

Contenido

ACTA No. 01 DE 2025 Segunda parte	4
ORDEN DEL DÍA	4
1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM	4
3.1. MOLÉCULAS NUEVAS	5
3.1.1. Medicamentos de síntesis.....	5
3.1.1.1. LIVTENCITY	5
3.1.1.2. LAXENOL® 5 MG.....	18
3.1.2. MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS.	28
3.1.2.1. IMJUDO®	28
3.1.2.2. XENPOZYME ® 20 mg.....	46
3.1.2.3. SAPHNELO®	63
3.1.2.4. TEZSPIRE®	72
3.2. MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS COMPETIDORES (Registro Sanitario Nuevo) 82	
3.2.1. ALARIA® - 40 mg / 0.8 mL solución inyectable.....	82
3.4. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES	110
3.4.1. Medicamentos de síntesis.....	110
3.4.1.1. FURTHAS®R TABLETAS RECUBIERTAS	110
3.4.1.2. RINVOQ®.....	111
3.4.1.3. NASACORT® A.Q.....	138
3.4.1.4. XELJANZ® 5 mg	139
3.4.1.5. XELJANZ® XR 11 MG TABLETAS DE LIBERACIÓN MODIFICADA	182
3.4.1.6. DOXIUM ® 500MG CAPSULAS	221

3.4.1.7	XTANDI 80 mg TABLETAS	225
3.4.1.8.	ZOLADEX ® LA 10,8 MG	240
3.4.1.9	EPCLUSA®.....	244
3.4.2.	Medicamentos biológicos.....	265
3.4.2.1.	OPDIVO® 40 mg/4 mL	265
3.4.2.2	OPDIVO® 100mg/10mL	353
3.4.2.3	Blincyto® 38,5 mcg/Vial.....	441
3.4.2.4	KEYTRUDA® 100 mg.....	453
3.4.2.5	KEYTRUDA® 100 mg.....	486
3.4.2.6	KEYTRUDA® 100 mg.....	491
3.4.2.7	BRINEURA®	496
3.4.2.8	DARZALEX® SC 120 MG/ML SOLUCIÓN INYECTABLE	501
3.5.	MODIFICACIÓN DE DOSIFICACIÓN DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS	504
3.5.1	KANUMA® 2 mg/mL CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA INFUSION.....	504
3.5.2	ABRILADA®	516
3.6.	MODIFICACIONES POR CAMBIOS NORMATIVOS EN MEDICAMENTOS BIOLÓGICO 539	
3.6.1.	VECTIBIX® 20 mg/mL.....	539
3.6.2.	SURVANTA ® 4 ML.....	556
3.6.3.	PRAXBIND®.....	566
3.6.4.	SIAX® 50 U	571
3.6.5.	VAQTA ® 50 U VACUNA CONTRA LA HEPATITIS A (PURIFICADA E INACTIVADA) 585	
3.6.6.	ENBREL® 25 mg SOLUCION PARA INYECCIÓN	594
3.6.7.	ENBREL® 50 MG SOLUCION PARA INYECCION	614
3.6.8.	ETANAR ® 25 MG POLVO LIOFILIZADO	634

2

Acta No. 01 de 2025 SEMPB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

3.6.9.	PLEGRIDY® 125 MCG.....	650
3.6.10.	GARDASIL® 9 VACUNA RECOMBINANTE NONVALENTE CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO	665
3.6.11.	XYNTHA® 2000 UI.....	677
3.6.12.	XYNTHA ® 1000 UI POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCION INYECTABLE	688
3.6.13.	HEPATECT ® CP 2000 U.I X 40ML (INMUNOGLOBULINA HUMANA HIPERINMUNE CONTRA EL VIRUS DE LA HEPATITIS B).....	699
3.6.14.	HEPATECT® CP X 2 ML.....	710
3.6.15	SAXENDA® 6 MG/ML	721
3.6.16	TALTZ	733
3.6.17.	HYQVIA 100 MG/ML	742
3.6.18.	STAMARIL ® VIRUS DE LA FIEBRE AMARILLA (PRODUCIDO EN EMBRIONES DE POLLO LIBRE DE PATOGENOS) CEPA 17D (VIV, ATENUADO) NO MENOS DE 1000 UI 756	
3.6.19.	FRAXIPARINE 0.6 ML.....	770
3.6.20.	ZARZIO® 30 MU/0,5 ML SOLUCION INYECTABLE O PARA PERFUSION EN JERINGA PRECARGADA	783
3.6.21.	BLINCYTO® 38,5 MCG/VIAL	810
3.6.22.	XOLAIR ® SOLUCIÓN INYECTABLE 150MG /1ML	835
3.6.23.	ADYNOVATE® 1000 IU / VIAL	850

COMISIÓN REVISORA

SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS

ACTA No. 01 DE 2025 Segunda parte

SESIÓN ORDINARIA DEL 22, 23, 24, 27, 28, 29, 30 Y 31 DE ENERO DE 2025

PRIORIZADOS TRIBUNAL DE CUNDINAMARCA - PARTE 7

ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM
2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR
3. TEMAS A TRATAR
 - 3.1. MOLÉCULAS NUEVAS
 - 3.1.1. Medicamentos de síntesis
 - 3.1.2. Medicamentos biológicos
 - 3.2. MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS COMPETIDORES (Registro Sanitario Nuevo)
 - 3.4. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES
 - 3.4.1. Medicamentos de síntesis
 - 3.4.2. Medicamentos biológicos
 - 3.5. MODIFICACIÓN DE DOSIFICACIÓN DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS
 - 3.6. MODIFICACIONES POR CAMBIOS NORMATIVOS EN MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

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

Dr. Manuel José Martínez Orozco
Dr. Mario Francisco Guerrero Pabón
Dr. Fabio Ancizar Aristizábal Gutiérrez
Dr. José Gilberto Orozco Díaz

4

Acta No. 01 de 2025 SEMPB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Dr. Kervis Asid Rodríguez Villanueva
Dra. Jenny Patricia Clavijo Rojas
Dr. José Julián López Gutiérrez
Dr. Andrey Forero Espinosa
Dra. Danaida Erika Sandoval Peña
Dr. William Saza Londoño
Dra. Gloria Cecilia Peñuela Sánchez
Dra. Sandra María Montoya Escobar

Secretario:

Dr. Hugo Armando Badillo Arguelles

2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR

N/A

3. TEMAS A TRATAR

3.1. MOLÉCULAS NUEVAS

3.1.1. Medicamentos de síntesis

3.1.1.1. LIVTENCITY

Expediente : 20239631

Radicado : 20221235082 / 20241143517

Fecha : 29/04/2024

Interesado : Baxalta Colombia S.A.S

Composición: Cada tableta recubierta contiene 200 mg de Maribavir

Forma farmacéutica: Tableta recubierta con película

Indicaciones:

LIVTENCITY® está indicado para el tratamiento de la infección y/o la enfermedad por citomegalovirus (CMV) que son refractarias (con o sin resistencia) a una o más terapias anteriores, incluyendo ganciclovir, valganciclovir, cidofovir o foscarnet en pacientes adultos que se han sometido a un trasplante de células madre hematopoyéticas (HSCT) o trasplante de órgano sólido (SOT).

Se debe considerar la orientación oficial sobre el uso apropiado de agentes antivirales.

5

Acta No. 01 de 2025 SEMPB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2024001966 emitido mediante Acta No. 12 de 2023 numeral 3.1.1.2. SEMNNIMB, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia con fines de obtención de registro sanitario:

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto Versión de septiembre de 2022 allegado mediante radicado 20221235082
- IPP Versión de septiembre de 2022 allegado mediante radicado 20221235082

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado presenta respuesta satisfactoria al Auto No. 2024001966 emitido mediante Acta No. 12 de 2023 numeral 3.1.1.2. SEMNNIMB con el fin de continuar con la aprobación de la evaluación farmacológica y declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el Decreto 2085 de 2002 con fines de obtención de registro sanitario. En consecuencia, la Sala recomienda aprobar la evaluación farmacológica con la siguiente información:

Composición: Cada tableta recubierta contiene 200 mg de Maribavir

Forma farmacéutica: Tableta recubierta con película

Indicaciones:

LIVTENCITY® está indicado para el tratamiento de la infección y/o la enfermedad por citomegalovirus (CMV) que son refractarias (con o sin resistencia) a una o más terapias anteriores, incluyendo ganciclovir, valganciclovir, cidofovir o foscarnet en pacientes adultos que se han sometido a un trasplante de células madre hematopoyéticas (HSCT) o trasplante de órgano sólido (SOT).

Se debe considerar la orientación oficial sobre el uso apropiado de agentes antivirales.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes. Administración concomitante con ganciclovir o valganciclovir.

Precauciones y advertencias:

Fallo virológico durante el tratamiento y recaída postratamiento

Puede ocurrir fallo virológico durante y después del tratamiento con LIVTENCITY® (maribavir). El relapso virológico durante el periodo de postratamiento usualmente ocurre dentro de las 4-8 semanas después de la discontinuación del tratamiento. Algunas sustituciones asociadas a la resistencia a maribavir pUL97 confieren resistencia cruzada a ganciclovir y valganciclovir. Los niveles de ADN de CMV deben ser monitoreados y las mutaciones de resistencia deben ser investigada en pacientes que no responden al tratamiento. El tratamiento debe ser discontinuado sí se detectan mutaciones de resistencia.

Enfermedad por CMV con afectación del SNC

LIVTENCITY® (maribavir) no se ha estudiado en pacientes con infección por CMV en SNC. Basado en datos no clínicos, se espera que la penetración de maribavir en el SNC sea baja en comparación con los niveles de plasma. Por lo tanto, no se espera que LIVTENCITY® (maribavir) sea efectivo en el tratamiento de infecciones por CMV en SNC (p. ej. meningoencefalitis).

Uso con inmunosupresores

LIVTENCITY® (maribavir) tiene el potencial de incrementar las concentraciones de inmunosupresores que son sustratos del citocromo P450 (CYP)3A/P-gp con márgenes terapéuticos estrechos (incluidos tacrolimus, ciclosporina, sirolimus y everolimus). Los niveles de plasma de estos inmunosupresores deben ser frecuentemente monitoreados a través del tratamiento con LIVTENCITY® (maribavir), especialmente después de la iniciación y después de la interrupción de LIVTENCITY y la dosis debe ser ajustada, conforme sea necesario.

Riesgo de reacciones adversas o efecto terapéutico reducido debido a interacciones medicamentosas

El uso concomitante de LIVTENCITY® (maribavir) y ciertos medicamentos puede resultar en interacciones medicamentosas conocidas o potencialmente significativas, algunas de las cuales pueden dar lugar a:

- posibles reacciones adversas clínicamente significativas por la mayor exposición a medicamentos concomitantes.
- efecto terapéutico reducido de LIVTENCITY® (maribavir).

Ve en la Tabla 1 los pasos para prevenir o gestionar estas interacciones medicamentosas conocidas o potencialmente significativas, incluyendo las recomendaciones de dosificación

Contenido de sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por tableta, por lo que es esencialmente “libre de sodio”.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Los eventos adversos fueron recolectados durante la fase de tratamiento y seguimiento durante la semana de estudio 20 en el estudio de la fase 3. La exposición media (SD) para LIVTENCITY® (maribavir) fue de 48.6 (13.82) días con un máximo de 60 días. Las reacciones adversas informadas más comúnmente en al menos 10% de los sujetos en el grupo LIVTENCITY® (maribavir) fueron: alteración del gusto (46 %), náuseas (21 %), diarrea (19 %), vómitos (14 %) y fatiga (12 %). Las reacciones adversas serias informadas más comúnmente fueron diarrea (2%) y náuseas, disminución de peso, fatiga, aumento del nivel de concentración del fármaco inmunosupresor y vómitos (todo ocurriendo en > 1%).

Lista tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas se enumeran a continuación por clase de órgano y sistema corporal y frecuencia. Las frecuencias se definen como sigue: muy común ($\geq 1/10$), común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), no común ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$) o muy rara ($< 1/10\ 000$).

Tabla 2: Reacciones adversas identificadas con LIVTENCITY® (maribavir)

Clase de órgano y sistema	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos del sistema nervioso	Muy común	Alteración del gusto*
	Común	Cefalea
Desórdenes gastrointestinales	Muy común	Diarrea, náuseas, Vómitos
	Común	Dolor abdominal superior
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Muy común	Fatiga
	Común	Disminución del apetito
Investigaciones	Común	Nivel de fármaco inmunosupresor aumentado*, disminución de peso

Descripción de reacciones adversas seleccionadas*

Alteración del gusto

Ocurrió alteración del gusto (compuesta por los términos preferidos informados ageusia, disgeusia, hipogeusia y trastorno del gusto) en 46% de los pacientes tratados con LIVTENCITY® (maribavir). Estos eventos rara vez llevaron a la discontinuación de LIVTENCITY® (maribavir) (0.9%) y, para la mayoría de los pacientes, se resolvieron mientras los pacientes estaban en terapia (37%) o dentro de una mediana de 7 días (estimado Kaplan-Meie, IC del 95%: 4-8 días) después de la discontinuación del tratamiento.

Aumento de niveles en plasma de inmunosupresores

Ocurrió un incremento del nivel de fármaco inmunosupresor (compuesto por los términos preferidos aumento del nivel del fármaco inmunosupresor y aumento del nivel del fármaco) en 9% de los pacientes tratados con LIVTENCITY® (maribavir). LIVTENCITY® (maribavir) tiene el potencial de incrementar las concentraciones de fármaco de inmunosupresores que son sustratos de CYP3A y/o P-gp con rangos terapéuticos estrechos (incluidos tacrolimus, ciclosporina, sirolimus y everolimus).

Informe de sospecha de reacciones adversas

Informar de sospecha de reacciones adversas tras la autorización del medicamento es importante. Permite continuar el monitoreo del balance beneficio/riesgo del medicamento. Se le solicita a los profesionales de la salud informar de cualquier sospecha de reacciones adversas

Interacciones:

Efectos de otros medicamentos en maribavir Maribavir se metaboliza principalmente por CYP3A, y se espera que los medicamentos que inducen o inhiben el CYP3A afecten la eliminación de maribavir.

La coadministración de maribavir y medicamentos que son inhibidores de CYP3A puede resultar en un aumento de la concentración en plasma de maribavir. Sin embargo, no se necesita un ajuste de dosis cuando maribavir se coadministra con inhibidores de CYP3A.

Se espera que la administración concomitante de inductores de CYP3A fuertes o moderados (como rifampicina, rifabutina, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, efavirenz y hierba de San Juan) reduzca significativamente las concentraciones en plasma de maribavir, lo que puede resultar en una disminución de la eficacia. Por lo tanto, los medicamentos alternativos sin potencial de inducción de CYP3A deben ser considerados.

No se recomienda La coadministración de maribavir con los inductores potentes del citocromo P450 3A (CYP3A) rifampicina, rifabutina o hierba de San Juan. Si la coadministración de maribavir con otros inductores de CYP3A fuertes o moderados (p. ej. carbamazepina, efavirenz, fenobarbital y fenitoína) no se puede evitar, la dosis de maribavir debe incrementarse a 1200 mg dos veces al día

Efectos de maribavir en otros medicamentos

La coadministración de maribavir está contraindicado con valganciclovir y ganciclovir. LIVTENCITY® (maribavir) puede antagonizar el efecto antiviral de ganciclovir y valganciclovir mediante la inhibición de la serina/treonina quinasa CMV UL97 humana, que es necesaria para la activación/fosforilación de ganciclovir y valganciclovir.

En concentraciones terapéuticas, no se esperan interacciones clínicamente relevantes cuando maribavir se coadministra con sustratos de CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2E1, 2D6 y 3A4; UGT1A1, 1A4, 1A6, 1A9, 2B7; bomba de exportación de sales biliares (BSEP); proteína de extrusión de múltiples fármacos y toxinas (MATE)/2K; transportadores de aniones orgánicos (OAT)1; transportadores de cationes orgánicos (OCT)1 y OCT2; polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP) 1B1 y OATP1B3 según los resultados de interacción clínica e in vitro.

Maribavir actuó como un inductor de la enzima CYP1A2 in vitro. No hay datos clínicos disponibles para excluir una interacción in vivo vía CYP1A2. Por lo tanto, la administración concomitante de maribavir y productos medicinales que son sustratos sensibles de CYP1A2 con una ventana terapéutica estrecha (por ejemplo, tizanidina y teofilina) deberían ser evitados debido al riesgo de falta de eficacia de sustratos CYP1A2.

La coadministración de maribavir aumentó las concentraciones en plasma de tacrolimus (vea la Tabla 1). Cuando los inmunosupresores tacrolimus, ciclosporina, everolimus o sirolimus se coadministran con maribavir, los niveles de inmunosupresores deben controlarse con frecuencia durante todo el tratamiento con maribavir, especialmente después de iniciar y suspender maribavir y ajustar la dosis, según sea necesario.

Maribavir inhibió el transportador P-gp in vitro a concentraciones clínicamente relevantes. En un estudio clínico, la coadministración de maribavir incrementó las concentraciones en plasma de digoxina (vea la Tabla 1). Por lo tanto, se debe tener cuidado cuando se coadministran maribavir y sustratos P-gp sensibles (por ejemplo, digoxina, dabigatran). Las concentraciones de digoxina en suero deben ser monitoreadas, y la dosis de digoxina puede necesitar se reducida, como sea necesario (vea la Tabla 1).

Maribavir inhibió el transportador BCRP in vitro a concentraciones clínicamente relevantes. Por lo tanto, la coadministración de maribavir con sustratos BCRP sensibles tales como rosuvastatina, puede incrementar su exposición y llevar a efectos indeseables. In vitro, maribavir inhibe OAT3, por lo que pueden aumentar las concentraciones en plasma de medicamentos transportados por OAT3 (p. ej., ciprofloxacino, imipenem y cilastina).

In vitro, maribavir inhibe MATE1. No hay datos clínicos disponibles sobre si la coadministración de maribavir con sustratos sensibles a MATE1 (p. ej., metformina) podría potencialmente llevar a interacciones relevantes clínicamente.

Información general

Si los ajustes de dosis con medicamentos concomitantes se hacen debido al tratamiento con maribavir, las dosis deben ser reajustadas cuando el tratamiento con maribavir se haya completado. La Tabla 1 provee una lista de interacciones medicamentosas establecidas o potencialmente significativas clínicamente. Las interacciones medicamentosas descritas se basan en estudios realizados con maribavir o son interacciones medicamentosas predichas que pueden ocurrir con maribavir.

Tabla 1: Interacciones y dosis recomendadas con otros medicamentos.

Medicamento por área terapéutica	Efecto en la razón de la media geométrica (IC del 90%) (probable mecanismo de acción)	Recomendaciones sobre la coadministración con maribavir
Agentes reductores de ácidos		
antiácido (suspensión oral de hidróxido de aluminio y magnesio) (dosis única de 20 ml, dosis única de maribavir de 100 mg)	↔ maribavir AUC 0.89 (0.83, 0.96) C _{max} 0.84 (0.75, 0.94)	No se requiere ajuste de dosis.
famotidina	Interacción no estudiada. Esperado: ↔ maribavir	No se requiere ajuste de dosis.

pantoprazol	Interacción no estudiada. Esperado: ↔ maribavir	No se requiere ajuste de dosis.
omeprazol	↔ maribavir ↑ relación de concentración en plasma de omeprazol/5-hidroxiomeprazol 1,71 (1,51, 1,92) (inhibición de CYP2C19)	No se requiere ajuste de dosis.
Antiarrítmicos		
digoxina (dosis única de 0,5 mg, maribavir de 400 mg dos veces al día)	↔ digoxina AUC 1.21 (1.10, 1.32) C _{max} 1.25 (1.13, 1.38) (Inhibición de P-gp)	Tenga cuidado cuando se administren conjuntamente maribavir y digoxina. Vigile las concentraciones séricas de digoxina. Es posible que sea necesario reducir la dosis de sustratos sensibles P-gp como la digoxina cuando se coadministra junto con maribavir.
Antibióticos		
claritromicina	Interacción no estudiada. Esperado: ↑ maribavir (Inhibición de CYP3A)	No se requiere ajuste de dosis.
Anticonvulsivos		
carbamazepina fenobarbital fenitoína	Interacción no estudiada. Esperado: ↓ maribavir (Inducción de CYP3A)	Se recomienda un ajuste de la dosis de maribavir a 1200 mg dos veces al día cuando se administra junto con estos anticonvulsivos.
Antifúngicos		
ketoconazol (400 mg dosis única, maribavir 400 mg dosis única)	↑ maribavir AUC 1.53 (1.44, 1.63) C _{max} 1.10 (1.01, 1.19) (Inhibición de CYP3A)	No se requiere ajuste de dosis.
voriconazol (200 mg dos veces al día, maribavir 400 mg dos veces al día)	Esperado: ↑ maribavir (Inhibición de CYP3A) ↔ voriconazole AUC 0.93 (0.83, 1.05)	No se requiere ajuste de dosis.

Medicamento por área terapéutica	Efecto en la razón de la media geométrica (IC del 90%) (probable mecanismo de acción)	Recomendaciones sobre la coadministración con maribavir
	C_{max} 1.00 (0.87, 1.15) (Inhibición de CYP2C19)	
Antihipertensivos		
diltiazem	Interacción no estudiada. Esperado: ↑ maribavir (Inhibición de CYP3A)	No se requiere ajuste de dosis.
Antimicobacterianos		
rifabutina	Interacción no estudiada. Esperado: ↓ maribavir (Inducción de CYP3A)	No se recomienda la administración conjunta de maribavir y rifabutina debido a la posibilidad de una disminución de la eficacia de maribavir.
rifampicina (600 mg una vez al día, maribavir 400 mg dos veces al día)	↓ maribavir AUC 0.40 (0.36, 0.44) C_{max} 0.61 (0.52, 0.72) C_{canal} 0.18 (0.14, 0.25) (Inducción de CYP3A y CYP1A2)	No se recomienda la administración conjunta de maribavir y rifampicina debido a la posibilidad de una disminución de la eficacia de maribavir.

Antitusivos		
dextrometorfano (dosis única de 30 mg, 400 mg de maribavir dos veces al día)	↔ dextrorfano AUC 0.97 (0.94, 1.00) C _{max} 0.94 (0.88, 1.01) (Inhibición de CYP2D6)	No se requiere ajuste de dosis.
Estimulantes del CNS		
Productos a base de hierbas		
Hierba de San Juan (<i>Hypericum perforatum</i>)	Interacción no estudiada. Esperado: ↓ maribavir (Inducción de CYP3A)	No se recomienda la administración conjunta de maribavir y la hierba de San Juan debido a la posibilidad de una disminución de la eficacia de maribavir.
Agentes antivirales del VIH		
Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa		
Efavirenz Etravirina Nevirapina	Interacción no estudiada. Esperado: ↓ maribavir (Inducción de CYP3A)	Se recomienda un ajuste de la dosis de maribavir a 1200 mg dos veces al día cuando se administra junto con estos inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa.
Inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa		
Tenofovir disoproxilo Tenofovir alafénamida Abacavir Lamivudina Emtricitabina	Interacción no estudiada. Esperado: ↔ maribavir ↔ inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa	No se requiere ajuste de dosis.
Inhibidores de la proteasa		
Medicamento por área terapéutica	Efecto en la razón de la media geométrica (IC del 90%) (probable mecanismo de acción)	Recomendaciones sobre la coadministración con maribavir
inhibidores de la proteasa potenciados con ritonavir (atazanavir, darunavir, lopinavir)	Interacción no estudiada. Esperado: ↑ maribavir (Inhibición de CYP3A)	No se requiere ajuste de dosis.
Inhibidores de la transferencia de cadenas de integrasa		
dolutegravir	Interacción no estudiada. Esperado: ↔ maribavir ↔ dolutegravir	No se requiere ajuste de dosis.
Inhibidores de la HMG-CoA reductasa		
atorvastatina fluvastatina simvastatina	Interacción no estudiada. Esperado: ↑ Inhibidores de HMG-CoA reductasa (Inhibición de BCRP)	No se requiere ajuste de dosis.
rosuvastatina ^a	Interacción no estudiada. Esperado: ↑ rosuvastatina (Inhibición de BCRP)	El paciente debe ser monitoreado de cerca por eventos relacionados con la rosuvastatina, especialmente la aparición de miopatía y rabdomiólisis.

Inmunosupresores		
ciclosporina ^a everolimus ^a sirolimus ^a	Interacción no estudiada. Esperado: ↑ ciclosporina, everolimus, sirolimus (Inhibición de CYP3A/P-gp)	Supervise con frecuencia los niveles de ciclosporina, everolimus y sirolimus, especialmente después del inicio y la interrupción de maribavir y ajuste la dosis, según sea necesario.
tacrolimus ^a	↑ tacrolimus AUC 1.51 (1.39, 1.65) C _{max} 1.38 (1.20, 1.57) C _{canal} 1.57 (1.41, 1.74) (Inhibición de CYP3A/P-gp)	Controle con frecuencia los niveles de tacrolimus, especialmente después del inicio y después de la interrupción de maribavir y ajuste la dosis, según sea necesario.
Anticoagulantes orales		
warfarina (dosis única de 10 mg, 400 mg de maribavir dos veces al día)	↔ S-warfarina AUC 1.01 (0.95, 1.07) (Inhibición de CYP2C9)	No se requiere ajuste de dosis.
Anticonceptivos orales		
esteroides anticonceptivos orales de acción sistémica	Interacción no estudiada. Esperado: ↔ esteroides anticonceptivos orales (Inhibición de CYP3A)	No se requiere ajuste de dosis.
Sedantes		
midazolam (0.075 mg/kg dosis única, maribavir 400 mg dos veces al día)	↔ midazolam AUC 0.89 (0.79, 1.00) C _{max} 0.82 (0.70, 0.96)	No se requiere ajuste de dosis.

↑ = aumenta, ↓ = disminuye, ↔ = no cambia

IC = intervalo de confianza; SD = dosis sencilla; QD = una vez al día; BID = Dos veces al día *AUC_{0-∞} para dosis sencilla, AUC₀₋₁₂ para dos veces al día dosis diaria.

Nota: la tabla no es exhaustiva pero proporciona ejemplos de interacciones clínicamente relevantes..

^a Consulte la información de prescripción respectiva.

Poblaciones Especiales:

Pacientes mayores

No se requiere un ajuste de dosis para pacientes mayores de 65 años.

Insuficiencia renal

No se requiere un ajuste de dosis de LIVTENCITY® (maribavir) para pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave. La administración de LIVTENCITY en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal (ESRD), incluyendo pacientes en diálisis, no ha sido estudiada. No se espera requerir ajustes de dosis para pacientes en diálisis debido a la alta unión a proteínas plasmáticas de maribavir.

Insuficiencia hepática.

No se requiere un ajuste de dosis de LIVTENCITY® (maribavir) para pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh Clase A) o moderada (Child-Pugh Clase B). La administración de LIVTENCITY® (maribavir) en pacientes con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh Clase C) no ha sido estudiada. No se sabe si la exposición a maribavir aumentará significativamente en pacientes con insuficiencia hepática grave. Por lo tanto, se sugiere cuidado cuando LIVTENCITY® (maribavir) se administra en pacientes con insuficiencia hepática severa.

Población pediátrica

La seguridad y eficacia de LIVTENCITY® (maribavir) en pacientes menores de 18 años de edad no se han establecido. No hay datos disponibles.

Vía de administración: Oral.

LIVTENCITY® (maribavir) está destinado solo para uso oral y se puede tomar con o sin alimentos. La tableta recubierta de película puede tomarse como tableta completa, tableta triturada o tableta triturada a través de una sonda nasogástrica u orogástrica.

Dosificación y Grupo etario:

Posología y método de administración

LIVTENCITY® (maribavir) debe ser iniciado por un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes que se hayan sometido a un trasplante de órgano sólido o de células madre hematopoyéticas.

Posología.

La dosis recomendada de LIVTENCITY® (maribavir) es 400 mg (dos tabletas de 200 mg) dos veces al día resultando en una dosis diaria de 800 mg por 8 semanas. La duración del tratamiento puede necesitar individualizarse basándose en las características clínicas de cada paciente.

Coadministración con inductores de CYP3A

La coadministración de LIVTENCITY® (maribavir) con los inductores potentes del citocromo P450 3A (CYP3A) rifampicina, rifabutina o hierba de San Juan no se recomienda debido a la posibilidad de una disminución de la eficacia de maribavir.

Si la coadministración de LIVTENCITY® (maribavir) con otros inductores de CYP3A fuertes o moderados (p. ej. carbamazepina, efavirenz, fenobarbital y fenitoína) no se puede evitar, la dosis de LIVTENCITY® (maribavir) debe incrementarse a 1200 mg dos veces al día.

Dosis olvidada

Los pacientes deben ser instruidos acerca del olvido de una dosis LIVTENCITY® (maribavir), si una dosis es olvidada y la próxima dosis está dentro de las siguientes 2 horas, deberán omitir la dosis olvidada y continuar con el esquema original. Los pacientes no deben duplicar su siguiente dosis o tomar más de la dosis prescrita.

Efectos en la capacidad de manejar y usar maquinaria

LIVTENCITY® (maribavir) no influye en la capacidad de manejar y usar maquinaria.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 4.1.3.0.N10

ATC	PRINCIPIO ACTIVO	FORMA FARMACÉUTICA	CONCENTRACIÓN
J05AX10	MARIBAVIR	TABLETA RECUBIERTA	200 mg

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto Versión de septiembre de 2022 y la información para prescribir Versión de septiembre de 2022 allegados mediante Radicado 20221235082.

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

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

Finalmente, la Sala recomienda declarar el principio activo maribavir como una nueva entidad química a la luz del Decreto 2085 de 2002 y recomienda la protección a que hace referencia dicho Decreto.

Los reportes de eventos adversos se deben presentar a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos - Grupo de Farmacovigilancia mediante el mecanismo establecido por el Invima para tal fin y en los tiempos establecidos en la normatividad sanitaria vigente

aplicable, así mismo el interesado deberá disponer de un informe periódico de seguridad actualizado para presentar a requerimiento del Invima, por último, se debe informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

3.1.1.2 LAXENOL® 5 MG

Expediente : 20233134
Radicado : 20221147328/20241160095
Fecha : 27/06/2024
Interesado : PROCAPS S.A.

Composición: Cada cápsula blanda contiene Dronabinol 5 mg

Forma farmacéutica: Cápsula blanda

Indicaciones:

Indicado en adultos para el tratamiento de:

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

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2024004608 emitido mediante Acta No. 12 de 2023 numeral 3.1.1.4. SEMNNIMB, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia con fines de obtención de registro sanitario:

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20221147328/20241160095 el interesado da respuesta al requerimiento del Acta No. 12 de 2023 numeral 3.1.1.4. SEMNNIMB, en relación con la solicitud para el producto de la referencia dronabinol 5 mg cápsula blanda, en las indicaciones “...en adultos para el tratamiento de: •Anorexia asociada con la pérdida de peso en pacientes con SIDA. •Náuseas y vómitos asociados con la quimioterapia contra el cáncer en pacientes que no

han respondido adecuadamente a los tratamientos antieméticos convencionales". En dicho Auto se requirió presentar información clínica actualizada, adecuado diseño metodológico y suficiente poder estadístico. En la respuesta al Auto, el interesado presenta disertación sobre aspectos farmacológicos de los cannabinoides y sistema endocanabinoide y posología sugerida para las indicaciones anorexia inducida por VIH/SIDA, náuseas y vómitos por quimioterapia que no responden a antieméticos convencionales, presenta síntesis no estructurada de 8 estudios y 11 publicaciones diversas, algunas no relacionadas con las indicaciones solicitadas. La Sala considera que la evidencia allegada para soportar la indicación "Anorexia asociada con la pérdida de peso en pacientes con SIDA", es de baja certeza y no permite hacer un balance beneficio/riesgo favorable y recomienda aprobar la evaluación farmacológica para la indicación "Náuseas y vómitos asociados con la quimioterapia contra el cáncer en pacientes que no han respondido adecuadamente a los tratamientos antieméticos convencionales".

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

Composición: Cada cápsula blanda contiene Dronabinol 5 mg

Forma farmacéutica: Cápsula blanda

Indicaciones:

Indicado en adultos para el tratamiento de:

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

Contraindicaciones:

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

Precauciones y advertencias:

Reacciones adversas neuropsiquiátricas

Reacciones adversas psiquiátricas

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

Antes de iniciar el tratamiento con dronabinol, evaluar a los pacientes en busca de antecedentes de estas enfermedades. Evite el uso en pacientes con antecedentes

psiquiátricos o, si no se puede evitar el medicamento, controle a los pacientes para detectar síntomas psiquiátricos nuevos o que empeoren durante el tratamiento. Además, evite el uso concomitante con otros medicamentos que estén asociados con efectos psiquiátricos similares.

Reacciones cognitivas adversas

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

Actividades peligrosas

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

Inestabilidad hemodinámica

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

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

Convulsiones

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

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

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

Abuso de sustancias múltiples

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

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

Náuseas, vómitos o dolor abdominal paradójicos

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

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

Embarazo

Resumen de riesgo

El dronabinol, un cannabinoide sintético, puede causar daño fetal. Evite el uso de dronabinol en mujeres embarazadas. Aunque hay pocos datos publicados sobre el uso de cannabinoides sintéticos durante el embarazo, el uso de cannabis (p. Ej., Marihuana)

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

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

Consideraciones clínicas

Reacciones adversas fetales / neonatales

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

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

Lactancia

Resumen de riesgo

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

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

Uso geriátrico

Los estudios clínicos de dronabinol en pacientes con SIDA y cáncer no incluyeron el número suficiente de sujetos de 65 años o más para determinar si responden de manera diferente a los sujetos más jóvenes. Los pacientes de edad avanzada pueden ser más sensibles a los efectos neuropsiquiátricos e hipotensores posturales del dronabinol.

Los pacientes de edad avanzada con demencia tienen un mayor riesgo de caídas como resultado de su enfermedad subyacente, que puede verse agravada por los efectos sobre el SNC de la somnolencia y los mareos asociados con el dronabinol. Estos pacientes deben ser monitoreados de cerca y tomar precauciones contra caídas antes de iniciar la terapia con dronabinol. En los estudios de antieméticos, no se observaron diferencias en la eficacia en pacientes mayores de 55 años en comparación con pacientes más jóvenes.

En general, la selección de la dosis para un paciente de edad avanzada debe ser cautelosa, generalmente comenzando en el extremo inferior del rango de dosificación, lo que refleja la mayor frecuencia de caídas, disminución de la función hepática, renal o cardíaca, aumento de la sensibilidad a los efectos psicoactivos y enfermedades concomitantes. u otra terapia con medicamentos.

Efecto del polimorfismo CYP2C9

Los datos publicados sugieren que el aclaramiento sistémico de dronabinol puede reducirse y las concentraciones pueden aumentar en presencia del polimorfismo genético CYP2C9. Se recomienda la monitorización de reacciones adversas potencialmente

umentadas en pacientes que se sabe que son portadores de variantes genéticas asociadas con una función disminuida de CYP2C9.

Reacciones adversas:

Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro fármaco y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica.

Las siguientes reacciones adversas graves se describen a continuación:

Reacciones adversas neuropsiquiátricas

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

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

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

Los pacientes que recibieron dronabinol, tanto en los ensayos clínicos antieméticos (24%) como en los estimulantes del apetito de dosis más bajas (8%), han informado de un "subidón" relacionado con la dosis de cannabinoides (risa fácil, euforia y mayor conciencia). Las experiencias adversas notificadas con mayor frecuencia en pacientes con SIDA durante los ensayos clínicos controlados con placebo involucraron al SNC y fueron notificadas por el 33% de los pacientes que recibieron dronabinol.

Aproximadamente el 25% de los pacientes notificaron una reacción adversa del SNC durante las primeras 2 semanas y aproximadamente el 4% notificó dicha reacción cada semana durante las siguientes 6 semanas a partir de entonces.

Reacciones adversas comunes: Las siguientes reacciones adversas se notificaron en ensayos clínicos con una incidencia superior al 1%:

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Astenia. Sistema cardiovascular: Palpitaciones, taquicardia, vasodilatación/rubor facial.

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

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

* Incidencia real del 3% al 10%

Reacciones adversas menos comunes: Las siguientes reacciones adversas se notificaron en ensayos clínicos con una incidencia menor o igual al 1%:

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Escalofríos, dolor de cabeza, malestar

Sistema cardiovascular: Hipotensión, inyección conjuntival.

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

Sistema musculoesquelético: Mialgias

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

Sistema respiratorio: Tos, rinitis, sinusitis

Piel: Enrojecimiento, sudoración

Sensorial: Dificultades en la visión.

Experiencia de postcomercialización

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

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Fatiga.

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

Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos: caída.

Trastornos del sistema nervioso: convulsiones, desorientación, trastornos del movimiento, pérdida del conocimiento.

Trastornos psiquiátricos: delirio, insomnio, ataque de pánico.

Trastornos vasculares: síncope.

Interacciones:

Efectos aditivos sobre el SNC

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

Efectos cardíacos aditivos

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

Efecto de otros fármacos sobre el dronabinol

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

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

Fármacos con alto contenido de proteínas

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

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

Vía de administración: Oral.

Dosificación y Grupo etario:

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

Dosis inicial

La dosis inicial recomendada de dronabinol es de 5 mg/m², administrada por vía oral de 1 a 3 horas antes de la administración de la quimioterapia y luego cada 2 a 4 horas después de la quimioterapia, para un total de 4 a 6 dosis por día.

En pacientes de edad avanzada, considere iniciar dronabinol a 2,5 mg/m² una vez al día 1 a 3 horas antes de la quimioterapia para reducir el riesgo de síntomas del SNC.

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

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

Titulación de la dosis

La dosis se puede ajustar a la respuesta clínica durante un ciclo de quimioterapia o ciclos posteriores, según la respuesta inicial, según se tolere para lograr un efecto clínico, en incrementos de 2,5 mg/m².

La dosis máxima es de 15 mg/m² por dosis de 4 a 6 dosis por día.

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

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

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

Norma farmacológica: 8.1.3.0.N10

ATC	PRINCIPIO ACTIVO	FORMA FARMACÉUTICA	CONCENTRACIÓN
A04AD10	DRONABINOL	CÁPSULA BLANDA	5 mg

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

En cuanto a la declaración de nueva entidad química con protección de datos. La Sala encuentra que el principio activo es una sustancia de origen natural, que adicionalmente estuvo incluida en normas farmacológicas. Por tanto, la Sala no recomienda la declaración de nueva entidad química al principio activo Dronabinol.

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

3.1.2 MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS.

3.1.2.1. IMJUDO®

Expediente : 20243000

Radicado : 20221277558/20241127128

Fecha : 24/05/2024

Interesado : AstraZeneca Colombia S.A.S

Composición:

Cada mL contiene 20 mg de Tremelimumab.

Forma farmacéutica: Concentrado para solución para perfusión

Indicaciones:

IMJUDO®, en combinación con durvalumab está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma hepatocelular no reseccable (uHCC).

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2024003762 emitido mediante Acta No. 16 de 2023 numeral 3.1.2.1 SEMNNIMB, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia con fines de obtención de registro sanitario:

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto actualizada, Clave 02 -2024 del 15 de marzo del 2024 VV-RIM-05840499 v 1.0; allegado mediante radicado 20241127128.
- IPP actualizada, Clave 02 -2024 del 15 de marzo del 2024 VV-RIM-05840499 v 1.0; allegado mediante radicado 20241127128.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra respuesta Auto mediante Radicado 20221277558 del Auto No. 2024003762 emitido mediante Acta No. 16 de 2023 numeral 3.1.2.1 SEMNNIMB resultado de requerimiento realizado por la Sala “Explicar cuál es el beneficio clínico de agregar tremelimumab 300 a durvalumab teniendo en cuenta que los resultados de sobrevida global fueron comparables tanto en el estudio fase I/II y fase II.” Para lo cual el interesado incluye un corte adicional de 42 meses de seguimiento, en la cual argumenta que en ausencia de un detrimento de la OS es importante considerar la durabilidad de la respuesta después de 24 meses observada en la terapia aditiva de tremelimumab 300 + durvalumab. Además, durvalumab mantuvo no inferioridad comparado con Sorafenib.

La Sala encuentra que los resultados del estudio HIMALAYA permiten concluir que la asociación de tremelimumab + durvalumab incrementa la sobrevida global de pacientes con carcinoma hepatocelular avanzado o irreseccable con respecto a sorafenib; que no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre quienes recibieron la asociación o los que recibieron solo durvalumab y que no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre quienes recibieron solo durvalumab versus los que recibieron sorafenib. Adicionalmente, la asociación de tremelimumab + durvalumab está relacionado con una mayor incidencia de eventos adversos que el uso de durvalumab en monoterapia, sin que se haya establecido diferencias claras del efecto en calidad de vida entre los dos esquemas.

Por lo anterior, la Sala recomienda aprobar la evaluación farmacológica para tremelimumab con la siguiente información así:

Composición:

Cada mL contiene 20 mg de Tremelimumab.

Forma farmacéutica: Concentrado para solución para perfusión

Indicaciones:

Carcinoma hepatocelular:

- Tremelimumab en combinación con durvalumab está indicado como tratamiento alternativo al uso de monoterapia con durvalumab para pacientes adultos con carcinoma hepatocelular avanzado o irresecable.

Contraindicaciones:

Ninguna

Precauciones y advertencias:

REACCIONES ADVERSAS INMUNOMEDIADAS SEVERAS Y FATALES

IMJUDO® es un anticuerpo monoclonal que bloquea las señales inhibitorias de las células T inducidas por la vía de CTLA-4, eliminando así la inhibición de la respuesta inmunitaria. En combinación con durvalumab, un inhibidor de PD-L1, estos fármacos tienen el potencial de inducir reacciones adversas inmunomediadas. Las reacciones adversas inmunomediadas enumeradas aquí pueden no incluir todas las posibles reacciones graves y mortales inmunomediadas.

