ha reportado hipertensión, en algunos casos grave y que requirieron tratamiento agudo.

Antes del inicio de la terapia con CONTRAVE® debe medirse la presión arterial y el pulso y luego evaluarse en intervalos regulares consistentes con la práctica clínica usual, especialmente en pacientes con enfermedad cardíaca o cerebrovascular. Si los pacientes

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



experimentan aumentos clínicamente relevantes y sostenidos en la presión arterial o el pulso como resultado del tratamiento con CONTRAVE®, este debe discontinuarse.

CONTRAVE® debe administrarse con precaución en pacientes con hipertensión controlada y no debe administrarse a pacientes con hipertensión no controlada.

Hepatotoxicidad:

En estudios clínicos completados con CONTRAVE®, las dosis diarias de Naltrexona clorhidrato variaron de 16 mg a 48 mg. Se han observado casos de enzimas hepáticas elevadas en reportes poscomercialización del uso de CONTRAVE®. Un paciente con sospecha de daño hepático inducido por el fármaco (DILI) debe suspender CONTRAVE®.

Pacientes geriátricos:

Los estudios clínicos de CONTRAVE® no incluyeron una cantidad suficiente de sujetos de 65 años o más para determinar si responden en forma diferente a los sujetos más jóvenes. Los pacientes mayores pueden ser más sensibles a los efectos adversos en el sistema nervioso central de CONTRAVE®. Se sabe que Naltrexona y Bupropión se excretan principalmente a través del riñón y que el riesgo de reacciones adversas a CONTRAVE® puede ser mayor en pacientes con insuficiencia renal, condición que es más común en individuos mayores. Considerando estas razones, CONTRAVE® debe usarse con precaución en pacientes mayores de 65 años y no se recomienda en pacientes mayores de 75 años.

Pacientes con insuficiencia renal:

No se ha evaluado CONTRAVE® extensivamente en sujetos con insuficiencia renal y no se recomienda en pacientes con falla renal terminal. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve. La dosis de mantención diaria máxima recomendada de CONTRAVE® es de dos comprimidos (un comprimido en la mañana y uno en la noche) en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave.

Pacientes con insuficiencia hepática:

No se recomienda CONTRAVE® en pacientes con insuficiencia hepática grave. No se ha evaluado CONTRAVE® en sujetos con insuficiencia hepática. Basándose en la información disponible de los constituyentes individuales, la exposición sistémica es significativamente mayor para Bupropión y sus metabolitos (dos a tres veces mayor), y para Naltrexona y sus metabolitos (hasta 10 veces mayor) en sujetos con insuficiencia hepática moderada a grave.

Síntomas neuropsiquiátricos y activación de la manía:

Se ha reportado activación de la manía y la hipomanía en pacientes con trastornos del estado de ánimo que fueron tratados con otros medicamentos similares para el trastorno depresivo mayor. No se reportó activación de la manía o la hipomanía en ensayos clínicos que evaluaron los efectos de CONTRAVE® en sujetos obesos, que excluyeron a sujetos que recibían antidepresivos. Se debe usar CONTRAVE® con precaución en pacientes con antecedentes de manía.

Abuso o Dependencia de Fármacos:

No se ha estudiado sistemáticamente el potencial de abuso, tolerancia o dependencia física de CONTRAVE® (Naltrexona HCl y Bupropión HCl) en humanos. Sin embargo, en estudios clínicos en pacientes ambulatorios de hasta 56 semanas de duración, no hubo evidencia de intoxicación, dependencia física, diversión o abuso de fármacos eufóricos. No hubo evidencia de síndrome de abstinencia luego de la discontinuación abrupta luego de 56 semanas de tratamiento doble ciego, controlado con placebo, aleatorizado.



Naltrexona es un antagonista opiáceo puro. No produce dependencia física o psicológica. Se desconoce si ocurre tolerancia a efecto antagonista al opiáceo.