En cualquier sistema orgánico o tejido pueden ocurrir reacciones adversas inmunomediadas, que pueden ser graves o mortales. Las reacciones adversas inmunomediadas se pueden presentar en cualquier momento después de iniciar IMJUDO® en combinación con durvalumab. Aunque las reacciones adversas inmunomediadas se manifiestan generalmente durante el tratamiento, también se pueden manifestar después de discontinuar IMJUDO® y/o durvalumab.

La identificación y el tratamiento precoces de las reacciones adversas inmunomediadas son esenciales para garantizar el uso seguro de IMJUDO® en combinación con durvalumab. Vigilar los signos y síntomas que puedan ser manifestaciones clínicas de reacciones adversas subyacentes inmunomediadas. Evaluar la química clínica, incluyendo enzimas hepáticas, creatinina, nivel de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH) y función

30

tiroidea al inicio y antes de cada dosis. Establecer un tratamiento médico con prontitud, incluyendo la consulta con especialista si es necesario.

Suspender o discontinuar en forma permanente IMJUDO® y durvalumab dependiendo de la severidad.

En general, si la combinación de IMJUDO® y durvalumab requiere interrupción o discontinuación, administrar tratamiento con corticosteroide sistémico (1 a 2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente) hasta obtener mejoría a Grado 1 o menos. Al mejorar a Grado 1 o menos, iniciar reducción gradual del corticosteroide y continuar reduciendo durante al menos 1 mes. Considerar la posibilidad de administrar otros inmunosupresores sistémicos en pacientes cuyas reacciones adversas inmunomediadas no se controlen con el tratamiento corticosteroide.

A continuación, se comentan las guías de manejo de la toxicidad para las reacciones adversas que no requieren necesariamente esteroides sistémicos (por ejemplo, endocrinopatías y reacciones dermatológicas).

Neumonitis inmunomediada

IMJUDO® en combinación con durvalumab puede causar neumonitis inmunomediada, que puede ser fatal.

Se produjo neumonitis inmunomediada en el 1,3% (5/388) de los pacientes que estaban recibiendo IMJUDO® en combinación con durvalumab, incluyendo reacciones adversas fatales (0,3%) y Grado 3 (0,2%). Los eventos se resolvieron en 3 de los 5 pacientes y dieron lugar a una discontinuación permanente en 1 paciente; de estos, 5 requirieron tratamiento con corticosteroide a dosis alta (al menos 40 mg de prednisona o su equivalente por día). Un paciente (1/5) requirió otros inmunosupresores.

Colitis inmunomediada

IMJUDO® en combinación con durvalumab puede causar colitis inmunomediada que se asocia frecuentemente a diarrea. Se ha descrito la infección/reactivación por citomegalovirus (CMV) en pacientes con colitis inmunomediada refractaria a los corticosteroides. En los casos de colitis refractaria a los corticosteroides, se debe considerar la posibilidad de repetir los estudios infecciosos para excluir otras etiologías.

Ocurrió colitis inmunomediada o diarrea en el 6% (23/388) de los pacientes que estaban recibiendo IMJUDO® en combinación con durvalumab, incluyendo reacciones adversas Grado 3 (3,6%). En 22 de los 23 pacientes se resolvieron los eventos y en 5 dieron como resultado discontinuación permanente. Todos los pacientes recibieron corticosteroides

sistémicos y 20 de los 23 pacientes recibieron tratamiento con corticosteroide a dosis alta (al menos 40 mg de prednisona o su equivalente por día). Tres pacientes también recibieron otros inmunosupresores.

Se ha observado perforación intestinal en otros estudios de IMJUDO® en combinación con durvalumab.

Hepatitis inmunomediada

IMJUDO® en combinación con durvalumab puede causar hepatitis inmunomediada, que puede ser fatal.

Se produjo hepatitis inmunomediada en el 7,5% (29/388) de los pacientes que estaban recibiendo IMJUDO® en combinación con durvalumab, incluyendo reacciones adversas fatales (0,8%), Grado 4 (0,3%) y Grado 3 (4,1%). Los eventos se resolvieron en 12 de los 29 pacientes y dieron como resultado discontinuación permanente en 9 pacientes. Se requirieron corticosteroides sistémicos en todos los 29 pacientes; y todos los 29 pacientes requirieron tratamiento con corticosteroide a dosis alta (al menos 40 mg de prednisona o su equivalente por día). Ocho pacientes (8/29) necesitaron otros inmunosupresores.

Endocrinopatías inmunomediadas

Insuficiencia adrenal: IMJUDO® en combinación con durvalumab puede causar insuficiencia adrenal primaria o secundaria. En caso de insuficiencia suprarrenal Grado 2 o superior, iniciar tratamiento sintomático, incluyendo reemplazo hormonal según esté clínicamente indicado. Suspender o interrumpir permanentemente IMJUDO® en combinación con durvalumab en función de la gravedad.

Se produjo insuficiencia adrenal inmunomediada en el 1,5% (6/388) de los pacientes que estaban recibiendo IMJUDO® en combinación con durvalumab, incluyendo reacciones adversas Grado 3 (0,3%). Los eventos se resolvieron en 2 de los 6 pacientes. Se requirieron corticosteroides sistémicos en todos los 6 pacientes, y de estos, 1 paciente requirió tratamiento con corticosteroide a dosis alta (al menos 40 mg de prednisona o su equivalente por día).

Hipofisitis: IMJUDO® en combinación con durvalumab puede causar hipofisitis inmunomediada. La hipofisitis se puede presentar con síntomas agudos asociados a con un efecto de masa, como cefalea, fotofobia o reducciones del campo visual. La hipofisitis puede causar hipopituitarismo. Iniciar tratamiento sintomático que incluya reemplazo hormonal según lo clínicamente indicado. Suspender o discontinuar en forma permanente IMJUDO® en combinación con durvalumab, dependiendo de la severidad.

Ocurrió hipofisitis inmunomediada en el 1 (4/388) de los pacientes que estaban recibiendo IMJUDO® en combinación con durvalumab. Los eventos se resolvieron en 2 de los 4 pacientes. Se requirieron corticosteroides sistémicos en 3 pacientes, y de estos, 1 paciente recibió tratamiento con corticosteroide a dosis alta (como mínimo 40 mg de prednisona o su equivalente por día). Dos pacientes también necesitaron terapia endocrina.

Trastornos tiroideos: IMJUDO® en combinación con durvalumab puede causar trastornos tiroideos inmunomediados. La tiroiditis puede presentarse con o sin endocrinopatía. El hipotiroidismo puede seguir al hipertiroidismo. Iniciar la terapia de reemplazo hormonal para el hipotiroidismo o instituir el manejo médico del hipertiroidismo según esté clínicamente indicado. Suspender o interrumpir IMJUDO® en combinación con durvalumab según la severidad.

Tiroiditis: Se produjo tiroiditis inmunomediada en el 1,5% (6/388) de los pacientes que estaban recibiendo IMJUDO® en combinación con durvalumab. Los eventos se resolvieron en 2 de los 6 pacientes. Se requirieron corticosteroides sistémicos en 2 pacientes (2/6) con tiroiditis inmunomediada, de estos, 1 paciente necesitó tratamiento con corticosteroide a dosis alta (como mínimo 40 mg de prednisona o su equivalente por día). Todos los pacientes requirieron otra terapia, incluyendo terapia de reemplazo hormonal, tiamazol, carbimazol, propiltiouracilo, perclorato, bloqueador de canales de calcio, o betabloqueador.

Hipertiroidismo: Se produjo hipertiroidismo inmunomediado en el 4,6% (18/388) de los pacientes que estaban recibiendo IMJUDO® en combinación con durvalumab, incluyendo reacciones adversas Grado 3 (0,3%). Los eventos se resolvieron en 15 de los 18 pacientes. Dos pacientes (2/18) necesitaron tratamiento con corticosteroide a dosis alta (como mínimo 40 mg de prednisona o su equivalente por día). Diecisiete pacientes requirieron otra terapia, (tiamazol, carbimazol, propiltiouracilo, perclorato, bloqueador de canales de calcio, o betabloqueador).

Hipotiroidismo: Ocurrió hipotiroidismo inmunomediado en el 11% (42/388) de los pacientes que estaban recibiendo IMJUDO® en combinación con durvalumab. Los eventos se resolvieron en 5 de los 42 pacientes. Un paciente recibió tratamiento con corticosteroide a dosis alta (como mínimo 40 mg de prednisona o su equivalente por día). Todos los pacientes requirieron otra terapia (tiamazol, carbimazol, propiltiouracilo, perclorato, bloqueador de canales de calcio, o betabloqueador).

Diabetes mellitus tipo 1, que puede presentarse con cetoacidosis diabética: Supervisar a los pacientes para detectar hiperglicemia u otros signos y síntomas de diabetes. Iniciar

tratamiento con insulina según lo clínicamente indicado. Suspender o discontinuar en forma permanente IMJUDO® en combinación con durvalumab según la severidad.

Dos pacientes (0,5%; 2/388) tuvieron eventos de hiperglicemia que requirió tratamiento con insulina, que no se había resuelto en el último seguimiento.

Nefritis con disfunción renal inmunomediada

IMJUDO® en combinación con durvalumab puede causar nefritis inmunomediada.

Se produjo nefritis inmunomediada en el 0,1% (4/388) de los pacientes que estaban recibiendo IMJUDO® en combinación con durvalumab, incluyendo reacciones adversas Grado 3 (0,5%). Los eventos se resolvieron en 3 de los 4 pacientes y dieron como resultado discontinuación permanente en 2 pacientes. Se requirieron corticosteroides sistémicos en todos los pacientes con nefritis inmunomediada; de estos, 3 pacientes necesitaron tratamiento con corticosteroide a dosis alta (como mínimo 40 mg de prednisona o su equivalente por día).

Reacciones dermatológicas inmunomediadas

IMJUDO® en combinación con durvalumab puede causar erupción cutánea o dermatitis inmunomediadas. Se ha presentado dermatitis exfoliativa, incluyendo Síndrome de Stevens Johnson (SJS), erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), y necrólisis epidérmica tóxica (NET) con anticuerpos bloqueadores del CTLA-4 y PD-1/L-1. Los emolientes tópicos y/o corticosteroides tópicos pueden ser adecuados para tratar las erupciones cutáneas leves a moderadas. Suspender o discontinuar en forma permanente IMJUDO® en combinación con durvalumab, dependiendo de la severidad.

Se produjo erupción cutánea o dermatitis inmunomediada en el 4,9% (19/388) de los pacientes que estaban recibiendo IMJUDO® en combinación con durvalumab, incluyendo reacciones adversas Grado 4 (0,3%) y Grado 3 (1,5%). Los eventos se resolvieron en 13 de los 19 pacientes y dieron como resultado discontinuación permanente en 2 pacientes. Se requirieron corticosteroides sistémicos en todos los pacientes con erupción cutánea o dermatitis inmunomediada; de estos, 12 pacientes necesitaron tratamiento con corticosteroide a dosis alta (como mínimo 40 mg de prednisona o su equivalente por día). Un paciente recibió otros inmunosupresores.

Pancreatitis inmunomediada

IMJUDO® en combinación con durvalumab puede causar pancreatitis inmunomediada.

Ocurrió pancreatitis inmunomediada en el 2,3% (9/388) de los pacientes que estaban recibiendo IMJUDO® en combinación con durvalumab, incluyendo reacciones adversas Grado 4 (0,3%) y Grade 3 (1,5%). Los eventos se resolvieron en 6 de los 9 pacientes. Se requirieron corticosteroides sistémicos en todos los 9 pacientes, y de estos, 7 pacientes necesitaron tratamiento con corticosteroide a dosis alta (como mínimo 40 mg de prednisona o su equivalente por día).

Otras reacciones adversas inmunomediadas

Las siguientes reacciones adversas clínicamente significativas inmunomediadas se produjeron con una incidencia inferior al 1%, cada una en pacientes que recibieron IMJUDO® en combinación con durvalumab o se notificaron con el uso de otros Inhibidores del punto de control inmunológico.

Cardíacas/vasculares: Miocarditis, pericarditis, vasculitis.

Del sistema nervioso: Meningitis, encefalitis, mielitis y desmielinización, síndrome miasténico/miastenia grave (incluyendo exacerbación), síndrome de Guillain-Barré, paresia nerviosa, neuropatía autoinmune.

Oculares: Puede ocurrir uveítis, iritis, y otras toxicidades inflamatorias oculares, Algunos casos se puede asociar a desprendimiento de la retina. Se pueden presentar diversos grados de alteración visual que incluyen ceguera. Si ocurre uveítis en combinación con otras reacciones adversas inmunomediadas, considerar la posibilidad de síndrome similar a Vogt-Koyanagi-Harada, ya que este puede requerir tratamiento con esteroides sistémicos para reducir el riesgo de pérdida de la visión permanente.

Gastrointestinales: Gastritis, duodenitis.

Musculoesqueléticas y trastornos del tejido conectivo: Miositis/polimiositis, rabdomiólisis y secuelas asociadas, incluyendo falla renal, artritis, polimialgia reumática.

Endocrinas: Hipoparatiroidismo.

Otras (hematológicas/inmunológicas): Anemia hemolítica, anemia aplásica, linfocitosis hemofagocítica, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, linfadenitis necrotizante histiocítica (linfadenitis de Kikuchi), sarcoidosis, y trombocitopenia inmunitaria.

REACCIONES RELACIONADAS CON LA INFUSIÓN

IMJUDO® en combinación con durvalumab puede causar reacciones relacionadas con la infusión severas o que ponen en peligro la vida.

Supervisar para detectar signos y síntomas de reacciones relacionadas con la infusión. Interrumpir, reducir la velocidad o discontinuar en forma permanente IMJUDO® y durvalumab según la severidad. Para reacciones Grado 1 o 2 relacionadas con la infusión, considerar la posibilidad de usar pre-medicación con las dosis posteriores.

Ocurrieron reacciones relacionadas con la infusión en 10 (2,6%) de los pacientes que estaban recibiendo IMJUDO® en combinación con durvalumab.

TOXICIDAD EMBRIOFETAL

Según los resultados de los estudios en animales y su mecanismo de acción, IMJUDO® puede causar daño al feto cuando se administra a una mujer embarazada. En estudios en animales, el bloqueo de CTLA-4 se asocia con una mayor incidencia de pérdida de embarazo.

Advertir a las mujeres embarazadas y a las mujeres con potencial reproductivo del riesgo potencial para el feto. Recomendar a las mujeres con potencial reproductivo que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con IMJUDO® y durante los 3 meses siguientes a la última dosis de IMJUDO®.

REACCIONES ADVERSAS:

Las siguientes reacciones adversas se comentan en forma más detallada en otras secciones de la etiqueta.

- Reacciones adversas inmunomediadas [ver Advertencias y precauciones].
- Reacciones relacionadas con la infusión [ver Advertencias y precauciones].

EXPERIENCIA EN ESTUDIOS CLÍNICOS

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

Carcinoma hepatocelular

La seguridad de IMJUDO® administrado en combinación con durvalumab fue evaluado en un total de 388 pacientes con uHCC en HIMALAYA, un estudio multicéntrico, aleatorizado, abierto.

Los pacientes que recibieron IMJUDO® 300 mg administrado como una infusión intravenosa en combinación con durvalumab 1500 mg en el mismo día, seguido por durvalumab cada 4 semanas o sorafenib 400 mg dado oralmente dos veces por día.

Se produjeron reacciones adversas graves en el 41% de los pacientes quienes recibieron IMJUDO® en combinación con durvalumab. Las reacciones adversas graves en $\geq 1\%$ de los pacientes incluyeron hemorragia (6%), diarrea (4%), sepsis (2,1%), neumonía (2,1%), erupción cutánea (1,5%), vómito (1,3 %), insuficiencia renal aguda (1,3 %) y anemia (1,3 %). Se produjeron reacciones adversas mortales en el 8 % de los pacientes que recibieron IMJUDO® en combinación con durvalumab, incluida muerte (1 %), hemorragia intracraneal (0,5 %), paro cardíaco (0,5 %), neumonitis (0,5 %), insuficiencia hepática (0,5 %), y hepatitis inmunomediada (0,5%). Las reacciones adversas más frecuentes (que se produjeron en $\geq 20\%$ de los pacientes) fueron erupción cutánea, diarrea, fatiga, prurito, dolor musculoesquelético, y dolor abdominal.

La interrupción permanente del régimen de tratamiento debido a una reacción adversa ocurrió en el 14 % de los pacientes; las reacciones adversas más comunes que llevaron a la interrupción del tratamiento ($\geq 1\%$) fueron hemorragia (1,8 %), diarrea (1,5%), aumento de AST (1 %) y hepatitis (1 %).

Las interrupciones de la dosis o el retraso del régimen de tratamiento debido a una reacción adversa ocurrieron en el 35% de los pacientes. Las reacciones adversas que requirieron la interrupción o el retraso de la dosificación en $\geq 1\%$ de los pacientes incluyeron aumento de ALT (3,6 %), diarrea (3,6 %), erupción cutánea (3,6 %), aumento de amilasa (3,4 %), aumento de AST (3,1 %), aumento de lipasa (2,8 %), neumonía (1,5 %), hepatitis (1,5 %), pirexia (1,5 %), anemia (1,3 %), trombocitopenia (1 %), hipertiroidismo (1 %), neumonitis (1 %) y creatinina en sangre aumentó (1%).

La Tabla 4 resume las reacciones adversas que ocurrieron en pacientes tratados con IMJUDO® en combinación con durvalumab en el estudio HIMALAYA.

Tabla 4. Reacciones adversas ($\geq 10\%$) en pacientes en el estudio HIMALAYA

Reacción adversa	IMJUDO® y durvalumab N = 388		Sorafenib N = 374	
	Cualquier grado (%)	Grado 3-4 (%)	Cualquier grado (%)	Grado 3-4 (%)
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea ¹	27	6	45	4,3
Dolor abdominal ¹	20	1,8	24	4
Náuseas	12	0	14	0
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo				
Erupción cutánea ¹	32	2,8	57	12
Prurito	23	0	6	0,3
Trastornos del metabolismo y nutrición				
Disminución del apetito	17	1,3	18	0,8
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración				
Fatiga ¹	26	3,9	30	6
Pirexia ¹	13	0,3	9	0,3
Trastornos psiquiátricos				
Insomnio	10	0,3	4,3	0
Trastornos endocrinos				
Hipotiroidismo ¹	14	0	6	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo				
Dolor musculoesquelético ¹	22	2,6	17	0,8

¹ Representa un compuesto de varios términos relacionados.

La Tabla 5 resume las alteraciones de laboratorio que se produjeron en pacientes tratados con IMJUDO® en combinación con durvalumab en el estudio HIMALAYA.

Tabla 5: Alteraciones de laboratorio que empeoraron desde el inicio, producidas en $\geq 20\%$ de los pacientes en el estudio HIMALAYA

Alteración de laboratorio ¹	IMJUDO® y durvalumab		Sorafenib	
	Cualquier grado ¹ (%) ²	Grado 3 ¹ o 4 (%) ²	Cualquier grado ¹ (%) ²	Grado 3 ¹ o 4 (%) ²
Química				
Aspartato Aminotransferasa aumentada	63	27	55	21
Alanina Aminotransferasa aumentada	56	18	53	12
Sodio disminuido	46	15	40	11
Bilirrubina aumentada	41	8	47	11
Fosfatasa alcalina aumentada	41	8	44	5
Hematología				
Glucosa aumentada	39	14	29	4
Calcio disminuido	34	0	43	0,3
Albumina disminuida	31	0,5	37	1,7
Potasio aumentado	28	3,8	21	2,6
Creatinina aumentada	21	1,3	15	0,9
Hemoglobina disminuida	52	4,8	40	6
Linfocitos disminuidos	41	11	39	10
Plaquetas disminuidas	29	1,6	35	3,1
Leucocitos disminuidos	20	0,8	30	1,1

¹ Clasificado según NCI CTCAE versión 4.03.

² Cada incidencia de la prueba se basa en el número de pacientes que tuvieron disponible una medida de laboratorio inicial y al menos una durante el estudio: IMJUDO® con durvalumab (rango: 367-378) y sorafenib (rango: 344-352).

Es importante informar las sospechas de reacciones adversas después del registro del medicamento. Esto permite una vigilancia continua del balance beneficio-riesgo del medicamento. Se solicita a los profesionales de la salud que notifiquen cualquier sospecha de reacción adversa.

Interacciones:

No aplica

38

Acta No. 01 de 2025 SEMPB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

Dosis recomendada para el carcinoma hepatocelular no resecable.

En la Tabla 1 se presenta la dosis recomendada de IMJUDO®.

Administre IMJUDO® como una infusión intravenosa después de la dilución recomendada.

Tabla 1: Dosis recomendada de IMJUDO®

Indicación	Dosis recomendada de IMJUDO®	Duración del tratamiento
uHCC	<p><u>Pacientes con un peso corporal de 30 kg y más:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Una dosis única de Imjudo¹ 300 mg seguido por durvalumab² 1500 mg en el día 1 del ciclo 1; Continúe con durvalumab 1500 mg como agente único cada 4 semanas <p><u>Pacientes con un peso corporal menor de 30 kg:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Una dosis única de Imjudo¹ 4 mg/kg seguido por durvalumab² 20 mg/kg en el día 1 del ciclo 1; Continúe con durvalumab 420 mg/kg como agente único cada 4 semanas 	Después del Ciclo 1 de terapia combinada, administre durvalumab como agente único cada 4 semanas hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

¹ Administrar IMJUDO® antes de durvalumab el mismo día.

² Consulte la información sobre la dosificación de durvalumab en la Información de Prescripción.

Modificaciones de la dosis por reacciones adversas

No se recomienda reducir la dosis de tratamiento. En general, suspender el régimen de tratamiento en el caso de presentar reacciones adversas severas (Grado 3) inmunomediadas. Descontinuar permanentemente el régimen de tratamiento en el caso de reacciones adversas inmunomediadas que pongan en peligro la vida (Grado 4), reacciones recurrentes severas (Grado 3) inmunomediadas que requieran tratamiento inmunosupresor sistémico, o imposibilidad de reducir la dosis del corticosteroide a 10 mg de prednisona o su equivalente por día dentro de 12 semanas del inicio de los corticosteroides.

Las modificaciones de tratamiento recomendadas se presentan en la Tabla 2.

Tabla 2. Modificaciones recomendadas de la dosis por reacciones adversas

Reacción adversa	Severidad ¹	Modificación de la dosis
Reacciones adversas inmunomediadas [ver <i>Advertencias y precauciones (5.1)</i>]		
Neumonitis	Grado 2	Suspender ²
	Grado 3 o 4	Descontinuar permanentemente
Colitis	Grado 2	Suspender ²
	Grado 3 o 4	Descontinuar permanentemente

Reacción adversa	Severidad ¹	Modificación de la dosis
Perforación Intestinal	Cualquier Grado	Descontinuar permanentemente
Hepatitis sin compromiso tumoral del hígado	La ALT o AST aumentan hasta más de 3 y hasta 8 veces el ULN o la bilirrubina total aumenta a más de 1,5 y hasta 3 veces el ULN	Suspender ²
	La ALT o AST aumentan hasta más de 8 veces el ULN o la bilirrubina total aumenta a más de 3 veces el ULN	Descontinuar permanentemente
Hepatitis con compromiso tumoral del hígado ³	La ALT o AST son mayores de 1 y hasta 3 veces el ULN inicialmente y aumentan a más de 5 y hasta 10 veces el ULN o La ALT o AST son mayores de 3 y hasta 5 veces el ULN inicialmente y aumentan a más de 8 y hasta 10 veces el ULN	Suspender ²
	La ALT o AST aumentan a más de 10 veces el ULN o la bilirrubina total aumenta a más de 3 veces el ULN	Descontinuar permanentemente
Endocrinopatías	Grado 3 o 4	Suspender hasta que esté clínicamente estable o descontinuar en forma permanente dependiendo de la severidad.
Nefritis con disfunción renal	Grado 2 o 3 creatinina en sangre aumentada	Suspender ²
	Grado 4 creatinina en sangre aumentada	Descontinuar permanentemente
Condiciones dermatológicas exfoliativas	Sospecha de SJS, TEN, o DRESS	Suspender ²
	SJS, TEN, o DRESS confirmado	Descontinuar permanentemente
Miocarditis	Grado 2, 3, o 4	Descontinuar permanentemente
Toxicidades neurológicas	Grado 2	Suspender ²
	Grado 3 o 4	Descontinuar permanentemente
Otras reacciones adversas		
Reacciones relacionadas con la infusión [ver <i>Advertencias y precauciones (5.2)</i>]	Grado 1 o 2	Interrumpir o reducir la velocidad de infusión
	Grado 3 o 4	Descontinuar permanentemente

ALT = alanina aminotransferasa, AST = aspartato aminotransferasa, DRESS = Erupción cutánea medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos, SJS = Síndrome de Stevens Johnson, TEN = necrólisis epidérmica tóxica, ULN = límite superior normal

¹ Basado en los Criterios de terminología común del Instituto Nacional de Cáncer para eventos adversos, versión 4.03.

² Reanudar en pacientes con resolución completa o parcial (Grado 0 a 1) después de reducción progresiva del corticosteroide. Descontinuar permanentemente si no hay resolución completa o parcial dentro de 12 semanas después de iniciar los esteroides o incapacidad para reducir la dosis del corticosteroide a 10 mg de prednisona o menos por día (o su equivalente) dentro de 12 semanas después de iniciar los corticosteroideos.

³ Si la AST y ALT son menores o iguales al ULN inicialmente en pacientes con compromiso hepático, suspender o descontinuar en forma permanente la administración de durvalumab según las recomendaciones para la hepatitis sin compromiso hepático.

Preparación y administración

Preparación

- Inspeccionar visualmente el producto terminado en busca de partículas y decoloración. Desechar si la solución está turbia, decolorada o se observan partículas visibles
- No agitar el vial.
- Extraer el volumen necesario del vial(es) de IMJUDO® y transferirlo a una bolsa intravenosa que contenga cloruro de sodio inyectable al 0,9%, USP o dextrosa inyectable al 5%, USP. Mezclar la solución diluida por inversión suave. No agitar la solución. La concentración final máxima de la solución diluida debe no exceder 10 mg/mL. El volumen total de diluyente para usar con cada dosis y el peso del paciente se presenta en la Tabla 3.
- Desechar del vial(es) de IMJUDO® parcialmente usados o vacíos.

Tabla 3. Condiciones de infusión de IMJUDO®

Dosis	Peso del paciente	Volumen máximo del diluyente
300 mg	≥ 30 kg	150 mL
4 mg/kg	≥ 30 kg	80 mL

Administración

- Administrar IMJUDO® concentrado para solución para perfusión intravenosamente durante 60 minutos a través de una línea intravenosa que contenga un filtro estéril, de unión baja a proteína, de 0,2 o 0,22 micras.
- Observe al paciente durante 60 minutos después de completar la infusión de IMJUDO®. Luego administre durvalumab como una infusión intravenosa separada durante 60 minutos el mismo día.
- Use bolsas de infusión y filtros separados para cada infusión.
- No administrar simultáneamente otros medicamentos a través de la misma línea de infusión.

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo

Resumen del riesgo

Según hallazgos de los estudios en animales y su mecanismo de acción, IMJUDO® puede causar daño fetal al ser administrado a una mujer embarazada. No hay datos disponibles sobre el uso de IMJUDO® en mujeres embarazadas.

En estudios con animales, el bloqueo de CTLA-4 se asocia con un mayor riesgo de rechazo inmunitario del feto en desarrollo y muerte fetal (ver Datos).

Se sabe que la inmunoglobulina humana G2 (IgG2) atraviesa la barrera placentaria; por lo tanto, IMJUDO® tiene el potencial de transmitirse de la madre al feto en desarrollo. Informar a las mujeres embarazadas y mujeres con potencial reproductivo del riesgo potencial para el feto.

En la población general de los EE. UU., el riesgo de fondo estimado de defectos congénitos importantes y aborto espontáneo en embarazos reconocidos clínicamente es del 2% al 4% y del 15% al 20%, respectivamente.

Datos:

Datos en animales:

En estudios de reproducción, la administración de tremelimumab-actl a simias cynomolgus preñadas durante el periodo de organogénesis hasta el parto no se asoció a toxicidad materna ni a efectos sobre el desarrollo embrionario a niveles de exposición aproximadamente 31 veces más altos que los observados con una dosis recomendada de 300 mg (basada en el AUC). La CTLA-4 desempeña un papel en el mantenimiento de la tolerancia inmunológica materna hacia el feto para preservar las pérdidas de embarazo, los pesos fetales o las anomalías esqueléticas, viscerales o externas o los pesos de seleccionados y en la regulación inmunológica del recién nacido. En un modelo murino de embarazo, el bloqueo de CTLA-4 dio como resultado un aumento de las reabsorciones y una reducción de los fetos vivos. Ratones genéticamente modificados acoplados heterocigotos para CTLA-4 (CTLA-4+/-) dieron a luz a crías CTLA-4+/- y crías deficientes en CTLA-4 (homocigotos negativos, CTLA-4-/-) que parecían saludables al nacer. La descendencia homocigota negativa para CTLA-4-/- desarrolló signos de un trastorno linfoproliferativo y murió a las 3 o 4 semanas de edad con destrucción de tejido multiorgánico. Según su mecanismo de acción, la exposición fetal a tremelimumab-actl puede aumentar el riesgo de desarrollar trastornos inmunomediados o alterar la respuesta inmunológica normal.

Lactancia

Resumen del riesgo

No existen datos sobre la presencia de tremelimumab-actl en la leche humana, sus efectos en el lactante o en la producción de leche. La IgG materna es conocida por estar presente en la leche humana. Se desconocen los efectos de la exposición gastrointestinal local y la exposición sistémica limitada en el niño lactante a IMJUDO®. Debido a la posibilidad de reacciones adversas serias en el niño lactante, se recomienda a las mujeres lactantes no alimentar al seno durante el tratamiento con IMJUDO® y por 3 meses después de la última dosis. Consulte la Información de prescripción de los agentes administrados en combinación con IMJUDO® para conocer las recomendaciones de lactancia, según corresponda.

Mujeres y hombres con potencial reproductivo

IMJUDO® puede causar daño fetal al administrarse a una mujer embarazada.

Pruebas de embarazo

Verifique el estado de embarazo de las mujeres con potencial reproductivo antes de iniciar el tratamiento con IMJUDO®.

Anticoncepción

Recomendar a las mujeres con potencial reproductivo que utilicen métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con IMJUDO® y durante 3 meses después de la última dosis. Consulte la Información de prescripción de los agentes administrados en combinación con IMJUDO® para conocer la duración recomendada de la anticoncepción, según corresponda.

Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad y efectividad de tremelimumab-actl en pacientes pediátricos.

Uso geriátrico

De los 393 pacientes con uHCC tratados con IMJUDO® en combinación con durvalumab, 50% de los pacientes tenían 65 años o eran mayores y 13% de los pacientes tenían 75 años o más. No han sido observadas diferencias en general en la seguridad o efectividad de IMJUDO® entre los pacientes de 65 años o mayores y los adultos más jóvenes.

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

Norma Farmacológica: 6.0.0.0.N10

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

Adicionalmente, la Sala recomienda a los titulares de registros de sanitarios de medicamentos que contengan el principio activo durvalumab realizar el trámite correspondiente para la actualización del registro sanitario para incluir las siguientes indicaciones:

Carcinoma hepatocelular:

- En monoterapia está indicado para el tratamiento de primera línea en pacientes adultos con carcinoma hepatocelular (CHC) avanzado o irresecable.
- Durvalumab en combinación con tremelimumab está indicado como tratamiento alternativo al uso de monoterapia con durvalumab para pacientes adultos con carcinoma hepatocelular avanzado o irresecable.

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 2 del producto Imjudo se considera que:

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

Finalmente, La Sala no recomienda aprobar 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 tremelimumab es un anticuerpo monoclonal similar a ipilimumab, dado que están dirigidos contra el mismo blanco, CTLA-4 y a ipilimumab ya le vencieron los derechos de protección a que hace referencia el mencionado Decreto.

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

3.1.2.2. XENPOZYME ® 20 mg

Expediente : 20243852
Radicado : 20221282492/20241127033
Fecha : 24/05/2024

Interesado : SANOFI AVENTIS DE COLOMBIA S.A.

Composición:

Vial de 20 mg: Cada vial de 20 mg contiene 21.2 mg de olipudasa alfa.

Vial de 4 mg: Cada vial de 4 mg contiene 4.6 mg de olipudasa alfa.

Forma farmacéutica:

Polvo para concentrado para solución para infusión

Indicaciones:

Xenpozyme® (olipudasa alfa) está indicado como una terapia de reemplazo enzimático para el tratamiento de las manifestaciones no relacionadas con el sistema nervioso central (SNC) en pacientes pediátricos y adultos con la Enfermedad de Niemann Pick/deficiencia de esfingomielinasa ácida (ASMD) tipo A/B o tipo B.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2024003759 emitido mediante Acta No. 16 del 2023 numeral 3.1.2.3 SEMNNIMB, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia con fines de obtención de registro sanitario:

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto versión 01. 05-Dic-2022 basada en la CCDS V05 - LRC-01-Dic-2022, allegados mediante radicado 20241127033
- IPP versión 01. 05- Dic-2022 basada en la CCDS V05 -LRC-01-Dic-2022., allegados mediante radicado 20241127033

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado presenta respuesta al Auto No. 2024003759 emitido mediante Acta No. 16 del 2023 numeral 3.1.2.3

SEMNNIMB, con el fin de continuar con la aprobación de la evaluación farmacológica para el producto de la referencia con fines de obtención de registro sanitario.

La Sala recomendó requerir al interesado para que presentara evidencia clínica que permita dimensionar el impacto de mejoría, calidad de vida y efectos adversos, esto último basado en los estudios iniciales en los que la población pediátrica aparece involucrada con mayores efectos adversos en general y dicho informe no aparece reportado en los estudios a largo plazo. Explicar cuál es el beneficio clínico de las respuestas de capacidad de difusión de monóxido de carbono y disminución de las visceromegalias en los pacientes evaluados. Adicionalmente, de acuerdo con los estudios presentados debía precisar la indicación de acuerdo con el genotipo evaluado (ASMD tipo A/B o tipo B).

El interesado allega los resultados finales del Estudio Clínico No. LTS13632 (NCT02004704) del 26 de enero de 2024: En este estudio de extensión a largo plazo, los datos recogidos corresponden a un período máximo de observación de >9 años para la población adulta y >7 años para la pediátrica (los participantes que completaron el estudio original más tarde tienen una duración correspondientemente más corta en este estudio).

Los participantes pediátricos ingresaron al estudio LTS13632 en diferentes momentos y el punto temporal elegido para el análisis fue la última evaluación con al menos 5 participantes, el cuál correspondió al mes 84. Al inicio del estudio, el volumen medio del bazo era de 18,98 (MN) (SD= 8,77, rango, 7,37 a 36,43) en los 20 participantes pediátricos, lo que reflejaba una esplenomegalia moderada. En el mes 24, la reducción porcentual media fue del 60,92% (SD= 8,68; intervalo, -76,22% a -41,60%) en 19 participantes ($p<0,0001$). En el mes 48, la reducción porcentual media desde el inicio fue del 70,69% (SD= 4,29, rango, -79,33% a -63,43%) en 13 participantes pediátricos ($p<0,0001$). En el mes 84, la reducción porcentual media con respecto al valor basal fue del 75,56% (SD= 7,15, rango, -82,62% a -63,23%) en 7 participantes pediátricos, ($p<0,0001$).

En el caso de los participantes adultos, debido al pequeño tamaño de la muestra ($n = 5$) y que la mayoría de las evaluaciones de eficacia posteriores al mes 78 que no se realizaron debido a la pandemia de COVID-19, el punto temporal fue el mes 102. Al inicio del estudio, el volumen medio del bazo en los 5 participantes adultos era de 12,8 (MN) (SD= 4,80; intervalo, 7,4 a 17,9), lo que reflejaba una esplenomegalia moderada. En el mes 54 hubo una reducción del 53,1% (SD = 5,31, rango, -58,56% a -47,60%) ($p=0,0002$); en el mes 78, la reducción porcentual media fue del 59,46% (SD= 4,67, intervalo, -64,70% a -53,21%) ($p=0,0001$); en el mes 102, la reducción porcentual media fue del 63,60% (SD= 6,34, intervalo, -70,98% a -53,73%) ($p=0,0003$) para los 5 participantes adultos.

El volumen hepático se redujo con el tiempo: En los 5 adultos, en el mes 102, el volumen hepático medio (DE) (MN) disminuyó un 46,71 % (14,40). Y en los participantes pediátricos, en el mes 84, el DE disminuyó un 59,55% (14,26) (n=7).

También disminuyeron con el tiempo los parámetros de enfermedad pulmonar intersticial, mejora en la capacidad de difusión del pulmón para monóxido de carbono (DLco), la capacidad vital forzada (FVC), el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1) y la capacidad pulmonar total (TLC), recuento de plaquetas antes de la infusión, hemoglobina, perfil lipídico, en la mayoría de los participantes.

Con respecto a la seguridad, 1 adulto y 10 participantes pediátricos experimentaron eventos adversos graves (EAG) y 4 participantes pediátricos que experimentaron 7 EAG relacionados con el tratamiento. Estos eventos fueron hipersensibilidad (2 eventos), aumento de la alanina aminotransferasa (2 eventos), urticaria (1 evento), erupción cutánea (1 evento) y reacción anafiláctica (1 evento). Ningún EAG provocó la interrupción permanente del tratamiento o el retiro del estudio, todos los participantes se recuperaron y no hubo muertes.

Con respecto a los resultados informados por los pacientes (PRO) relacionados con calidad de vida, a los 5 participantes adultos les fueron aplicadas las siguientes escalas: Brief Fatigue Inventory – BFI y Brief Pain Inventory – BPI, Chronic Respiratory Disease Questionnaire Self-Administered Standardized (SFCRQSAS), SF-36 y NPB-HAQ, desde el inicio hasta el mes 78; se observaron mejoras estadísticamente significativas en las escalas BPI y SF-36 en el mes 18 y no se presentaron reducciones estadísticamente significativas al mes 78. Asimismo, a los 20 participantes pediátricos les fueron aplicadas las siguientes escalas: The PedsQL Generic Core Scales, PedsQL Multidimensional Fatigue Scale y PedsQL Pediatric Pain Questionnaire. The PedsQL Generic Core Scales: En el mes 72, tanto las evaluaciones informadas por los niños (n = 6) como las informadas por los padres (n = 5) mostraron cambios mejorados en todas las subpruebas, pero sin significancia estadística. PedsQL Multidimensional Fatigue Scale: Se presentaron mejoras estadísticamente significativas al mes 6, 12, 18 y 36, tanto las evaluaciones informadas por los niños como en las informadas por los padres, pero no estadísticamente significativas al mes 72 en las evaluaciones informadas por los niños (n=6); en las informadas por los padres no fue posible sacar conclusiones por el pequeño número de participantes (n=4). PedsQL Pediatric Pain Questionnaire: La disminución en el puntaje de grado de dolor informado por los niños desde el inicio hasta el mes 12 y el mes 36 fue estadísticamente significativo, así como a los meses 18, 24 y 36 en los puntajes informados por los padres.

En el mes 72, tanto para las medidas informadas por el niño como por los padres, el pequeño número de participantes (n = < 5) impidió sacar alguna conclusión.

El pequeño tamaño de la muestra (5 participantes adultos y 20 pediátricos) para el análisis PRO en el estudio LTS13632 y la falta de un grupo de comparación hicieron que los resultados fueran difíciles de interpretar.

Con respecto al beneficio clínico de las respuestas de capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLco) y disminución de las visceromegalias, el interesado aclara que el marcador más relevante desde el punto de vista fisiopatológico de la enfermedad pulmonar en pacientes con deficiencia de esfingomielinasa ácida (ASMD) es la DLco; sin embargo, los datos que correlacionan la DLco con calidad de vida, morbilidad y mortalidad en ASMD no son tan extensos como los disponibles para otras enfermedades pulmonares crónicas. Asimismo, las visceromegalias moderadas a severas son manifestaciones clínicas distintivas de la ASMD que tienen un impacto significativo en la calidad de vida del paciente; la falla hepática es una de las causas principales de mortalidad en pacientes con formas crónicas de ASMD. Y se espera que la mejoría en la función pulmonar, en la función hepática y en el hiperesplenismo conlleven a una reducción en la carga de la enfermedad, con el potencial de mejorar la supervivencia de los pacientes con ASMD A/B y B.

El interesado también allega el artículo *“Real Life Impacts of olipudase alfa: The experience of patients and families taking an Enzyme Replacement Therapy for acid sphingomyelinase deficiency”* (Raebel et. al. 2024): Estudio retrospectivo de series de casos que obtuvo datos tanto cualitativos como cuantitativos a través de encuestas en línea (10 participantes) y entrevistas semiestructuradas (8 de los 10 participantes). Identificaron cinco temas generales a partir de los datos: olipudasa alfa se asoció con mejoras en todas las manifestaciones no neurológicas (fatiga, dolor abdominal y agrandamiento de órganos, náuseas y vómitos, retraso del crecimiento), impactos en la salud emocional y mental, percepción de poco riesgo versus beneficios, necesidad terapéutica insatisfecha del manejo de los síntomas neurológicos de la ASMD, mejora en el acceso a la olipudasa alfa para la comunidad en general.