Datos en animales sugieren un potencial adictivo de Bupropión. Sin embargo, estudios sobre propensión al abuso en humanos y la experiencia clínica extensiva muestran que Bupropión tiene un bajo potencial de abuso. Estudios clínicos controlados de Bupropión (formulación de liberación inmediata) realizados en voluntarios normales, en sujetos con antecedentes de abuso de múltiples fármacos y en sujetos depresivos mostraron cierto aumento en la actividad motora y agitación/excitación. Sin embargo, se desconoce si los hallazgos en ensayos clínicos predicen en forma confiable el potencial abuso de medicamentos. No obstante, la evidencia de estudios de dosis única sugiere que la dosis diaria recomendada de Bupropión, administrada en dosis divididas, probablemente no refuerce significativamente a pacientes que abusan de anfetaminas o estimulantes del CNS.

Lactosa:

Pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

Reacciones adversas:

Los efectos no deseados se presentan en la siguiente tabla, por clasificación de sistema y órgano y por frecuencia, usando las siguientes categorías: muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($< 1/10$ a $\geq 1/100$); poco frecuente ($< 1/100$ a $\geq 1/1000$); raro ($1 < 1000$ a $\geq 1/10,000$); muy raro ($< 1/10,000$); desconocido (no puede estimarse con los datos disponibles).

Resumen tabulado de reacciones adversas reportadas con CONTRAVE®:

| Clasificación por Órgano y Sistema | Frecuencia | Término Preferido MedDRA |
|-------------------------------------|----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Trastornos del sistema inmunológico | Poco frecuente | Hipersensibilidad |
| | Raro | Angioedema |
| Trastornos psiquiátricos | Frecuente | Ansiedad, Insomnio |
| | Poco frecuente | Sueños anormales, Agitación, Disociación (sensación de anormalidad), Cambios de humor, Nerviosismo |
| Trastornos del sistema nervioso | Muy Frecuente | Dolor de cabeza |
| | Frecuente | Trastornos de la atención, Mareos, Disgeusia, Letargo, Temblores |
| | Poco frecuente | Amnesia, Trastornos del equilibrio, Temblor intencional |
| | Raro | Convulsión |
| Trastornos del oído y laberinto | Frecuente | Tinnitus, Vértigo |
| | Poco frecuente | Mareo por movimiento |
| Trastornos cardíacos | Frecuente | Palpitaciones |
| | Poco frecuente | Taquicardia |
| Trastornos vasculares | Frecuente | Bochornos, Hipertensión |
| Trastornos gastrointestinales | Muy Común | Estreñimiento, Náuseas, Vómitos |
| | Frecuente | Dolor abdominal, Dolor abdominal superior, Boca seca |
| | Poco frecuente | Eructos |

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



| Clasificación por Órgano y Sistema | Frecuencia | Término Preferido MedDRA |
|------------------------------------------------------------------|----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo | Frecuente | Alopecia, Hiperhidrosis, Prurito, Exantema |
| Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración | Frecuente | Fatiga, Sensación de nerviosismo, Irritabilidad |
| | Poco frecuente | Astenia, Sensación Anormal, Sensación de calor, Sed |
| Investigaciones | Frecuente | Aumento de presión arterial, Aumento de frecuencia cardíaca |
| | Poco frecuente | Elevación de ALT, Elevación de AST, Aumento de creatinina sanguínea, Aumento de enzimas hepáticas |

CONTRAVE® es una combinación fija de dos ingredientes activos, adicionalmente a las listadas en la tabla anterior para CONTRAVE®, pueden ocurrir reacciones adversas observadas con una de las sustancias activas. Los efectos no deseados adicionales que se sabe ocurren con cualquiera de los componentes individuales (bupropión o naltrexona) incluyen:

| Clasificación por Órgano y Sistema | Término Preferido MedDRA |
|-------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Frecuencia $\geq 1/10$ | |
| Trastornos del sistema nervioso | Inquietud |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo | Artralgia, Mialgia |
| Frecuencia $<1/10$ a $\geq 1/100$ | |
| Trastornos psiquiátricos | Trastornos afectivos, Depresión |
| Trastornos del sistema nervioso | Trastornos de la concentración |
| Trastornos oculares | Aumento de lagrimeo |
| Trastornos cardíacos | Cambio en el electrocardiograma |
| Trastornos gastrointestinales | Diarrea, Trastornos del sabor |
| Trastornos del sistema reproductivo y mamarios | Retardo de la eyaculación |
| Trastornos generales y condiciones del sitio de administración | Dolor de pecho, Escalofríos, Aumento de la energía, Fiebre |
| Frecuencia $<1/100$ | |
| Infecciones e infestaciones | Herpes oral, Pie de atleta |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | Purpura trombocitopénica idiopática, linfadenopatía |
| Trastornos del sistema inmunológico | Reacciones de hipersensibilidad tales como urticaria, y también incluyendo reacciones de hipersensibilidad más graves, tales como disnea/broncoespasmo y choque anafiláctico. También se ha reportado artralgia, mialgia y fiebre en asociación con exantema y otros síntomas sugerentes de hipersensibilidad retardada y puede asemejarse a enfermedad del suero. |
| Trastornos del metabolismo y nutrición | Anorexia, alteraciones de la glucosa en sangre, Deshidratación |