Asimismo, el interesado ajustó la indicación según lo requerido por la Sala y solicita la inclusión de “Enfermedad de Niemann-Pick” en la redacción de la misma, teniendo en cuenta la evolución de la nomenclatura de Enfermedad de Niemann-Pick tipos A y B a: deficiencia de esfingomielinasa ácida (ASMD) neurovisceral infantil o aguda (ASMD tipo A), ASMD neurovisceral crónica (ASMD tipo A/B) y ASMD visceral crónica (ASMD tipo B). La Sala encuentra que en los numerales 833 y 834 del anexo técnico - Listado de enfermedades huérfanas (versión 4.0) de la Resolución 023 de 2023 (*Por medio de la cual se actualiza el listado de enfermedades huérfanas – raras*), se encuentra descrito como Enfermedad de Niemann-Pick tipo A y tipo B.

En consecuencia, la Sala recomienda aprobar la evaluación farmacológica para el producto de la referencia con la siguiente información:

Composición:

Vial de 20 mg: Cada vial de 20 mg contiene 21.2 mg de olipudasa alfa.

Vial de 4mg: Cada vial de 4 mg contiene 4.6 mg de olipudasa alfa.

Forma farmacéutica:

Polvo para concentrado para solución para infusión

Indicaciones:

Xenpozyme® (olipudasa alfa) está indicado como una terapia de reemplazo enzimático para el tratamiento de las manifestaciones no relacionadas con el sistema nervioso central (SNC) en pacientes pediátricos y adultos con la Enfermedad de Niemann-Pick/deficiencia de esfingomielinasa ácida (ASMD) tipo A/B o tipo B.

Contraindicaciones:

Xenpozyme está contraindicado:

En pacientes con hipersensibilidad potencialmente mortal (reacción anafiláctica) a la olipudasa alfa o a cualquiera de los excipientes, cuando la desensibilización personalizada no tuvo éxito.

Precauciones y advertencias:

REACCIONES ASOCIADAS A LA INFUSIÓN (RAIs)

Se produjeron RAIs en aproximadamente el 58% de los pacientes tratados con Xenpozyme en los estudios clínicos. Estas RAIs incluyeron reacciones de hipersensibilidad y reacciones de fase grave. Las RAIs más frecuentes fueron cefalea, urticaria, pirexia, náuseas y vómito. Las RAIs se produjeron típicamente entre el momento de la infusión y hasta 24 horas después de la finalización de la infusión.

Hipersensibilidad/anafilaxia

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilaxia, en pacientes tratados con Xenpozyme. En los estudios clínicos, se produjeron reacciones de hipersensibilidad en 7 (17,5%) pacientes adultos y en 9 (45%) pacientes pediátricos, incluyendo un paciente pediátrico quien experimentó anafilaxia. Independientemente del programa de estudio clínico, un paciente de 16 meses con ASMD tipo A tratado con

Xenpozyme experimentó 2 reacciones anafilácticas. En ambos pacientes pediátricos con anafilaxia, se detectaron anticuerpos IgE anti-olipudasa alfa.

Reacciones de hipersensibilidad de leves a moderadas notificadas en más de un paciente adulto incluyeron urticaria, eritema y prurito. En pacientes pediátricos, las reacciones de hipersensibilidad de leves a moderadas notificadas en más de un paciente incluyeron urticaria, eritema y erupción cutánea.

Manejo

Los pacientes deben ser observados con atención durante y por un período de tiempo apropiado después de la infusión, basado en el juicio clínico. Informar a los pacientes de los posibles síntomas de hipersensibilidad/anafilaxia e instruirles en solicitar atención médica inmediata si se presentan los síntomas. El manejo de las RAIs deberá basarse en la gravedad de los signos y síntomas y puede incluir la interrupción temporal del tratamiento con Xenpozyme, reduciendo la velocidad de infusión y/o el tratamiento médico adecuado.

Si se produce una hipersensibilidad grave o anafilaxia, se debe interrumpir inmediatamente el uso de Xenpozyme y se debe iniciar el tratamiento médico adecuado. El paciente que experimentó anafilaxia en el estudio clínico se sometió a un régimen de desensibilización personalizado que le permitió reanudar el tratamiento con Xenpozyme. Los riesgos y beneficios de la readministración de Xenpozyme tras anafilaxia o reacción de hipersensibilidad grave deben ser considerados. Si se considera la readministración de Xenpozyme después de una anafilaxia, el médico tratante debe ponerse en contacto con el representante local de Sanofi Genzyme para pedir asesoramiento. En este tipo de pacientes, se debe extremar la precaución, disponiendo de medidas de reanimación adecuadas, cuando se readministre Xenpozyme.

Los médicos pueden considerar la realización de pruebas de anticuerpos IgE anti-olipudasa alfa en pacientes que hayan experimentado reacciones de hipersensibilidad graves.

Si se producen RAIs leves o moderadas, la velocidad de infusión puede disminuirse o detenerse temporalmente, la duración de cada paso para una infusión individual puede aumentarse, y/o la dosis de Xenpozyme puede reducirse. Si un paciente requiere una reducción de la dosis, el reescalamiento debe seguir el escalonamiento de dosis descrito en la Tabla 1 y la Tabla 2 para pacientes adultos y pediátricos, respectivamente.

Los pacientes no fueron premedicados rutinariamente antes de la infusión de Xenpozyme en los estudios clínicos. Se utilizaron medicamentos (por ejemplo, antihistamínicos,

antipiréticos, glucocorticoides) antes o después de las infusiones de Xenpozyme en algunos pacientes. Sin embargo, no se ha establecido la eficacia de estos tratamientos para mejorar las reacciones de hipersensibilidad recurrentes de leves a moderadas.

ELEVACIÓN TRANSITORIA DE LAS TRANSAMINASAS

Se notificaron elevaciones transitorias de transaminasas (ALT o AST) dentro de las 24 y 48 horas después de las infusiones en 4 pacientes adultos y 7 pediátricos durante la fase de escalonamiento de dosis con Xenpozyme en estudios clínicos. En el momento de la siguiente infusión programada, estos niveles elevados de transaminasas generalmente volvieron a los niveles observados antes de la infusión de Xenpozyme.

Después de 52 semanas de tratamiento, la mayoría de los pacientes con niveles elevados de transaminasas al inicio tenían valores dentro del rango normal.

Los niveles de transaminasas (ALT y AST) deben obtenerse dentro de 1 mes anterior al inicio del tratamiento con Xenpozyme. Durante el escalonamiento de dosis o al reanudar el tratamiento después de haber omitido dosis, los niveles de transaminasas deben obtenerse dentro de las 72 horas anteriores a la siguiente infusión programada de Xenpozyme. Si el nivel de transaminasas basal o el nivel de transaminasas previo a la infusión es >2 veces el ULN durante el escalonamiento de la dosis, deberán obtenerse niveles adicionales de transaminasas dentro de las 72 horas siguientes a la finalización de la infusión. Si los niveles de transaminasas son elevados por encima del basal y >2 veces el ULN, la dosis Xenpozyme puede ajustarse (repetir o reducir a la dosis anterior) o el tratamiento puede suspenderse temporalmente, según criterio clínico.

Una vez alcanzada la dosis de mantenimiento recomendada, las pruebas de transaminasas pueden realizarse como parte del seguimiento clínico de rutina de la ASMD.

Este producto contiene sacarosa, administrar con precaución en pacientes con diabetes.

REPRODUCCIÓN

EMBARAZO

Mujeres en edad fértil.

Se recomienda realizar una prueba de embarazo antes de iniciar el tratamiento con Xenpozyme.

Se aconseja a las mujeres en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante los 14 días posteriores a la última dosis si se interrumpe Xenpozyme.

Embarazo

No hay datos disponibles sobre el uso de Xenpozyme en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han demostrado toxicidad para el desarrollo. No se recomienda el uso de Xenpozyme durante el embarazo y en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos efectivos, a menos que los beneficios potenciales para la madre superen los riesgos potenciales, incluidos los del feto.

LACTANCIA

No hay datos disponibles sobre la presencia de Xenpozyme en la leche humana, efectos sobre la producción de leche o sobre el lactante. Se ha detectado olipudasa alfa en la leche de ratones lactantes. Cuando un medicamento está presente en la leche animal, puede estar presente en la leche humana. No se pueden extraer conclusiones sobre si Xenpozyme es seguro o no durante la lactancia. No debe utilizarse Xenpozyme durante la lactancia a menos que los beneficios potenciales para la madre superen los riesgos potenciales, incluidos aquellos para el niño lactante.

FERTILIDAD

No se dispone de datos en humanos para determinar los efectos potenciales de Xenpozyme en la fertilidad masculina y femenina. Los datos en animales no mostraron ningún efecto sobre la fertilidad en machos ni hembras en ratones.

CONDUCIR UN VEHÍCULO O REALIZAR OTRAS TAREAS PELIGROSAS

No se han realizado estudios sobre los efectos en la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Dado que se ha notificado hipotensión en estudios clínicos, Xenpozyme puede tener una influencia menor en la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

SOBREDOSIS

SIGNOS Y SÍNTOMAS

No se ha notificado ninguna sobredosis de olipudasa alfa en estudios clínicos. Utilizando un régimen de escalonamiento de dosis, se han administrado dosis intravenosas de Xenpozyme de hasta 3 mg/kg en estudios clínicos.

MANEJO

No se conoce ningún antídoto específico para la sobredosis de Xenpozyme. Para el manejo de eventos adversos relacionadas con la sobredosis de Xenpozyme.

REACCIONES ADVERSAS:

Se utiliza la siguiente clasificación de frecuencia CIOMS, cuando es aplicable:

Muy frecuentes $\geq 10\%$; Frecuentes ≥ 1 y $< 10\%$; Poco frecuentes $\geq 0,1$ y $< 1\%$; Raros $\geq 0,01$ y $< 0,1\%$; Muy raros $< 0,01\%$; No se conoce (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

ESTUDIOS CLÍNICOS

Resumen del perfil de seguridad

El análisis de seguridad agrupado de 4 estudios clínicos (DFI13412, DFI12712/ASCEND, DFI13803/ASCEND-Peds, y LTS13632) incluyó un total de 60 pacientes (40 adultos y 20 pediátricos) tratados con Xenpozyme a dosis de hasta 3 mg/kg cada 2 semanas.

Se notificaron reacciones adversas graves en 1 (2,5%) paciente adulto y 4 (20%) pacientes pediátricos. El paciente adulto tuvo un evento de extrasístoles en el contexto de una historia de cardiomiopatía. En pacientes pediátricos, las reacciones adversas graves fueron reacción anafiláctica, urticaria, erupción cutánea, hipersensibilidad y aumento del nivel de alanina aminotransferasa. Ninguna reacción adversa condujo a la interrupción permanente del tratamiento.

Las reacciones adversas al medicamento (RAMs) notificados con mayor frecuencia (que ocurren en $\geq 10\%$ de pacientes con Xenpozyme) fueron cefalea, pirexia, urticaria, náuseas, vómito, dolor abdominal, mialgia, prurito y aumento de la proteína C reactiva. Los eventos adversos notificados en pacientes tratados con Xenpozyme en el análisis de seguridad agrupado de los estudios clínicos se enumeran en la Tabla 5.

Tabla 5 - Eventos adversos en pacientes tratados con Xenpozyme en el análisis de seguridad agrupado de los estudios clínicos

Clasificación por órganos y Sistemas	Frecuencia	
	Muy frecuentes	Frecuentes
Trastornos del sistema inmunológico		Anafilaxia e hipersensibilidad
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	
Trastornos oculares		Hiperemia ocular, malestar ocular, prurito ocular
Trastornos cardíacos		Palpitaciones, taquicardia

Trastornos vasculares		Hipotensión, sofocos, enrojecimiento
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Edema faríngeo, opresión en la garganta, sibilancias, irritación de laringe, disnea, irritación de garganta
Trastornos gastrointestinales	Náuseas, dolor abdominal, vómito	Diarrea, dolor abdominal superior, molestias abdominales
Trastornos hepatobiliares		Dolor hepático
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Urticaria, prurito	Angioedema, erupción fija, erupción papular, erupción macular, erupción maculopapular, erupción eritematosa, erupción pruriginosa, erupción morbiliforme, pápula, mácula, Eritema
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Mialgia	Dolor óseo, artralgia, dolor de espalda
Trastornos generales y condiciones del lugar de administración	Pirexia	Dolor, escalofríos, dolor en el lugar del catéter, reacción relacionada con el lugar del catéter, prurito en el lugar del catéter, hinchazón en el lugar del catéter, fatiga, astenia
Investigaciones	Aumento de la proteína C reactiva	Aumento de la alanina aminotransferasa, aumento del aspartato aminotransferasa, aumento de la ferritina sérica, Proteína C reactiva anormal, aumento de la temperatura Corporal

Reacciones asociadas a la infusión (RAIs), incluidas reacciones de hipersensibilidad/anafilácticas.

Se notificaron RAIs en 22 de 40 (55%) pacientes adultos y 13 de 20 (65%) pacientes pediátricos. Los síntomas de RAIs notificados en al menos 3 pacientes adultos ($\geq 7,5\%$) fueron cefalea (22,5%), náuseas (15%), urticaria (12,5%), artralgia (10%), mialgia (10%), pirexia (10%), prurito (7,5%), vómito (7,5%) y dolor abdominal (7,5%). Los síntomas de RAIs notificados en al menos dos pacientes pediátricos fueron ($\geq 10\%$): pirexia (40%), urticaria (35%), vómito (30%), cefalea (20%), náuseas (20%) y erupción cutánea (15%). Las RAIs se produjeron típicamente entre el tiempo de infusión y las 24 horas después del final de la infusión. La mayoría de las RAIs se evaluaron como leves o moderadas.

Las RAIs relacionadas con la hipersensibilidad, incluida la anafilaxia, se produjeron en 16 (26,7%) pacientes, 7 (17,5%) adultos y 9 (45%) pediátricos en estudios clínicos. Los síntomas de las RAIs relacionados con hipersensibilidad notificados con mayor frecuencia fueron urticaria (20%), prurito (6,7%), eritema (6,7%) y erupción cutánea (5%).

Un paciente pediátrico en los estudios clínicos incurrió en una reacción anafiláctica grave. También, de forma independiente al programa de estudios clínicos, un paciente de 16 meses con ASMD tipo A tratado con Xenpozyme experimentó 2 reacciones anafilácticas. En ambos pacientes se detectaron anticuerpos IgE anti-olipudasa alfa.

En 2 pacientes adultos y en 3 pacientes pediátricos, los síntomas de RAIs se asociaron a cambios en los parámetros de laboratorio (p. ej. proteína C reactiva, ferritina) indicativos de reacción de fase aguda según lo notificado por el investigador. Todos los eventos se pueden gestionar como otras RAIs.

Elevaciones de las transaminasas

Se produjeron elevaciones transitorias de las transaminasas (ALT o AST) dentro de las 24 a 48 horas posteriores a la infusión en algunos pacientes tratados con Xenpozyme durante la fase de escalonamiento de dosis en los estudios clínicos. Estas elevaciones por lo general regresaron a los niveles de transaminasas previos a la infusión para la siguiente infusión programada.

En general, tras 52 semanas de tratamiento con Xenpozyme, la media de ALT disminuyó un 45,9% y la media de AST disminuyó un 40,2%, en comparación con los niveles basales. En los pacientes adultos, todos los 16 pacientes con una ALT basal elevada tuvieron una ALT dentro del rango normal y 10 de 12 pacientes adultos con una AST basal elevada tuvieron una AST dentro del rango normal.

Excepto por una mayor incidencia de RAIs relacionadas con hipersensibilidad en pacientes pediátricos en comparación con los adultos, el perfil de seguridad de Xenpozyme en pacientes pediátricos y adultos fue similar.

Uso a largo plazo

En general, el patrón de eventos adversos observado en pacientes adultos y pediátricos quienes participaron en las respectivas fases de extensión del estudio clínico fue consistente con el observado durante los estudios anteriores.

INTERACCIONES:

No se han realizado estudios de interacción con otros medicamentos. Puesto que la olipudasa alfa es una proteína humana recombinante, no se esperan interacciones farmacológicas mediadas por el citocromo P450.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

GENERAL

La administración de Xenpozyme debe ser supervisada por un profesional de la salud con experiencia en la administración de productos biológicos y con acceso a un apoyo médico adecuado para gestionar posibles reacciones severas, como reacciones de hipersensibilidad sistémica graves. Durante la fase de mantenimiento del tratamiento, Xenpozyme puede ser administrado en casa por un profesional de la salud.

Posología

Fase de escalonamiento de dosis

El rápido metabolismo de la esfingomielina (SM) por Xenpozyme genera productos de degradación proinflamatorios, que pueden inducir reacciones asociadas a la infusión y/o elevaciones transitorias de las enzimas hepáticas. Un régimen de escalonamiento de dosis puede minimizar la mayoría de estos eventos adversos.

La dosis inicial recomendada de Xenpozyme es de 0,1 mg/kg para adultos (consulte el apartado de dosis omitidas para obtener más información) y, posteriormente, la dosis debe aumentarse de acuerdo con el régimen de escalonamiento de dosis presentado en la Tabla 1.

Tabla 1: Régimen de escalonamiento de dosis en adultos

Pacientes adultos (≥18 años)	
Primera dosis (Día 1/Semana 0)	0,1 mg/kg
Segunda dosis (Semana 2)	0,3 mg/kg

Tercera dosis (Semana 4)	0,3 mg/kg
Cuarta dosis (Semana 6)	0,6 mg/kg
Quinta dosis (Semana 8)	0,6 mg/kg
Sexta dosis (Semana 10)	1 mg/kg
Séptima dosis (Semana 12)	2 mg/kg
Octava dosis (Semana 12)	3 mg/kg (dosis de mantenimiento recomendada)

Obtener los niveles basales de transaminasas (alanina aminotransferasa [ALT] y aspartato aminotransferasa [AST]) dentro del mes anterior al inicio del tratamiento. Obtener los niveles de transaminasa dentro de las 72 horas anteriores a la siguiente dosis durante cualquier fase de escalonamiento de dosis.

Fase de mantenimiento

La dosis de mantenimiento recomendada de Xenpozyme es de 3 mg/kg cada 2 semanas.

Pacientes con IMC>30

En pacientes con un índice de masa corporal (IMC) >30, el peso corporal que se utiliza para calcular la dosis de Xenpozyme se estima mediante el siguiente método (para el escalonamiento de dosis y las fases de mantenimiento).

Peso corporal (kg) que se utilizará para el cálculo de la dosis = $30 \times (\text{altura actual en m})^2$

Ejemplo:

Para un paciente con: **IMC de 38**
 peso corporal de 110 kg
 estatura de 1,70 m.

La dosis por suministrar se calculará utilizando un peso corporal de $30 \times 1,72 = 86,7$ kg.

Dosis omitidas

Se considera que se ha omitido una dosis cuando no se administra dentro de los 3 días siguientes a la fecha programada. Cuando una dosis de Xenpozyme es omitida, administrar la siguiente dosis como se describe a continuación tan pronto como sea posible. Posteriormente, la administración debe programarse cada 2 semanas a partir de la fecha de la última administración.

Durante la fase de escalonamiento de dosis:

- Si se omite 1 infusión: administrar la última dosis tolerada, antes de reanudar el escalonamiento de dosis, de acuerdo con el régimen de escalonamiento de dosis en adultos (Tabla 1).
- Si se omiten 2 infusiones consecutivas: administrar 1 dosis por debajo de la última dosis tolerada (utilizando una dosis mínima de 0,3 mg/kg), antes de reanudar el escalonamiento de dosis según la Tabla 1.
- Si se omiten 3 o más infusiones consecutivas: reanudar el escalonamiento de dosis a 0,3 mg/kg según la Tabla 1.

En la siguiente infusión programada después de una dosis omitida, si la dosis administrada es de 0,3 o 0,6 mg/kg, esa dosis debe administrarse dos veces según la Tabla 1.

Durante la fase de mantenimiento:

- Si se omite 1 infusión de mantenimiento: administrar la dosis de mantenimiento y por consiguiente ajustar el cronograma de tratamiento.
- Si se omiten 2 infusiones de mantenimiento consecutivas: administrar 1 dosis por debajo de la dosis de mantenimiento (es decir, 2 mg/kg). Luego, para las infusiones posteriores, administrar la dosis de mantenimiento (3 mg/kg) cada 2 semanas
- Si se omiten 3 o más infusiones de mantenimiento consecutivas: reanudar el escalonamiento de dosis a 0,3 mg/kg de acuerdo con la Tabla 1.

Poblaciones Especiales

Pacientes pediátricos

La dosis inicial recomendada de Xenpozyme es de 0,03 mg/kg para pacientes pediátricos, y la dosis debe aumentarse subsecuentemente de acuerdo con el régimen de escalonamiento de dosis presentado en la Tabla 2.

Tabla 2: Régimen escalonamiento de dosis en pacientes pediátricos

Pacientes pediátricos (0 a <18 años)	
Primera dosis (Día 1/Semana 0)	0,03 mg/kg
Segunda dosis (Semana 2)	0,1 mg/kg
Tercera dosis (Semana 4)	0,3 mg/kg
Cuarta dosis (Semana 6)	0,3 mg/kg
Quinta dosis (Semana 8)	0,6 mg/kg
Sexta dosis (Semana 10)	0,6 mg/kg
Séptima dosis (Semana 12)	1 mg/kg
Octava dosis (Semana 14)	2 mg/kg
Novena dosis (Semana 16)	3 mg/kg (dosis de mantenimiento recomendada)

Para el monitoreo de los niveles de transaminasas, ver la sección de posología en adultos.

Fase de mantenimiento.

La dosis de mantenimiento recomendada de Xenpozyme es de 3 mg/kg cada 2 semanas.

Pacientes con IMC>30

En pacientes con un índice de masa corporal (IMC) >30, el peso corporal que se utiliza para calcular la dosis de Xenpozyme se estima mediante el siguiente método:

Peso corporal (kg) que se utilizará para el cálculo de la dosis = 30 × (altura real en m)²

Para dosis omitidas, ver la sección general utilizando como referencia el régimen de escalonamiento de dosis en pacientes pediátricos (Tabla 2).

Pacientes adultos mayores

Los estudios clínicos con Xenpozyme incluyeron a 2 pacientes entre 65 y 75 años. No se recomienda ajustar la dosis en pacientes mayores de 65 años.

Insuficiencia hepática y renal

No se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

ADMINISTRACIÓN

Para las instrucciones de preparación de Xenpozyme antes de la administración y los volúmenes de administración.

Xenpozyme es sólo para uso intravenoso. Xenpozyme debe ser administrado cada 2 semanas por un profesional de la salud. Las infusiones deben administrarse de forma escalonada, preferiblemente utilizando una bomba de infusión.

Tras la reconstitución y dilución, la solución se administra en infusión intravenosa. Las velocidades de infusión deben aumentarse gradualmente durante la infusión solo en ausencia de reacciones asociadas a la infusión (en caso de reacciones asociadas a la infusión). La velocidad de infusión y la duración de la infusión (+/- 5 min) para cada paso de la infusión se detallan en la Tabla 3 y la Tabla 4.

Tabla 3: Velocidad de infusión y duración de infusión en pacientes adultos

Dosis (mg/kg)	Velocidad de Infusión Duración de la Infusión				Duración aproximada de la Infusión
	Paso 1	Paso 2	Paso 3	Paso 4	
0,1	20 mL/h durante 20 min	60 mL/h durante 15 min	NA	NA	35 min
0,3 a 3	3,33 mL/h durante 20	10 mL/h durante 20	20 mL/h durante	33,33 mL/h	220 min
	min	min	20 min	durante 160 min	

h: hora; min: minuto; NA: No aplica

Tabla 4: Velocidad de infusión y duración de infusión en pacientes pediátricos

Dosis (mg/kg)	Velocidad de Infusión Duración de la Infusión				Duración aproximada de la Infusión
	Paso 1	Paso 2	Paso 3	Paso 4	
0,03	0,1 mg/kg/h durante la duración de la infusión	NA	NA	NA	18 min
0,1	0,1 mg/kg/h durante 20 min	0,3 mg/kg/h en adelante	NA	NA	35 min
0,3	0,1 mg/kg/h durante 20 min	0,3 mg/kg/h durante 20 min	0,6 mg/kg/h en adelante	NA	60 min
0,6	0,1 mg/kg/h durante 20 min	0,3 mg/kg/h durante 20 min	0,6 mg/kg/h durante 20 min	1 mg/kg/h en adelante	80 min
1					100 min
2					160 min
3					220 min

h: hora; min: minuto; NA: No aplica

Monitorear para detectar signos y síntomas de RAIs como dolor de cabeza, urticaria, pirexia y vómito, y otros signos o síntomas de hipersensibilidad, durante la infusión. Ralentizar, pausar o interrumpir la infusión, dependiendo de la gravedad de los síntomas, e iniciar tratamiento médico adecuado, según sea necesario.

En caso de hipersensibilidad grave y/o reacción anafiláctica, interrumpa inmediatamente el tratamiento con Xenpozyme.

Al final de la infusión (una vez que la jeringa o la bolsa de infusión está vacía), la línea de infusión debe ser lavada con solución de cloruro de sodio de 9 mg/mL (0,9%) utilizando la misma velocidad de infusión que la utilizada para la última parte de la infusión.

Infusión en casa durante la fase de mantenimiento:

Puede considerarse la infusión en casa bajo la supervisión de un profesional de la salud para pacientes con dosis de mantenimiento y quienes toleran bien sus infusiones. La decisión de trasladar a los pacientes a infusión en casa debe realizarse tras la evaluación y recomendación del médico tratante.

El apoyo médico apropiado, incluyendo personal entrenado en medidas de emergencia, debe estar fácilmente disponible cuando se administre Xenpozyme. Si se producen reacciones anafilácticas u otras reacciones graves, interrumpa inmediatamente la infusión de Xenpozyme, inicie el tratamiento médico adecuado y busque la atención de un médico. Si se producen reacciones de hipersensibilidad graves, las infusiones posteriores sólo deben realizarse en un entorno en el que se disponga de medidas de reanimación. La dosis y las velocidades de infusión deben permanecer constantes mientras se está en casa, y no deben cambiarse sin la supervisión del médico tratante. En caso de omisión de dosis o retraso en la infusión, se deberá poner en contacto con el médico tratante.

Condición de venta: Venta con formula médica,

Norma farmacológica: 8.2.7.0.N280 Se acepta para el manejo de la Enfermedad de Niemann-Pick/deficiencia de esfingomielinasa ácida (ASMD) tipo A/B o tipo B.

ATC	PRINCIPIO ACTIVO	FORMA FARMACÉUTICA	CONCENTRACIÓN
A16AB25	OLIPUDASA ALFA	POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE	4 mg/mL (vial x 20 mg y vial x 4 mg)

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto versión 01. 05-Dic-2022 basada en la CCDS V05 - LRC-01-Dic-2022, y la información para prescribir versión 01. 05- Dic-2022 basada en la CCDS V05 -LRC-01-Dic-2022., allegados mediante Radicado 20241127033.

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 2.0 del producto Xenpozyme se considera que:

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

Finalmente, con respecto a la protección de la información no divulgada para el principio activo olipudasa alfa a la luz del Decreto 2085 de 2002, la Sala recomienda ratificar el concepto emitido en el Acta No. 16 del 2023 numeral 3.1.2.3, en el sentido de negar la solicitud de declaración de nueva entidad química con protección de datos, dado que, si bien es un producto biotecnológico, su principio activo es similar a una molécula de origen natural, la enzima esfingomielinasa ácida.

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

3.1.2.3 SAPHNELO®

Expediente : 20212500
Radicado : 20211200591 / 20231269032/20241245226/20241111218
Fecha : 23/09/2024
Interesado : ASTRAZENECA COLOMBIA S.A.S

Composición:

Cada vial de dosis única de 2 mL contiene 300 mg de anifrolumab (150 mg/mL)

Forma farmacéutica: Concentrado para solución para perfusión

Indicaciones:

Indicado para el tratamiento de pacientes adultos con lupus eritematoso sistémico (LES) moderado a severo, que están recibiendo tratamiento estándar.

Solicitud: Recurso de reposición que presenta el interesado a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora, con el fin de que se revoque el artículo primero de la Resolución No. 2024040418 del 30 de agosto del 2024, y en consecuencia se aprueben los siguientes puntos:

- Evaluación farmacológica en la indicación solicitada.
- Declaración de nueva entidad química y protección de datos no divulgados de conformidad con lo establecido en el Decreto 2085 del 2002.
- Inserto versión 1-2021 allegado mediante radicado No. 20211200591
- Información para prescribir versión 1-2021 allegado mediante radicado No. 20211200591.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicados 20211200591, 20231269032, 20241111218 y 20241245226 se presenta recurso de reposición con el fin de que se revoque el artículo primero de la Resolución No. 2024040418 del 30 de agosto del 2024, en la que negó la evaluación farmacológica para anifrolumab en vial de dosis única de 2 mL que contiene 300 mg (Saphnelo®) en la indicación *“tratamiento de pacientes adultos con lupus eritematoso sistémico (LES) moderado a severo, que están recibiendo tratamiento estándar”*.

En trámite inicial también solicitó Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002 y aprobación de inserto e información para prescribir versión 1-2021.

Con base en la misma información de soporte clínico presentada en la solicitud inicial y en la respuesta al Auto No. 2023009, el interesado presenta síntesis de los resultados principales de los estudios clínicos fundamentales (TULIP 1 y 2 y MUSE (1013)) ya evaluados por la Sala; en los que se señala que en estudio TULIP 2 (362 pacientes) se encontraron diferencias estadísticamente significativas a las 52 semanas en la variable principal *British Isles Composite Lupus Assessment (BICLA)*, disminución del consumo de corticoides y en la puntuación CLASI ((Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Activity and Severity Index) en la semana 12 en los pacientes con afectación cutánea moderada a grave; en TULIP 1 (457 pacientes) no se encontró diferencia estadísticamente significativa en la variable principal a las 52 semanas Systemic Lupus Erythematosus (SLE) Responder Index (SRI-4) ($p=0.455$), ni en la reducción de consumo de corticoides ($p=0.180$), si en CLASI a las 12 semanas ($p=0.0054$), diferencia no estadísticamente

64

significativa en BICLA ($p=0.054$); después de ajuste con base en la regla de clasificación como no respondedores los valores de p señalan significación estadística para disminución de corticoides y CLASI. Estudio MUSE (305 pacientes) evidenció resultados favorables en SRI-4 y BICLA. Informa que hubo concordancia entre BICLA y SRI-4 en los tres ensayos, el 85,4% (TULIP-1), el 83,7 % (TULIP-2) y el 78,0 % (MUSE). Y señala que *“los resultados de BICLA y SRI-4 pueden verse afectados por la naturaleza heterogénea de una población con LES y es posible que algún aspecto del diseño del estudio o de la población en la cohorte de pacientes que respondieron por SRI-4 no respondieron por BICLA en TULIP-1, podría haber llevado a más pacientes con placebo en este brazo en comparación con los pacientes tratados con anifrolumab”*. Que los resultados en general indican que anifrolumab disminuye la actividad de la enfermedad.

Adicionalmente, argumenta como soporte del recurso de reposición que:

1. El medicamento ha sido aprobado en varios países en la indicación solicitada con base en los estudios TULIP1, TULIP2 y MUSE
2. La única nueva señal de seguridad en el uso posterior a su autorización en varios países es artralgia, según se informa en el PBRER y el seguimiento de pacientes de ensayos clínicos.
3. El diseño del estudio TULIP-1 fue aprobado por Invima en 2016, sin que se cuestionara el placebo como comparador.
4. Belimumab no era la terapia estándar en el momento del diseño de los estudios, por eso no se utilizó como comparador.
5. El perfil de seguridad de anifrolumab se mantiene en el estudio de extensión TULIP LTE, siendo herpes zoster y infecciones del tracto respiratorio los de mayor interés.
6. Las evaluaciones de calidad de vida mostraron mejoras en algunos componentes (dolor y fatiga) en las escalas SF-36 y Lupus QoL, a las 24 semanas, la puntuación global del EQ-5D-5L mejoró en 0,07 puntos respecto al placebo; que en análisis post-hoc se encontró que en aquellos pacientes que presentaron respuesta BICLA hubo diferencia estadísticamente significativa, que supera la mínima diferencia de importancia clínica en SF-36.

Hace referencia a la publicación de 1) Troldborg et al. (2024), en el que se evaluaron 16 pacientes que recibieron anifrolumab y se concluye que mejoró la calidad de vida relacionada con la salud tanto desde una perspectiva objetiva como subjetiva; 2) los resultados de revisión sistemática de Lee & Song (2021) que concluye efecto en BICLA,

65

reducción de consumo de corticoides e índice CLASI, pero no en SRI-4, mayor cantidad de efectos adversos graves en quienes recibieron placebo y mayor frecuencia de herpes zoster en quienes reciben anifrolumab; 3) los resultados de revisión sistemática de seguridad de Liu et al (2022) que informa *“reducción significativa en la incidencia de eventos adversos graves en comparación con placebo (RR: 0,76, IC del 95%: 0,59-0,98, $p < 0,03$), sin embargo, se observó una mayor incidencia de infecciones del tracto respiratorio superior (RR: 1,48, IC del 95%: 1,13-1,94, $p = 0,004$), nasofaringitis (RR: 1,66, IC del 95%: 1,25-2,20, $p = 0,0004$) y herpes zóster (RR: 3,40, IC del 95%: 1,90-6,07, $p < 0,0001$)”*; 4) el metaanálisis en red (Fátima 2023) que sugiere superioridad en BICLA versus placebo, reducción de exacerbaciones, mayor incidencia de efectos adversos (nasofaringitis, bronquitis y herpes zoster); y 5) los resultados del estudio de extensión a largo plazo TULIP 1 y 2 (TULIP-LTE) Kalunian et al (2023), confirma el perfil de seguridad.

Finalmente, señala que LES es una condición de salud que afecta de manera importante la morbimortalidad y calidad de vida de los pacientes, cuya presentación clínica es heterogénea y que se trata de una necesidad médica insatisfecha, en la que uno de los objetivos es lograr el estado de baja actividad lúpica (LLDAS) como se determinó en análisis post-hoc (luego de las 52 semanas de tratamiento, un 39.5% del grupo de anifrolumab y 28.9% del grupo placebo alcanzaron LLDAS respectivamente (odds ratio [OR] 1.6, IC 95% 1.0–2.6, $P=0.0713$). Respecto a remisión clínica, 15.3% de los pacientes tratados con anifrolumab alcanzaron remisión comparado con 6.6% en el grupo placebo (OR 2.6, 95% IC 1.6-4.3, $p=0.0002$)).

La Sala considera que en el recurso de reposición la argumentación del interesado contribuye a disminuir la incertidumbre en relación con el balance beneficio-riesgo y que permite concluir que anifrolumab produce un modesto beneficio en la actividad de la enfermedad, en pacientes con LES moderado a severo a pesar de recibir prednisona (en promedio más de 10 mg/día), en especial en pacientes con manifestaciones cutáneas. Por lo anterior, la Sala recomienda aceptar el recurso de reposición y aprobar la evaluación farmacológica de anifrolumab con la siguiente indicación:

Indicado como terapia complementaria en adultos con lupus eritematoso sistémico (LES) moderado a severo con autoanticuerpos positivos, con un alto grado de actividad de la enfermedad a pesar del tratamiento estándar que incluya altas dosis de glucocorticoides y que no presenten nefritis lúpica activa severa o lupus activo severo del sistema nervioso central.

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

Composición:

Cada vial de dosis única de 2 mL contiene 300 mg de anifrolumab (150 mg/mL)

Forma farmacéutica: Concentrado para solución para perfusión

Indicaciones:

Indicado como terapia complementaria en adultos con lupus eritematoso sistémico (LES) moderado a severo con autoanticuerpos positivos, con un alto grado de actividad de la enfermedad a pesar del tratamiento estándar que incluya altas dosis de glucocorticoides y que no presenten nefritis lúpica activa severa o lupus activo severo del sistema nervioso central.

Contraindicaciones:

Contraindicado en pacientes con historia de anafilaxia con Anifrolumab

Precauciones y advertencias:

Infecciones graves

Han ocurrido infecciones graves y en ocasiones mortales en pacientes que estaban recibiendo agentes inmunosupresores, incluyendo SAPHNELO®. En general, la incidencia de infecciones graves en estudios controlados fue similar en pacientes que estaban recibiendo SAPHNELO® comparado con placebo, mientras que ocurrieron infecciones mortales con mayor frecuencia en pacientes que estaban recibiendo SAPHNELO®

En estudios controlados, SAPHNELO® aumentó el riesgo de infecciones respiratorias y herpes zoster (se han informado eventos de herpes zoster diseminado).

Tenga en cuenta el beneficio y el riesgo de administrar SAPHNELO® a pacientes con infección crónica, historia de infecciones recurrentes, o factores de riesgo conocidos para infección. Evite iniciar tratamiento con SAPHNELO® en pacientes con alguna infección activa clínicamente significativa hasta que la infección desaparezca o sea tratada de manera adecuada. Instruya a los pacientes para que busquen asesoría médica si aparecen signos o síntomas de infección clínicamente significativa. Si un paciente desarrolla una infección, o si no está respondiendo al tratamiento antiinfeccioso estándar, vigile estrechamente al paciente y considere la posibilidad de interrumpir el tratamiento con SAPHNELO® hasta que desaparezca la infección.

Reacciones de hipersensibilidad incluyendo anafilaxia

Se han informado reacciones graves de hipersensibilidad (incluyendo anafilaxia) después de la administración de SAPHNELO®. También se han informado eventos de angioedema

Han ocurrido otras reacciones de hipersensibilidad y reacciones relacionadas con la infusión luego de la administración de SAPHNELO®. Considere la posibilidad de premedicación antes de la infusión de SAPHNELO® para pacientes con historia de estas reacciones.

SAPHNELO® debe ser administrado por proveedores de atención médica preparados para manejar reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilaxia, y reacciones relacionadas con la infusión. Si ocurre una reacción grave relacionada con la infusión o de hipersensibilidad (por ej., anafilaxia), interrumpa inmediatamente la administración de SAPHNELO® e inicie el tratamiento apropiado.

Enfermedad maligna

Existe un riesgo aumentado de enfermedades malignas con el uso de inmunosupresores. No se conoce el impacto del tratamiento con SAPHNELO® en el desarrollo potencial de enfermedades malignas.

Tenga en cuenta el beneficio-riesgo individual en pacientes con factores de riesgo conocidos para el desarrollo o recurrencia de enfermedad maligna antes de prescribir SAPHNELO®. En pacientes que desarrollen enfermedades malignas, analice el beneficio-riesgo del tratamiento continuo con SAPHNELO®.

Inmunización

Actualice las inmunizaciones de acuerdo con las guías de inmunización actuales antes de iniciar tratamiento con SAPHNELO®. Evite el uso simultáneo de vacunas vivas o vivas atenuadas en pacientes tratados con SAPHNELO®. No se recomienda el uso simultáneo con otros tratamientos biológicos.

SAPHNELO® no se ha estudiado en combinación con otros tratamientos biológicos, incluyendo terapias dirigidas a células B.

Por lo tanto, no se recomienda el uso de SAPHNELO® en combinación con tratamientos biológicos.

Reacciones adversas:

Las siguientes reacciones adversas clínicamente significativas también se mencionan en otro lugar en la etiqueta:

- Infecciones graves
- Reacciones de hipersensibilidad incluyendo anafilaxia
- Enfermedad maligna

Experiencia en estudios clínicos

Debido a que los estudios clínicos se realizan bajo condiciones ampliamente variadas, las tasas de reacción adversa observadas en los estudios clínicos de un medicamento no se pueden comparar directamente con las tasas encontradas en los estudios clínicos de otro medicamento y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

Se evaluó la seguridad de SAPHNELO® durante 52 semanas en pacientes con LES moderado a severo que recibieron Anifrolumab300 mg por infusión intravenosa cada 4 semanas (N=459), comparado con placebo (N=466) en estudios clínicos controlados (Estudios 1, 2 y 3). La población estudiada tenía un promedio de edad de 41 años (rango:18a69), de la cual, el 93%era de sexo femenino, el 60%era de raza blanca, el 13%de raza negra/afroamericana, y el 10% asiática.

En los estudios clínicos controlados, se informaron reacciones adversas, independientemente de la causalidad, en el87%de los pacientes que estaban recibiendo SAPHNELO® y el 79% de los tratados con placebo. En la Tabla 1 se muestran las reacciones adversas ocurridas con una incidencia mayor o igual a 2%.

Tabla1. Reacciones adversas ocurridas en≥2%de los pacientes con SAPHNELO® 300 mg (Estudios 1,2 y 3) a las 52 semanas

Reacción adversa	SAPHNELO (N=459) %	Placebo (N=466) %
Infecciones del tracto respiratorio superior*	34	23
Bronquitis†	11	5,2
Reacciones relacionadas con la infusión	9,4	7,1
Herpes Zoster	6,1	1,3
Tos	5,0	3,2
Infección del tracto respiratorio‡	3,3	1,5
Hipersensibilidad	2,8	0,6

Todos los pacientes recibieron tratamiento estándar.

* Infecciones del tracto respiratorio superior (incluyendo infecciones del tracto respiratorio superior, nasofaringitis, faringitis).

† Bronquitis (incluyendo bronquitis, bronquitis viral, traqueobronquitis).

‡ Infección del tracto respiratorio (incluyendo infección del tracto respiratorio, infección viral del tracto respiratorio, infección bacteriana del tracto respiratorio).

Reacciones adversas específicas

Infecciones

En los estudios clínicos controlados, se informaron infecciones en una mayor proporción de pacientes mientras estaban recibiendo tratamiento con SAPHNELO® comparado con placebo (69,7% [320/459] versus 55,4% [258/466]), correspondiente a tasas de incidencia ajustadas para exposición (EAIR) de 141,8 y 99,9 por 100 pacientes años (PY), respectivamente.

Infecciones graves

En los estudios clínicos controlados, la incidencia de infecciones graves mientras estaban recibiendo tratamiento fue de 4,8% (22/459) en pacientes tratados con SAPHNELO® comparada con 5,6% (26/466) en pacientes que estaban recibiendo placebo, correspondiente a EAIR de 5,4 y 6,6 por 100 PY, respectivamente. La infección grave más frecuente fue neumonía. En los estudios clínicos controlados, ocurrieron infecciones mortales en el 0,4% de los pacientes que estaban recibiendo SAPHNELO® y en el 0,2% de los que estaban recibiendo placebo.

Herpes Zoster

En los estudios clínicos controlados, la incidencia de herpes zoster en pacientes mientras estaban recibiendo tratamiento con SAPHNELO® fue de 6,1% (28/459) y 1,3% (6/466) en los que estaban recibiendo placebo, correspondiente a EAIRs de 6,9 y 1,5 por 100 PY, respectivamente. Se han informado casos con compromiso de múltiples dermatomas y presentación diseminada. De los 28 pacientes tratados con SAPHNELO®, que presentaron herpes zoster 2 experimentaron enfermedad diseminada que requirió hospitalización comparados con ningún paciente entre los que recibieron placebo.

Reacciones de hipersensibilidad incluyendo anafilaxia

Durante el programa de desarrollo del medicamento, hubo un informe de una reacción anafiláctica en un paciente que recibió 150 mg de Anifrolumab, y 2 informes de angioedema después de recibir 300 mg. En general, las reacciones de hipersensibilidad fueron predominantemente de intensidad leve o moderada no condujeron a discontinuación de SAPHNELO®.

En los estudios clínicos controlados, ocurrieron reacciones de hipersensibilidad en el 2,8% (13/459) de los pacientes mientras estaban recibiendo tratamiento con SAPHNELO® y en el 0,6% (3/466) de los que estaban recibiendo placebo, correspondiente a EAIR de 3,2 y 0,7 por 100 PY, respectivamente. Se informaron reacciones de hipersensibilidad graves

en el 0,6% (3/459) de pacientes que estaban recibiendo SAPHNELO®, incluyendo angioedema (n=2).

Reacciones relacionadas con la infusión

Las reacciones relacionadas con la infusión fueron de intensidad leve a moderada; los síntomas más frecuentes fueron dolor de cabeza, náuseas, vómito, fatiga, y mareo.

En los estudios clínicos controlados, la incidencia de reacciones relacionadas con la infusión mientras se estaba recibiendo tratamiento fue de 9,4% (43/459) en los pacientes mientras estaban recibiendo tratamiento con SAPHNELO® y 7,1% (33/466) en los que estaban recibiendo placebo, correspondiente a EAIRs de 11,1 y 8,7 por 100 PY, respectivamente.

Enfermedades malignas

En los estudios clínicos controlados, se observaron enfermedades malignas (excluyendo cáncer de la piel no melanoma) en el 07% (3/459) y 0,6% (3/466) de los pacientes que estaban recibiendo SAPHNELO® y placebo, correspondiente a EAIR de 0,7 y 0,7 por 100 PY, respectivamente. Se informó neoplasia maligna (incluyendo cáncer de la piel no melanoma) en el 1,3% (6/459) de los pacientes que estaban recibiendo SAPHNELO®, comparados con 0,6% (3/466) de los que estaban recibiendo placebo (EAIR: 1,3 y 0,7 por 100 PY, respectivamente). Las enfermedades malignas informadas en más de un paciente tratado con SAPHNELO® incluyeron cáncer de seno y carcinoma escamo celular.

Interacciones: No se han realizado estudios formales de interacción medicamentosa.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

SAPHNELO® se debe diluir antes de la administración intravenosa. La dosis recomendada de SAPHNELO® es 300 mg, administrado como una infusión intravenosa durante un período de 30 minutos, cada 4 semanas.

Si a los 12 meses de tratamiento con anifrolumab no se observa una reducción en la actividad de la enfermedad y una reducción en la ingesta de glucocorticoides en comparación con el inicio del tratamiento, el medicamento se debe suspender.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 18.4.0.0.N10

ATC	PRINCIPIO ACTIVO	FORMA FARMACEUTICA	CONCENTRACION
L04AG11	ANIFROLUMAB	SOLUCIÓN INYECTABLE	150 mg/mL (Vial x 2 mL)

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

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 2.0 del producto SAPHNELO se considera que:

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

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

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

3.1.2.4. TEZSPIRE®

Expediente : 20239625
 Radicado : 20221235048/20241109988
 Fecha : 06/05/2024
 Interesado : Astrazeneca Colombia S.A.S.

Composición:

Concentración de 210 mg de tezepelumab en 1,91 mL de solución (110 mg/mL)

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Tezspire® está indicado como tratamiento adyuvante de mantenimiento en adultos y adolescentes de 12 años y mayores con asma severa cuyo control es inadecuado a pesar de dosis altas de corticosteroides inhalados más otros medicamentos para tratamiento de mantenimiento.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2024002240 emitido mediante Acta No. 12 de 2023 numeral 3.1.2.1. SEMNNIMB, con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitario para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica.
- Aprobación de nueva entidad química con protección de datos de prueba conforme al Decreto 2085 del 2002.
- Inserto versión 1-2024 allegados mediante radicado 20241109988
- -IPP versión 1-2024 allegados mediante radicado 20241109988

CONCEPTO: Revisada la información allegada en los Radicados 20221235048/20241109988 referente al producto TEZSPIRE® principio activo tezepelumab en concentración de 210 mg en 1,91 mL de solución (110 mg/mL), la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado responde el Auto No. 2024002240 emitido mediante Acta No. 12 de 2023 numeral 3.1.2.1. en el cual se requirió que “... presente información clínica comparativa con productos biológicos con indicación en similar línea de tratamiento, adicionalmente presentar información clínica con mayor número de pacientes entre 12 y 18 años que permita establecer el balance riesgo beneficio en este grupo etario” y otros aspectos del Plan General de Riesgos.

Como soporte científico, presenta:

1. Resumen de las comparaciones indirectas de tratamientos (por ejemplo, meta-análisis en red) de biológicos para el asma, incluyendo tezepelumab, en una línea de tratamiento similar, en la que muestra aprobaciones de agencias internacionales de seis anticuerpos monoclonales para el tratamiento del asma grave no

73

controlada: omalizumab (anti-IgE), mepolizumab y reslizumab (anti-IL-5), benralizumab (anti-receptor IL-5a), dupilumab (anti-receptor IL-4a) y tezepelumab (anti-TSLP); Todos han demostrado reducciones en las tasas anuales de exacerbación de asma (AAER) en comparación con placebo en ensayos clínicos.

Ratifica que la eficacia de tezepelumab fue evaluada en los ensayos PATHWAY y NAVIGATOR, a dosis de 210 mg SC cada 4 semanas, en la que se obtuvo reducciones estadísticamente significativas y clínicamente relevantes en la tasa anual de exacerbaciones del asma (AAER): un 56% en NAVIGATOR y un 71% en PATHWAY frente a placebo durante 52 semanas; efecto que se observó independientemente del conteo basal de eosinófilos, los niveles de FeNO y el estado alérgico.

Otras comparaciones indirectas (meta-análisis en red y análisis ajustados), se refieren a evaluaciones de la seguridad y eficacia de tezepelumab frente a otros biológicos aprobados. Entre ellos:

Menzies-Gow et al (2022): Se incluyeron dieciséis ensayos clínicos aleatorizados (RCTs) en al menos uno de los análisis de comparación indirecta (ITCs). Todos los biológicos (tezepelumab, dupilumab, benralizumab, mepolizumab, reslizumab y omalizumab) mostraron una eficacia similar, sin razones de riesgo (RR) estadísticamente significativas para ningún resultado de exacerbación. Sin embargo, tezepelumab se asoció favorablemente con tasas anuales de exacerbación de asma (AAER) numéricamente más bajas y ocupó el primer lugar en la red para ambos tipos de resultados de exacerbaciones.

Bernstein et al (2023): Tezepelumab destacó en pacientes con asma alérgica, mostrando reducciones significativas en la AAER independientemente del conteo basal de eosinófilos, en contraste con otros biológicos que eran más efectivos en pacientes con eosinófilos ≥ 300 células/ μ L.

Ando et al (2022): Tezepelumab obtuvo la mejor clasificación general en eficacia (reducción de exacerbaciones) y seguridad (AAEs), sin diferencias significativas en eventos adversos frente a otros tratamientos.

2. **Resúmenes de los datos clínicos de Fase III en adolescentes tratados con tezepelumab, allegó resultados de los estudios clínicos NAVIGATOR y DESTINATION** evaluaron la eficacia y seguridad de tezepelumab en adolescentes con asma grave no controlada, mostrando resultados positivos. Los datos principales incluyen:

Estudio NAVIGATOR: Tezepelumab mostró una reducción clínicamente significativa en la tasa anual de exacerbaciones de asma (AAER) en adolescentes (tasa 0.70, IC 95%: 0.34-1.46). Mejoras significativas en la función pulmonar (cambio promedio ajustado en FEV1 frente a placebo: +0.17 L, IC 95%: -0.01 a 0.35). Perfil de seguridad similar al observado en adultos. No hubo muertes, y los eventos adversos graves (SAEs) fueron bajos (2.4% en el grupo de tezepelumab frente a 4.9% en placebo). 72 de los 82 adolescentes que participaron fueron incluidos en el estudio de extensión a largo plazo

Estudio DESTINATION: Diseñado para evaluar la seguridad y tolerabilidad de tezepelumab durante 2 años de tratamiento. Reducción del 28% en la tasa de exacerbaciones de asma en adolescentes frente a placebo (tasa 0.72, IC 95%: 0.36-1.45) durante 104 semanas. No hubo muertes. La incidencia de SAEs fue similar entre los grupos de tratamiento (9.8% con tezepelumab frente a 7.3% con placebo). Sin tendencias aparentes de eventos adversos entre los grupos.

3. **Allega datos comparativos de los datos clínicos de fase 3 en adolescentes con otros biológicos para el asma que fueron aprobados basándose en un tamaño de muestra similar al del programa de tezepelumab, entre ellos:** Estudios DREAM, MENSA y SIRIUS que evaluaron mepoluzumab en 34 adolescentes de 12 a 17 años, con resultados favorables en la reducción de la tasa anual de exacerbaciones y reducción de conteo de eosinófilos; Estudio de extensión BORA evaluó seguridad de benralizumab en 86 adolescente de 12 a 17 años y estudio LIBERTY ASTHMA QUEST que evaluó dupilumab en 107 adolescentes de 12 a 17 años.
4. **Sobre datos del mundo real para respaldar la exposición de tezepelumab en un número adicional de adolescentes con asma grave en adolescentes de 12 a 17 años con asma. Explica que la evidencia del mundo real (Real World Evidence, RWE) se basa en datos de reclamaciones de TriNetX, una red global que contiene datos de pacientes anonimizados. Los datos disponibles indican la prescripción de tezepelumab, posterior a su aprobación, en 60 adolescentes (de 12 a 17 años) con asma grave en Estados Unidos. Aunque la información es limitada (sin datos específicos de seguridad y eficacia), se incluye para aportar información sobre la exposición de tezepelumab en un número adicional de adolescentes con asma.**

Por último, allegó PSUR del 17 de junio al 16 de diciembre de 2023, anotando que aproximadamente 5407 pacientes y/o voluntarios sanos han sido incluidos en el programa de desarrollo clínico, de los cuales aproximadamente 3719 han recibido tezepelumab. La exposición acumulativa de pacientes a nivel mundial posterior a la aprobación desde el lanzamiento se estima en 24,704 años-paciente. La exposición de pacientes durante el

período de informe se estima en 11,719 años-paciente. Durante el periodo de evaluación se recomendó la inclusión en efectos adversos las reacciones anafilácticas.

Con base en la información allegada, la Sala considera que la respuesta satisface los requerimientos solicitados, por lo que recomienda aprobar la evaluación farmacológica para el producto de la referencia con la siguiente información así:

Composición: Concentración de 210 mg de tezepelumab en 1,91 mL de solución (110 mg/mL)

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Tezepelumab (Tezspire®) está indicado como tratamiento de adición en el mantenimiento de pacientes adultos y adolescentes de 12 años y mayores con asma severa cuyo control es inadecuado a pesar de dosis altas de corticosteroides inhalados más otros medicamentos para tratamiento de mantenimiento.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Trazabilidad

Con el fin de mejorar la trazabilidad de los productos biológicos, se debe registrar claramente el nombre y número de lote del producto administrado.

Exacerbaciones asmáticas agudas

Tezspire® no se debe usar para tratar exacerbaciones asmáticas agudas.

Pueden ocurrir síntomas o exacerbaciones relacionadas con el asma durante el tratamiento. Los pacientes deben recibir instrucción para buscar orientación médica si su asma continúa sin ser controlada o empeora después de iniciar el tratamiento.

Corticosteroides

No se recomienda suspender bruscamente los corticosteroides después de iniciar el tratamiento. La reducción de las dosis del corticosteroide, si es apropiada, debe ser gradual y realizarse bajo la supervisión de un médico.

Reacciones de hipersensibilidad

Pueden ocurrir reacciones de hipersensibilidad (por ej., anafilaxia, erupción cutánea) después de la administración de tezepelumab. Estas reacciones pueden ocurrir en el término de horas después de la administración, pero en algunos casos tiene una aparición tardía (es decir, días).

Una historia de anafilaxia no relacionada con tezepelumab puede ser un factor de riesgo para anafilaxia luego de la administración de Tezspire®. De acuerdo con la práctica clínica, los pacientes se deben supervisar durante un tiempo apropiado después de la administración de Tezspire®.

En caso de una reacción seria de hipersensibilidad (por ej., anafilaxia), se debe discontinuar la administración de tezepelumab inmediatamente e iniciar el tratamiento apropiado según la indicación clínica.

Infecciones serias

El bloqueo de la linfopoyetina estromal tímica (TSLP, de sus siglas en inglés) puede teóricamente aumentar el riesgo de infecciones serias. En estudios controlados con placebo, no se observó aumento de infecciones serias con tezepelumab.

Los pacientes con infecciones serias preexistentes deben ser tratados antes de iniciar el tratamiento con tezepelumab. Si los pacientes desarrollan una infección seria mientras están recibiendo tratamiento con tezepelumab, este se debe discontinuar hasta que se solucione la infección seria.

Eventos cardíacos serios

En un estudio clínico a largo plazo, se observó un desequilibrio numérico en los eventos cardíacos serios en pacientes tratados con tezepelumab comparado con placebo. No se ha establecido una relación causal entre tezepelumab y estos eventos ni se ha identificado una población de pacientes en riesgo de estos eventos.

Se debe advertir a los pacientes acerca de signos y síntomas que sugieren de un evento cardíaco (por ejemplo, dolor torácico, disnea, malestar, sensación de mareo o desmayo) y recomendar que busquen atención médica inmediata si ocurren dichos síntomas. Si los pacientes desarrollan un evento cardíaco serio mientras están recibiendo tratamiento con tezepelumab, este se debe discontinuar hasta que se establezca el evento agudo.

Actualmente no existen datos sobre repetición del tratamiento de los pacientes que desarrollan un evento cardíaco serio o infección seria.

Infección parasitaria (helmíntica)

TSLP puede estar involucrado en la respuesta inmunológica a algunas infecciones helmínticas. La participación de los pacientes con infecciones helmínticas conocidas fue excluida en estudios clínicos.

Se desconoce si tezepelumab puede influir en la respuesta de un paciente contra infecciones helmínticas.

Los pacientes con infecciones helmínticas preexistentes deben ser tratados antes de iniciar tratamiento con tezepelumab. Si los pacientes se infectan mientras están recibiendo tratamiento y no responden al tratamiento antihelmíntico, se debe discontinuar la terapia con tezepelumab hasta que se solucione la infección.

Contenido de sodio

Este producto farmacéutico contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis de 210 mg, lo cual significa que es esencialmente 'libre de sodio'.

Interacciones:

No se ha realizado estudios de interacción.

Se debe evitar el uso de vacunas vivas atenuadas en pacientes que están recibiendo tezepelumab.

En un estudio aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos de 70 pacientes de entre 12 y 21 años con asma de moderada a severa, el tratamiento con tezepelumab no pareció afectar las respuestas de anticuerpos humorales inducidas por la vacuna tetravalente contra la influenza estacional.

No se espera un efecto clínicamente relevante de tezepelumab en la farmacocinética de medicamentos coadministrados para el asma. Según el análisis farmacocinético de la población, los medicamentos comúnmente coadministrados para el asma (incluyendo antagonistas de receptores de leucotrienos, teofilina/aminofilina y corticosteroides orales) no tuvieron efecto en la eliminación de tezepelumab.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia durante el tratamiento son artralgia (3,8%) y faringitis (4.1%).

Tabla de reacciones adversas

La Tabla 1 presenta las reacciones adversas de los estudios clínicos en pacientes con asma severa, por lo cual un total de 665 pacientes recibieron al menos una dosis de Tezpire® en estudios de 52 semanas de duración, y de la experiencia poscomercialización.

La frecuencia de reacciones adversas se define usando la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuente ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$); muy raras ($< 1/10,000$); y de frecuencia no conocida (no se pueden estimar a partir de los datos disponibles).

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

Tabla 1 Lista de reacciones adversas

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Faringitis ^a	Frecuentes
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad (incluyendo la reacción anafiláctica)	Frecuencia no conocida
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Erupción cutánea ^b	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia	Frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Reacción en el lugar de inyección ^c	Frecuente

^a La faringitis se definió por los siguientes términos preferidos agrupados: faringitis, faringitis bacteriana, faringitis estreptocócica y faringitis viral.

^b La erupción cutánea se definió por los siguientes términos preferidos agrupados: erupción cutánea, erupción cutánea pruriginosa, erupción cutánea eritematosa, erupción cutánea máculo-papular, erupción cutánea macular.

^c Ver 'Descripción de reacciones adversas seleccionadas'.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Reacciones en el lugar de la inyección

En los datos combinados de seguridad de los estudios PATHWAY y NAVIGATOR, las reacciones en el lugar de inyección (por ej., eritema en el lugar de inyección, edema en el lugar de inyección, dolor en el lugar de inyección) ocurrieron a una tasa de 3,8% en los pacientes tratados con tezepelumab 210 mg subcutáneo cada 4 semanas (Q4W, de sus siglas en inglés).

Población pediátrica

Se enrolaron un total de 82 adolescentes de 12 a 17 años con asma severa, no controlada, en el estudio de Fase 3 de 52 semanas NAVIGATOR (ver sección 5.1). El perfil de seguridad en los adolescentes fue generalmente similar al de la población general del estudio.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se solicita a los profesionales de la salud que reporten las sospechas de reacciones adversas.

Vía de administración:

Tezspire® se administra como una inyección subcutánea.

Dosificación y Grupo etario:

Adultos y adolescentes (12 años y mayores)

La dosis recomendada es de 210 mg de tezepelumab por inyección subcutánea cada 4 semanas.

Tezspire® está indicado para tratamiento a largo plazo. Se debe tomar la decisión de continuar el tratamiento al menos anualmente según el nivel de control del asma del paciente.

Dosis omitida

Si se omite una dosis, debe ser administrada lo más pronto posible. A continuación, el paciente puede reanudar la dosificación el día de administración programado. Si ya es tiempo de la siguiente dosis, se debe administrar según lo planeado. No se debe administrar una dosis doble.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existen o son limitados los datos (menos de 300 resultados de embarazo) sobre el uso de tezepelumab en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no indican efectos perjudiciales directos o indirectos con respecto a toxicidad reproductiva

Los anticuerpos anti IgG humanos, como tezepelumab, son transportados a través de la barrera placentaria; por lo tanto, Tezspire® se puede transmitir de la madre al feto en desarrollo.

Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Tezspire® durante el embarazo, a menos que el beneficio esperado para la madre embarazada sea mayor que cualquier posible riesgo para el feto.

Lactancia materna

Se desconoce si tezepelumab se excreta en la leche humana. Se sabe que las IgG humanas se excretan en la leche materna durante los primeros días después del nacimiento, las cuales se reducen a concentraciones bajas poco después; en consecuencia, no se puede excluir un riesgo para el lactante durante este corto período.

Para este período específico, se debe tomar la decisión sobre si discontinuar la lactancia materna o discontinuar/abstenerse de recibir tratamiento con tezepelumab, teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia materna para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Posteriormente, se podría usar tezepelumab durante la lactancia materna si es clínicamente necesario.

Fertilidad

No existen datos sobre fertilidad en humanos. Los estudios en animales no mostraron efectos adversos del tratamiento con tezepelumab en la fertilidad.

Efectos en la habilidad para conducir vehículo y operar maquinaria

Tezspire® no tiene influencia o es insignificante en la habilidad para conducir vehículo y operar maquinaria

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

Norma farmacológica: 16.7.0.0.N10

ATC	PRINCIPIO ACTIVO	FORMA FARMACÉUTICA	CONCENTRACIÓN
R03DX11	TEZEPELUMAB	SOLUCIÓN INYECTABLE	110 mg/mL (JERINGA PRELLENADA DE 1.91 mL)

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

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 1 del producto Tezspire se considera que:

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

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

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

3.2. MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS COMPETIDORES (Registro Sanitario Nuevo)

3.2.1 ALARIA® - 40 mg / 0.8 mL solución inyectable

Expediente : 20247954
Radicado : 20221285540/2024119239
Fecha : 16/05/2024
Interesado : FARMA DE COLOMBIA S.A.S

Composición: Cada 0,8 mL:40 mg Adalimumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Adultos

Artritis Reumatoide: Indicado para reducir los signos y síntomas e inhibir la progresión del daño estructural en pacientes adultos con artritis reumatoide moderada a severamente activa que no han respondido satisfactoriamente a uno o más agentes antirreumáticos modificadores de enfermedad (ARME). Puede emplearse solo o en combinación con metotrexato y otros agentes ARME.

Artritis psoriásica: Inhibición de la progresión del daño estructural y mejora en la función física en pacientes con artritis psoriásica.

Espondilitis anquilosante: Espondiloartritis axial no radiográfica (espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de EA). Está indicado para reducir los signos y síntomas en pacientes con espondiloartritis axial activa, no radiográfica, quienes tienen respuesta inadecuada, son intolerantes o tienen contraindicación para recibir AINEs.

Psoriasis: Alaria® Indicado para el tratamiento de pacientes adultos con psoriasis crónica en placa, de moderada a severa, que no han respondido a terapia sistémica o fototerapia.

Enfermedad de Crohn: En pacientes con enfermedad de Crohn que no han respondido a la terapia convencional o han perdido respuesta o son intolerantes al infliximab. Adalimumab ha demostrado curación de la mucosa y cierre de la fístula en forma completa en pacientes con enfermedad de Crohn moderada a severa ileocolónica. Alaria® induce y mantiene la respuesta clínica a largo plazo y la remisión en pacientes con la enfermedad de Crohn moderada a severa, Adalimumab reduce el riesgo de re-hospitalización y cirugía relacionada con la enfermedad de Crohn.

Colitis ulcerativa: Alaria® 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: Alaria® indicado para el tratamiento de hidradenitis supurativa activa de moderada a severa (acné inverso) en pacientes adultos con respuesta inadecuada a la terapia sistémica convencional de la HS.

Pediatría:

Artritis Idiopática Juvenil: Artritis Idiopática Juvenil Poliarticular: ALARIA® 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 y mayores. ALARIA® puede usarse solo o en combinación con metotrexato.

Enfermedad de Crohn en pediatría: ALARIA® 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.

Artritis relacionada con entesitis: ALARIA® está indicado para el tratamiento de Artritis relacionada con entesitis, en pacientes de 6 años de edad y mayores, que han tenido una respuesta inadecuada, o que son intolerantes a la terapia convencional.

Psoriasis en Placa en pediatría: ALARIA® 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.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No.2024003750 emitido mediante Acta No. 16 de 2023 numeral 3.2.3 SEMNNIMB, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia con fines de obtención de registro sanitario:

- Evaluación farmacológica
- Información para prescribir allegada mediante radicado No. 20241119239 del 16/05/2024.
- Inserto allegado mediante radicado No. 20241119239 del 16/05/2024.

CONCEPTO: Revisada la información allegada en los Radicados 20221285540/2024119239 referente al producto ALARIA® principio activo adalimumab en concentración de 40 mg/0,8mL, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado responde el Auto No.2024003750 emitido mediante Acta No. 16 de 2023 numeral 3.2.3 SEMNNIMB, en el cual se requirió que “... aporte información sobre seguimiento poscomercialización de los países donde ha sido aprobado”, así como ajuste de la información farmacológica, PGR siguiendo la estructura normalizada, farmacovigilancia, PSUR-PEBRER.

El interesado presenta el estudio de poscomercialización “*Efficacy and safety of adalimumab biosimilar (HS016) in inflammatory bowel disease from the real-world study*” (Wang, 2023) evaluó a un total de 91 pacientes, de los cuales 75 tenían enfermedad de Crohn (CD) y 16 colitis ulcerosa (UC). En los pacientes con enfermedad de Crohn, las tasas de respuesta clínica fueron del 75.4% (46/61) a las 12 semanas, 73.8% (45/61) a las 26 semanas y 50.8% (31/61) a las 52 semanas. Las tasas de remisión clínica alcanzaron el 55.7% (34/61) a las 12 semanas, 65.6% (40/61) a las 26 semanas y 45.9% (28/61) a las 52

semanas. Además, las tasas de remisión mantenida fueron del 100% (14/14) a las 12 semanas, 78.6% (11/14) a las 26 semanas y 63.6% (7/11) a las 52 semanas. En pacientes con colitis ulcerosa activa, las tasas de respuesta clínica fueron del 37.5% (6/16) a las 12 semanas y del 50% (8/16) a las 26 semanas. La tasa total de eventos adversos fue del 5.5% (5/91) durante las 52 semanas de seguimiento. Además, el 30.4% (7/23) de los pacientes presentó respuestas clínicas pobres debido a concentraciones séricas inadecuadas del medicamento, y un paciente adicional (4.3%) desarrolló anticuerpos contra el medicamento.

También se mencionan otros estudios de poscomercialización en curso, como el *“Single-arm, Observational Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Adalimumab (Ajiannin®) in Pediatric Crohn's Disease in the Real World”* y el *“Multicenter, Prospective, Observational Study of the Efficacy and Safety of a Biosimilar of Adalimumab (Ajiannin®) in Patients with Crohn's Disease”*, de los cuales aún no se tienen resultados disponibles. Además, se informa que están planificados otros estudios para evaluar la eficacia y seguridad en el mundo real en niños y adolescentes con placa psoriática.

Adicionalmente, el interesado presenta informe PSUR del 6 de diciembre 2019 al 5 de diciembre 2023 sin reporte de nuevos signos de cambios de seguridad.

Con base en la información allegada, la Sala recomienda aprobar el producto de la referencia con la siguiente información:

Composición: Cada 0,8 mL:40 mg Adalimumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Adultos

Artritis Reumatoide: Indicado para reducir los signos y síntomas e inhibir la progresión del daño estructural en pacientes adultos con artritis reumatoide moderada a severamente activa que no han respondido satisfactoriamente a uno o más agentes antirreumáticos modificadores de enfermedad (ARME). Puede emplearse solo o en combinación con metotrexato y otros agentes ARME.

Artritis psoriásica: Inhibición de la progresión del daño estructural y mejora en la función física en pacientes con artritis psoriásica.

Espondilitis anquilosante: Espondiloartritis axial no radiográfica (espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de EA). Está indicado para reducir los signos y síntomas en

pacientes con espondiloartritis axial activa, no radiográfica, quienes tienen respuesta inadecuada, son intolerantes o tienen contraindicación para recibir AINEs.

Psoriasis: Alaria® Indicado para el tratamiento de pacientes adultos con psoriasis crónica en placa, de moderada a severa, que no han respondido a terapia sistémica o fototerapia.

Enfermedad de Crohn: En pacientes con enfermedad de Crohn que no han respondido a la terapia convencional o han perdido respuesta o son intolerantes al infliximab. Adalimumab ha demostrado curación de la mucosa y cierre de la fístula en forma completa en pacientes con enfermedad de Crohn moderada a severa ileocolónica. Alaria® induce y mantiene la respuesta clínica a largo plazo y la remisión en pacientes con la enfermedad de Crohn moderada a severa, Adalimumab reduce el riesgo de re-hospitalización y cirugía relacionada con la enfermedad de Crohn.

Colitis ulcerativa: Alaria® 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: Alaria® indicado para el tratamiento de hidradenitis supurativa activa de moderada a severa (acné inverso) en pacientes adultos con respuesta inadecuada a la terapia sistémica convencional de la HS.

Pediatría:

Artritis Idiopática Juvenil: Artritis Idiopática Juvenil Poliarticular: ALARIA® 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 y mayores. ALARIA® puede usarse solo o en combinación con metotrexato.

Enfermedad de Crohn en pediatría: ALARIA® 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.

Artritis relacionada con entesitis: ALARIA® está indicado para el tratamiento de Artritis relacionada con entesitis, en pacientes de 6 años de edad y mayores, que han tenido una respuesta inadecuada, o que son intolerantes a la terapia convencional.

Psoriasis en Placa en pediatría: ALARIA® 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:

ALARIA® no debe ser administrado a pacientes con hipersensibilidad conocida a ALARIA® o a cualquiera de sus excipientes. Tuberculosis activa u otras infecciones graves tales como sepsis; Insuficiencia cardiaca moderada a grave (NYHA clases III/IV). No debe ser administrado a mujeres en embarazo o en lactancia.

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 FNT. También se ha reportado sepsis, casos raros de tuberculosis, candidiasis, listeriosis, Legionelosis y neumocistis con el uso de los antagonistas del FNT, 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 predispuesto a las infecciones.

El tratamiento con ALARIA® 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 ALARIA® antes de comenzar la terapia.

Como ocurre con otros antagonistas del FNT, los pacientes deberán ser estrechamente controlados por infecciones, incluyendo la tuberculosis, antes, durante y después del tratamiento con ALARIA®.

Los pacientes que desarrollen una infección nueva mientras reciben tratamiento con ALARIA® deben ser vigilados estrechamente y recibir una evaluación diagnóstica completa. La administración de ALARIA® 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.

Los médicos deben tener precaución al considerar el uso de ALARIA® 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 ALARIA®, 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 ALARIA®.

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 ALARIA®. Si se diagnostica tuberculosis latente se debe iniciar el tratamiento adecuado con tratamiento profiláctico antituberculoso antes de iniciar el tratamiento con ALARIA®, de acuerdo con las recomendaciones locales. El uso del tratamiento profiláctico antituberculoso también debe considerarse antes de iniciar el tratamiento con ALARIA® 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 ALARIA®. A pesar del tratamiento profiláctico para tuberculosis, han ocurrido casos de reactivación de tuberculosis en pacientes bajo tratamiento con adalimumab.

Así mismo, 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 FNT.

Los pacientes que reciben ALARIA® 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 ALARIA®.

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 FNT, lo cual ha resultado en retrasos del tratamiento apropiado, resultando algunas veces en desenlaces fatales. Los pacientes que toman bloqueadores del FNT 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 FNT 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 FNT 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 FNT 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 FNT. Los médicos deben tener precaución al prescribir bloqueadores del FNT en pacientes identificados como portadores del VHB. Los pacientes que son portadores del VHB y que requieren tratamiento con bloqueadores del FNT 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 FNT para prevenir la reactivación del VHB. En pacientes que desarrollan reactivación del VHB, debe suspenderse la administración de ALARIA® y se debe iniciar una terapia antiviral efectiva con tratamiento de soporte apropiado.

Episodios Neurológicos

Los antagonistas del FNT, 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 ALARIA® en pacientes con trastornos desmielinizantes del sistema nervioso central, preexistentes

o de reciente aparición; la discontinuación de ALARIA® debe ser considerada si alguno de estos trastornos se desarrolla.

Neoplasias:

En las secciones controladas de los ensayos clínicos de los antagonistas del FNT, se han observado más casos de neoplasias incluyendo linfoma entre los pacientes que reciben un antagonista del FNT, 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 FNT.

Se han reportado neoplasias, algunas fatales, entre niños y adolescentes quienes han recibido tratamiento con agentes bloqueadores del FNT. 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 ALARIA®. 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 ALARIA®.

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 ALARIA®. Se han reportado casos de leucemia aguda y crónica asociados con el uso postcomercialización de un bloqueador del FNT 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 FNT.

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 ALARIA® e iniciarse la terapia apropiada.

Reacciones Hematológicas:

Se han hecho reportes aislados de pancitopenia incluyendo la anemia aplásica con los agentes bloqueadores del FNT. 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 ALARIA®. A todos los pacientes se les debe aconsejar solicitar atención médica inmediatasi desarrollan signos o síntomas sugerentes de discrasias sanguíneas (por ejemplo, fiebre persistente, hematoma, hemorragias, palidez) mientras reciben ALARIA®. Se debe considerar la discontinuación de la terapia con ALARIA® en pacientes con anormalidades hematológicas significativas confirmadas.

Administración concomitante de FARMES biológicos o antagonistas del FNT: Durante estudios clínicos se observaron infecciones serias debidas al uso concomitante de anakinra y otros antagonistas del FNT, 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 FNT. 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 FNT 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 AR 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.

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 ALARIA®.

Los pacientes que se tratan con ALARIA® 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 Cardíaca Congestiva:

Adalimumab no ha sido estudiado formalmente en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), sin embargo, se ha reportado en estudios clínicos con otro antagonista del FNT 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 ALARIA® en pacientes que tengan insuficiencia cardíaca y los deben vigilar cuidadosamente.

Procesos Autoinmunes:

El tratamiento con ALARIA® puede resultar en la formación de anticuerpos autoinmunes.

Se desconoce el impacto del tratamiento con ALARIA® 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 ALARIA®, 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.

Reacciones adversas:

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.

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, contralados, 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 a reacciones adversas durante la porción controlada, doble ciega de los estudios pivote fue 6,1% para pacientes tratados con adalimumab y de 5.8% 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 1 se muestran los eventos adversos relacionados con adalimumab al menos como posible causalidad, tanto clínicos como de laboratorio, por sistema/órgano y frecuencia (muy común: 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 1: Reacciones Adversas en Estudios Clínicos

Sistema/órgano	Frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e Infestaciones *	Muy común Común Poco común	Infecciones del tracto respiratorio (incluyendo infecciones del tracto respiratorio superior e inferior, neumonía, sinusitis, faringitis, nasofaringitis y neumonía por herpes viral) Infecciones sistémicas (incluyendo sepsis, candidiasis e influenza), Infecciones intestinales (incluyendo gastroenteritis viral), infecciones de la piel y de tejidos blandos (incluyendo paroniquia, celulitis, impétigo, fascitis necrotizante y herpes zoster), infecciones del oído, infecciones orales (incluyendo herpes simple, herpes oral e infecciones de los dientes), infecciones del tracto reproductivo (incluyendo infección micótica vulvovaginal), infecciones del tracto urinario (incluyendo pielonefritis), infecciones micóticas, infecciones articulares 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 Poco común	Neoplasia benigna, cáncer de piel excluyendo melanoma (incluyendo carcinoma de células basales y carcinoma de las células escamosas) 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 Común Poco común Raro	Leucopenia (incluyendo neutropenia y agranulocitosis), anemia Trombocitopenia, leucocitosis Púrpura trombocitopénica idiopática Pancitopenia
Trastornos del sistema inmune*	Común	Hipersensibilidad, alergias (incluyendo alergia estacional)

Sistema/órgano	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos del metabolismo y nutrición	Muy común	Incremento de los lípidos
	Común	Hipopotasemia, elevación del ácido úrico, 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, tinitus
Trastornos cardiacos*	Común	Taquicardia
	Poco común	Arritmias, insuficiencia cardíaca congestiva
	Raro	Paro cardíaco
Trastornos vasculares	Común	Hipertensión, rubor, hematoma
	Poco común	Oclusión arterial vascular, tromboflebitis, aneurisma aórtico
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino*	Común	Tos, asma, disnea
	Poco común	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis.
Trastornos gastrointestinales	Muy común	Dolor abdominal, náusea y vómitos
	Común	Hemorragia gastrointestinal, dispepsia, enfermedad por reflujo gastroesofágico, síndrome de sicca
	Poco común	Pancreatitis, disfagia, edema facial

Sistema/órgano	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos hepatobiliares*	Muy común	Elevación de las enzimas hepáticas
	Poco común	Colecistitis y colelitiasis, bilirrubina elevada, esteatosis hepática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy común	Erupción (incluyendo erupción exfoliativa),
	Común	Prurito, urticaria, sufusión hemorrágica (incluyendo púrpura), dermatitis (incluyendo eczema), onicoclasia, hiperhidrosis,
	Poco común	Sudoración nocturna, cicatrices
Trastornos músculoesqueléticos y del tejido conectivo	Muy común	Dolor musculoesquelético
	Común	Espasmos musculares (incluyendo incremento de creatina fosfoquinasa en sangre)
	Poco común	Rabdomiólisis Lupus eritematoso sistémico
Trastornos renales 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

** Incluye extensión de estudios de etiqueta abierta

Población Pediátrica:

En general, las reacciones adversas en los pacientes pediátricos fueron similares en frecuencia y tipo a las observadas en los pacientes adultos.

Reacciones en el Sitio de la Inyección:

En los ensayos 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 paciente-año 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 258.9 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 paciente-año durante un estudio realizado en pacientes pediátricos con psoriasis en placa.

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 3.8 meses para los pacientes tratados con adalimumab y 4.0 meses para los pacientes tratados con control).

La tasa (intervalo de confianza del 95%) de cáncer de piel del tipo no melanoma fue de 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 9.6 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 9.7 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 FNT 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 FNT.

Algunos pacientes presentaron recurrencia de la psoriasis, cuando fueron reiniciados con un bloqueador del FNT diferente. La discontinuación de ALARIA® 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 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.

No ocurrieron elevaciones de $ALT \geq 3 \times LSN$ en los estudios de Fase 3 de adalimumab en pacientes pediátricos con psoriasis en placa.

A lo largo de todas las indicaciones en los ensayos clínicos los pacientes con con el ALT elevado fueron asintomáticas y en la mayoría de los 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 FNT, 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.

Reacciones Adversas Adicionales De la Vigilancia Postcomercialización o Ensayos Clínicos de Fase IV:

Se reportaron eventos adversos durante el uso de adalimumab después de la aprobación. Debido a que estos eventos fueron reportados voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar con confiabilidad su frecuencia o establecer la relación causal a la exposición de adalimumab.

Tabla 2: Reacciones Adversas Adicionales de la Vigilancia Postcomercialización o de 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
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	

Interacciones:

Interacciones Fármaco-Fármaco:

Cuando se administró adalimumab a 21 pacientes con AR con terapia estable con MTX, no hubo cambios estadísticamente significativos en los perfiles de concentración sérica del MTX. Por el contrario, luego de una dosificación individual y múltiple, el MTX disminuyó

103

las depuraciones aparentes del adalimumab en un 29% y 44%, respectivamente. Los datos no sugieren la necesidad de ajustar la dosis de adalimumab ni de MTX.

No se han evaluado las interacciones entre adalimumab y otros fármacos aparte de MTX en estudios farmacocinéticos formales. En los ensayos clínicos, no se observaron interacciones cuando se administró adalimumab con FARMES de uso frecuente (sulfasalazina, hidrocloroquina, leflunomida y oro parenteral), glucocorticoides, salicilatos, fármacos antiinflamatorios no esteroideos o analgésicos.

Interacción de las Pruebas de Laboratorio/fármaco:

No existe interferencia conocida entre adalimumab y las pruebas de laboratorio.

Dosificación y Grupo etario:

Adultos:

Artritis Reumatoide, Artritis Psoriásica y Espondiloartritis Axial (Espondilitis Anquilosante y Espondiloartritis Axial no radiográfica).

La dosis recomendada de ALARIA® 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, análgésicos y otros FARMES pueden continuarse durante el tratamiento con ALARIA®.

En artritis reumatoide, algunos pacientes que no toman simultáneamente MTX pueden obtener beneficio adicional al aumentar la frecuencia de la dosificación de ALARIA® a 40 mg cada semana (Opcional).

Enfermedad de Crohn:

El régimen de dosificación recomendado de ALARIA® para pacientes adultos con enfermedad de Crohn se inicia con 160 mg en el Día 1 (administrados como 4 inyecciones de 40 mg en un día o como 2 inyecciones de 40 mg al día por dos días consecutivos), seguido por 80 mg dos semanas más tarde (Día 15). Otras dos semanas más tarde (Día 29) comenzar con una dosis de mantenimiento de 40 mg administrada en semanas alternas. Se pueden continuar los tratamientos con aminosalicilatos, corticosteroides y/o agentes inmunomoduladores (por ejemplo, 6-mercaptopurina y azatioprina) durante el tratamiento con ALARIA®.

Algunos pacientes que experimenten disminución en su respuesta se pueden beneficiar de un aumento en la frecuencia de la dosificación de ALARIA® a 40 mg cada semana.

Algunos pacientes que no hayan respondido a la semana 4 se pueden beneficiar de una terapia de mantenimiento continuo hasta la semana 12. La terapia continuada debe ser reconsiderada cuidadosamente en un paciente que no haya respondido dentro de este periodo de tiempo.

Durante el tratamiento de mantenimiento, los corticosteroides pueden ser disminuidos gradualmente de acuerdo con las guías de la práctica clínica.

Colitis Ulcerativa:

El régimen de dosificación de inducción recomendado de ALARIA® para pacientes adultos con colitis ulcerativa moderada a severa es de 160 mg en la Semana 0 (la dosis puede administrarse como cuatro inyecciones en un día o como dos inyecciones al día por dos días consecutivos) y 80 mg en la Semana 2. Después del tratamiento de inducción, la dosis recomendada es de 40 mg en semanas alternas, vía inyección subcutánea. Se pueden continuar los tratamientos con aminosalicilatos, corticosteroides y/o agentes inmunomoduladores (por ejemplo, 6-mercaptopurina y azatioprina) durante el tratamiento con ALARIA®.