Acta No. 24 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



| Clasificación por Órgano y Sistema | Término Preferido MedDRA |
|------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Trastornos psiquiátricos | Agresión, Intento de suicidio, Confusión, Estado de Confusión, Ilusiones, Despersonalización, Desorientación, Alucinación, Hostilidad, Trastorno de la libido, Pesadillas, Paranoia, Ideación paranoide, Psicosis, Comportamiento suicida, Ideación suicida. |
| Trastornos del sistema nervioso | Ataxia, Disonía, Falta de coordinación, Discapacidad mental, Discapacidad de memoria, Parestesia, Parkinsonismo, Presíncope, Somnolencia, Síncope |
| Trastornos oculares | Dolor ocular o astenopia, Irritación ocular, Inflamación ocular, Fotofobia, Visión borrosa, Trastornos visuales |
| Trastornos del oído y laberinto | Dolor de oído, Molestias de oído |
| Trastornos vasculares | Fluctuación de la presión arterial, Bochornos, Hipotensión postural, Vasodilatación |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales | Tos, Disfonía, Disnea, Congestión nasal, Molestia nasal, Dolor orofaríngeo, Rinorrea, Trastorno Sinusal, Estornudos, Aumento de esputo, Bostezos |
| Trastornos gastrointestinales | Molestia abdominal, Dolor abdominal inferior, Diarrea, Dispepsia, Flatulencia, Hematoquecia, Hemorroides, Inflamación de labios, Trastornos del gusto, Úlcera |
| Trastornos hepato biliares | Aumento de bilirrubina en sangre, Colecistitis, Hepatitis, Ictericia |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | Acné, Eritema multiforme y síndrome de Stevens Johnson, Exacerbación de la psoriasis, Seborrea |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo | Dolor inguinal, Dolor maxilar, Rabdomiólisis, Espasmos |
| Trastornos renales y urinarios | Disuria, Polaquiuria |
| Trastornos del sistema reproductivo y mamarios | Disfunción eréctil, Menstruación irregular, Hemorragia vaginal, Sequedad vulvovaginal |
| Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración | Malestar, Dolor, Entumecimiento periférico, Pirexia |
| Investigaciones | Reducción de hematocritos |

Interacciones:

Inhibidores de la monoamina oxidasa (IMAO):

Dado que los inhibidores de monoamina oxidasa A y B también estimulan las vías catecolaminérgicas mediante un mecanismo diferente al de Bupropión, CONTRAVE® no debe usarse con IMAO. Deben transcurrir al menos 14 días entre la discontinuación de un IMAO y el inicio del tratamiento con CONTRAVE®. A la inversa, deben transcurrir al menos 14 días desde la suspensión de CONTRAVE® antes de iniciar un IMAO.

Analgésicos opiáceos:

CONTRAVE® está contraindicado en pacientes actualmente dependientes de una terapia crónica con opiáceos o con agonistas opiáceos (por ejemplo, metadona), o en pacientes con síndrome agudo de abstinencia de opiáceos. Debido al efecto antagonista de Naltrexona al receptor opiáceo, los pacientes que reciben CONTRAVE® podrían no beneficiarse completamente del tratamiento con medicamentos que contienen opiáceos, tales como medicamentos para la tos y el resfrío, preparaciones antidiarreicas y analgésicos opiáceos. En pacientes que requieren tratamiento intermitente con opiáceos, la terapia con CONTRAVE® debe discontinuarse temporalmente y la dosis del opiáceo no debe

Acta No. 24 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



aumentarse por sobre la dosis estándar. Si se requiere terapia crónica con opiáceo, el tratamiento con CONTRAVE® debe suspenderse. CONTRAVE® puede usarse con precaución luego de suspender el uso crónico de opiáceos por 7 a 10 días, con el fin de prevenir que se produzca un síndrome de abstinencia.

Fármacos metabolizados por enzimas del citocromo P450 (CYP):

Bupropión es metabolizado a su principal metabolito activo, hidroxibupropión, principalmente por la CYP2B6 del citocromo P450; de esta forma, existe la posibilidad de interacción al administrar medicamentos que inducen o inhiben la CYP2B6. Aunque Bupropión no es metabolizado por la isoenzima CYP2D6, Bupropión y su principal metabolito, hidroxibupropión, inhiben la vía de la CYP2D6 y existe la posibilidad de que afecten a los medicamentos metabolizados por la CYP2D6.

Sustratos de la CYP2D6:

En un estudio clínico, se coadministró CONTRAVE® (32 mg de Naltrexona clorhidrato / 360 mg de bupropión clorhidrato diarios) con una dosis de 50 mg de metoprolol (un sustrato de la CYP2D6). CONTRAVE® aumentó el AUC de metoprolol aproximadamente 4 veces y Cmax 2 veces, en comparación al metoprolol en monoterapia. También se han observado interacciones farmacológicas clínicas similares que dieron como resultado una mayor exposición farmacocinética de los sustratos de la CYP2D6 con Bupropión como medicamento único con desipramina y venlafaxina.

La coadministración de bupropión con medicamentos que son metabolizados por la isoenzima CYP2D6, incluyendo ciertos antidepresivos (SSRIs y muchos antidepresivos tricíclicos, por ejemplo, desipramina, imipramina, paroxetina), antipsicóticos (por ejemplo, haloperidol, risperidona y tioridazina), betabloqueantes (por ejemplo, metoprolol) y antiarrítmicos Tipo 1C (por ejemplo, propafenona y flecainida), debe realizarse con precaución y debe iniciarse con el nivel más bajo del rango de dosificación del medicamento concomitante. Aunque citalopram no es metabolizado principalmente por la CYP2D6, en un estudio bupropión aumentó la Cmax y AUC de citalopram en un 30% y 40%, respectivamente. Los fármacos que requieren de activación metabólica de la CYP2D6 para ser eficaces (por ejemplo, tamoxifeno), pueden tener una menor eficacia al administrarse concomitantemente con inhibidores de la CYP2D6, como bupropión. Si se agrega CONTRAVE® al régimen de tratamiento de un paciente que ya recibe un fármaco metabolizado por la CYP2D6, se debe considerar la necesidad de disminuir la dosis del medicamento original, particularmente en el caso de medicamentos concomitantes con índice terapéutico estrecho. Cuando sea factible, se debe considerar la opción de monitoreo terapéutico del fármaco en el caso de medicamentos con un índice terapéutico estrecho, tales como antidepresivos tricíclicos.

Inductores, inhibidores y sustratos de la CYP2B6:

Bupropión es metabolizado a su principal metabolito activo, hidroxibupropión, principalmente por la isoenzima CYP2B6. Existe la posibilidad de interacción farmacológica entre CONTRAVE® y fármacos que inducen o son sustratos de la isoenzima CYP2B6.

Considerando que bupropión se metaboliza extensivamente, se recomienda precaución al coadministrar CONTRAVE® con medicamentos conocidos por inducir a la CYP2B6 (por ejemplo, carbamazepina, fenitoína, ritonavir, efavirenz), ya que estos pueden afectar la eficacia clínica de CONTRAVE®. En una serie de estudios en voluntarios sanos, ritonavir (100 mg dos veces al día o 600 mg dos veces al día) o ritonavir 100 mg más lopinavir 400 mg dos veces al día, redujeron la exposición de bupropión y sus principales metabolitos en forma dependiente de la dosis en 20% a 80%. De igual forma, efavirenz 600 mg una vez al día por dos semanas redujo la exposición de bupropión en aproximadamente 55% en voluntarios sanos.