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 ALARIA® a 40 mg cada semana. Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica se alcanza usualmente dentro de las semanas 2-8 de tratamiento. Adalimumab debe continuarse solamente en los pacientes que han presentado respuesta durante las primeras 8 semanas de terapia.

Psoriasis en Placa:

La dosis recomendada de ALARIA® para pacientes adultos con psoriasis en placa es una dosis inicial de 80 mg, seguido por 40 mg, administrados en semanas alternas, comenzando una semana después de la dosis inicial.

Los pacientes con respuesta inadecuada después de 16 semanas se pueden beneficiar de un aumento en la frecuencia de dosificación a 40 mg cada semana. Los beneficios y riesgos de la terapia continua semanal de Humira se deben reconsiderar cuidadosamente en pacientes con una respuesta inadecuada después del aumento de la frecuencia. Si se

obtiene una respuesta adecuada con el incremento de la dosificación, subsecuentemente se puede reducir a 40 mg cada dos semanas.

Hidradenitis supurativa

La dosis recomendada de adalimumab para pacientes adultos con Hidradenitis supurativa (HS) es una dosis inicial de 160mg en el Día 1 (administrada como cuatro inyecciones de 40mg en un día o dos inyecciones de 40mg diarias durante dos días consecutivos), seguidos de 80mg dos semanas después al Día 15 (administrados como dos inyecciones de 40mg en un día). Dos semanas después (Día 29) continuar con una dosis de 40mg cada semana. Si fuera necesario, es posible continuar con el uso de antibióticos durante el tratamiento con adalimumab.

Si el tratamiento necesita ser interrumpido, adalimumab puede volver a ser introducido.

En pacientes que no presenten ningún beneficio luego de 12 semanas de tratamiento, debe reconsiderarse la continuación de la terapia.

Pediatría:

Artritis Idiopática Juvenil:

Artritis Idiopática Juvenil Poliarticular:

Nota: El estudio clínico que respalda la indicación se realizó utilizando una dosis por área de superficie corporal durante la fase controlada. En la parte de etiqueta abierta del estudio, la dosis fue cambiada a una dosis fija de acuerdo con un peso corporal límite.

La dosis de adalimumab recomendada para pacientes de 2 años de edad o mayores con artritis idiopática juvenil poliarticular (JIA) se basa en el peso, como se muestra a continuación. Metotrexato, glucocorticoides, AINEs y/o analgésicos pueden continuarse durante el tratamiento con adalimumab

Pacientes (2 años de edad o mayores)	Dosis
10 Kg (22 lbs) a menor a 15 Kg (33 lbs)	10 mg en semanas alternas
15 Kg (33 lbs) a menor a 30 Kg (66 lbs)	20 mg en semanas alternas
Mayor o igual a 30 Kg (66 lbs)	40 mg en semanas alternas

Adalimumab no ha sido estudiado en pacientes con JIA poliarticular de menos de 2 años de edad o en pacientes con peso menor a 10 Kg.

Artritis Idiopática Juvenil Poliarticular de 2 a 12 años de edad

La dosis recomendada de ALARIA® para pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular, con edades entre 2 a 12 años es de 24 mg/m² de área de superficie corporal hasta una dosis única máxima de 20 mg de adalimumab (para pacientes de 2 a < 4 años de edad) y hasta una dosis única máxima de 40 mg de adalimumab (para pacientes de 4 a 12 años de edad) administrada cada dos semanas por inyección subcutánea. El volumen de la inyección se selecciona con base en la estatura y peso del paciente. (Tabla 1.)

Tabla 1: Dosis de adalimumab en Mililitros (mL) por Estatura y Peso de Niños con Artritis Idiopática Juvenil Poliarticular

Altura (cm)	Peso corporal total (Kg)												
	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70
80	0.2	0.3	0.3	0.3									
90	0.2	0.3	0.3	0.4	0.4	0.4							
100	0.3	0.3	0.3	0.4	0.4	0.4	0.5	0.5					
110	0.3	0.3	0.4	0.4	0.4	0.5	0.5	0.5	0.5	0.6	0.6		
120	0.3	0.4	0.4	0.4	0.5	0.5	0.5	0.6	0.6	0.6	0.6	0.7	0.7
130		0.4	0.4	0.5	0.5	0.5	0.6	0.6	0.6	0.6	0.7	0.7	0.7
140		0.4	0.4	0.5	0.5	0.6	0.6	0.6	0.7	0.7	0.7	0.7	0.8*
150			0.5	0.5	0.6	0.6	0.6	0.7	0.7	0.7	0.7	0.8*	0.8*
160			0.5	0.5	0.6	0.6	0.7	0.7	0.7	0.8*	0.8*	0.8*	0.8*
170				0.6	0.6	0.6	0.7	0.7	0.8*	0.8*	0.8*	0.8*	0.8*
180					0.6	0.7	0.7	0.8*	0.8*	0.8*	0.8*	0.8*	0.8*

* La dosis única máxima es 40 mg (0.8 mL)

Artritis Idiopática Juvenil Poliarticular a partir de los 13 años de edad: Para los pacientes a partir de los 13 años de edad, se administra una dosis de 40 mg cada dos semanas sin importar el área de superficie corporal.

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 ALARIA® en pacientes menores de 2 años para esta indicación.

Artritis Relacionada con Entesitis:

La dosis recomendada de ALARIA® para pacientes con artritis relacionada con entesitis de 6 años de edad y mayores es de 24 mg/m² de área de superficie corporal, hasta una dosis única máxima de 40 mg de adalimumab, administrada cada dos semanas por inyección subcutánea. El volumen de la inyección se selecciona con base en la estatura y peso del paciente. Ver tabla 2.

Tabla 2: Dosis de adalimumab en mililitros (mL) por Estatura y Peso de Niños con Artritis relacionada con Entesitis

Altura (cm)	Peso corporal total (Kg)												
	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70
80	0.2	0.3	0.3	0.3									
90	0.2	0.3	0.3	0.4	0.4	0.4							
100	0.3	0.3	0.3	0.4	0.4	0.4	0.5	0.5					
110	0.3	0.3	0.4	0.4	0.4	0.5	0.5	0.5	0.5	0.6	0.6		
120	0.3	0.4	0.4	0.4	0.5	0.5	0.5	0.6	0.6	0.6	0.6	0.7	0.7
130		0.4	0.4	0.5	0.5	0.5	0.6	0.6	0.6	0.6	0.7	0.7	0.7
140		0.4	0.4	0.5	0.5	0.6	0.6	0.6	0.7	0.7	0.7	0.7	0.8*
150			0.5	0.5	0.6	0.6	0.6	0.7	0.7	0.7	0.7	0.8*	0.8*
160			0.5	0.5	0.6	0.6	0.7	0.7	0.7	0.8*	0.8*	0.8*	0.8*
170				0.6	0.6	0.6	0.7	0.7	0.8*	0.8*	0.8*	0.8*	0.8*
180					0.6	0.7	0.7	0.8*	0.8*	0.8*	0.8*	0.8*	0.8*

* La dosis única máxima es 40 mg (0.8 mL)

Adalimumab no ha sido estudiado en pacientes menores de 6 años de edad con artritis relacionada con entesitis.

Enfermedad de Crohn Pediátrica:

Pacientes con peso corporal < 40 kg:

La dosis inicial (día 1) es de 80 mg (dos inyecciones de 40 mg en un día), seguida de 80 mg dos semanas más tarde (día 15). Dos semanas más tarde (día 29) iniciar una dosis de mantenimiento así:

- 20 mg cada dos semanas, para enfermedad de Crohn severamente activa
- 10 mg cada dos semanas, para enfermedad de Crohn moderadamente activa

Pacientes con peso corporal ≥ 40 mg:

La dosis inicial (día 1) es de 160 mg (cuatro inyecciones de 40 mg en un día o dos inyecciones de 40 mg por día en dos días consecutivos), seguida de 80 mg dos semanas más tarde (día 15). Dos semanas más tarde (día 29) iniciar una dosis de mantenimiento así:

- 40 mg cada dos semanas, para enfermedad de Crohn severamente activa
- 20 mg cada dos semanas, para enfermedad de Crohn moderadamente activa

Algunos pacientes se pueden beneficiar al aumentar la frecuencia a una dosis por semana si se experimenta una exacerbación de la enfermedad o respuesta inadecuada durante la dosificación de mantenimiento.

ALARIA® no ha sido estudiado en niños menores de 6 años con enfermedad de Crohn

Psoriasis en Placa Pediátrica:

La dosis recomendada de **ALARIA®** es de 0,8 mg por kg de peso corporal (hasta un máximo de 40 mg por dosis) administrada por vía subcutánea semanalmente para las dos primeras dosis y cada dos semanas de allí en adelante. 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 **ALARIA®**, se debe seguir la guía anterior de dosis y duración del tratamiento.

No hay uso relevante de **ALARIA®** en niños menores de 4 años en esta indicación. El volumen de inyección se debe basar en el peso corporal del paciente (Tabla 3.)

Tabla 3: Dosis de adalimumab en mililitros (mL) por peso corporal en pacientes pediátricos con psoriasis

Peso corporal (Kg)	Dosis en Psoriasis pediátrica
13 – 16	0.2 mL (10 mg)
17 – 22	0.3 mL (15 mg)
23 – 28	0.4 mL (20 mg)
29 – 34	0.5 mL (25 mg)
35 – 40	0.6 mL (30 mg)
41 – 46	0.7 mL (35 mg)
47+	0.8 mL (40 mg)

Vía de administración: Subcutánea

Condición de venta: Venta con formula médica.

Norma farmacológica: 5.2.0.0.N10, 8.1.13.0.N30

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto y la información para prescribir allegada mediante Radicado No. 20241119239 del 16/05/2024.

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 2.0 del producto Alaria se considera que:

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

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

3.4. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES

3.4.1. Medicamentos de síntesis

3.4.1.1. FURTHAS®R TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20167292
Radicado : 20221203157 /20241065098
Fecha : 18/03/2024
Interesado : The Labs S.A.S.

Composición: Cada Tableta recubierta contiene Darunavir Etanolato 867,6 mg equivalente a Darunavir base 800 mg; Ritonavir 100 mg

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: (Del Registro)

Coadministrado con otros agentes antirretrovirales, está indicado para el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH-1) en: Pacientes adultos sin tratamiento antirretroviral previo (NAÏVE). Pacientes adultos con tratamiento antirretroviral previo sin mutaciones asociadas a resistencia a darunavir. En pacientes adultos previamente tratados se deben considerar los siguientes puntos cuando se inicia la terapia: Historial de tratamiento y, cuando estén disponibles, las pruebas genotípicas o fenotípicas deben guiar el uso de este

110

Acta No. 01 de 2025 SEMPB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

medicamento. el uso de otros agentes activos con este medicamento se asocia con una probabilidad mayor de respuesta al tratamiento

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2023013453 emitido mediante Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB, numeral 3.4.1.4., 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.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20241065098 se solicita evaluación de respuesta al Auto No. 20241065098 para el principio activo Darunavir Etanolato 867,6 mg equivalente a Darunavir base 800 mg; Ritonavir 100 mg tableta recubierta (Furthas®).

La Sala le solicitó al interesado *“Allegar información clínica adicional que apoye el balance beneficio /riesgo en la indicación propuesta, debido a que la información de apoyo corresponde a recomendaciones sin un soporte robusto en ensayos clínicos”*.

El interesado allegó estudios en pacientes infectados donde demuestra la eficacia de la molécula, pero no presentó estudios en profilaxis post exposición (PEP). En consecuencia, la Sala recomienda negar la solicitud de modificación de indicaciones.

3.4.1.2. RINVOQ®

Expediente : 20178268
Radicado : 20221201382 / 20241148150
Fecha : 17/06/2024
Interesado : ABBVIE S.A.S.

Composición: Cada Tableta Recubierta contiene padactitinib 15 mg

Forma farmacéutica: Tableta de liberación prolongada

Indicaciones: (Del Registro)

Rinvoq está indicado para el tratamiento de la artritis reumatoide activa de moderada a grave en pacientes adultos con respuesta insuficiente o intolerancia a uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (farmses), ya sea en monoterapia o en combinación con metotrexato.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No.

2024007456 emitido mediante Acta No. 16 de 2023 SEMNNIMB, numeral 3.4.1.3., 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.

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto Versión CCDS 0520 V 16.0 Fecha de Revisión: May-2024 allegado mediante radicado 20241148150.
- IPP Versión CCDS 0520 V 16.0 Fecha de Revisión: May-2024 allegado mediante radicado 20241148150

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicados 20221201382 / 20241148150 se presenta respuesta al Auto No. 2024007456 emitido con base en concepto del Acta No. 16 de 2023 SEMNNIMB, numeral 3.4.1.3. para upadacitinib en tabletas recubiertas (Rinvoq®) la nueva indicación solicitada es: “... *tratamiento de pacientes adultos con enfermedad de Crohn activa de moderada a grave*”; así mismo solicita aprobación de IPP e inserto versión CCDS 0520 V15.00, 14-Julio 2022 allegados mediante radicado 20221201382, en dicho Auto se requirió al interesado presentar evidencia clínica adicional que contribuya a disminuir la incertidumbre remanente relacionada con la ausencia de grupo comparador con tratamiento activo en los estudios, la seguridad a largo plazo y la señal de riesgos asociados con los inhibidores JAK (TEV, MACE y neoplasia maligna).

En la respuesta el interesado señala que los estudios vs placebo son aceptados por agencias reguladoras como “gold standar”, que los estudios allegados M14-431, M14-433 y el subestudio 1 de M14-430, demuestran de forma robusta la eficacia de upadacitinib 45 mg QD como tratamiento de inducción durante 12 semanas y de upadacitinib 15 mg y 30 mg como tratamiento de mantenimiento durante al menos 52 semanas en adultos con EC activa de moderada a severa. Estos resultados fueron respaldados por los resultados del subestudio 2 del estudio LTE M14-430 para upadacitinib 15 mg y 30 mg durante las 48 semanas adicionales de mantenimiento y que los resultados de los efectos clínicos y endoscópicos de los metaanálisis que evalúan la eficacia de las terapias biológicas y las moléculas pequeñas en pacientes con EC demuestran que upadacitinib es una opción de tratamiento para los pacientes con EC de moderada a grave y respaldan la indicación propuesta.

Anexa publicación de dos metaanálisis: 1) Barberio et al (Efficacy of biological therapies and small molecules in induction and maintenance of remission in luminal Crohn's disease: systematic review and network meta-analysis. Gut. 2023;72(2)) que en las conclusiones señala que upadacitinib parece ser mejor que los medicamentos evaluados en el metaanálisis en terapia de mantenimiento en enfermedad de Crohn; 2) Vuyuru et al (Comparative efficacy of advanced therapies for achieving endoscopic outcomes in Crohn's disease: a systematic review and network meta-analysis [Online ahead of print]. Clin Gastroenterol Hepatol. 2024:S1542-3565(24)00003-X) que concluye que los inhibidores JAK1 y los agentes anti IL23p19 pueden ser los tratamientos más efectivos entre las terapias avanzadas no dirigidas anti TNF para inducir respuesta endoscópica, pero que se requieren estudios cabeza a cabeza para posicionar las diferentes terapias en el manejo de la EC.

Adicionalmente, el interesado informa que la seguridad está respaldada por análisis a largo plazo de los pacientes con enfermedad de Crohn respondedores seguidos hasta por 5 años de tratamiento y por datos de uso de upadacitinib en otras indicaciones estudiadas y aprobadas y que los análisis sugieren un perfil aceptable sin aumentar los riesgos de seguridad en comparación con las inmunoterapias convencionales (como MTX) y las terapias biológicas (como los inhibidores del TNF) actualmente aprobadas, que esta información está disponible en el PSUR 9 vigente (16 de agosto de 2023 - 15 de febrero de 2024).

El interesado propone ajustar la indicación así: “tratamiento de la enfermedad de Crohn activa de moderada a grave en pacientes adultos con respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia al tratamiento convencional o a un fármaco biológico, incluido un inhibidor del factor de necrosis tumoral (TNF).”

Finalmente, señala que en la información para prescribir e inserto actualizados (versión May-2024), en precauciones y advertencias se incluyen los apartados de “infecciones serias, neoplasias malignas, acontecimientos adversos cardiovasculares mayores (MACE, de sus siglas en inglés), tromboembolismo venoso, uso en pacientes de 65 años de edad y mayores” y la recomendación de utilizar la dosis efectiva más baja para mantener la respuesta.

Con base en lo anterior, la Sala recomienda aprobar la modificación de la indicación solicitada para *upadacitinib en tabletas recubiertas (Rinvoq MR)* 15 mg, 30 mg y 45 mg, para incluir la nueva indicación:

Enfermedad de Crohn:

RINVOQ está indicado para el tratamiento de la enfermedad de Crohn activa de moderada a grave en pacientes adultos con respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia al tratamiento convencional o a un fármaco biológico, incluido un inhibidor del factor de necrosis tumoral (TNF).

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

Artritis reumatoide

RINVOQ está indicado para el tratamiento de la artritis reumatoide activa de moderada a grave en pacientes adultos con respuesta inadecuada o intolerancia a uno o más fármacos antiinflamatorios modificadores de la enfermedad (FAMEs) y un inhibidor del factor de necrosis tumoral (TNF). RINVOQ se puede utilizar en monoterapia o en combinación con metotrexato.

Artritis psoriásica

RINVOQ está indicado para el tratamiento de la artritis psoriásica activa en pacientes adultos con respuesta inadecuada o intolerancia a uno o más FAMEs y un inhibidor del factor de necrosis tumoral (TNF). RINVOQ se puede utilizar en monoterapia o en combinación con metotrexato.

Espondiloartritis axial

Espondiloartritis axial no radiográfica (EspAax-nr)

RINVOQ está indicado para el tratamiento de la espondiloartritis axial no radiográfica activa en pacientes adultos con signos objetivos de inflamación como indica la proteína C-reactiva elevada (PCR) y/o imagen por resonancia magnética (RM), con respuesta inadecuada a fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y un inhibidor del factor de necrosis tumoral (TNF).

Espondilitis anquilosante (EA, espondiloartritis axial radiográfica)

RINVOQ está indicado para el tratamiento de la espondilitis anquilosante activa en pacientes adultos con respuesta inadecuada al tratamiento convencional y un inhibidor del factor de necrosis tumoral (TNF).

Colitis ulcerosa

RINVOQ está indicado para el tratamiento de la colitis ulcerosa activa de moderada a grave en pacientes adultos con respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia al tratamiento convencional o a un fármaco biológico, incluido un inhibidor del factor de necrosis tumoral (TNF).

Dermatitis atópica:

RINVOQ está indicado para el tratamiento de adultos y pacientes pediátricos a partir de 12 años de edad con dermatitis atópica refractaria de moderada a severa cuya enfermedad no se controla adecuadamente con otros medicamentos sistémicos, incluidos los biológicos, o cuando el uso de esas terapias no sea tolerado o esté contraindicado.

Limitaciones de uso: No se recomienda el uso de RINVOQ en combinación con otros inhibidores de JAK inmunomoduladores biológicos u otros inmunosupresores.

Enfermedad de Crohn:

RINVOQ está indicado para el tratamiento de la enfermedad de Crohn activa de moderada a grave en pacientes adultos con respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia al tratamiento convencional o a un fármaco biológico, incluido un inhibidor del factor de necrosis tumoral (TNF).

Modificación de dosificación / grupo etario

DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

Dosificación recomendada

Artritis reumatoide, artritis psoriásica y espondiloartritis axial

La dosis recomendada de upadacitinib es de 15 mg una vez al día.

Se debe considerar la suspensión del tratamiento en pacientes con espondiloartritis axial que no han mostrado respuesta clínica a las 16 semanas de tratamiento. Algunos pacientes con respuesta de inicio parcial pueden mejorar posteriormente con un tratamiento continuado de más de 16 semanas.

Dermatitis atópica

Adultos

La dosis recomendada de upadacitinib es 15 mg o 30 mg una vez al día en función de la situación clínica de cada paciente.

Una dosis de 15 mg se recomienda para los pacientes que presentan un mayor riesgo de tromboembolismo venoso (TEV), acontecimientos adversos cardiovasculares mayores (MACE) y neoplasia maligna.

Una dosis de 30 mg una vez al día puede ser apropiada para los pacientes con una carga de enfermedad elevada que no presentan un mayor riesgo de TEV, MACE y neoplasia maligna o pacientes con respuesta inadecuada a la dosis de 15 mg una vez al día.

Se debe considerar la dosis eficaz más baja para mantener la respuesta.

Pacientes de edad avanzada

Para los pacientes de 65 años de edad y mayores, la dosis recomendada es de 15 mg una vez al día.

Adolescentes (de 12 a 17 años de edad)

La dosis recomendada de upadacitinib para adolescentes que pesen al menos 40 kg es de 15 mg una vez al día.

RINVOQ no se ha estudiado en adolescentes que pesan menos de 40 kg.

Niños menores de 12 años

No se ha establecido la seguridad y eficacia de RINVOQ en niños con dermatitis atópica menores de 12 años de edad. No se dispone de datos.

Terapias tópicas concomitantes

Upadacitinib se puede utilizar con o sin corticoesteroides tópicos. Se pueden utilizar inhibidores tópicos de la calcineurina en zonas sensibles como la cara, el cuello y las áreas intertriginosas y genitales.

Se debe considerar la interrupción del tratamiento con upadacitinib en los pacientes que no muestren beneficio terapéutico después de 12 semanas de tratamiento.

Colitis ulcerosa

Inducción

La dosis de inducción recomendada de upadacitinib es de 45 mg una vez al día durante 8 semanas. En los pacientes que no logren un beneficio terapéutico adecuado en la Semana 8, se puede continuar con upadacitinib 45 mg una vez al día durante 8 semanas más. Se debe interrumpir el tratamiento con upadacitinib en los pacientes que no muestren beneficio terapéutico en la semana 16.

Mantenimiento

La dosis de mantenimiento recomendada de upadacitinib es de 15 mg o 30 mg una vez al día en función de la situación clínica de cada paciente:

Una dosis de 15 mg se recomienda para pacientes que presentan un mayor riesgo de TEV, MACE y neoplasia maligna.

Una dosis de 30 mg una vez al día puede ser apropiada para algunos pacientes, como los que presentan una carga de enfermedad elevada o que requieren un tratamiento de inducción de 16 semanas que no presentan un mayor riesgo de TEV, MACE y neoplasia maligna o que no muestran un beneficio terapéutico adecuado con la dosis de 15 mg una vez al día.

Se debe utilizar la dosis efectiva más baja para mantener la respuesta.

Para los pacientes de 65 años de edad y mayores, la dosis recomendada es de 15 mg una vez al día.

En los pacientes que hayan respondido al tratamiento con upadacitinib, los corticoesteroides se pueden reducir y/o suspender según la práctica clínica habitual.

Enfermedad de Crohn

Inducción

La dosis de inducción recomendada de upadacitinib es de 45 mg una vez al día durante 12 semanas. En los pacientes que no logren un beneficio terapéutico adecuado tras la inducción inicial de 12 semanas, se puede considerar prolongar la inducción durante 12 semanas más con una dosis de 30 mg una vez al día.

Se debe interrumpir el tratamiento con upadacitinib en estos pacientes si no muestran beneficio terapéutico tras 24 semanas de tratamiento.

Mantenimiento

La dosis de mantenimiento recomendada de upadacitinib es de 15 mg o 30 mg una vez al día en función de la situación clínica de cada paciente:

Una dosis de 15 mg se recomienda para pacientes que presentan un mayor riesgo de TEV, MACE y neoplasia maligna (ver sección ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Una dosis de 30 mg una vez al día puede ser apropiada para pacientes con una carga de enfermedad elevada que no presentan un mayor riesgo de TEV, MACE y neoplasia maligna (ver sección ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES) o que no muestran un beneficio terapéutico adecuado con la dosis de 15 mg una vez al día.

Se debe usar la dosis efectiva más baja para mantener la respuesta.

Para los pacientes de 65 años de edad y mayores, la dosis de mantenimiento recomendada es de 15 mg una vez al día.

En los pacientes que hayan respondido al tratamiento con upadacitinib, los corticoesteroides se pueden reducir y/o suspender según la práctica clínica habitual.

Administración

RINVOQ se debe tomar una vez al día por vía oral, con o sin alimentos, y en cualquier momento del día. Los comprimidos se deben tragar enteros y no se deben partir, triturar ni masticar para garantizar la correcta administración de la dosis completa.

Inicio de la dosis

El tratamiento no se debe iniciar en pacientes con un recuento absoluto de linfocitos (RAL) que sea $< 0,5 \times 10^9$ células/L, un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) que sea $< 1 \times 10^9$ células/L o con niveles de hemoglobina (Hb) que sean < 8 g/dL.

Dosis olvidada

Si se olvida una dosis de RINVOQ, y faltan más de 10 horas hasta la siguiente dosis programada, aconseje al paciente que tome una dosis lo antes posible y luego tome la siguiente dosis a la hora habitual. Si se olvida una dosis y faltan menos de 10 horas hasta la siguiente dosis programada, aconseje al paciente que se salte la dosis olvidada y tome sólo una dosis única como de costumbre al día siguiente. Aconseje al paciente que no duplique la dosis para compensar la dosis omitida.

Interrupción de la dosis

Si el paciente presenta una infección grave, se debe interrumpir el tratamiento hasta que la infección esté controlada.

La interrupción de la administración puede ser necesaria para el control de anomalías analíticas, como se describe en la tabla 1.

Tabla 1. Pruebas analíticas y guía de seguimiento

Prueba analítica	Acción	Guía de seguimiento
Recuento absoluto de neutrófilos (RAN)	Se debe interrumpir el tratamiento si el RAN es $< 1 \times 10^9$ células/L y se puede reanudar una vez que el RAN vuelva a estar por encima de este valor.	Evaluar al inicio y antes de que transcurran 12 semanas desde el inicio del tratamiento. Posteriormente, evaluar según el control individual del paciente.
Recuento absoluto de linfocitos (RAL)	Se debe interrumpir el tratamiento si el RAL es $< 0,5 \times 10^9$ células/L y se puede reanudar una vez que el RAL vuelva a estar por encima de este valor.	
Hemoglobina (Hb)	Se debe interrumpir el tratamiento si la Hb es < 8 g/dL y se puede reanudar una vez que la Hb vuelva a estar por encima de este valor.	
Transaminasas hepáticas	Se debe interrumpir temporalmente el tratamiento si se sospecha daño hepático inducido por medicamentos.	Evaluar al inicio y, posteriormente, según el control rutinario del paciente.
Lípidos	Los pacientes deben ser tratados conforme a las guías clínicas internacionales para la hiperlipidemia.	Evaluar 12 semanas después de iniciar el tratamiento y, posteriormente, según las guías clínicas internacionales para la hiperlipidemia.

Dosificación en poblaciones especiales

Pediátrica

Dermatitis atópica

Todavía no se ha establecido la seguridad y eficacia de RINVOQ en adolescentes que pesan <40 kg y niños entre los 0 y los 12 años. No hay datos disponibles.

Artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondiloartritis axial no radiográfica, espondilitis anquilosante, colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn.

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de RINVOQ en niños y adolescentes con artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondiloartritis axial, colitis ulcerosa de 0 a 18 años de edad. No se dispone de datos.

Pacientes de edad avanzada

De los 4381 pacientes tratados en los cinco estudios clínicos de fase 3 de artritis reumatoide, un total de 906 pacientes tenía 65 años de edad o más. De los 1827 pacientes tratados en los dos estudios clínicos de fase 3 de artritis psoriásica, un total de 247 pacientes tenía 65 años de edad o más. No se observaron diferencias en la eficacia entre estos pacientes y los pacientes más jóvenes; sin embargo, hubo una tasa más alta de eventos adversos generales, incluidas las infecciones serias, en los ancianos.

De los 2485 pacientes tratados en los estudios clínicos de Fase 3 de dermatitis atópica, 115 tenían 65 años de edad o más. En los ancianos, se observó una mayor tasa de eventos adversos generales en comparación con los pacientes más jóvenes y en el grupo de dosis de RINVOQ 30 mg en comparación con el grupo de dosis de 15 mg.

De los 576 pacientes que respondieron al tratamiento de inducción con RINVOQ 45 mg una vez al día y que recibieron tratamiento de mantenimiento en los estudios de colitis ulcerosa, 52 pacientes tenían 65 años de edad o más. En los ancianos, se observó una tasa más alta de eventos adversos generales en comparación con los pacientes más jóvenes, y lo mismo ocurrió en el grupo de dosis diaria de RINVOQ 30 mg en comparación con el grupo de dosis diaria de RINVOQ 15 mg.

De los 673 pacientes que respondieron al tratamiento de inducción con RINVOQ 45 mg y recibieron tratamiento de mantenimiento en los estudios sobre la enfermedad de Crohn, 23 pacientes tenían 65 años o más. Se observó una mayor tasa de eventos adversos globales en las personas mayores con RINVOQ 30 mg en comparación con los pacientes más jóvenes y con la dosis de RINVOQ 15 mg.

Artritis reumatoide, artritis psoriásica y espondiloartritis axial

Los datos en pacientes de 75 años de edad o más son limitados.

Colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn

Para el tratamiento de la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn, no se recomiendan dosis de mantenimiento superiores a 15 mg una vez al día en pacientes de 65 años de edad y mayores. No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de upadacitinib en pacientes de 75 años de edad o más.

Insuficiencia renal

No se requiere un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Los datos sobre el uso de upadacitinib en pacientes con insuficiencia renal grave son limitados. Upadacitinib se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia renal grave como se describe en la Tabla 2.

No se ha estudiado el uso de upadacitinib en pacientes con enfermedad renal en fase terminal y, por lo tanto, no se recomienda su uso en estos pacientes. No se espera que la hemodiálisis tenga un efecto de interés clínico en las exposiciones plasmáticas a upadacitinib debido a la importante contribución del aclaramiento no renal en la eliminación total de upadacitinib

Para pacientes con insuficiencia renal grave, se recomiendan las siguientes modificaciones en la dosis:

Tabla 2. Dosis recomendada para insuficiencia renal grave^a

Indicación terapéutica	Dosis recomendada una vez al día
Artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondiloartritis axial, dermatitis atópica	15 mg
Colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn	Inducción: 30 mg
	Mantenimiento: 15 mg
^a tasa de filtración glomerular estimada (eGFR) 15 a < 30 mL/min/1,73 m ²	

Insuficiencia hepática

No se requiere un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A) o moderada (Child-Pugh B). Upadacitinib no se debe usar en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C).

Modificación de precauciones o advertencias

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Upadacitinib solo se debe utilizar si no se dispone de alternativas de tratamiento adecuadas en pacientes:

De 65 años de edad y mayores;

Pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular aterosclerótica u otros factores de riesgo cardiovascular (tales como fumadores o exfumadores de larga duración);

Pacientes con factores de riesgo de neoplasia maligna (p. ej. Neoplasia maligna actual o antecedentes de neoplasia maligna)

Infecciones serias

Se han notificado infecciones graves y en ocasiones mortales en pacientes en tratamiento con upadacitinib. Las infecciones graves más frecuentes notificadas con upadacitinib fueron neumonía y celulitis (véase REACCIONES ADVERSAS). Se han notificado casos de meningitis bacteriana y sepsis en pacientes en tratamiento con upadacitinib. Entre las infecciones oportunistas, se notificaron con upadacitinib tuberculosis, herpes zóster multidermatómico, candidiasis oral/esofágica y criptococosis.

No se debe iniciar el tratamiento con upadacitinib en pacientes con infección grave activa, incluyendo las infecciones localizadas. Considere los riesgos y beneficios antes de iniciar el tratamiento con upadacitinib en pacientes:

Con infecciones crónicas o recurrentes

Que han estado expuestos a tuberculosis

Con antecedentes de infección grave u oportunista

Que han residido o viajado a regiones endémicas de tuberculosis o micosis; o

Con enfermedades subyacentes que puedan predisponerles a padecer una infección.

Los pacientes deben ser vigilados estrechamente por la aparición de signos y síntomas de infección durante y después del tratamiento con upadacitinib. Se debe interrumpir el tratamiento con upadacitinib si el paciente presenta una infección grave u oportunista. Si un paciente presenta una nueva infección durante el tratamiento con upadacitinib, se debe someter inmediatamente a una prueba de diagnóstico completa y adecuada para pacientes inmunodeprimidos; se debe iniciar una terapia antimicrobiana apropiada, se debe vigilar cuidadosamente al paciente y se debe interrumpir el tratamiento con upadacitinib si el paciente no responde a la terapia antimicrobiana. Se puede reanudar el tratamiento con upadacitinib una vez que la infección esté controlada.

Se observó una tasa de infecciones graves más alta con upadacitinib 30 mg en comparación con upadacitinib 15 mg.

Debido a que, en general, hay una mayor incidencia de infecciones en las poblaciones de pacientes de edad avanzada y de diabéticos, se debe tener precaución al tratar a pacientes de edad avanzada y con diabetes. En pacientes de 65 años de edad y mayores, upadacitinib solo se debe utilizar si no se dispone de alternativas de tratamiento.

Tuberculosis

Los pacientes deben someterse a pruebas de detección de tuberculosis (TB) antes de iniciar el tratamiento con upadacitinib. No se debe administrar upadacitinib a pacientes con TB activa. Se debe considerar la administración de tratamiento antituberculoso antes de iniciar el tratamiento con upadacitinib en pacientes con TB previa latente no tratada o en pacientes con factores de riesgo de infección por tuberculosis.

Se recomienda consultar con un médico con experiencia en el tratamiento de la TB a la hora de decidir si es apropiado iniciar un tratamiento antituberculoso en un paciente concreto.

Antes de iniciar el tratamiento se debe vigilar a los pacientes por si presentan signos y síntomas de TB, incluidos los pacientes con resultados negativos de infección por TB latente.

Reactivación viral

En los ensayos clínicos se notificó reactivación viral, incluyendo casos de reactivación del virus herpes (p. ej. herpes zóster). El riesgo de herpes zóster parece ser mayor en los pacientes japoneses tratados con upadacitinib. Si un paciente desarrolla herpes zóster, se debe considerar la interrupción del tratamiento con upadacitinib hasta que el episodio se resuelva.

Se deben realizar pruebas de detección de hepatitis vírica y hacer seguimiento para detectar reactivación antes del inicio y durante el tratamiento con upadacitinib. Los pacientes que dieron positivo para anticuerpos frente al virus de la hepatitis C y para el ARN del virus de la hepatitis C fueron excluidos de los ensayos clínicos. Los pacientes que dieron positivo para antígenos de superficie del virus de la hepatitis B o para ADN del virus de la hepatitis B fueron excluidos de los ensayos clínicos. Si se detecta ADN del virus de la hepatitis B mientras se está en tratamiento con upadacitinib, se debe consultar con un hepatólogo.

Vacunación

No se dispone de datos sobre la respuesta a la vacunación con vacunas vivas en pacientes en tratamiento con upadacitinib. No se recomienda el uso de vacunas vivas atenuadas durante el tratamiento con upadacitinib o inmediatamente antes de comenzar el mismo. Antes de iniciar y durante el tratamiento con upadacitinib, se recomienda que todos los pacientes tengan actualizadas todas las vacunas, incluidas las vacunas profilácticas frente al virus del herpes zóster, de acuerdo con las recomendaciones de vacunación vigentes.

Neoplasias malignas

El riesgo de malignidades, incluso linfoma, aumenta en pacientes con artritis reumatoide. Los medicamentos inmunomoduladores pueden aumentar el riesgo de malignidades, incluido linfoma.

Se ha notificado linfoma y otras neoplasias malignas en pacientes tratados con inhibidores de JAK, incluyendo upadacitinib.

En un estudio a gran escala de tofacitinib (otro inhibidor de JAK) aleatorizado y controlado con tratamiento activo en pacientes con artritis reumatoide de 50 años o más con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional, se observó una mayor tasa de neoplasias malignas, especialmente cáncer de pulmón, linfoma y cáncer de piel no melanoma (CPNM) con tofacitinib en comparación con inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF). La mayor tasa de malignidad fue observada principalmente en pacientes de 65 años y mayores y pacientes que son fumadores actualmente o lo fueron por un largo tiempo.

En pacientes de 65 años de edad y mayores, pacientes que sean fumadores o exfumadores de larga duración o con otros factores de riesgo de neoplasia maligna (p. ej., neoplasia maligna actual o antecedentes de neoplasia maligna), upadacitinib solo se debe utilizar si no se dispone de alternativas de tratamiento adecuadas.

Se observaron malignidades en estudios clínicos de RINVOQ. Se observó una mayor tasa de neoplasias malignas con upadacitinib 30 mg en comparación con upadacitinib 15 mg. Considerar los riesgos y beneficios del tratamiento con RINVOQ antes de iniciar la terapia en pacientes con malignidad conocida que no sea cáncer de piel no melanoma tratado con éxito (NMSC) o al considerar la continuación de RINVOQ en pacientes que desarrollen una malignidad.

Cáncer de piel no melanoma

Se ha notificado CPNM en pacientes tratados con upadacitinib. Se observó una mayor tasa de CPNM con upadacitinib 30 mg en comparación con upadacitinib 15 mg. Se recomienda un examen periódico de la piel en todos los pacientes, especialmente en aquellos con factores de riesgo de cáncer de piel.

Acontecimientos adversos cardiovasculares mayores (MACE, de sus siglas en inglés) Se observaron MACE en los ensayos clínicos de upadacitinib. En un estudio a gran escala de tofacitinib (otro inhibidor de JAK), aleatorizado y controlado con tratamiento activo en pacientes con artritis reumatoide de 50 años o más con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional, se observó una mayor tasa de MACE, definidos como muerte cardiovascular, infarto de miocardio (IM) no mortal e ictus no mortal, con tofacitinib en comparación con inhibidores del TNF. La tasa más alta de MACE se observó principalmente en pacientes de 65 años o más, pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular aterosclerótica y pacientes con otros factores de riesgo cardiovascular (como fumadores actuales o antiguos fumadores que han fumado durante largo tiempo).

123

Por lo tanto, en pacientes de 65 años de edad y mayores, pacientes que sean fumadores o exfumadores de larga duración, y pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular aterosclerótica u otros factores de riesgo cardiovascular, upadacitinib solo se debe utilizar si no se dispone de alternativas de tratamiento adecuadas.

Considere los riesgos y beneficios del tratamiento con RINVOQ antes de iniciar la terapia en pacientes con factores de riesgo cardiovascular o cuando esté evaluando continuar con RINVOQ en pacientes que desarrollan MACE.

Tromboembolismo venoso

Se observaron acontecimientos de trombosis venosa profunda (TVP) y embolia pulmonar (EP) en los ensayos clínicos de upadacitinib.

En un estudio a gran escala de tofacitinib (otro inhibidor de JAK), aleatorizado y controlado con tratamiento activo en pacientes con artritis reumatoide de 50 años o más con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional, se observó una mayor tasa de TEV, dependiente de la dosis, incluyendo TVP y EP con tofacitinib en comparación con los inhibidores del TNF.

En pacientes con factores de riesgo cardiovascular o de neoplasia maligna upadacitinib solo se debe utilizar si no se dispone de alternativas de tratamiento adecuadas.

En pacientes con factores de riesgo de TEV conocidos, distintos a los factores de riesgo cardiovascular o de neoplasia maligna, upadacitinib se debe utilizar con precaución. Los factores de riesgo de TEV distintos a los factores de riesgo cardiovascular o de neoplasia maligna incluyen TEV previo, pacientes que se vayan a someter a una cirugía mayor, inmovilización, uso de anticonceptivos hormonales combinados o terapia hormonal sustitutiva y trastorno hereditario de la coagulación. Se debe reevaluar a los pacientes periódicamente durante el tratamiento con upadacitinib para valorar los cambios en el riesgo de TEV. Examine inmediatamente a los pacientes con signos y síntomas de TEV y suspenda el tratamiento con upadacitinib en los pacientes con sospecha de TEV, independientemente de la dosis.

Si se presentan características clínicas de TVP/EP, los pacientes deben ser evaluados con prontitud, seguido del tratamiento apropiado.

Reacciones de hipersensibilidad

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad graves como anafilaxia y angioedema en pacientes en tratamiento con upadacitinib. Si se produce una reacción de hipersensibilidad clínicamente significativa, interrumpa la administración de upadacitinib e inicie un tratamiento adecuado.

Perforaciones gastrointestinales

Se han notificado casos de diverticulitis y perforaciones gastrointestinales en ensayos clínicos y en otras fuentes poscomercialización.

Upadacitinib se debe utilizar con precaución en pacientes que puedan presentar riesgo de perforación gastrointestinal (p. ej. pacientes con enfermedad diverticular, antecedentes de diverticulitis o que estén tomando antiinflamatorios no esteroideos [AINEs], corticoesteroides u opioides). Los pacientes con enfermedad de Crohn activa presentan un mayor riesgo de desarrollar una perforación intestinal. Los pacientes que presenten nuevos signos y síntomas abdominales deben ser evaluados de forma inmediata para la detección precoz de diverticulitis o de perforación gastrointestinal.

Toxicidad embrionaria y fetal

Con base en los estudios en animales RINVOQ puede causar daño fetal. Advertir a las mujeres con potencial reproductivo del riesgo potencial para el feto y que utilicen métodos anticonceptivos efectivos.

Parámetros del laboratorio

Anomalías hematológicas: Se notificó un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) $< 1 \times 10^9$ células/L, un recuento absoluto de linfocitos (RAL) $< 0,5 \times 10^9$ células/L y una hemoglobina < 8 g/dL en ≤ 1 % de los pacientes en ensayos clínicos.

El tratamiento no se debe iniciar, o bien se debe interrumpir temporalmente, en pacientes con un RAN $< 1 \times 10^9$ células/L, RAL $< 0,5 \times 10^9$ células/L o una hemoglobina < 8 g/dL observados durante el tratamiento habitual del paciente.

Neutropenia: el tratamiento con RINVOQ se asoció a una incidencia aumentada de neutropenia (ANC < 1000 células/mm³). No hubo una asociación clara entre los recuentos bajos de neutrófilos y la aparición de infecciones serias.

Linfopenia: se informaron casos de ALC < 500 células/mm³ en los estudios clínicos de RINVOQ. No hubo una asociación clara entre los recuentos bajos de linfocitos y la aparición de infecciones serias.

Anemia: en los estudios clínicos de RINVOQ, se informaron casos de disminuciones en los niveles de hemoglobina a < 8 g/dL.

La mayoría de los cambios hematológicos de laboratorio mencionados anteriormente fueron transitorios y se resolvieron con la interrupción temporal del tratamiento.

Evaluar en la visita basal y a partir de entonces según el manejo rutinario del paciente. El tratamiento no debe iniciarse o debe interrumpirse temporalmente en pacientes que cumplan con los criterios descritos en la Tabla 1.

Lípidos

El tratamiento con upadacitinib se asoció con un aumento en los parámetros lipídicos dependiente de la dosis, incluyendo colesterol total, colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (LDL) y colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (HDL). Los aumentos en el nivel de colesterol LDL disminuyeron a niveles pre-tratamiento en respuesta al tratamiento con estatinas, aunque los datos son limitados.

No se ha determinado el efecto de estas elevaciones en los niveles de lípidos sobre la morbilidad cardiovascular y la mortalidad.

Se debe monitorear a los pacientes 12 semanas después del inicio del tratamiento y a partir de entonces de acuerdo con las directrices clínicas internacionales para la hiperlipidemia.

Elevación de las transaminasas hepáticas

El tratamiento con upadacitinib se asoció con una mayor incidencia de elevación de las enzimas hepáticas en comparación con placebo.

Evaluar al inicio y posteriormente de acuerdo al tratamiento habitual del paciente. Se recomienda estudiar de forma inmediata la causa del aumento de las enzimas hepáticas para identificar posibles casos de daño hepático inducido por medicamentos.

Si se observan aumentos de ALT o AST durante el control rutinario del paciente y se sospecha daño hepático inducido por medicamentos, se debe interrumpir el tratamiento con upadacitinib hasta que este diagnóstico se excluya.

Medicamentos inmunosupresores

La combinación con otros inmunosupresores potentes, como azatioprina, 6-mercaptopurina, ciclosporina, tacrolimus y FAMEs biológicos u otros inhibidores de JAK no se ha evaluado en ensayos clínicos y no se recomienda, ya que no se puede excluir un riesgo de inmunosupresión adicional.

Uso en pacientes de 65 años de edad y mayores

Teniendo en cuenta el mayor riesgo de MACE, neoplasias malignas, infecciones graves, y mortalidad por cualquier causa en pacientes de 65 años de edad y mayores, tal y como se observó en un estudio a gran escala aleatorizado de tofacitinib (otro inhibidor de Janus quinasa (JAK)), upadacitinib solo se debe utilizar en estos pacientes si no se dispone de alternativas de tratamiento adecuadas.

En pacientes de 65 años de edad y mayores, existe un mayor riesgo de reacciones adversas con la dosis de upadacitinib 30 mg una vez al día. Por lo tanto, la dosis recomendada para un uso prolongado en esta población de pacientes es de 15 mg una vez al día.

Modificación de reacciones adversas

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

En los ensayos clínicos controlados con placebo para artritis reumatoide, artritis psoriásica y espondiloartritis axial, las reacciones adversas notificadas con más frecuencia ($\geq 2\%$ de los pacientes en al menos una de las indicaciones con mayor tasa entre las indicaciones presentadas) con upadacitinib 15 mg fueron infecciones del tracto respiratorio superior (19,5 %), aumento de la creatina fosfoquinasa (CPK) en sangre (8,6 %), aumento de la alanina transaminasa (4,3 %), bronquitis (3,9 %), náuseas (3,5 %), neutropenia (2,8 %), tos (2,2 %), aumento de la aspartato transaminasa (2,2 %) e hipercolesterolemia (2,2 %).

En los ensayos clínicos controlados con placebo de dermatitis atópica, las reacciones adversas notificadas con más frecuencia ($\geq 2\%$ de los pacientes) con upadacitinib 15 mg o 30 mg fueron infección del tracto respiratorio superior (25,4 %), acné (15,1 %), herpes simple (8,4 %), cefalea (6,3 %), CPK en sangre elevada (5,5 %), tos (3,2%), foliculitis (3,2 %), dolor abdominal (2,9 %), náuseas (2,7 %), neutropenia (2,3 %), pirexia (2,1 %) y gripe (2,1 %).

En los ensayos clínicos de inducción y mantenimiento de colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn controlados con placebo, las reacciones adversas notificadas con más frecuencia ($\geq 3\%$ de los pacientes) con upadacitinib 45 mg, 30 mg o 15 mg fueron infecciones del tracto respiratorio superior (19,9%), pirexia (8,7 %), aumento de la CPK en sangre (7,6%), anemia (7,4 %), cefalea (6,6 %), acné (6,3%), herpes zóster (6,1 %), neutropenia (6,0%), erupción (5,2%), neumonía (4,1 %), hipercolesterolemia (4,0%), bronquitis (3,9 %), aspartato transaminasa elevada (3,9 %), fatiga (3,9 %), foliculitis (3,6 %), alanina transaminasa elevada (3,5 %), herpes simple (3,2%) y gripe (3,2%).

Las reacciones adversas graves más frecuentes fueron infecciones graves.

El perfil de seguridad de upadacitinib en el tratamiento a largo plazo fue en general similar al perfil de seguridad durante el periodo controlado con placebo en todas las indicaciones.

Tabla de reacciones adversas

El siguiente listado de reacciones adversas está basado en la experiencia procedente de los ensayos clínicos. La frecuencia de las reacciones adversas enumeradas a continuación se define con la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$). Las frecuencias que se muestran en la Tabla 3 se basan en la mayor de las tasas de reacciones adversas notificadas con RINVOQ en los ensayos clínicos de enfermedad reumatológica (15 mg), dermatitis atópica (15 mg y 30 mg), colitis ulcerosa (15 mg, 30 mg y 45 mg) o enfermedad de Crohn (15 mg, 30 mg y 45 mg).

Cuando se observaron diferencias considerables en la frecuencia entre las indicaciones, estas se indican en las leyendas al pie de la tabla

Tabla 3. Reacciones adversas

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuente
Infecciones e infestaciones	Infecciones respiratorias de las vías altas (IRVA) ^a	Bronquitis ^{a,b} Herpes zóster ^a Herpes simple ^a Foliculitis Gripe Infección del tracto urinario Neumonía ^{a,b}	Candidiasis oral Diverticulitis Sepsis
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)		Cáncer de piel no melanoma ^f	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Anemia ^g Neutropenia ^g Linfopenia	
Trastornos del sistema inmunológico		Urticaria ^{e,g}	Reacciones de hipersensibilidad graves ^{a,e}
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Hipercolesterolemia ^{a,b} Hiperlipidemia ^{a,b}	Hipertrigliceridemia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Tos	
Trastornos gastrointestinales		Dolor abdominal ^{a,d} Náuseas	Perforaciones gastrointestinales ⁱ
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Acné ^{a,c,d,g}	Erupción ^g	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración		Fatiga Pirexia	
Exploraciones complementarias		Aumento de la CPK en sangre Aumento de la ALT ^h Aumento de la AST ^h Aumento de peso ^g	
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea	

^a Presentadas de forma agregada.
^b En los ensayos de dermatitis atópica, la bronquitis, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, ALT elevada y AST elevada fueron poco frecuentes.

^e En los ensayos clínicos de enfermedad reumatológica, el acné fue frecuente y la urticaria poco frecuente.

^d En los ensayos clínicos de colitis ulcerosa, el acné fue frecuente; el dolor abdominal fue menos frecuente para upadacitinib que para placebo.

^c Reacciones de hipersensibilidad graves, incluyendo reacción anafiláctica y angioedema.

^f La mayoría de los acontecimientos se notifican como carcinoma basocelular y carcinoma de células escamosas de la piel.

^e En la enfermedad de Crohn, el acné fue frecuente, y la urticaria y el aumento de peso fueron poco frecuentes.

^b La neumonía fue frecuente en la enfermedad de Crohn y poco frecuente en las demás indicaciones.

^a La frecuencia está basada en los ensayos clínicos de enfermedad de Crohn

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Artritis reumatoide

Infecciones

En ensayos clínicos controlados con placebo con FAMES de base, la frecuencia de infecciones durante 12/14 semanas en el grupo de upadacitinib 15 mg fue del 27,4% en comparación con el 20,9% en el grupo placebo. En ensayos controlados con metotrexato (MTX), la frecuencia de infecciones durante 12/14 semanas en el grupo de upadacitinib 15 mg en monoterapia fue del 19,5% en comparación con el 24,0% en el grupo de MTX. La tasa global a largo plazo de infecciones correspondiente al grupo de upadacitinib 15 mg en los cinco ensayos clínicos de fase 3 (2 630 pacientes) fue de 93,7 acontecimientos por 100 pacientes-año.

En ensayos clínicos controlados con placebo con FAMES de base, la frecuencia de infecciones graves durante 12/14 semanas en el grupo de upadacitinib 15 mg fue del 1,2% en comparación con el 0,6% en el grupo placebo. En ensayos controlados con MTX, la frecuencia de infecciones graves durante 12/14 semanas en el grupo de upadacitinib 15 mg en monoterapia fue del 0,6% en comparación con el 0,4% en el grupo de MTX. La tasa global a largo plazo de infecciones graves correspondiente al grupo de upadacitinib 15 mg en los cinco ensayos clínicos de fase 3 fue de 3,8 acontecimientos por 100 pacientes- año. La infección grave más frecuente fue neumonía. La tasa de infecciones graves se mantuvo estable con la exposición a largo plazo.

Infecciones oportunistas (excluyendo tuberculosis)

En ensayos clínicos controlados con placebo con FAMES de base, la frecuencia de infecciones oportunistas durante 12/14 semanas en el grupo de upadacitinib 15 mg fue del 0,5% en comparación con el 0,3% en el grupo placebo. En los ensayos controlados con MTX, no hubo casos de infecciones oportunistas durante 12/14 semanas en el grupo de upadacitinib 15 mg en monoterapia y representaron el 0,2 % en el grupo de MTX. La tasa

global a largo plazo de infecciones oportunistas para el grupo de upadacitinib 15 mg en los cinco ensayos de fase 3 fue de 0,6 acontecimientos por 100 pacientes-año.

La tasa a largo plazo de herpes zóster para el grupo de upadacitinib 15 mg en los cinco ensayos clínicos de fase 3 fue de 3,7 acontecimientos por 100 pacientes-año. La mayoría de los acontecimientos de herpes zóster conllevó la presencia de un único dermatoma y no fueron graves.

Elevación de las transaminasas hepáticas

En los ensayos controlados con placebo con FAMEs de base, durante un periodo de hasta 12/14 semanas, se observó un aumento de la alanina transaminasa (ALT) y la aspartato transaminasa (AST) ≥ 3 x límite superior normal (LSN) en al menos una medición en el 2,1% y el 1,5% de los pacientes tratados con upadacitinib 15 mg, en comparación con el 1,5% y el 0,7%, respectivamente, de los pacientes tratados con placebo. La mayoría de los casos de elevación de las transaminasas hepáticas fueron asintomáticos y transitorios.

En los ensayos controlados con MTX, durante un periodo de hasta 12/14 semanas, se observó un aumento de la ALT y la AST ≥ 3 x LSN en al menos una medición en el 0,8% y el 0,4% de los pacientes tratados con upadacitinib 15 mg, en comparación con el 1,9% y el 0,9%, respectivamente, de los pacientes tratados con MTX.

Las características y la incidencia de la elevación de ALT/AST permanecieron estables en el tiempo incluido en los estudios de extensión a largo plazo.

Elevación de lípidos

El tratamiento con upadacitinib 15 mg se asoció con aumentos en los niveles de lípidos, incluyendo colesterol total, triglicéridos, colesterol LDL y colesterol HDL. No hubo cambio en la proporción LDL/HDL.

Las elevaciones se observaron a las 2 y las 4 semanas de tratamiento y se mantuvieron estables con el tratamiento a largo plazo. Entre los pacientes de los ensayos controlados con valores iniciales por debajo de los límites especificados, se observó que las siguientes frecuencias de pacientes aumentaban por encima de los límites especificados en al menos una ocasión durante 12/14 semanas (incluyendo los pacientes que presentaron un valor elevado aislado):

Colesterol total $\geq 5,17$ mmol/l (200 mg/dl): 62% vs. 31%, en los grupos de upadacitinib 15 mg y placebo, respectivamente.

Colesterol LDL $\geq 3,36$ mmol/l (130 mg/dl): 42% vs. 19%, en los grupos de upadacitinib 15 mg y placebo, respectivamente.

Colesterol HDL $\geq 1,03$ mmol/l (40 mg/dl): 89% vs. 61%, en los grupos de upadacitinib 15 mg y placebo, respectivamente.

Triglicéridos $\geq 2,26$ mmol/l (200 mg/dl): 25% vs. 15%, en los grupos de upadacitinib 15 mg y placebo, respectivamente.

Creatina fosfoquinasa

En ensayos controlados con placebo con FAMEs de base, de hasta 12/14 semanas, se observaron aumentos en los valores de CPK. Se notificó un aumento de la CPK de > 5 x el límite superior normal (LSN) en el 1,0% y el 0,3% de los pacientes durante 12/14 semanas en los grupos de upadacitinib 15 mg y placebo, respectivamente. La mayoría de las elevaciones >5 x el LSN fueron transitorias y no requirieron la suspensión del tratamiento. Los valores medios de la CPK aumentaron en 4 semanas con un incremento medio de 60 U/l a las 12 semanas y, posteriormente, se mantuvieron estables en un valor aumentado, incluido con la prolongación del tratamiento.

Neutropenia

En los ensayos controlados con placebo con FAMEs de base, durante un periodo de hasta 12/14 semanas, se redujo el recuento de neutrófilos por debajo de 1×10^9 células/L en al menos una medición en el 1,1% y $< 0,1\%$ de los pacientes de los grupos de upadacitinib 15 mg y de placebo, respectivamente. En los ensayos clínicos, el tratamiento se interrumpió en respuesta a un RAN $< 1 \times 10^9$ células/L. Los recuentos medios de neutrófilos descendieron durante 4-8 semanas. Este descenso en el recuento de neutrófilos permaneció estable en el tiempo en un valor inferior al valor basal, incluido con la prolongación del tratamiento.

Artritis psoriásica

En general, el perfil de seguridad observado en pacientes con artritis psoriásica activa tratados con upadacitinib 15 mg fue consistente con el perfil de seguridad observado en pacientes con artritis reumatoide. Se observó una tasa de infecciones graves más alta (2,6 acontecimientos por 100 pacientes-año y 1,3 acontecimientos por 100 pacientes-año, respectivamente) y elevación de las transaminasas hepáticas (elevación de ALT de grado 3 y tasas más altas del 1,4% y el 0,4%, respectivamente) en pacientes tratados con upadacitinib en combinación con MTX comparado con los pacientes tratados con monoterapia.

Espondiloartritis axial

En general, el perfil de seguridad observado en pacientes con espondiloartritis axial activa tratados con upadacitinib 15 mg fue consistente con el perfil de seguridad observado en pacientes con artritis reumatoide. No se identificaron nuevos hallazgos de seguridad.

Dermatitis atópica

Infecciones

En el periodo controlado con placebo de los ensayos clínicos, la frecuencia de infecciones durante 16 semanas en los grupos de upadacitinib 15 mg y 30 mg fue del 39% y del 43% en comparación con el 30% en el grupo placebo, respectivamente. La tasa a largo plazo de infecciones correspondiente a los grupos de upadacitinib 15 mg y 30 mg fue de 98,5 y 109,6 acontecimientos por 100 pacientes-año, respectivamente.

En ensayos clínicos controlados con placebo, la frecuencia de infecciones graves durante 16 semanas en los grupos de upadacitinib 15 mg y 30 mg fue del 0,8% y el 0,4% en comparación con el 0,6% en el grupo placebo, respectivamente. La tasa a largo plazo de infecciones graves correspondiente a los grupos de upadacitinib 15 mg y 30 mg fue de 2,3 y 2,8 acontecimientos por 100 pacientes-año.

Infecciones oportunistas (excluyendo la tuberculosis)

En el periodo controlado con placebo de los ensayos clínicos, todos los casos de infecciones oportunistas (excluyendo la TB y el herpes zóster) notificados fueron de eczema herpético. La frecuencia de eczema herpético durante 16 semanas en los grupos de upadacitinib 15 mg y 30 mg fue del 0,7% y el 0,8% en comparación con el 0,4% en el grupo placebo, respectivamente. La tasa a largo plazo de eczema herpético correspondiente a los grupos de upadacitinib 15 mg y 30 mg fue de 1,6 y 1,8 acontecimientos por 100 pacientes-año, respectivamente. Se notificó un caso de candidiasis esofágica con upadacitinib 30 mg.

La tasa a largo plazo de herpes zóster correspondiente a los grupos de upadacitinib 15 mg y 30 mg fue de 3,5 y 5,2 acontecimientos por 100 pacientes-año, respectivamente. La mayoría de los acontecimientos de herpes zóster conllevó la presencia de un único dermatoma y no fueron graves.

Anomalías analíticas

Los cambios dependientes de la dosis en la ALT elevada y/o la AST elevada ($\geq 3 \times$ LSN), los parámetros lipídicos, los valores de CPK ($> 5 \times$ LSN) y la neutropenia (RAN $< 1 \times 10^9$ células/L) asociados con el tratamiento con upadacitinib fueron similares a los observados en los ensayos clínicos de enfermedad reumatológica.

En los estudios de dermatitis atópica se observaron pequeños aumentos en el colesterol LDL después de la semana 16.

Colitis ulcerosa

En general, el perfil global de seguridad observado en pacientes con colitis ulcerosa fue consistente con el observado en pacientes con artritis reumatoide.

Se observó una tasa mayor de herpes zóster con un periodo de tratamiento de inducción de 16 semanas frente a 8 semanas.

Infecciones

En los estudios durante 8 semanas en el grupo de upadacitinib 45 mg en comparación con el grupo placebo fue del 20,7% y 17,5%, respectivamente. En el estudio de mantenimiento controlado con placebo, la frecuencia de infecciones durante 52 semanas en los grupos de upadacitinib 15 mg y 30 mg fue del 38,4% y 40,6%, respectivamente, en comparación con el 37,6% en el grupo placebo. La tasa de infecciones a largo plazo de upadacitinib 15 mg y 30 mg fue de 73,8 y 82,6 acontecimientos por 100 pacientes-año, respectivamente.

En los estudios de inducción controlados con placebo, la frecuencia de infecciones graves durante 8 semanas tanto en el grupo de upadacitinib 45 mg como en el de placebo fue del 1,3%. No se observaron otras infecciones graves durante la extensión de la inducción de 8 semanas con upadacitinib 45 mg. En el estudio de mantenimiento controlado con placebo, la frecuencia de infecciones graves durante 52 semanas en los grupos de upadacitinib 15 mg y 30 mg fue del 3,2% y 2,4%, respectivamente, en comparación con el 3,3% en el grupo placebo. La tasa de infecciones graves a largo plazo de los grupos de upadacitinib 15 mg y 30 mg fue de 4,1 y 3,9 acontecimientos por 100 pacientes-año respectivamente. La infección grave notificada con más frecuencia en las fases de inducción y mantenimiento fue neumonía por COVID- 19.

Infecciones oportunistas (excluyendo tuberculosis)

En los estudios de inducción controlados con placebo durante 8 semanas, la frecuencia de infección oportunista (excluyendo tuberculosis y herpes zóster) en el grupo de upadacitinib 45 mg fue del 0,4% y del 0,3% en el grupo placebo. No se observaron otras infecciones oportunistas (excluyendo tuberculosis y herpes zóster) durante la extensión de la inducción de 8 semanas con upadacitinib 45 mg. En el estudio de mantenimiento controlado con placebo durante 52 semanas, la frecuencia de infecciones oportunistas (excluyendo tuberculosis y herpes zóster) en los grupos de upadacitinib 15 mg y 30 mg fue del 0,8% y 0,4%, respectivamente, en comparación con el 0,8% en el grupo placebo. La tasa de infecciones oportunistas a largo plazo (excluyendo tuberculosis y herpes zóster) para los grupos de upadacitinib 15 mg y 30 mg fue de 0,6 y 0,3 acontecimientos por 100 pacientes-año, respectivamente.

En los estudios de inducción controlados con placebo durante 8 semanas, la frecuencia de herpes zóster en el grupo de upadacitinib 45 mg fue del 0,6% y del 0% en el grupo placebo. La frecuencia de herpes zóster fue del 3,9% durante el tratamiento de 16 semanas con upadacitinib 45 mg. En el estudio de mantenimiento controlado con placebo durante 52 semanas, la frecuencia de herpes zóster en los grupos de upadacitinib 15 mg y 30 mg fue del 4,4% y 4,0%, respectivamente, en comparación con el 0% en el grupo placebo. La

tasa de herpes zóster a largo plazo para los grupos de upadacitinib 15 mg y 30 mg fue de 5,7 y 6,3 acontecimientos por 100 pacientes-año, respectivamente.

Anomalías analíticas

En los ensayos clínicos de inducción y de mantenimiento, los cambios en las pruebas analíticas en la ALT elevada o AST elevada ($\geq 3 \times \text{LSN}$), los valores de CPK ($> 5 \times \text{LSN}$) y neutropenia ($\text{RAN} < 1 \times 10^9$ células/L) asociados con el tratamiento con upadacitinib por lo general fueron similares a los observados en los ensayos clínicos de enfermedad reumatológica y dermatitis atópica. Se observaron cambios dependientes de la dosis para estos parámetros analíticos asociados con el tratamiento con upadacitinib 15 mg y 30 mg.

En los estudios de inducción controlados con placebo por un periodo de hasta 8 semanas, se produjeron descensos en los recuentos de linfocitos inferiores a $0,5 \times 10^9$ células/L en al menos una medición en el 2,0% y 0,8% de los pacientes en los grupos con upadacitinib 45 mg y placebo, respectivamente. En los estudios de mantenimiento controlados con placebo durante un periodo de hasta 52 semanas, se produjeron descensos en los recuentos de linfocitos inferiores a $0,5 \times 10^9$ células/L en al menos una medición en el 1,6%, 0,8% y 0,8% de los pacientes en los grupos con upadacitinib 15 mg, 30 mg y placebo, respectivamente. En los ensayos clínicos, el tratamiento se interrumpió en respuesta a un $\text{RAL} < 0,5 \times 10^9$ células/L. No se observaron cambios medios relevantes en los recuentos de linfocitos durante el tratamiento con upadacitinib a lo largo del tiempo.

Las elevaciones en los parámetros lipídicos se observaron en la semana 8 de tratamiento con upadacitinib 45 mg y en general se mantuvieron estables con un tratamiento más prolongado con upadacitinib 15 mg y 30 mg. Entre los pacientes en los estudios de inducción controlados con placebo con valores basales por debajo de los límites especificados, se observó que los siguientes porcentajes de pacientes presentaron elevaciones por encima de los límites especificados en al menos una ocasión durante 8 semanas (incluyendo los pacientes que presentaron un valor elevado aislado):

Colesterol total $\geq 5,17$ mmol/l (200 mg/dl): 49% vs. 11%, en los grupos de upadacitinib 45 mg y placebo, respectivamente.

Colesterol LDL $\geq 3,36$ mmol/l (130 mg/dl): 27% vs. 9%, en los grupos de upadacitinib 45 mg y placebo, respectivamente.

Colesterol HDL $\geq 1,03$ mmol/l (40 mg/dl): 79% vs. 36%, en los grupos de upadacitinib 45 mg y placebo, respectivamente.

Triglicéridos $\geq 2,26$ mmol/l (200 mg/dl): 6% vs. 4% en los grupos de upadacitinib 45 mg y placebo, respectivamente.

Enfermedad de Crohn

En general, el perfil de seguridad observado en pacientes con enfermedad de Crohn tratados con upadacitinib fue consistente con el perfil de seguridad conocido de upadacitinib.

Infecciones graves

En los estudios de inducción controlados con placebo, la frecuencia de infecciones graves durante 12 semanas en el grupo de upadacitinib 45 mg y en el de placebo fue del 1,9 % y 1,7 %, respectivamente. En el estudio de mantenimiento controlado con placebo, la frecuencia de infecciones graves durante 52 semanas en los grupos de upadacitinib 15 mg y 30 mg fue del 3,2 % y 5,7 %, respectivamente, en comparación con el 4,5 % en el grupo de placebo. La tasa a largo plazo de infecciones graves para los grupos de upadacitinib 15 mg y 30 mg en pacientes que respondieron a upadacitinib 45 mg como tratamiento de inducción fue de 5,1 y 7,3 acontecimientos por 100 pacientes-año, respectivamente. Las infecciones graves notificadas con mayor frecuencia en los estudios de inducción y mantenimiento fueron las infecciones gastrointestinales.

Perforaciones gastrointestinales

Durante el periodo controlado con placebo en los ensayos clínicos de inducción de fase 3, se notificó perforación gastrointestinal en 1 paciente (0,1%) tratado con upadacitinib 45 mg y en ningún paciente con placebo durante 12 semanas. Entre todos los pacientes tratados con upadacitinib 45 mg (n=938) durante los estudios de inducción, se notificó perforación gastrointestinal en 4 pacientes (0,4%).

En el periodo controlado con placebo a largo plazo, se notificó perforación gastrointestinal en 1 paciente de cada grupo tratado con placebo (0,7 por 100 pacientes-año), upadacitinib 15 mg (0,4 por 100 pacientes- año), y upadacitinib 30 mg (0,4 por 100 pacientes-año). Entre todos los pacientes que recibieron el tratamiento de rescate con upadacitinib 30 mg (n=336), se notificó perforación gastrointestinal en 3 pacientes (0,8 por 100 pacientes-año) a lo largo del tratamiento a largo plazo.

Anomalías analíticas

En los ensayos clínicos de inducción y de mantenimiento, los cambios en las pruebas analíticas en la ALT elevada o AST elevada (≥ 3 x LSN), los valores de CPK (>5 x LSN), la neutropenia (RAN <1 x 10^9 células/L) y los parámetros lipídicos asociados con el tratamiento con upadacitinib por lo general fueron similares a los observados en los ensayos clínicos de enfermedad reumatológica, dermatitis atópica y colitis ulcerosa. Se observaron cambios dependientes de la dosis para estos parámetros analíticos asociados con el tratamiento con upadacitinib 15 mg y 30 mg.

En los estudios de inducción controlados con placebo por un periodo de hasta 12 semanas, se produjeron descensos en los recuentos de linfocitos inferiores a $0,5 \times 10^9$

células/L en al menos una medición en el 2,2 % y 2,0 % de los pacientes en los grupos con upadacitinib 45 mg y placebo, respectivamente. En el estudio de mantenimiento controlado con placebo durante un periodo de hasta 52 semanas, se produjeron descensos en los recuentos de linfocitos inferiores a $0,5 \times 10^9$ células/L en al menos una medición en el 4,6 %, 5,2 % y 1,8 % de los pacientes en los grupos con upadacitinib 15 mg, 30 mg y placebo, respectivamente. En los ensayos clínicos, el tratamiento se interrumpió en respuesta a un RAL $<0,5 \times 10^9$ células/L. No se observaron cambios medios relevantes en los recuentos de linfocitos durante el tratamiento con upadacitinib a lo largo del tiempo.

En los estudios de inducción controlados con placebo por un periodo de hasta 12 semanas, se produjeron descensos en la concentración de hemoglobina por debajo de 8 g/dl en al menos una medición en el 2,7 % y 1,4 % de los pacientes en los grupos con upadacitinib 45 mg y placebo, respectivamente. En el estudio de mantenimiento controlado con placebo durante un periodo de hasta 52 semanas, se produjeron descensos en la concentración de hemoglobina por debajo de 8 g/dl en al menos una medición en el 1,4 %, 4,4 % y 2,8 % de los pacientes en los grupos con upadacitinib 15 mg, 30 mg y placebo, respectivamente. En los ensayos clínicos, el tratamiento se interrumpió en respuesta a una Hb <8 g/dl. No se observaron cambios medios relevantes en la concentración de hemoglobina durante el tratamiento con upadacitinib a lo largo del tiempo.

Pacientes de edad avanzada

En base a los datos limitados en pacientes con dermatitis atópica de 65 años de edad y mayores, hubo una mayor tasa de reacciones adversas en general con la dosis de 30 mg de upadacitinib, en comparación con la dosis de 15 mg.

En base a los datos limitados en pacientes con colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn de 65 años de edad y mayores, hubo una mayor tasa de reacciones adversas en general con la dosis de 30 mg de upadacitinib, en comparación con la dosis de 15 mg con el tratamiento de mantenimiento

Población pediátrica

Un total de 343 adolescentes de 12 a 17 años de edad con dermatitis atópica fueron tratados en los ensayos de fase 3, de los cuales 167 fueron expuestos a la dosis de 15 mg. El perfil de seguridad de upadacitinib 15 mg en adolescentes fue similar al de adultos. La seguridad y eficacia de la dosis de 30 mg en adolescentes todavía está en investigación.

Experiencia posterior a la comercialización

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

Modificación de interacciones

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

Potencial de otros medicamentos para afectar a la farmacocinética de upadacitinib:

Upadacitinib se metaboliza principalmente por el CYP3A4. Por tanto, la exposición plasmática a upadacitinib puede verse afectada por medicamentos que inhiben o inducen de forma marcada el CYP3A4.

Administración concomitante con inhibidores del CYP3A4

La exposición a upadacitinib aumenta cuando se administra de forma concomitante con inhibidores potentes del CYP3A4 (como ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, claritromicina y pomelo) (véase PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS). En un estudio clínico, la administración concomitante de upadacitinib con ketoconazol aumentó en un 70% y un 75% la $C_{máx}$ y el AUC de upadacitinib, respectivamente. Upadacitinib 15 mg una vez al día se debe utilizar con precaución en pacientes que reciben tratamiento crónico con inhibidores potentes del CYP3A4. No se recomienda la dosis de 30 mg de upadacitinib una vez al día en pacientes con dermatitis atópica en tratamiento crónico con inhibidores potentes del CYP3A4.

Para los pacientes con colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn en tratamiento con inhibidores potentes del CYP3A4 (p. ej., ketoconazol, claritromicina), la dosis de inducción recomendada es de 30 mg una vez al día y la dosis de mantenimiento recomendada es de 15 mg una vez al día. Se deben considerar alternativas a los inhibidores potentes del CYP3A4 cuando se utilicen a largo plazo. Deben evitarse los alimentos y bebidas que contengan pomelo durante el tratamiento con upadacitinib.

Administración concomitante con inductores del CYP3A4

La exposición a upadacitinib se reduce cuando se administra de forma concomitante con inductores potentes del CYP3A4 (como rifampicina y fenitoína), lo que puede disminuir el efecto terapéutico de upadacitinib. (véase PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS). En un estudio clínico, la administración concomitante de upadacitinib tras varias dosis de rifampicina (inductor potente del CYP3A) redujo aproximadamente en un 50% y un 60% la $C_{máx}$ y el AUC de upadacitinib, respectivamente. Se debe vigilar a los pacientes para detectar cambios en la actividad de la enfermedad si se administra upadacitinib de forma concomitante con inductores potentes del CYP3A4.

El metotrexato y los medicamentos modificadores del pH (p. ej., antiácidos o inhibidores de la bomba de protones) no tienen efecto en la exposición plasmática a upadacitinib.

Potencial de upadacitinib para afectar a la farmacocinética de otros medicamentos

La administración una vez al día de varias dosis de 30 mg o 45 mg de upadacitinib a sujetos sanos tuvo un efecto limitado sobre la exposición plasmática a midazolam (sustrato sensible del CYP3A) (reducción del 24-26% en el AUC y la $C_{m\acute{a}x}$ de midazolam), lo que indica que upadacitinib 30 mg o 45 mg una vez al día puede tener un leve efecto de inducción sobre el CYP3A. En un estudio clínico, el AUC de rosuvastatina y atorvastatina se redujo en un 33% y un 23%, respectivamente, y la $C_{m\acute{a}x}$ de rosuvastatina se redujo en un 23% tras la administración de varias dosis de 30 mg de upadacitinib una vez al día a sujetos sanos.

Upadacitinib no tuvo ningún efecto relevante sobre la $C_{m\acute{a}x}$ de atorvastatina ni sobre la exposición plasmática a orto-hidroxiatorvastatina (principal metabolito activo de atorvastatina).

La administración de varias dosis de upadacitinib 45 mg una vez al día a sujetos sanos dio lugar a un aumento limitado del AUC y la $C_{m\acute{a}x}$ de dextrometorfano (sustrato sensible del CYP2D6) en un 30% y un 35%, respectivamente, lo que indica que upadacitinib 45 mg una vez al día tiene un leve efecto inhibitor en el CYP2D6. No se recomienda ningún ajuste de dosis para los sustratos del CYP3A y CYP2D6, rosuvastatina o atorvastatina si se administran de forma concomitante con upadacitinib.

Upadacitinib no tiene efectos relevantes sobre la exposición plasmática a etinilestradiol, levonorgestrel, metotrexato ni a medicamentos que son sustratos para su metabolización por CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9 o CYP2C19.

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

3.4.1.3. NASACORT® A.Q.

Expediente : 53475
Radicado : 20221160025 / 2023009507
Fecha : 30/11/2023
Interesado : Opella Healthcare Colombia S.A.S.

Composición: Cada dosis contiene 55 mcg Acetonido de Triamcinolona

Forma farmacéutica: Suspensiones para nebulizadores o inhaladores

Indicaciones: (Del Registro)

Profilaxis y tratamiento sintomático de la rinitis alérgica en adultos y niños mayores de dos (2) años

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2023009507 emitido mediante Acta No. 5 de 2023 SEMNNIMB, numeral 3.4.1.3., 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.

- Modificación de indicaciones
- Modificación de condición de venta
- Inserto Versión CCDS v8.1 allegado mediante radicado 2023009507

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicados 20221160025 / 2023009507 se presenta respuesta al Auto No. 2023009507 emitido mediante Acta No. 5 de 2023 SEMNNIMB, numeral 3.4.1.3., en el que no se recomendó la condición de venta libre, con el argumento de que es una condición que requiere diagnóstico y seguimiento médico.

En la respuesta el interesado argumenta la importancia epidemiológica de la condición y su alta prevalencia, que la venta libre facilita el acceso, la aprobación en múltiples países, que por ser condición crónica episódica el paciente la reconoce y por tanto, no requiere seguimiento médico estricto y que los estudios a largo plazo no han evidenciado señales de seguridad adicionales.

La Sala considera que no controvierte lo argumentado por la Sala, dado que por ser una condición crónica que se puede acompañar de algunas complicaciones, requiere diagnóstico y seguimiento médico, para detección temprana de las mismas; por lo anterior, la Sala recomienda mantener la condición de venta bajo prescripción.

La Sala recomienda aprobar la modificación de indicación solicitada con la siguiente información:

Nuevas indicaciones:

Tratamiento de los síntomas de la rinitis alérgica en adultos y niños mayores de dos (2) años.

Finalmente, la Sala recomienda al interesado ajustar el inserto al presente concepto.

3.4.1.4. XELJANZ® 5 mg

Expediente : 20059967

Radicado : 20221197237 / 20241055851

Fecha : 07/03/2024
Interesado : Pfizer S.A.S

Composición: Cada tableta recubierta contiene Citrato De Tofacitinib 8,078 mg equivalente a Tofacitinib 5,000 mg.

Forma farmacéutica: Tableta recubierta.

Indicaciones: (Del Registro)

Artritis Reumatoide.

XELJANZ® / XELJANZ® XR (Tofacitinib) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con artritis reumatoide moderada a severamente activa que han presentado respuesta inadecuada a uno o más medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARDS).

Artritis Psoriásica.

XELJANZ® / XELJANZ® XR (Tofacitinib) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con artritis psoriásica activa que han tenido una respuesta inadecuada al metotrexato u otros medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARDS).

Colitis Ulcerativa.

Xeljanz (Tofacitinib) está indicado para la inducción y el mantenimiento del tratamiento en pacientes adultos con colitis ulcerativa (CU) de actividad moderada a grave, con respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia a los corticosteroides, azatioprina (AZA), 6 mercaptopurina (6-mp) o antagonistas del factor de necrosis tumoral (FNT).

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2023011710 emitido mediante Acta No. 9 de 2023 SEMNNIMB, numeral 3.4.1.6, 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 o advertencias.
- Modificación de reacciones advertencias.
- Modificación de interacciones.
- Inserto Versión LLD_Tofacitinib (Xeljanz) CDSv30.0 a 35.0_28Nov2023_Col_v1 allegado mediante radicado 20241055851.
- IPP Versión LLD_Tofacitinib (Xeljanz) CDSv30.0 a 35.0_28Nov2023_Col_v1 allegado mediante radicado 20241055851

140

Acta No. 01 de 2025 SEMPB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20221197237 / 20241055851 el interesado da respuesta a requerimiento del Acta No. 9 de 2023 numeral 3.4.1.6., asociado con la solicitud de modificación de: indicaciones, precauciones y advertencias, reacciones adversas, interacciones, dosificación / grupo etario, información para prescribir e inserto CDSv30.0 a 35.0_28Nov2023_Col_v1 allegados mediante Radicado 20221197237, para el producto XELJANZ®, principio activo Tofacitinib 5 mg tableta recubierta, en la indicación: En espondilitis anquilosante.

Se le insiste al interesado que los estudios sugieren que los inhibidores JAK tienen como efecto de clase un incremento de riesgo cardiovascular, eventos trombóticos, neoplasias, infecciones y muerte en comparación con los agentes antiTNFs, por lo cual, solo debe usarse si no se dispone de alternativas de tratamiento adecuadas en pacientes mayores de 65 años o fumadores o exfumadores o con otros factores de riesgo cardiovascular o con mayor riesgo de desarrollo de neoplasias. Algunos de estos riesgos se pueden incrementar incluso a partir de los 50 años. Lo que lleva a que sea importante el ajuste de la indicación propuesta por la Sala en el concepto previo. Por lo anterior, la Sala recomienda aprobar la indicación así:

Tofacitinib (XELJANZ®) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con espondilitis anquilosante (EA) activa que han tenido una respuesta inadecuada o son intolerantes a uno o más bloqueadores del TNF.

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

Modificación de indicaciones

Artritis Reumatoide.

Tofacitinib 5 mg (XELJANZ®) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con artritis reumatoide moderada a severamente activa que han presentado respuesta inadecuada a uno o más medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARDs).

Artritis Psoriásica.

Tofacitinib 5 mg (XELJANZ®) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con artritis psoriásica activa que no han respondido o son intolerantes a metotrexato u otros medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARDs).

Espondilitis anquilosante.

Tofacitinib (XELJANZ®) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con espondilitis anquilosante (EA) activa que han tenido una respuesta inadecuada o son intolerantes a uno o más bloqueadores del TNF.

Colitis Ulcerativa.

Tofacitinib 5 mg (XELJANZ®) está indicado para la inducción y el mantenimiento del tratamiento en pacientes adultos con colitis ulcerativa (CU) de actividad moderada a severa, con respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia a los corticosteroides, azatioprina (AZA), 6 mercaptopurina (6-MP) o antagonistas del factor de necrosis tumoral (FNT).

Artritis Idiopática Juvenil de Curso Poliarticular.

Tofacitinib (XELJANZ®) está indicado para el tratamiento de la artritis idiopática juvenil de curso poliarticular (AIJcp) en pacientes con peso corporal igual o superior a 40 kg y que no han respondido de forma adecuada con FARME (medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad, DMARDs, por sus siglas en inglés).

Modificación de dosificación / grupo etario

Posología

No se ha estudiado XELJANZ® combinado con DMARDs biológicos, como por ejemplo antagonistas del factor de necrosis tumoral (TNF), antagonistas de los receptores de interleuquinas-1 (RIL-1), antagonistas de los receptores de interleuquinas-6 (RIL-6), anticuerpos monoclonales anti-CD20 y moduladores selectivos de coestimulación e inmunosupresores potentes como azatioprina, ciclosporina y tacrolimus y deberá evitarse su consumo debido a la posibilidad de aumentar la inmunosupresión y el riesgo de infecciones.

El tratamiento con XELJANZ® debe interrumpirse si un paciente desarrolla una infección seria hasta que esta se controle.

XELJANZ® XR 11 mg una vez al día demostró una equivalencia farmacocinética (ABC y C_{máx}) con XELJANZ® 5 mg dos veces al día.

Método de Administración

XELJANZ® se administran por vía oral, con o sin alimentos.

Posología para Artritis Reumatoide

XELJANZ® se puede utilizar como monoterapia o combinado con metotrexato (MTX) u otros DMARDs no biológicos.

La dosis recomendada de XELJANZ® es de 5 mg administrada dos veces al día.

Cambio de XELJANZ® a XELJANZ® XR para la Posología para la Artritis Reumatoide

El día siguiente a la última dosis de XELJANZ® 5 mg, se puede cambiar a los pacientes tratados con XELJANZ® 5 mg dos veces al día a XELJANZ® XR 11 mg una vez al día.

Posología para Artritis Psoriásica

La dosis recomendada de XELJANZ® es de 5 mg administrado dos veces al día en combinación con DMARD sintéticos convencionales (DMARDs).

Cambio de XELJANZ® a XELJANZ® XR para la Posología para la Artritis Psoriásica

El día siguiente a la última dosis de XELJANZ® 5 mg, se puede cambiar a los pacientes tratados con XELJANZ® 5 mg dos veces al día a XELJANZ® XR 11 mg una vez al día.