La coadministración de medicamentos que pueden inhibir el metabolismo de bupropión a través de la isoenzima CYP2B6 (por ejemplo, sustratos de la CYP2B6: ciclofosfamida,



ifosfamida e inhibidores de la CYP2B6: orfenadrina, ticlopidina, clopidogrel), puede aumentar los niveles plasmáticos de bupropión y reducir los niveles del metabolito activo hidroxibupropión. Actualmente se desconocen las consecuencias clínicas de la inhibición del metabolismo de bupropión a través de la enzima CYP2B6 y los cambios posteriores en la proporción de bupropión-hidroxibupropión, pero podrían reducir la eficacia de CONTRAVE®.

Sustratos del OCT2:

Bupropión y sus metabolitos inhiben competitivamente el OCT2 en la membrana basolateral del túbulo renal responsable de la secreción de creatinina, de forma similar al sustrato del OCT2 cimetidina. Por lo tanto, los aumentos leves en la creatinina observados luego del tratamiento de largo plazo con CONTRAVE® podrían deberse a la inhibición del OCT2, y no son indicativos de cambios en el aclaramiento de creatinina. El uso de CONTRAVE® con otros sustratos del OCT2 (por ejemplo, metformina) en ensayos clínicos no indicó la necesidad de un ajuste de la dosis u otras precauciones.

Otras interacciones

Aunque los datos clínicos no identifican una interacción farmacocinética entre bupropión y alcohol, rara vez se han reportado eventos neuropsiquiátricos adversos o reducción en la tolerancia al alcohol en pacientes que bebieron alcohol durante el tratamiento con bupropión. No se producen interacciones conocidas entre Naltrexona y alcohol. El consumo de alcohol durante el tratamiento con CONTRAVE® debe minimizarse o evitarse.

Se debe tener precaución al prescribir CONTRAVE® a pacientes con factores predisponentes que puede aumentar el riesgo de crisis epilépticas, incluyendo:

- dado que el tratamiento con CONTRAVE® puede reducir la glucosa en pacientes con diabetes, la dosis de insulina y/o medicamentos diabéticos orales debe ser evaluada para minimizar el riesgo de hipoglicemia, que podría predisponer a los pacientes a sufrir crisis epilépticas
- administración concomitante de medicamentos que pueden reducir el umbral epiléptico, incluyendo antipsicóticos, antidepresivos, antimaláricos, tramadol, teofilina, esteroides sistémicos, quinolonas y antihistamínicos sedantes

CONTRAVE® está contraindicado en pacientes que reciben tratamiento concomitante con inhibidores de la monoamina oxidasa, bupropión o naltrexona, pacientes que están sufriendo de síndrome agudo de abstinencia al alcohol o benzodiazepinas, pacientes actualmente dependientes de opiáceos crónicos o agonistas de opiáceos.

La administración de CONTRAVE® a pacientes que reciben levodopa o amantadina concomitantemente debe realizarse con precaución. Datos clínicos limitados sugieren una mayor incidencia de reacciones adversas (por ejemplo, náuseas, vómitos y reacciones adversas neuropsiquiátricas) en pacientes que reciben bupropión concomitantemente con levodopa o amantadina.

La administración de CONTRAVE® con inhibidores o inductores de UGT 1A2 y 2B7 debe realizarse con precaución, ya que estos pueden alterar la exposición de naltrexona.

CONTRAVE® no se ha estudiado en conjunto con bloqueadores alfa-adrenérgicos o clonidina.

Considerando que bupropión se metaboliza extensivamente, se recomienda precaución al coadministrar CONTRAVE® con medicamentos conocidos por inhibir el metabolismo (por ejemplo, valproato), ya que estos pueden afectar su eficacia y seguridad clínica.

CONTRAVE® debe tomarse de preferencia con alimentos, ya que se sabe que las concentraciones plasmáticas tanto de Naltrexona como de bupropión aumentan con los alimentos y los datos de seguridad y eficacia de ensayos clínicos se basan en la dosificación

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



con alimentos. Sin embargo, al administrar CONTRAVE® con una comida alta en grasas, la AUC y Cmax de Naltrexona aumentó 2.1 veces y 3.7 veces, respectivamente, y la AUC y Cmax de bupropión aumentó 1.4 veces y 1.8 veces, respectivamente. En estado estacionario, el efecto de la comida aumentó AUC y Cmax de Naltrexona en 1.7 veces y 1.9 veces, respectivamente, y la AUC y Cmax de bupropión 1.1 veces y 1.3 veces, respectivamente. Por lo tanto, CONTRAVE® no debe tomarse con comidas altas en grasas, debido a los aumentos significativos en la exposición sistémica a bupropión y naltrexona.