Posología para Espondilitis anquilosante

La dosis recomendada de XELJANZ® es de 5 mg administrados dos veces al día.

Cambio de XELJANZ® a XELJANZ® XR para la posología de la Espondilitis anquilosante

Los pacientes tratados con XELJANZ® 5 mg dos veces al día pueden cambiar a XELJANZ® XR 11 mg una vez al día al día siguiente de la última dosis de XELJANZ® 5 mg.

Posología para Colitis Ulcerativa

La dosis recomendada de XELJANZ® 5 mg para pacientes adultos con colitis ulcerativa de actividad moderada a severa es de 10 mg por vía oral dos veces al día para la inducción durante al menos 8 semanas y de 5 mg dos veces al día para el mantenimiento.

Dos tabletas de XELJANZ® son bioequivalentes a una tableta de XELJANZ® de 10 mg y pueden ser usadas como una alternativa a una tableta de 10 mg de XELJANZ®.

Descontinuar la terapia de inducción en pacientes que no muestran evidencia de beneficio terapéutico en la semana 16.

Para los pacientes refractarios, como los que fallaron en la terapia previa con antagonistas del TNF, se debe considerar la continuación de la dosis de 10 mg dos veces al día.

Los pacientes que no logran mantener el beneficio terapéutico con XELJANZ® 5 mg dos veces al día pueden beneficiarse de un aumento de XELJANZ® 10 mg administrado dos veces al día.

En general, use la dosis más baja efectiva para mantener los beneficios terapéuticos.

Cambio de XELJANZ® a XELJANZ® XR para la posología de colitis ulcerativa

Los pacientes tratados con XELJANZ® 5 mg dos veces al día pueden cambiarse a XELJANZ® XR 11 mg una vez al día, al día siguiente de la última dosis de XELJANZ® 5 mg.

Posología para la Artritis Idiopática Juvenil de Curso Poliarticular

XELJANZ® se puede administrar como una monoterapia o en combinación con metotrexato (MTX).

La dosis recomendada de tofacitinib tabletas recubiertas es de 5 mg dos veces al día para los pacientes con AIJcp con peso corporal igual o superior a 40 kg. Esta dosis no debe ser superada.

Ajustes de la Dosis debido a Alteraciones de Laboratorio

Para el manejo de alteraciones de laboratorio relacionadas con la dosis, incluyendo linfopenia, neutropenia y anemia, podrían requerirse ajustes de la dosis o la interrupción de la administración en la forma descrita en las Tablas 1, 2 y 3.

Se recomienda no iniciar el tratamiento con XELJANZ® en pacientes con recuento de linfocitos menor de 500 células/mm³.

Tabla 1: Ajustes de la Dosis para Linfopenia

<u>Recuento Bajo de Linfocitos [Ver Advertencias y Precauciones (Sección 4.4)]</u>	
Valor de Laboratorio (células/mm³)	Recomendación
Recuento de linfocitos ≥ 500	Mantener la dosis.
Recuento de linfocitos < 500 (Confirmado mediante repetición de la prueba)	Interrumpir el tratamiento con XELJANZ®.

Se recomienda no iniciar el tratamiento con XELJANZ® en pacientes con un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) < 1000 células/mm³

Tabla 2: Ajustes de la dosis para Neutropenia

Recuento absoluto de neutrófilos (RAN) bajo [ver Advertencias y Precauciones (Sección 4.4)]	
Valor de Laboratorio (células/mm ³)	Recomendación
RAN >1000	Mantener la dosis.
RAN 500-1000	Para pacientes que reciben XELJANZ® 5 mg dos veces al día, interrumpir la administración de XELJANZ®. Cuando el RAN sea >1000, reanudar el tratamiento con XELJANZ® 5 mg dos veces al día. Para los pacientes que reciben XELJANZ® XR 11 mg, refiérase a la información para prescribir de XELJANZ® XR.
RAN <500 (Confirmado mediante repetición de la prueba).	Interrumpa la administración de XELJANZ®.

Se recomienda no iniciar el tratamiento con XELJANZ® en pacientes con hemoglobina <9 g/dL.

Tabla 3: Ajustes de la Dosis para Anemia

Valor Bajo de Hemoglobina [ver Advertencias y Precauciones (Sección 4.4)]	
Valor de Laboratorio (g/dL)	Recomendación
Disminución de ≤ 2 g/dL y de $\geq 9,0$ g/dL.	Mantener la dosis.
Disminución de ≥ 2 g/dL o menor que 8,0 g/dL (Confirmado mediante una segunda prueba).	Interrumpir la administración de XELJANZ® hasta que los valores de la hemoglobina se normalicen.

Poblaciones Especiales

Insuficiencia Renal

Si la dosis de XELJANZ® es 5 mg dos veces al día, la dosis recomendada en pacientes con insuficiencia renal moderada a severa, de XELJANZ® es 5 mg una vez al día. Recomendaciones específicas para cada indicación son proporcionadas a continuación.

Artritis Reumatoide

No se requieren ajustes de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve. En insuficiencia renal moderada a severa, para pacientes en tratamiento con XELJANZ® 5 mg dos veces al día, reducir la dosis a 5 mg una vez al día, y para pacientes con XELJANZ®

XR 11 mg una vez al día, cambiar a XELJANZ® 5 mg una vez al día (incluyendo, pero no limitado a pacientes sometidos a hemodiálisis).

En pacientes bajo tratamiento con hemodiálisis, la dosis debe ser administrada después de la sesión. Si la dosis fue administrada antes de la sesión de hemodiálisis, no se recomienda la administración de una dosis complementaria.

Artritis Psoriásica

No se requieren ajustes de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve. En insuficiencia renal moderada a severa, para pacientes en tratamiento con XELJANZ® 5 mg dos veces al día, reducir la dosis a 5 mg una vez al día, y para pacientes con XELJANZ® XR 11 mg una vez al día, cambiar a XELJANZ® 5 mg una vez al día (incluyendo, pero no limitado a pacientes sometidos a hemodiálisis).

En pacientes bajo tratamiento con hemodiálisis, la dosis debe ser administrada después de la sesión. Si la dosis fue administrada antes de la sesión de hemodiálisis, no se recomienda la administración de una dosis complementaria.

Espondilitis anquilosante

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. La dosis recomendada de XELJANZ® es de 5 mg una vez al día, en pacientes con insuficiencia renal severa (incluidos, entre otros, los que se someten a hemodiálisis).

Colitis ulcerativa

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve. En pacientes con insuficiencia renal moderada a severa (incluidos, entre otros, los sometidos a hemodiálisis), la dosis recomendada de XELJANZ® es de 5 mg dos veces al día cuando la dosis indicada en presencia de función renal normal es de 10 mg dos veces al día, y la dosis recomendada es de 5 mg una vez al día cuando la dosis indicada en presencia de función renal normal es de 5 mg dos veces al día.

Artritis Idiopática Juvenil de Curso Poliarticular

No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. En pacientes con insuficiencia renal severa (incluidos, entre otros, aquellos que se someten a hemodiálisis), la dosis recomendada de XELJANZ® es de 5 mg una vez al día si la dosis en presencia de una función renal normal es de 5 mg dos veces al día.

Insuficiencia Hepática

En pacientes con insuficiencia hepática leve, no se requiere ajuste de la dosis (XELJANZ® 5 mg dos veces al día).

No se debe administrar XELJANZ® a pacientes con insuficiencia hepática severa.

En pacientes con insuficiencia hepática moderada, la dosis recomendada es XELJANZ® 5 mg una vez al día.

A continuación, se proporcionan recomendaciones específicas para cada indicación.

Artritis Reumatoide

No se requiere ningún ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. No debe administrarse XELJANZ® a pacientes con insuficiencia hepática severa. En pacientes con insuficiencia hepática moderada, la dosis de XELJANZ® no debe exceder los 5 mg una vez al día.

Artritis Psoriásica

No se requieren ajustes de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. No se debe administrar XELJANZ® a pacientes con insuficiencia hepática severa. En pacientes con insuficiencia hepática moderada, la dosis recomendada de XELJANZ® es de 5 mg una vez al día.

Espondilitis Anquilosante

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. XELJANZ® no debe usarse en pacientes con insuficiencia hepática severa. En pacientes con insuficiencia hepática moderada, la dosis recomendada de XELJANZ® es de 5 mg una vez al día.

Colitis Ulcerativa

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. XELJANZ® no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia hepática severa. En pacientes con insuficiencia hepática moderada, la dosis recomendada de XELJANZ® es de 5 mg dos veces al día cuando la dosis indicada en presencia de función hepática normal es de 10 mg dos veces al día, y la dosis recomendada es de 5 mg una vez al día cuando la dosis indicada en presencia de función hepática normal es de 5 mg dos veces al día.

Artritis Idiopática Juvenil de Curso Poliarticular

No se requiere un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. XELJANZ® no se debe administrar a pacientes con insuficiencia hepática severa. En pacientes con insuficiencia hepática moderada, la dosis recomendada de XELJANZ® es de 5 mg una vez al día si la dosis en presencia de una función renal normal es de 5 mg dos veces al día.

Pacientes con Artritis Reumatoide, Artritis Psoriásica, Espondilitis anquilosante, Colitis Ulcerativa y Artritis Idiopática Juvenil de Curso Poliarticular que reciben Inhibidores del Citocromo P450 (CYP3A4) y del Citocromo 2C19 (CYP2C19).

Para las indicaciones en las que la dosis máxima recomendada es XELJANZ® 5 mg dos veces al día que reciban inhibidores potentes del CYP3A4 (p.ej., ketoconazol) o uno o más medicamentos concomitantes que resulten tanto en una inhibición moderada de CYP3A4 como inhibición potente de CYP2C19 (p.ej., fluconazol) la dosis recomendada es de XELJANZ® es 5 mg una vez al día.

Recomendaciones específicas para cada indicación son proporcionadas a continuación.

Artritis Reumatoide

En pacientes que están recibiendo inhibidores potentes del citocromo P450 (CYP)3A4 (por ejemplo, ketoconazol) y/o en pacientes que están recibiendo uno o más medicamentos concomitantes que produzcan tanto inhibición moderada de CYP3A4 como inhibición potente de CYP2C19 (por ejemplo, fluconazol) la dosis de XELJANZ® no debe superar los 5 mg una vez al día. La coadministración de XELJANZ® con inductores potentes de CYP3A4 (por ejemplo, rifampicina) puede producir pérdida o reducción de la respuesta clínica. No se recomienda la coadministración de inductores potentes de CYP3A4 con XELJANZ®.

Artritis Psoriásica

En pacientes que están recibiendo inhibidores potentes del citocromo P450 (CYP)3A4 (por ejemplo, ketoconazol) y/o en pacientes que están recibiendo uno o más medicamentos concomitantes que produzcan tanto inhibición moderada de CYP3A4 como inhibición potente de CYP2C19 (por ejemplo, fluconazol) la dosis de XELJANZ® no debe superar los 5 mg una vez al día. La coadministración de XELJANZ® con inductores potentes de CYP 3A4 (por ejemplo, rifampicina) puede producir pérdida o reducción de la respuesta clínica. No se recomienda la coadministración de inductores potentes de CYP3A4 con XELJANZ®.

Espondilitis anquilosante

La dosis recomendada de XELJANZ® es de 5 mg una vez al día en pacientes que reciben inhibidores potentes de CYP3A4 (p. ej., ketoconazol). La dosis recomendada de XELJANZ® es de 5 mg una vez al día en pacientes que reciben uno o más medicamentos concomitantes que dan como resultado una inhibición moderada de CYP3A4 y una inhibición potente de CYP2C19 (p. ej., fluconazol).

Colitis Ulcerativa

En pacientes que reciben inhibidores potentes de CYP3A4 (p. ej., ketoconazol) o uno o más medicamentos concomitantes que producen tanto inhibición moderada de CYP3A4 como

inhibición potente de CYP2C19 (p. ej., fluconazol), la dosis de XELJANZ® debe reducirse a 5 mg dos veces al día si el paciente toma 10 mg dos veces al día, y a 5 mg una vez al día si el paciente toma 5 mg dos veces al día.

Artritis Idiopática Juvenil de Curso Poliarticular

En pacientes que reciben inhibidores potentes del CYP3A4 (p. ej., ketoconazol) o uno o más medicamentos concomitantes que tengan como resultado tanto una inhibición moderada del CYP3A4 como una inhibición potente del CYP2C19 (p. ej., fluconazol), la dosis recomendada de XELJANZ® es de 5 mg una vez al día si la dosis en presencia de una función renal normal es de 5 mg dos veces al día.

Pacientes con Artritis Reumatoide, Artritis Psoriásica, Espondilitis Anquilosante, Colitis Ulcerativa y Artritis Idiopática Juvenil de Curso Poliarticular que reciben Inductores de Citocromo P450 (CYP3A4).

La coadministración de XELJANZ® con inductores potentes de CYP (p. ej., rifampicina) puede provocar la pérdida o disminución de la respuesta clínica. No se recomienda la coadministración de inductores potentes de CYP3A4 con XELJANZ®.

Pacientes de edad avanzada (≥65 años)

En los pacientes de 65 años y mayores no se requiere ningún ajuste de la dosis.

Población Pediátrica

Se ha evaluado la seguridad y eficacia de XELJANZ® 5 mg dos veces al día en pacientes con AIJcp con peso corporal igual o superior a 40 kg.

Modificación de precauciones o advertencias

Toda la información proporcionada en esta sección para la indicación de artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, colitis ulcerativa y artritis idiopática juvenil de curso poliarticular es aplicable para XELJANZ® 5 mg dos veces al día.

Los estudios sugieren que los inhibidores JAK tienen como efecto de clase un incremento de riesgo cardiovascular, eventos tromboticos, neoplasias, infecciones y muerte en comparación con los agentes antiTNFs, por lo cual, solo debe usarse si no se dispone de alternativas de tratamiento adecuadas en pacientes mayores de 65 años o fumadores o exfumadores o con otros factores de riesgo cardiovascular o con mayor riesgo de desarrollo de neoplasias. Algunos de estos riesgos se pueden incrementar incluso a partir de los 50 años.

Infecciones Serias

Se han reportado infecciones serias y algunas veces letales debidas a patógenos bacterianos, micobacterianos, fúngicos invasivos, virales y otras infecciones oportunistas en pacientes con artritis reumatoide que recibían inmunomoduladores, incluidos DMARDs y XELJANZ®. Las infecciones serias más frecuentemente reportadas con XELJANZ® incluyeron neumonía, infección del tracto urinario, celulitis, herpes zóster, bronquitis, choque séptico, diverticulitis, gastroenteritis, apendicitis y sepsis. De las infecciones oportunistas que se han reportado con XELJANZ®, se encuentran: tuberculosis y otras infecciones micobacterianas, criptococo, histoplasmosis, candidiasis esofágica, herpes zóster de múltiples dermatomas, infección por citomegalovirus, infecciones por el virus BK y listeriosis. Algunos pacientes han presentado la enfermedad más diseminada que localizada, y a menudo los pacientes con artritis reumatoide tomaban concomitantemente inmunomoduladores como metotrexato o corticoesteroides, los cuales además de la artritis reumatoide pueden predisponer a infecciones. También pueden presentarse otras infecciones serias que no fueron reportadas en los estudios clínicos (p. ej., coccidioidomicosis). Se ha notificado en el entorno poscomercialización un caso de leucoencefalopatía multifocal progresiva en un paciente con AR bajo tratamiento con XELJANZ®, con múltiples factores contribuyentes (p. ej., mutación patológica del gen STING 1 (TMEM173) e inmunosupresión previa).

En un amplio estudio aleatorizado de seguridad postautorización (PASS, por sus siglas en inglés) en pacientes con AR de 50 años o mayores con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional, se observó un aumento en las infecciones graves dependiente de la dosis en pacientes tratados con tofacitinib en comparación con los inhibidores del TNF. Algunas de estas infecciones graves provocaron la muerte. También se informaron infecciones oportunistas en el estudio.

No debe iniciarse el tratamiento con XELJANZ® en pacientes con infección activa, incluidas infecciones localizadas. Los riesgos y los beneficios del tratamiento deben considerarse antes de iniciar el tratamiento con XELJANZ® en pacientes con infecciones crónicas o recurrentes o en los que se han expuesto a tuberculosis o con antecedentes de infección seria u oportunista, o que han recibido o han viajado a áreas de tuberculosis endémica o micosis endémica, o presentan condiciones subyacentes que pueden predisponerlos a infecciones.

Los pacientes deben controlarse estrictamente en relación con el desarrollo de signos y síntomas de infección durante y después del tratamiento con XELJANZ®. Si un paciente desarrolla una infección seria, una infección oportunista o sepsis deberá interrumpirse el tratamiento con XELJANZ®. Los pacientes que desarrollan una infección nueva durante el tratamiento con XELJANZ® deben someterse inmediatamente a una prueba diagnóstica completa apropiada para pacientes inmunocomprometidos, deberá iniciarse el tratamiento antimicrobiano apropiado y el paciente deberá someterse a un control estricto.

Debido a que existe mayor incidencia de infecciones en la población de edad avanzada y en diabéticos en general, se deberá tener precaución cuando se trate a pacientes de edad avanzada y pacientes con diabetes. Se recomienda precaución también en pacientes con antecedentes de enfermedad pulmonar crónica, ya que podrían ser más proclives a infecciones. Se informaron eventos de enfermedad pulmonar intersticial (algunos con desenlace mortal) en pacientes tratados con XELJANZ®, un inhibidor de la Janus-Kinasa (JAK), en ensayos clínicos y en el entorno poscomercialización aunque el rol de la inhibición de la JAK en estos eventos es desconocido.

El riesgo de sufrir infecciones podría ser más alto con mayores grados de linfopenia y los recuentos de linfocitos deberían tenerse en cuenta al evaluar el riesgo de infección del paciente.

Tuberculosis

Los pacientes deberán evaluarse y someterse a una prueba para determinar si presentan infección latente o activa, antes y según los lineamientos aplicables, durante la administración de XELJANZ®.

Los pacientes con tuberculosis latente deben ser tratados con la terapia estándar antimicobacteriana antes de administrar XELJANZ®.

El tratamiento antituberculosis debe también considerarse antes de la administración de XELJANZ® en pacientes con antecedentes de tuberculosis latente o activa en quienes el curso adecuado del tratamiento no se puede confirmar, y en pacientes con prueba negativa de tuberculosis latente, pero con factores de riesgo para infección de tuberculosis. Se recomienda consultar a un profesional de la salud con experiencia y conocimiento en el tratamiento de la tuberculosis para que ayude en la decisión sobre si es apropiado iniciar o no el tratamiento antituberculosis en un paciente específico.

Los pacientes deben controlarse estrictamente en relación con el desarrollo de signos y síntomas de tuberculosis, incluidos los pacientes con prueba negativa de infección de tuberculosis latente antes del inicio del tratamiento.

Reactivación Viral

Se ha reportado reactivación viral con el tratamiento con DMARDs y se observaron casos de reactivación del virus herpes (p. ej., herpes zóster) en los estudios clínicos con XELJANZ®. En un amplio estudio aleatorizado de seguridad postautorización (PASS) en pacientes con AR de 50 años o mayores con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional, se observó un aumento en los eventos de herpes zóster en pacientes tratados con tofacitinib en comparación con inhibidores del TNF. Se han reportado casos de reactivación de hepatitis B en la etapa de poscomercialización en pacientes tratados con

XELJANZ®. Se desconoce el impacto de XELJANZ® en la reactivación de la hepatitis viral crónica. Los pacientes que fueron hallados positivos para hepatitis B o C fueron excluidos de los ensayos clínicos. Deben realizarse estudios de detección de hepatitis viral conforme a las pautas clínicas antes de comenzar el tratamiento con tofacitinib.

El riesgo de herpes zóster parece ser mayor en pacientes japoneses y coreanos tratados con XELJANZ®.

Tromboembolismo venoso

Se ha observado tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes que toman XELJANZ® en ensayos clínicos e informes posteriores a la comercialización. En un amplio estudio aleatorizado (PASS) en pacientes con AR que tenían 50 años o más con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional, los pacientes fueron tratados con tofacitinib 5 mg dos veces al día, tofacitinib 10 mg dos veces al día o un inhibidor de TNF. Se observó un aumento dependiente de la dosis en los eventos de embolismo pulmonar (EP) en pacientes tratados con tofacitinib en comparación con el inhibidor de TNF. Muchos de estos eventos de EP fueron graves y algunos resultaron en la muerte.

Los eventos de EP se informaron con mayor frecuencia en este estudio en pacientes que toman tofacitinib en relación con otros estudios en todo el programa de tofacitinib.

Se observaron eventos de trombosis venosa profunda (TVP) en los tres grupos de tratamiento en este estudio.

Evalúe a los pacientes para determinar los factores de riesgo de TEV antes de comenzar el tratamiento y periódicamente durante el tratamiento. Use XELJANZ® con precaución en pacientes de 65 años y mayores y en pacientes en los que se identifiquen otros factores de riesgo de TEV (p. ej., antecedentes de trombosis). Evalúe urgentemente a pacientes con signos y síntomas de TEV. Suspenda tofacitinib mientras evalúa la sospecha de TEV, independientemente de la dosis o indicación.

Eventos Adversos Cardiovasculares Mayores (incluido el infarto de miocardio)

En un amplio estudio aleatorizado (PASS) en pacientes con AR de 50 años o mayores con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional, los pacientes fueron tratados con tofacitinib 5 mg dos veces al día, tofacitinib 10 mg dos veces al día o un inhibidor del TNF. Se observaron eventos adversos cardiovasculares mayores (MACE, por sus siglas en inglés), incluidos episodios de infarto de miocardio, en todos los tres grupos de tratamiento de este estudio. Se observó un incremento de infartos de miocardio no mortales en los pacientes tratados con tofacitinib en comparación con los pacientes en tratamiento con inhibidores del TNF. Los eventos adversos cardiovasculares mayores

(MACE, por sus siglas en inglés), incluidos episodios de infarto de miocardio, fueron más comunes en pacientes de 65 años y mayores, en pacientes con tabaquismo activo o que hayan fumado en el pasado por tiempo prolongado, y en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ASCVD, por sus siglas en inglés). Se debe tener precaución en el tratamiento de pacientes de 65 años y mayores, pacientes con tabaquismo activo o que hayan fumado en el pasado por tiempo prolongado, y en pacientes con otros factores de riesgo cardiovascular (p. ej., antecedentes de ASCVD). Se debe completar una evaluación riesgo beneficio individualizada en pacientes con estos factores de riesgo antes de tomar la decisión de iniciar o continuar el tratamiento.

Neoplasias Malignas y Trastorno Linfoproliferativo (excluyendo el cáncer de piel no melanoma [CPNM])

Los riesgos y beneficios del tratamiento con XELJANZ® deben considerarse antes de comenzar la terapia en pacientes que actualmente tienen, o han tenido antecedentes de neoplasias malignas, distintas al cáncer de piel no melanoma (CPNM) tratado de forma satisfactoria o al considerar continuar la administración de XELJANZ® a pacientes que han desarrollado una neoplasia maligna.

Existe la posibilidad de que XELJANZ® afecte las defensas del huésped contra neoplasias malignas.

Se observó un aumento en las neoplasias malignas en pacientes tratados con tofacitinib en comparación con un inhibidor del TNF en un amplio estudio PASS aleatorizado en pacientes con AR de 50 años o mayores con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional. Las neoplasias malignas, excluyendo el CPNM, fueron más comunes en pacientes de 65 años y mayores, y en pacientes con tabaquismo activo o que hayan fumado en el pasado por tiempo prolongado. Se debe tener precaución al tratar a pacientes de 65 años y mayores, pacientes con tabaquismo activo o que hayan fumado en el pasado por tiempo prolongado y a pacientes con otros factores de riesgo de neoplasia maligna (p. ej., neoplasia maligna actual o antecedentes de neoplasia maligna). En pacientes con estos factores de riesgo, se debe completar una evaluación individualizada de riesgo-beneficio antes de tomar la decisión de iniciar o continuar el tratamiento.

Se han observado linfomas en los pacientes tratados con XELJANZ® en un amplio estudio aleatorizado (PASS) en pacientes con AR de 50 años o mayores con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional. Los pacientes con artritis reumatoide, en particular los que tienen la enfermedad altamente activa, podrían tener mayor riesgo que la población general (hasta varias veces), de desarrollar linfomas. El papel de XELJANZ® en el desarrollo de linfomas es incierto.

Se ha observado cáncer de pulmón en pacientes tratados con XELJANZ®. También se observó cáncer de pulmón en pacientes tratados con XELJANZ® en un amplio estudio aleatorizado (PASS) en pacientes con AR que tenían 50 años o más con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional; se observó un aumento de los casos de cáncer de pulmón en los pacientes tratados con XELJANZ® 10 mg dos veces al día en comparación con el inhibidor del TNF. De los 30 cánceres de pulmón notificados en el estudio en pacientes que tomaban tofacitinib, todos menos 2 fueron en pacientes con tabaquismo activo o antecedente de tabaquismo. Los pacientes con artritis reumatoide pueden tener un riesgo mayor que la población general de desarrollar cáncer de pulmón. El papel de XELJANZ® en el desarrollo de cáncer de pulmón es incierto.

Se observaron otras neoplasias malignas en estudios clínicos y en el marco posterior a la comercialización, incluyendo, pero no limitando a cáncer de mama, melanoma, cáncer de próstata y cáncer pancreático.

Se desconoce el papel del tratamiento con XELJANZ® en el desarrollo y la evolución de las neoplasias malignas.

Las recomendaciones para cáncer de piel no melanoma se presentan a continuación.

Artritis Reumatoide

En los estudios clínicos controlados de Fase 3 en pacientes con artritis reumatoide, se diagnosticaron 26 neoplasias malignas (excluido CPNM), entre las que se incluían 5 linfomas en 26 pacientes que estaban recibiendo XELJANZ® más DMARDs, en comparación con 0 neoplasias malignas (excluido CPNM) en los pacientes del grupo de placebo/placebo más DMARDs y 2 en 2 pacientes en el grupo tratado con adalimumab y 1 en 1 paciente en el grupo tratado con metotrexato. Se trató a 3800 pacientes (3942 pacientes-año de observación) con XELJANZ® durante periodos de hasta 2 años, mientras que 681 pacientes (203 pacientes-año de observación) fueron tratados con placebo durante un máximo de 6 meses y 204 pacientes (179 pacientes-año de observación) se trataron con adalimumab por 12 meses. La tasa de incidencia ajustada a la exposición para neoplasias malignas y linfoma fue 0,66 y 0,13 eventos por 100 pacientes-año respectivamente, en los grupos de XELJANZ®.

En la población de seguridad a largo plazo (4867 pacientes), en los estudios de artritis reumatoide, la frecuencia de neoplasias malignas (excluidas CPNM) y linfoma fue de 0,97 y 0,09 eventos por 100 pacientes-año, respectivamente, consistente con la frecuencia observada en el periodo controlado.

En un amplio estudio aleatorizado (PASS) en pacientes con AR que tenían 50 años o más con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional, se observó un aumento de neoplasias malignas (excluyendo CPNM) en pacientes tratados con XELJANZ® en comparación con inhibidor de TNF. Las neoplasias malignas (excluyendo CPNM) fueron más comunes en pacientes de 65 años y mayores y en pacientes con tabaquismo activo o que hayan fumado por tiempo prologado.

Artritis Psoriásica

En 2 ensayos clínicos controlados de Fase 3 en pacientes con artritis psoriásica activa, hubo 3 neoplasias malignas (excluido el CPNM) en 474 pacientes (298 pacientes-año de observación) que recibían XELJANZ® más DMARDsc (6 a 12 meses de exposición) en comparación con 0 neoplasias malignas en 236 pacientes (52,3 pacientes-año) en el grupo con placebo más DMARDsc (3 meses de exposición) y 0 neoplasias malignas en 106 pacientes (91 pacientes-año) en el grupo con adalimumab más DMARDsc (12 meses de exposición). No se informaron linfomas. La tasa de incidencia ajustada a la exposición para neoplasias malignas (excluido el CPNM) fue de 1,95 pacientes con eventos y 0 pacientes con eventos por 100 pacientes-año en los grupos con XELJANZ® que recibieron 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día, respectivamente.

En la población de seguridad compuesta por los 2 ensayos clínicos de la Fase 3 y el ensayo de extensión a largo plazo (783 pacientes), la tasa de neoplasias malignas (excluido el CPNM) fue de 0,63 pacientes con eventos por 100 pacientes-año

Espondilitis anquilosante

En la población de seguridad combinada compuesta por 1 ensayo clínico de fase 2 controlado con placebo y 1 ensayo clínico de fase 3 controlado con placebo en pacientes con espondilitis anquilosante activa, no hubo neoplasias malignas (excluyendo CPNM) en 420 pacientes que recibieron XELJANZ® hasta por 48 semanas (233 pacientes-año de observación).

Colitis ulcerativa

En los estudios de inducción y mantenimiento controlados con placebo para la colitis ulcerativa, no hubo neoplasias malignas (excluyendo CPNM) en ningún grupo de XELJANZ®. En toda la experiencia del tratamiento con XELJANZ® para la colitis ulcerativa, se notificaron neoplasias malignas (excluyendo CPNM) con una tasa de incidencia general de 0,5 eventos por cada 100 pacientes-año.

Cáncer de piel no melanoma

Se han informado cánceres de piel no melanoma (CPNM) en pacientes tratados con tofacitinib. También se notificaron CPNM en un amplio estudio aleatorizado (PASS) en pacientes con AR de 50 años o más con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional. En este estudio, se observó un aumento en los CPNM en general, incluidos los carcinomas cutáneos de células escamosas, en pacientes tratados con tofacitinib en comparación con el inhibidor del TNF. Dado que existe una mayor incidencia de CPNM en los pacientes de edad avanzada y en pacientes con antecedentes de CPNM, se debe tener precaución al tratar este tipo de pacientes. Se recomienda realizar exámenes de piel de manera rutinaria en los pacientes con mayor riesgo de cáncer de piel (ver Tabla 5).

Perforaciones Gastrointestinales

Se han reportado eventos de perforación gastrointestinal en ensayos clínicos incluyendo un amplio estudio aleatorizado (PASS) en pacientes con AR que tenían 50 años o más con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional. Se desconoce el papel de la inhibición de la JAK en estos eventos. Los eventos reportados fueron principalmente perforación diverticular, peritonitis, absceso abdominal y apendicitis. En los ensayos clínicos en artritis reumatoide, la tasa de incidencia de la perforación gastrointestinal en todos los estudios (Fase 1, Fase 2, Fase 3 y de extensión a largo plazo) para todos los grupos de tratamiento y todas las dosis fue 0,11 eventos por 100 pacientes-año con el tratamiento con XELJANZ®. Los pacientes con artritis reumatoide que desarrollaron perforaciones gastrointestinales estaban tomando concomitantemente antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y/o corticoesteroides. Se desconoce la contribución relativa de estos medicamentos concomitantes con respecto a XELJANZ® para el desarrollo de perforaciones gastrointestinales. La tasa de incidencia en los ensayos clínicos de artritis psoriásica (Fase 3 y extensión a largo plazo) fue de 0,13 pacientes con eventos por cada 100 pacientes-año con la terapia con XELJANZ®.

En los ensayos clínicos de espondilitis anquilosante, no se produjeron eventos de perforación gastrointestinal en 420 pacientes que recibieron XELJANZ® hasta por 48 semanas (233 pacientes-año de observación).

En los estudios de inducción controlados con placebo para la colitis ulcerativa, la perforación gastrointestinal (todos los casos) ocurrió en 2 (0,2%) pacientes tratados con XELJANZ® 10 mg dos veces al día y en 2 (0,9%) pacientes que recibieron placebo. En el estudio de mantenimiento de Fase 3 para la colitis ulcerativa, la perforación gastrointestinal (todos los casos) no se informó en pacientes tratados con XELJANZ® y se informó en 1 paciente tratado con placebo. XELJANZ® debe utilizarse con precaución en pacientes que pueden estar en mayor riesgo de sufrir una perforación gastrointestinal (p. ej., pacientes con antecedentes de diverticulitis). Los pacientes que presentan nuevos

síntomas abdominales deben evaluarse inmediatamente para identificar de manera temprana si existe perforación gastrointestinal.

Fracturas

Se han observado fracturas en pacientes tratados con XELJANZ® en estudios clínicos y en el entorno posterior a la comercialización. En estudios clínicos controlados de fase 3 en pacientes con AR, durante la exposición de 0 a 3 meses, las tasas de incidencia de fracturas para XELJANZ® 5 mg dos veces al día, XELJANZ® 10 mg dos veces al día y placebo fueron 2,11, 2,56 y 4,43 pacientes con eventos por 100 pacientes-año, respectivamente.

En un amplio PASS aleatorizado en pacientes con AR de 50 años o mayores con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional, se observaron fracturas en los grupos de tratamiento con inhibidores de TNF y XELJANZ®.

Se debe tener precaución en pacientes con factores de riesgo conocidos de fracturas, como pacientes de edad avanzada, mujeres y pacientes con uso de corticosteroides.

Hipersensibilidad

Se han observado reacciones como angioedema y urticaria, que pueden reflejar una hipersensibilidad al medicamento, en pacientes que recibieron XELJANZ®. Algunos de estos eventos fueron serios. Muchos de estos eventos ocurrieron en pacientes que tenían historial de alergias múltiples. Si ocurre una reacción seria de hipersensibilidad, interrumpa inmediatamente la administración de tofacitinib mientras se evalúa la causa o causas potenciales de la reacción.

Parámetros de Laboratorio

Linfocitos

Los recuentos de linfocitos de <500 células/mm³ estuvieron asociados con un aumento de la incidencia de infecciones tratadas y serias. No se recomienda iniciar el tratamiento con XELJANZ® en pacientes con bajo recuento de linfocitos (es decir, <500 células/mm³). En pacientes que desarrollan un recuento absoluto confirmado de linfocitos <500 células/mm³, no se recomienda el tratamiento con XELJANZ®. Los linfocitos deben controlarse al inicio y cada 3 meses en adelante.

Neutrófilos

El tratamiento con XELJANZ® se asoció con un aumento de la incidencia de neutropenia (<2000 células/mm³) en comparación con placebo. No se recomienda iniciar el tratamiento

con XELJANZ® en pacientes con un recuento bajo de neutrófilos (es decir, RAN <1000 células/mm³). Para los pacientes que se encuentran en tratamiento con XELJANZ® 5 mg dos veces al día que desarrollan RAN persistente de 500 – 1000 células/mm³, interrumpir la dosificación de XELJANZ® hasta que el RAN sea >1000 células/mm³. En los pacientes que desarrollan recuento absoluto de neutrófilos confirmado <500 células/mm³ no se recomienda el tratamiento con XELJANZ®. Los neutrófilos deben controlarse al inicio y después de 4 a 8 semanas de tratamiento y de ahí en adelante cada 3 meses.

Hemoglobina

No se recomienda iniciar el tratamiento con XELJANZ® en pacientes con valores bajos de hemoglobina (es decir, <9 g/dL). El tratamiento con XELJANZ® debe interrumpirse en pacientes que desarrollen niveles de hemoglobina <8 g/dL o cuyos niveles de hemoglobina disminuyen >2 g/dL durante el tratamiento. La hemoglobina debe controlarse al inicio del tratamiento y después de 4 a 8 semanas de tratamiento y de ahí en adelante cada 3 meses.

Lípidos

El tratamiento con XELJANZ® se asoció con aumentos de los parámetros de lípidos tales como el colesterol total, el colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y el colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL). Los efectos máximos se observaron generalmente dentro de un plazo de 6 semanas. También se notificaron aumentos del colesterol total, el colesterol LDL y el colesterol HDL en un amplio estudio aleatorizado (PASS) en pacientes con AR de 50 años o mayores con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional.

La evaluación de los parámetros de lípidos debe realizarse aproximadamente 4 a 8 semanas después del inicio del tratamiento con XELJANZ®. Los pacientes deben manejarse de acuerdo con las guías clínicas para el tratamiento de la hiperlipidemia. Los aumentos en el colesterol total y LDL asociados con XELJANZ® podrían disminuirse a los niveles previos al tratamiento con terapia con estatinas.

Vacunas

No se encuentra disponible ningún dato sobre la transmisión secundaria de infecciones a través de vacunas vivas a pacientes que estaban recibiendo XELJANZ®. Se recomienda que las vacunas vivas no se administren concurrentemente con XELJANZ®. Se recomienda que todos los pacientes se encuentren al día con todas las vacunas de acuerdo con las guías de vacunación vigentes antes de iniciar el tratamiento con XELJANZ®. El intervalo entre las vacunaciones vivas y el inicio del tratamiento con tofacitinib debería coincidir con las guías de vacunación actuales en lo que respecta a los

agentes inmunomoduladores. De acuerdo con estas guías, si se administra una vacuna viva contra el zóster, solamente debería administrarse a pacientes con antecedentes conocidos de varicela o a aquellos que son seropositivos para el virus de varicela zóster. Las vacunas deberían administrarse al menos 2 semanas, pero preferentemente 4 semanas, antes de iniciar la administración de agentes inmunomoduladores como tofacitinib.

En un ensayo clínico controlado, se evaluó la respuesta humoral a la inoculación concurrente de la vacuna antineumocócica de polisacáridos y la vacuna contra la influenza en pacientes con artritis reumatoide que tomaban tofacitinib 10 mg dos veces al día o placebo. Un porcentaje similar de pacientes alcanzó una respuesta humoral satisfactoria a la vacunación contra la influenza (aumento de ≥ 4 veces en ≥ 2 de 3 antígenos) en los grupos de tratamiento con tofacitinib (57%) y placebo (62%) de los grupos de tratamiento. Se observó una reducción modesta en el porcentaje de pacientes que alcanzaron una respuesta humoral satisfactoria a la vacuna antineumocócica de polisacáridos (aumento de ≥ 2 veces en ≥ 6 de 12 serotipos) en los pacientes tratados con una monoterapia de con tofacitinib (62%) y una monoterapia con metotrexato (62%) como en una comparación con el placebo (77%), con una mayor reducción de la tasa de respuesta de los pacientes que recibieron tanto tofacitinib como metotrexato (32%). Se desconoce la significancia clínica.

Un estudio separado de las vacunas evaluó la respuesta humoral a la inoculación concurrente de la vacuna antineumocócica de polisacáridos y la vacuna contra la influenza en pacientes que recibían 10 mg tofacitinib dos veces al día durante una mediana de aproximadamente 22 meses. Más del 60% de los pacientes tratados con tofacitinib (con o sin metotrexato) tuvieron respuestas satisfactorias a la vacuna antineumocócica y la vacuna contra influenza. En concordancia con el ensayo controlado, los pacientes que recibieron tanto tofacitinib como MTX tuvieron una menor de respuesta a la vacuna antineumocócica de polisacáridos en comparación con la monoterapia de tofacitinib (el 66% frente al 89%).

Un estudio controlado que se llevó a cabo en pacientes con artritis reumatoide que recibían metotrexato de base evaluó las respuestas humorales y mediadas por células a la inmunización por medio de una vacuna viva de virus atenuado (Zostavax) indicada para la prevención del herpes zóster. La inmunización ocurrió 2 a 3 semanas antes de iniciar un tratamiento de 12 semanas con tofacitinib 5 mg dos veces al día o placebo. Seis semanas después de la inmunización con la vacuna contra el zóster, aquellos pacientes que recibieron tofacitinib y placebo exhibieron respuestas humorales y mediadas por células similares (cambio medio del aumento de anticuerpos IgG anti-VZV del 2,11 en el grupo que recibía tofacitinib 5 mg dos veces al día y del 1,74 en el grupo que recibía el placebo dos veces al día; aumento de IgG anti-VZV $\geq 1,5$ en el 57% de los pacientes que recibieron

159

tofacitinib y en el 43% de los que recibieron el placebo; el cambio promedio del aumento de células formadoras de manchas mediante ELISPOT específico de células T de VZV fue del 1,5 en el grupo de tofacitinib 5 mg dos veces al día y del 1,29 en el grupo de placebo dos veces al día). Estas respuestas fueron similares a las observadas en los voluntarios sanos de 50 años y mayores.

En este estudio un paciente presentó diseminación de la cepa de la vacuna contra el virus de varicela zóster, 16 días después de la vacunación. El paciente no tenía el virus de la varicela según lo demostraron sus antecedentes de infección de varicela y la ausencia de anticuerpos antivariela en el periodo inicial. Se interrumpió la administración de tofacitinib y el sujeto se recuperó después de recibir un tratamiento con dosis estándar de medicamento antiviral. Análisis posteriores demostraron que este paciente había tenido respuestas robustas de anticuerpos contra la vacuna y células T antivariela, aproximadamente 6 semanas después de la vacunación, pero no 2 semanas después de ella, tal como se esperaba para una infección primaria.

Pacientes con Insuficiencia Renal

No se requiere ningún ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve. En insuficiencia renal moderada a severa, para pacientes en tratamiento con XELJANZ® 5 mg dos veces al día, reducir la dosis a 5 mg una vez al día.

En los ensayos clínicos, XELJANZ® no se evaluó en pacientes con valores de depuración de creatinina al inicio del estudio <40 mL/min (estimados mediante la ecuación de Cockcroft-Gault).

Pacientes con Insuficiencia Hepática

No se requiere ningún ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. La dosis de XELJANZ® no debe superar los 5 mg una vez al día en pacientes con insuficiencia hepática moderada.

El tratamiento con XELJANZ® no debería administrarse en pacientes con insuficiencia hepática severa. En los ensayos clínicos, XELJANZ® no se evaluó en pacientes con insuficiencia hepática severa o en pacientes con serología positiva para VHB o VHC.