Interacciones de Ensayo entre Fármaco y Laboratorio

Se han reportado ensayos de detección con inmunoensayo en orina falsos positivos para anfetaminas en pacientes que toman bupropión. Esto se debe a la falta de especificidad de algunos ensayos de detección. Los resultados falsos positivos pueden producir incluso la discontinuación de la terapia de Bupropión.

Los ensayos confirmatorios, tales como cromatografía/espectrometría de gases, permitirán distinguir entre Bupropión y anfetaminas.

Vía de administración:

Uso oral. Los comprimidos deben tragarse enteros con un poco de agua. Los comprimidos deben tomarse preferentemente con las comidas. Los comprimidos no deben partirse, masticarse ni molerse.

Dosificación y Grupo etario:

Adultos (≥18 años)

Luego de iniciar el tratamiento, la dosis debe aumentarse durante un período de 4 semanas de la siguiente forma:

- Semana 1: Un comprimido en la mañana
- Semana 2: Un comprimido en la mañana y un comprimido en la noche
- Semana 3: Dos comprimidos en la mañana y un comprimido en la noche
- Semana 4 en adelante: Dos comprimidos en la mañana y dos comprimidos en la noche

La dosis diaria máxima recomendada de CONTRAVE® es de dos comprimidos, dos veces al día, con una dosis total de 32 mg de Naltrexona clorhidrato y 360 mg de Bupropión clorhidrato. La necesidad de continuar el tratamiento debe evaluarse luego de 16 semanas (es decir, dosis de titulación de 4 semanas y 12 semanas de dosis de mantención) y reevaluarse anualmente. El tratamiento con CONTRAVE® debe discontinuarse luego de 16 semanas, si el paciente no ha perdido al menos 5% de su peso corporal inicial, ya que es improbable que alcance y mantenga una pérdida de peso clínicamente significativa si continúa con el tratamiento.

Si el paciente olvida una dosis, no debe tomar una adicional, sino que tomar la siguiente dosis prescrita en la hora usual.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020003259 emitido mediante Acta No. 26 de 2019 numeral 3.1.4.2 SEM, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica de la nueva asociación
- Inserto Versión 1.0 Basado en CCSI 1.0 v16Feb18 allegado mediante radicado No. 20191168599

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Información para Prescribir Versión 1.0 Basado en CCSI 1.0 v16Feb18 allegado mediante radicado No. 20191168599

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 15 de diciembre de 2020, se da por terminada la sesión.

Se firma por los que en ella intervinieron:

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ
Miembro SEMNNIMB

JORGE OLARTE CARO
Miembro SEMNNIMB

MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO
Miembro SEMNNIMB

MARIO FRANCISCO GUERRERO
Miembro SEMNNIMB

FABIO ANCIZAR ARISTIZÁBAL
Miembro SEMNNIMB

JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ
Miembro SEMNNIMB

KERVIS ASID RODRÍGUEZ V.
Miembro SEMNNIMB

KENNY CRISTIAN DÍAZ BAYONA
Miembro SEMNNIMB

CLAUDIA YANETH NIÑO CORDERO
Miembro SEMNNIMB

ANDREY FORERO ESPINOSA
Miembro SEMNNIMB

CRISTIAN GÓMEZ DELGADILLO
Miembro SEMNNIMB

SINDY PAHOLA PULGARIN MADRIGAL
Miembro SEMNNIMB

EDWIN LEONARDO LÓPEZ ORTEGA
Miembro SEMNNIMB

FERNANDO VARGAS VARGAS
Miembro SEMNNIMB

LEIA ESTHER HIDALGO URREA
Secretaria SEMNNIMB

DIANA MILENA CALDERÓN NOREÑA
Directora Técnica de Medicamentos y
Productos Biológicos
Presidente SEMNNIMB

Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018