Combinación con Otras Terapias

Artritis reumatoide

No se ha estudiado XELJANZ® y su administración debe evitarse en pacientes con AR en combinación con DMARDs biológicos tales como antagonistas del TNF, antagonistas de RIL-1, antagonistas de RIL-6, anticuerpos monoclonales anti-CD20 y los moduladores

selectivos coestimulación e inmunosupresores potentes como azatioprina y ciclosporina debido a la posibilidad de aumento de la inmunosupresión y el riesgo mayor de infección.

Artritis Psoriásica

XELJANZ® no se ha estudiado y se debe evitar su administración a pacientes con artritis psoriásica en combinación con DMARDs biológicos como antagonistas de TNF, antagonistas de IL-17 y antagonistas de IL-12/IL-23 e inmunosupresores potentes como azatioprina y ciclosporina debido a la posibilidad de aumento de la inmunosupresión y aumento del riesgo de infecciones.

La administración de XELJANZ® en combinación con inhibidores de fosfodiesterasa 4 no se ha estudiado en ensayos clínicos de XELJANZ®.

Espondilitis anquilosante

No se ha estudiado y no se recomienda el uso de XELJANZ® en combinación con DMARDs biológicos o con inmunosupresores potentes como azatioprina y ciclosporina.

Colitis ulcerativa

XELJANZ® no se ha estudiado y debe evitarse su uso en pacientes con colitis ulcerativa en combinación con agentes biológicos como los antagonistas del TNF y vedolizumab, y/o inmunosupresores potentes como la azatioprina, 6 mercaptopurina, tacrolimus y ciclosporina debido a la posibilidad de un aumento de la inmunosupresión y aumento del riesgo de infecciones.

Artritis Idiopática Juvenil de Curso Poliarticular

XELJANZ® no se ha estudiado y su uso se debe evitar en pacientes con AIJcp en combinación con medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARDs, por sus siglas en inglés), agentes biológicos (p. ej., antagonistas del receptor de interleucina 6 [IL-6R] y moduladores de coestimulación selectiva) e inmunosupresores potentes tales como la azatioprina y la ciclosporina, debido a la posibilidad de aumento de la inmunosupresión y aumento del riesgo de infecciones.”

Modificación de reacciones adversas

Artritis Reumatoide

Los siguientes datos incluyen 6 estudios multicéntricos, controlados y doble ciego de diferentes duraciones de entre 6 y 24 meses. En estos estudios, los 3200 pacientes fueron asignados aleatoriamente y tratados a dosis de XELJANZ® 5 mg dos veces al día (616 pacientes) o 10 mg dos veces al día (642 pacientes) en monoterapia y a dosis de politerapia

161

con DMARDs (incluido metotrexato) de XELJANZ® 5 mg dos veces al día (973 pacientes) o de 10 mg dos veces al día (969 pacientes).

Todos los pacientes en estos estudios tenían artritis reumatoidea de moderada a severa. La población del estudio tratada con XELJANZ® tenía una edad promedio de 52,1 años y el 83,2% era de sexo femenino.

La población de seguridad a largo plazo incluye todos los pacientes que participaron en un estudio controlado, doble ciego (incluidos estudios iniciales de la fase de desarrollo) y que posteriormente participaron en uno de los dos estudios de seguridad a largo plazo.

Un total de 6194 pacientes (de las Fases 1, 2, 3 y de los estudios de extensión a largo plazo) recibieron un tratamiento con cualquier dosis de XELJANZ® con una duración promedio de 3,13 años, con 19.405,8 pacientes-año de exposición total acumulada al medicamento basándose en más de 8 años de exposición continua a XELJANZ®.

La información de seguridad también se incluye para un amplio estudio (N = 4362), aleatorizado, posterior a la autorización (PASS) en pacientes con AR que tenían 50 años o más con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional (factores de riesgo CV definidos como: tabaquismo activo, diagnóstico de hipertensión, diabetes mellitus, antecedentes familiares de enfermedad cardíaca coronaria prematura, antecedentes de enfermedad arterial coronaria, incluyendo antecedentes de procedimiento de revascularización, injerto de derivación de arteria coronaria, infarto de miocardio, paro cardíaco, angina inestable, síndrome coronario agudo y presencia de enfermedad extraarticular asociada con AR, p. ej., nódulos, síndrome de Sjögren, anemia de enfermedad crónica, manifestaciones pulmonares), y estaban en una dosis de fondo estable de metotrexato. La mayoría (más del 90%) de los pacientes tratados con tofacitinib con tabaquismo activo o que hayan fumado en el pasado tenían una duración del tabaquismo de más de 10 años y una mediana de 35,0 y 39,0 años de tabaquismo, respectivamente.

Los pacientes fueron asignados aleatoriamente para recibir de manera abierta tofacitinib de 10 mg dos veces al día, tofacitinib 5 mg dos veces al día o un inhibidor de TNF (el inhibidor de TNF era etanercept 50 mg una vez a la semana o adalimumab 40 mg cada dos semanas) en una proporción 1:1:1. Las variables coprimarias de evaluación son tumores malignos adjudicados (excluyendo CPNM) y eventos cardiovasculares adversos mayores (MACE) adjudicados; la incidencia acumulada y la evaluación estadística de los puntos finales están cegadas. El estudio es un estudio basado en eventos que también requiere que al menos 1500 pacientes sean seguidos durante 3 años. El tratamiento del estudio de

tofacitinib 10 mg dos veces al día se interrumpió y los pacientes cambiaron a 5 mg dos veces al día debido a una señal de EP dependiente de la dosis.

Artritis Psoriásica

Se estudió XELJANZ® 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día en dos ensayos clínicos de Fase 3 doble ciego en pacientes con artritis psoriásica (AP) activa.

El Estudio de PsA-I tuvo una duración de 12 meses e incluyó a 422 pacientes que tuvieron una respuesta inadecuada a un DMARDsc y que no se habían tratado previamente con un DMARD biológico inhibidor de TNF (TNFi). El Estudio de PsA-I incluyó un período controlado con placebo de 3 meses y también incluyó adalimumab 40 mg por vía subcutánea una vez cada 2 semanas durante 12 meses.

El Estudio de PsA-II tuvo una duración de 6 meses e incluyó a 394 pacientes que tuvieron una respuesta inadecuada a al menos un TNFi aprobado. El Estudio de PsA-II incluyó un período controlado con placebo de 3 meses. Todos los pacientes en los ensayos clínicos debían recibir tratamiento con una dosis estable de un DMARDsc [la mayoría recibió metotrexato (el 78,2%)]. En los ensayos clínicos de Fase 3, se aleatorizó a los pacientes y se trataron con XELJANZ® 5 mg dos veces al día (238 pacientes) o XELJANZ® 10 mg dos veces al día (236 pacientes). La población del estudio aleatorizada y tratada con XELJANZ® (474 pacientes) incluyó a 45 (9,5%) pacientes de 65 años o más y 66 (13,9%) pacientes con diabetes en el período inicial.

Se realizó un ensayo clínico adicional, abierto, a largo plazo que incluyó a 680 pacientes con artritis psoriásica que originalmente participaron en uno de los 2 ensayos clínicos controlados doble ciego. Los pacientes que participaron en este ensayo clínico abierto se trataron inicialmente con XELJANZ® 5 mg dos veces al día. Al inicio del mes 1, se permitió un aumento escalonado de la dosis a XELJANZ® 10 mg dos veces al día a discreción del investigador; también se permitió una posterior reducción de la dosis a 5 mg dos veces al día. Esto limita la interpretación de los datos de seguridad a largo plazo con respecto a la dosis.

De los 783 pacientes (a partir del 10 de mayo de 2016) que recibieron dosis de XELJANZ® de 5 mg dos veces al día o 10 mg dos veces al día en ensayos clínicos de artritis psoriásica, 665 recibieron tratamiento durante 6 meses o más, de los cuales 437 recibieron tratamiento durante un año o más, de los cuales 44 recibieron tratamiento durante 24 meses o más.

Espondilitis anquilosante

XELJANZ® 5 mg dos veces al día se estudió en pacientes con espondilitis anquilosante (EA) activa en un ensayo clínico de fase 3, aleatorizado, doble ciego, controlado con

placebo (Estudio AS-I) y se incluyó en un ensayo de fase 2 aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y de rango de dosis (Estudio AS-II).

El estudio AS-I inscribió a pacientes que tuvieron una respuesta inadecuada a al menos 2 AINEs. El estudio AS-I incluyó un período de tratamiento doble ciego de 16 semanas en el que los pacientes recibieron XELJANZ® 5 mg o placebo dos veces al día y un período de tratamiento abierto de 32 semanas en el que todos los pacientes recibieron XELJANZ® 5 mg dos veces al día.

El estudio AS-II inscribió a pacientes que tuvieron una respuesta inadecuada a al menos 2 AINEs. Este ensayo clínico incluyó un período de tratamiento doble ciego de 12 semanas en el que los pacientes recibieron ya sea XELJANZ® 2 mg, 5 mg, 10 mg o placebo dos veces al día. Este ensayo también incluyó un período de seguimiento de 4 semanas.

En la población de seguridad de los ensayos clínicos de Fase 2 y Fase 3 combinados, un total de 420 pacientes fueron tratados ya sea con XELJANZ® 2 mg, 5 mg o 10 mg dos veces al día. De estos, 316 pacientes fueron tratados con XELJANZ® 5 mg dos veces al día hasta por 48 semanas. Entre estos 316 pacientes, 253 recibieron tratamiento durante 6 meses o más, y entre estos 253 pacientes, 108 recibieron tratamiento durante 12 meses o más. En el período combinado doble ciego controlado con placebo, 185 pacientes fueron aleatorizados y tratados con XELJANZ® 5 mg dos veces al día y 187 fueron aleatorizados y tratados con placebo hasta por 16 semanas. Se permitió el tratamiento concomitante con dosis estables de DMARDc, AINEs o corticosteroides (≤ 10 mg/día). La población del estudio de 420 pacientes aleatorizados y tratados con XELJANZ® incluyó 13 (3,1%) pacientes de 65 años o mayores y 18 (4,3 %) pacientes con diabetes al inicio del estudio.

Colitis Ulcerativa

Los siguientes datos de seguridad se basaron en 4 estudios aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo: 2 estudios de inducción de fase 3 de diseño idéntico (UC-I y UC-II), un estudio de mantenimiento de fase 3 (UC-III) y un estudio de inducción fase 2 de rango de dosis (UC-V). Los pacientes con colitis ulcerativa de actividad moderada a severa se inscribieron en los estudios de inducción de Fase 2 y Fase 3. En los estudios de inducción, los pacientes aleatorizados recibieron tratamiento con XELJANZ® 10 mg dos veces al día (938 pacientes combinados) o placebo (282 pacientes combinados) hasta por 8 semanas. Los pacientes que completaron ya sea el Estudio UC-I o el Estudio UC-II y lograron una respuesta clínica ingresaron al Estudio UC-III. En el Estudio UC-III, los pacientes fueron realeatorizados, de modo que 198 pacientes recibieron XELJANZ® 5 mg dos veces al día, 196 pacientes recibieron XELJANZ® 10 mg dos veces al día, y 198 pacientes recibieron placebo hasta por 52 semanas. Se prohibió el uso concomitante de inmunosupresores o

productos biológicos durante estos estudios. Se permitieron dosis estables concomitantes de corticosteroides orales en los estudios de inducción, con disminución gradual de corticosteroides hasta la interrupción obligatoria dentro de las 15 semanas de ingresar al estudio de mantenimiento. Además de los estudios de inducción y mantenimiento, la seguridad a largo plazo fue evaluada en un estudio abierto de extensión a largo plazo (Estudio UC-IV).

Artritis Idiopática Juvenil de Curso Poliarticular

Los siguientes datos de seguridad se basaron en el ensayo clínico doble ciego y controlado con placebo de Fase 3 (Estudio AIJcp-I) en un total de 225 pacientes con AIJcp (56 de sexo masculino y 169 de sexo femenino) de 2 a <18 años, tratados con XELJANZ® en dosis de 5 mg dos veces al día con o sin MTX concomitante.

Experiencia de los Ensayos Clínicos

La categoría más común de reacciones reumatoide, artritis psoriásica y artritis poliarticular fueron las infecciones graves. En los estudios de inducción y mantenimiento, en todos los grupos de tratamiento, las categorías más comunes de reacciones adversas serias en pacientes con colitis ulcerativa fueron infecciones y trastornos intestinales.

Artritis Reumatoide

Las reacciones adversas más frecuentemente reportadas durante los primeros 3 meses en los ensayos clínicos controlados (que ocurrieron en $\geq 2\%$ los pacientes tratados en monoterapia con XELJANZ® o en combinación con DMARDs) fueron dolor de cabeza, infecciones de las vías respiratorias superiores, nasofaringitis, hipertensión, náuseas y diarrea.

La proporción de pacientes que interrumpieron el tratamiento debido a reacciones adversas durante los primeros tres meses de los estudios controlados con placebo o metotrexato, doble ciego fue del 3,8% de los pacientes que estaban tomando XELJANZ® y 3,2% de los pacientes que fueron tratados con placebo. Las infecciones más frecuentes que conllevaron a la interrupción del tratamiento fueron herpes zóster y neumonía.

Artritis Psoriásica

En la artritis psoriásica activa, las reacciones adversas informadas con mayor frecuencia durante las primeras 12 semanas en los ensayos clínicos controlados con placebo (que ocurrieron en $\geq 2\%$ de los pacientes tratados con XELJANZ® y al menos 1% más que la tasa observada en pacientes con placebo) fueron bronquitis, diarrea, dispepsia, fatiga, dolor de cabeza, nasofaringitis y faringitis.

La proporción de pacientes que interrumpió el tratamiento debido a cualquier reacción adversa durante las primeras 12 semanas de los estudios doble ciego controlados con placebo fue de 3,2% para los pacientes tratados con XELJANZ® y 2,5% para los pacientes tratados con placebo. La infección más común como resultado de la interrupción de la terapia fue sinusitis.

En general, el perfil de seguridad observado en pacientes con artritis psoriásica activa tratados con XELJANZ® fue coherente con el perfil de seguridad en pacientes con artritis reumatoide.

Espondilitis anquilosante

En la espondilitis anquilosante activa, las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia durante las primeras 16 semanas en los ensayos clínicos controlados (que ocurrieron en ≥ 2 % de los pacientes tratados con XELJANZ® y al menos un 1 % más que la tasa observada en pacientes con placebo) fueron infección en las vías respiratorias superiores, influenza y fatiga.

Colitis Ulcerativa

Las reacciones adversas que ocurrieron en por lo menos el 2% de los pacientes que recibían XELJANZ® 10 mg dos veces al día y por lo menos 1% más que las observadas en pacientes que recibieron placebo en los estudios de inducción (Estudio UC-I, estudio UC-II y estudio UC-V) fueron incremento en la creatina fosfoquinasa en sangre, nasofaringitis, pirexia y dolor de cabeza.

En los estudios de inducción y mantenimiento, en todos los grupos de tratamiento, las categorías más comunes de reacciones adversas serias fueron trastornos gastrointestinales e infecciones, y la reacción adversa sería más común fue el empeoramiento de la colitis ulcerativa.

En los estudios clínicos controlados para la colitis ulcerativa, 1 caso de cáncer de mama fue reportado en un paciente tratado con placebo y no se observaron casos de cánceres sólidos o linfomas en los pacientes tratados con XELJANZ®. También se observaron neoplasias en el estudio de extensión a largo plazo en pacientes con colitis ulcerativa tratados con XELJANZ®, incluyendo cánceres sólidos y linfoma.

En los estudios de inducción y mantenimiento, la razón más frecuente para la discontinuación del estudio fue el empeoramiento de la colitis ulcerativa. Excluyendo las discontinuaciones debidas al empeoramiento de la colitis ulcerativa, la proporción de pacientes que descontinuaron el tratamiento debido a las reacciones adversas fue menor

del 5% en cualquiera de los grupos de tratamiento de XELJANZ® o placebo en estos estudios.

En general, el perfil de seguridad observado en pacientes con colitis ulcerativa tratados con XELJANZ® fue consistente con el perfil de seguridad de XELJANZ® para las demás indicaciones.

Artritis Idiopática Juvenil de Curso Poliarticular

En la Fase 3 pivotal (Estudio AIJcp-I [A3921104]), en pacientes con artritis idiopática juvenil de 2 a <18 años, las reacciones adversas informadas con mayor frecuencia en $\geq 5\%$ de los pacientes tratados con el tofacitinib en dosis de 5 mg dos veces al día fueron infecciones de las vías respiratorias superiores, dolor de cabeza, nasofaringitis, pirexia, náuseas y vómitos.

Las Reacciones Adversas al Medicamento (RAM) listadas en la Tabla 4 se presentan por Clasificación por Órganos y Sistemas (SOC, por sus siglas en inglés). Al interior de cada SOC los efectos no deseados son presentados en orden descendente de seriedad.

Tabla 4: Reacciones Adversas para XELJANZ®

Tabla de reacciones adversas a medicamentos con términos preferidos enumerados por frecuencia decreciente dentro de cada SOC (AR, AP, UC, EA y AIJcp combinados)		
Clasificación por Órganos y Sistemas (SOC)	Término RAM	Frecuencia (%)
Infecciones e infestaciones	Nasofaringitis	8,9
	Infección del tracto urinario	4,0
	Bronquitis	3,4
	Herpes zóster	2,3
	Influenza	2,2
	Sinusitis	2,0
	Faringitis	1,9
	Neumonía	1,1
	Infección viral	0,7
	Herpes simple	0,6
	Gastroenteritis viral	0,6
	Celulitis	0,6
	Pielonefritis	0,2
Diverticulitis	0,2	

Tabla de reacciones adversas a medicamentos con términos preferidos enumerados por frecuencia decreciente dentro de cada SOC (AR, AP, UC, EA y AIJcp combinados)		
Clasificación por Órganos y Sistemas (SOC)	Término RAM	Frecuencia (%)
	Tuberculosis	0,1
	Sepsis	0,07
	Artritis bacteriana ^b	0,04
	Meningitis criptocócica ^c	0,03
	Infección micobacteriana atípica ^c	0,03
	Infección por complejo <i>Mycobacterium avium</i> ^c	0,03
	Tuberculosis del sistema nervioso central ^c	0,03
	Encefalitis ^c	0,03
	Fascitis necrosante ^c	0,03
	Bacteriemia ^c	0,03
	Bacteriemia estafilocócica ^c	0,03
	Neumonía neumocócica ^c	0,03
	Urosepsis	0,01
	Tuberculosis diseminada	0,01
	Neumonía por <i>Pneumocystis jirovecii</i>	0,01
	Neumonía bacteriana	0,01
	Infección por citomegalovirus	0,01

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)	Cánceres de piel no melanoma ^d	0,3
Trastornos de la sangre y del sistema linfático.	Anemia	1,9
	Leucopenia	0,6
	Neutropenia	0,5
	Linfopenia	0,2
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad al medicamento ^e	0,8
Trastornos del metabolismo y la nutrición.	Hiperlipidemia	1,3
	Dislipidemia	0,9
	Deshidratación	0,2
Trastornos Psiquiátricos	Insomnio	0,8
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	5,6
	Parestesia	0,6
Trastornos vasculares	Hipertensión	3,7
	Tromboembolismo venoso ^f	0,2

Tabla de reacciones adversas a medicamentos con términos preferidos enumerados por frecuencia decreciente dentro de cada SOC (AR, AP, UC, EA y AIJcp combinados)

Clasificación por Órganos y Sistemas (SOC)	Término RAM	Frecuencia (%)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos	2,5
	Disnea	0,6
	Congestión nasal	0,4
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	4,0
	Náusea	3,7
	Dispepsia	2,1
	Vómito	1,8
	Dolor abdominal	1,7
	Gastritis	1,3
Trastornos hepatobiliares	Esteatosis hepática	0,4
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción	1,5
	Acné ⁹	1,0
	Prurito	0,7
	Eritema	0,3
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia	3,5
	Inflamación de articulaciones	0,4
	Tendinitis	0,3
	Dolor musculoesquelético	0,1
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Edema periférico	1,7
	Fatiga	1,4
	Pirexia	1,3
Investigaciones	Aumento de la creatinfosfoquinasa en sangre	4,6
	Aumento de peso	1,8
	Aumento de la gamma-glutamyltransferasa	1,6
	Aumento del colesterol en sangre	1,2
	Aumento de las lipoproteínas de baja densidad	0,8
	Aumento de las enzimas hepáticas	0,6
	Aumento de la creatinina en sangre	0,4
	Aumento de transaminasas	0,3

Tabla de reacciones adversas a medicamentos con términos preferidos enumerados por frecuencia decreciente dentro de cada SOC (AR, AP, UC, EA y AIJcp combinados)		
Clasificación por Órganos y Sistemas (SOC)	Término RAM	Frecuencia (%)
	Prueba de función hepática anormal	0,1
Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos	Esguince de ligamento	0,6
	Contractura muscular	0,5

Abreviaturas: RAM = reacción adversa al medicamento; EA = espondilitis anquilosante; CPNM = cáncer de piel no melanoma; AP = artritis psoriásica; AIJcp= Artritis Idiopática Juvenil de Curso Poliarticular; TP = término preferido; AR = artritis reumatoide; UC = colitis ulcerativa.

a. Las frecuencias se basan en datos agrupados de ensayos clínicos aleatorizados de fase 3 (excluyendo el Estudio A3921133).

b. La frecuencia de artritis bacteriana está determinada por las frecuencias combinadas de TP de artritis bacteriana y artritis infecciosa.

c. Las reacciones adversas al medicamento solo se han informado en estudios abiertos de extensión a largo plazo; por lo tanto, se estimó la frecuencia de estas reacciones adversas a los medicamentos en los ensayos aleatorizados de fase 3.

d. CPNM identificado como RAM en 2013; CPNM no es un TP; la frecuencia se determina combinando frecuencias para los TP de cáncer de células basales y cáncer de células escamosas de piel.

e. Datos de notificación espontánea (se han observado eventos como angioedema y urticaria). También se observaron algunos eventos en los ensayos clínicos.

f. Tromboembolismo venoso (p. ej., embolismo pulmonar, trombosis venosa profunda, trombosis venosa retiniana).

g. Reacción adversa al medicamento (RAM) identificada posterior a la comercialización.

Infecciones Generales

Artritis Reumatoide

En los estudios clínicos controlados de fase 3 de 6 y 24 meses, las tasas de infección en los grupos de monoterapia con XELJANZ® 5 mg dos veces al día (total de 616 pacientes) y 10 mg dos veces al día (total de 642 pacientes) fueron 16,2% (100 pacientes), y 17,9% (115 pacientes), respectivamente, en comparación con 18,9% (23 pacientes) en el grupo de placebo (total de 122 pacientes). En los estudios de 6, 12 o 24 meses de duración con tratamiento secundario con DMARDs, las tasas de infección en los grupos de XELJANZ® de 5 mg dos veces al día (total de 973 pacientes) y 10 mg dos veces al día (total de 969 pacientes) más DMARDs fueron 21,3% (207 pacientes) y el 21,8% (211 pacientes), respectivamente, comparada con 18,4% (103 pacientes) en el grupo de placebo más DMARDs (total de 559 pacientes).

Las infecciones más frecuentemente reportadas fueron infecciones en las vías respiratorias superiores y nasofaringitis (3,7% y 3,2%, respectivamente).

La tasa general de infecciones con XELJANZ® en la población de seguridad a largo plazo a todas las exposiciones (total de 4867 pacientes) fue 46,1 pacientes con eventos por 100 pacientes-año (43,8 y 47,2 pacientes con eventos para 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente). Para los pacientes bajo monoterapia (total de 1750), las tasas fueron

48,9 y 41,9 pacientes con eventos por 100 pacientes-año para 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente. Para los pacientes con DMARDs de base (total de 3117), las tasas fueron de 41,0 y 50,3 pacientes con eventos por 100 pacientes-año para 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente.

También se notificaron infecciones en un amplio estudio aleatorizado (PASS) en pacientes con AR de 50 años o más con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional.

Artritis Psoriásica

En los estudios de Fase 3 controlados de hasta 6 y 12 meses de duración, la frecuencia de infecciones en los grupos con XELJANZ® 5 mg dos veces al día (238 pacientes) y XELJANZ® 10 mg dos veces al día (236 pacientes) fue de 37,8% y 44,5%, respectivamente. La frecuencia de infecciones en el período controlado con placebo de 3 meses fue de 23,5% para el grupo con XELJANZ® 5 mg dos veces al día (238 pacientes), 28,8% para el grupo con XELJANZ® 10 mg dos veces al día (236 pacientes) y 15,7% para el grupo con placebo (236 pacientes).

Las infecciones informadas con mayor frecuencia en el período controlado con placebo de 3 meses fueron nasofaringitis (5,9% y 5,5% en los grupos de dosis de 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día, respectivamente) e infecciones de las vías respiratorias superiores (5,0% y 4,7% en los grupos de dosis de 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día, respectivamente).

A partir de mayo de 2016, la tasa general de infecciones con XELJANZ® en la población de seguridad a largo plazo para dosis combinadas fue de 63,5 pacientes con eventos por 100 pacientes-año.

Espondilitis anquilosante

En los ensayos clínicos de Fase 2 y Fase 3 combinados, durante el período controlado con placebo de hasta 16 semanas, la frecuencia de infecciones en el grupo de XELJANZ® 5 mg dos veces al día (185 pacientes) fue del 27,6 % y la frecuencia en el grupo de placebo (187 pacientes) fue del 23,0%. En los ensayos clínicos combinados de fase 2 y fase 3, entre los 316 pacientes tratados con XELJANZ® 5 mg dos veces al día hasta por 48 semanas, la frecuencia de infecciones fue del 35,1%.

Colitis Ulcerativa

En los estudios de inducción aleatorizados Fase 2/3 de 8 semanas, las proporciones de pacientes con infecciones fueron 21,1% para XELJANZ® 10 mg dos veces al día comparado con 15,2% para el placebo. En el estudio de mantenimiento aleatorizado Fase

3 de 52 semanas, la proporción de pacientes con infecciones fue 35,9% para XELJANZ® 5 mg dos veces al día, 39,8% para XELJANZ® 10 mg dos veces al día y 24,2% para placebo. En la experiencia de tratamiento completo con XELJANZ® en el programa de colitis ulcerativa, la tasa de incidencia general de infección fue 65,7 eventos por 100 pacientes-año (involucrando 47,9% de los pacientes). La infección más común fue nasofaringitis, ocurriendo en 16,8% de los pacientes.

Artritis Idiopática Juvenil de Curso Poliarticular

En la parte doble ciego del Estudio pivotal de Fase 3 AIJcp-I, la infección fue la reacción adversa informada con mayor frecuencia con el 44,3% de los pacientes tratados con el tofacitinib, en comparación con el 30,6% de los pacientes tratados con el placebo. En general, las infecciones fueron de severidad leve a moderada.

Infecciones Graves

Artritis Reumatoide

En los estudios clínicos controlados de 6 y 24 meses la tasa de infecciones serias en el grupo de monoterapia con XELJANZ® 5 mg dos veces al día fue 1,7 pacientes con eventos por 100 pacientes-año. En el grupo de monoterapia con XELJANZ® 10 mg dos veces al día la tasa fue 1,6 pacientes con eventos por 100 pacientes-año y la tasa fue 0 eventos por 100 pacientes-año para el grupo de placebo, y en el grupo tratado con metotrexato, de 1,9 pacientes con eventos cada 100 pacientes-año.

En los estudios de 6, 12 o 24 meses de duración las tasas de infecciones serias en los grupos de XELJANZ® 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día, más DMARDs fueron 3,6 y 3,4 pacientes con eventos por 100 pacientes-año, respectivamente, comparados con 1,7 pacientes con eventos por 100 pacientes-año en el grupo de placebo más DMARDs.

En cuanto a la seguridad a largo plazo, toda la población de exposición compuesta por ensayos clínicos de fase 2 y fase 3 y estudios de extensión a largo plazo, las tasas generales de infecciones serias fueron 2,4 y 3,0 pacientes con eventos por 100 pacientes-año, para los grupos que recibían XELJANZ® 5 mg y 10 mg dos veces al día respectivamente.

Las infecciones serias más frecuentes reportadas con XELJANZ® incluyeron neumonía, herpes zóster, infección de las vías urinarias, celulitis, gastroenteritis y diverticulitis. Se han reportado casos de infecciones oportunistas.

De los 4271 pacientes que participaron en los Estudios I a VI, un total de 608 pacientes con artritis reumatoide tenían 65 años o más, incluidos 85 pacientes de 75 años y mayores. La

frecuencia de la infección seria entre los pacientes tratados con XELJANZ® de 65 años y mayores fue mayor que la de los menores de 65 años. Como existe una mayor incidencia de infecciones en la población de pacientes de edad avanzada en general, deberá tenerse precaución cuando se trate a esta población.

También se notificaron infecciones graves en un amplio estudio aleatorizado (PASS) en pacientes con AR de 50 años o más con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional.

Artritis Psoriásica

En los estudios en Fase 3 de 6 y 12 meses, la tasa de infecciones serias en el grupo con XELJANZ® 5 mg dos veces al día fue de 1,30 pacientes con eventos por cada 100 pacientes-año. En el grupo con XELJANZ® 10 mg dos veces al día, la tasa fue de 2,0 pacientes con eventos por cada 100 pacientes-año.

En la población de seguridad a largo plazo, la tasa general de infecciones serias fue de 1,4 pacientes con eventos por cada 100 pacientes-año para pacientes tratados con XELJANZ®. La infección sería más común informada con XELJANZ® fue la neumonía.

Espondilitis anquilosante

En los ensayos clínicos de Fase 2 y Fase 3 combinados, entre los 316 pacientes tratados con XELJANZ® 5 mg dos veces al día durante un máximo de 48 semanas, hubo una infección grave (meningitis aséptica) que produjo una tasa de 0,43 pacientes con eventos por 100 pacientes-año.

Colitis Ulcerativa

En los estudios de inducción aleatorios de fase 2/3 de 8 semanas, la proporción de pacientes con infecciones graves en pacientes tratados con XELJANZ® 10 mg dos veces al día fue del 0,9% (8 pacientes) en comparación con el 0,0% en pacientes tratados con placebo. En el estudio de mantenimiento aleatorizado de 52 semanas Fase 3, las tasas de incidencia de infecciones graves en pacientes tratados con XELJANZ® 5 mg dos veces al día (1,35 pacientes con eventos por 100 pacientes-año) y en pacientes tratados con XELJANZ® 10 mg dos veces al día (0,64 pacientes con eventos por 100 pacientes-año) no fueron más altas en comparación con el placebo (1,94 pacientes con eventos por 100 pacientes-año). La tasa de incidencia de infecciones graves en toda la experiencia de tratamiento con XELJANZ® en pacientes con colitis ulcerativa fue de 2,05 pacientes con eventos por 100 pacientes-año. No hubo agrupación aparente en tipos específicos de infecciones graves.

Artritis Idiopática Juvenil de Curso Poliarticular

En el Estudio pivotal AIJcp-I de Fase 3, cuatro pacientes presentaron infecciones serias durante el tratamiento con el tofacitinib, lo que representa una tasa de incidencia de 3,25 eventos cada 100 pacientes-año: neumonía, empiema epidural (con sinusitis y absceso subperióstico), quiste pilonidal y apendicitis.

Reactivación viral

En los estudios clínicos de XELJANZ®, los pacientes japoneses y coreanos parecen tener una mayor tasa de herpes zóster que aquella observada en otras poblaciones.

Se informaron eventos de herpes zóster en un amplio estudio aleatorizado (PASS) en pacientes con AR que tenían 50 años o más con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional.

Tromboembolismo venoso

Artritis Reumatoide

Se informaron eventos de EP y TVP en un gran estudio aleatorizado (PASS) en pacientes con AR que tenían 50 años o más con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional.

Estudios de artritis reumatoide completados

En el período de placebo de 4 a 12 semanas de estudios controlados aleatorios de 4 semanas a 24 meses de duración, los IR (IC del 95%) para tofacitinib 5 mg dos veces al día, tofacitinib 10 mg dos veces al día y placebo para EP fueron 0,00 (0,00, 0,57), 0,00 (0,00, 0,77) y 0,40 (0,01, 2,22) pacientes con eventos por 100 pacientes-año respectivamente; los IR (IC del 95%) para TVP fueron 0,00 (0,00, 0,57), 0,21 (0,01, 1,16) y 0,40 (0,01, 2,22) pacientes con eventos por 100 pacientes-año, respectivamente.

En el período completo aleatorizado de estudios controlados de 4 semanas a 24 meses de duración, los IR (IC del 95%) para tofacitinib 5 mg dos veces al día y tofacitinib 10 mg dos veces al día para EP fueron 0,12 (0,02, 0,34) y 0,15 (0,03, 0,44) pacientes con eventos por 100 pacientes-año respectivamente; los IR (IC del 95%) para TVP fueron 0,15 (0,04, 0,40) y 0,10 (0,01, 0,36) pacientes con eventos por 100 pacientes-año respectivamente.

En la población de seguridad a largo plazo que incluye la exposición durante los estudios controlados aleatorizados completos y los estudios abiertos de extensión a largo plazo, los IR (IC del 95%) para tofacitinib 5 mg dos veces al día y tofacitinib 10 mg dos veces al día para EP fueron 0,12 (0,06, 0,22) y 0,13 (0,08, 0,21) pacientes con eventos por 100

pacientes-año respectivamente; los IR (IC del 95%) para TVP fueron 0,17. (0,09, 0,27) y 0,15 (0,09, 0,22) pacientes con eventos por 100 pacientes-año respectivamente.

Artritis psoriásica

En el período de placebo de 3 meses de estudios controlados aleatorizados completos de 6 a 12 meses de duración, los IR (IC del 95%) para tofacitinib 5 mg dos veces al día, tofacitinib 10 mg dos veces al día y placebo para EP fueron 0,00 (0,00, 6,75), 0,00 (0,00, 6,78) y 0,00 (0,00, 6,87) pacientes con eventos por 100 pacientes-año respectivamente; los IR (IC del 95%) para TVP fueron 0,00 (0,00, 6,75), 0,00 (0,00, 6,78) y 0,00 (0,00, 6,87) pacientes con eventos por 100 pacientes-año respectivamente.

En el período aleatorizado completo de estudios controlados completos de 6 a 12 meses, los IR (IC del 95%) para tofacitinib 5 mg dos veces al día y tofacitinib 10 mg dos veces al día para EP fueron 0,00 (0,00, 1,83) y 0,00 (0,00, 1,87) pacientes con eventos por 100 pacientes-año respectivamente; los IR (IC del 95%) para TVP fueron 0,00 (0,00, 1,83) y 0,51 (0,01, 2,83) pacientes con eventos por 100 pacientes-año respectivamente.

En la población de seguridad a largo plazo que incluye la exposición durante los estudios controlados aleatorizados completos y el estudio abierto de extensión a largo plazo, los IR (IC del 95%) para tofacitinib 5 mg dos veces al día y tofacitinib 10 mg dos veces al día para EP fueron 0,11 (0,00, 0,60) y 0,00 (0,00, 0,58) pacientes con eventos por 100 pacientes-año respectivamente; los IR (IC 95%) para TVP fueron 0,00 (0,00, 0,40) y 0,16 (0,00, 0,87) pacientes con eventos por 100 pacientes-año respectivamente.

Espondilitis anquilosante

En los ensayos clínicos controlados aleatorizados de Fase 2 y Fase 3 combinados, no hubo eventos de TEV en 420 pacientes (233 pacientes-año de observación) que recibieron XELJANZ® hasta por 48 semanas.

Colitis ulcerativa

En los estudios de inducción aleatorizados y controlados con placebo de 8 semanas de duración, el IR (IC del 95%) para tofacitinib 10 mg dos veces al día y placebo para EP fueron 0,00 (0,00, 2,22) y 1,98 (0,05, 11,04) pacientes con eventos por 100 pacientes-año; el IR (IC 95%) para TVP fue de 0,00 (0,00, 2,22) y 1,99 (0,05, 11,07) pacientes con eventos por 100 pacientes-año respectivamente.

En el estudio de mantenimiento aleatorizado completo de 52 semanas de duración, los IR (IC del 95%) para tofacitinib 5 mg dos veces al día y tofacitinib 10 mg dos veces al día para EP fueron 0,00 (0,00, 2,48) y 0,00 (0,00, 2,35) pacientes con eventos por 100 pacientes-año

respectivamente; los IR (IC 95%) para TVP fueron 0,00 (0,00, 2,48) y 0,00 (0,00, 2,35) pacientes con eventos por 100 pacientes-año respectivamente.

En la población de seguridad a largo plazo que incluye la exposición durante los estudios controlados aleatorizados completos y el estudio abierto de extensión a largo plazo abierto, los IR (IC del 95%) para tofacitinib 5 mg dos veces al día y tofacitinib 10 mg dos veces al día para EP fueron 0,00 (0,00, 0,54) y 0,20 (0,05, 0,52) pacientes con eventos por 100 pacientes-año respectivamente; los IR (IC 95%) para TVP fueron 0,00 (0,00, 0,54) y 0,05 (0,00, 0,28) pacientes con eventos por 100 pacientes-año respectivamente.

Experiencia clínica en pacientes con artritis reumatoide, sin

tratamiento previo con metotrexato

El estudio VI fue un ensayo clínico controlado con principio activo en pacientes con AR sin tratamiento previo con metotrexato. La experiencia sobre la seguridad en estos pacientes fue coherente con los estudios I-V.

Pruebas de Laboratorio

En los ensayos clínicos de artritis psoriásica, colitis ulcerativa, espondilitis anquilosante y artritis idiopática juvenil de curso poliarticular los cambios en los linfocitos, neutrófilos y lípidos observados con el tratamiento con XELJANZ® fueron similares a los cambios observados en los ensayos clínicos en artritis reumatoide.

En los ensayos clínicos de artritis psoriásica, colitis ulcerativa, espondilitis anquilosante y artritis idiopática juvenil de curso poliarticular los cambios en las pruebas de enzimas hepáticas observados con el tratamiento con XELJANZ® fueron similares a los cambios observados en los ensayos clínicos en artritis reumatoide donde los pacientes recibieron DMARD de base.

Artritis reumatoide

Linfocitos

En los estudios clínicos controlados, las disminuciones confirmadas en el recuento de linfocitos por debajo de 500 células/mm³ ocurrieron en el 0,23% de los pacientes que recibían las dosis de 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día combinadas.

En la población de seguridad a largo plazo en artritis reumatoide, las disminuciones confirmadas en los recuentos de linfocitos por debajo de 500 células/mm³ ocurrieron en el 1,3% de los pacientes para las dosis de 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día combinadas.

Los recuentos de linfocitos confirmados de <500 células/mm³ estuvieron asociados a una mayor incidencia de infecciones tratadas y serias.

Neutrófilos

En los estudios clínicos controlados se confirmó la ocurrencia de disminución del RAN por debajo de 1000 células/mm³ en 0,08% de los pacientes para las dosis de XELJANZ® de 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día combinadas. No existió ninguna disminución confirmada en el RAN por debajo de 500 células/mm³ en ninguno de los grupos de tratamiento. No existió ninguna relación clara entre neutropenia y la aparición de infecciones serias.

En la población de seguridad a largo plazo, el patrón y la incidencia de las disminuciones confirmadas del RAN siguió siendo coherente con la observada en los estudios clínicos controlados.

Pruebas de Enzimas Hepáticas

Artritis reumatoide

Se observaron con poca frecuencia aumentos de las enzimas hepáticas de >3 veces el límite superior de normalidad (3 veces el LSN). En los pacientes que experimentan elevación de las enzimas hepáticas, la modificación del régimen de tratamiento, tal como la reducción de la dosis de los DMARDs concomitantes, la interrupción de XELJANZ®, o la reducción de la dosis de XELJANZ®, produjo una disminución o normalización de las enzimas hepáticas.

En la parte controlada del estudio de monoterapia de Fase 3 (0 a 3 meses), se observaron elevaciones de la ALT >3 veces el LSN en 1,65%, 0,41%, y 0% de los pacientes que recibían placebo, XELJANZ® 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente. En este estudio, las elevaciones de la AST >3 veces el LSN en el 1,65%, 0,41% y 0% de los pacientes que estaban recibiendo placebo, XELJANZ® 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente.

En el estudio de monoterapia de Fase 3 (0 a 24 meses), se observaron aumentos de la ALT >3 veces el LSN en el 7,1%, 3,0% y 3,0% de los pacientes que recibían metotrexato, XELJANZ® 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente. En este estudio, se observaron aumentos de la AST >3 veces el LSN en el 3,3%, 1,6% y 1,5% de los pacientes que recibían metotrexato, XELJANZ® 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente.

En la parte controlada de los estudios de fase 3 con DMARDs de base (0 a 3 meses), se observaron elevaciones de la ALT >3 veces el LSN en el 0,9%, 1,24% y 1,14% de los pacientes que recibían placebo, XELJANZ® 5 mg y 10 mg dos veces al día,

respectivamente. En estos estudios, se observaron elevaciones de la AST >3 veces el LSN en el 0,72%, 0,50% y 0,31% de los pacientes que estaban recibiendo placebo, XELJANZ® 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente.

Se informaron elevaciones de ALT y AST en un amplio estudio aleatorizado PASS en pacientes con AR de 50 años o más con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional.

Lípidos

Las elevaciones de los parámetros lipídicos (colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL, triglicéridos) fueron evaluadas primero un mes después del inicio del tratamiento con XELJANZ® en los ensayos clínicos controlados doble ciego de artritis reumatoide. Se observaron aumentos en este punto del tiempo y permanecieron estables de ahí en adelante.

Artritis Reumatoide

Los cambios en los parámetros lipídicos desde el inicio hasta el final del estudio (6 a 24 meses) en los estudios clínicos controlados de artritis reumatoide se resumen a continuación:

Aumento promedio del colesterol LDL de 15% en el grupo de XELJANZ® 5 mg dos veces al día y 20% en el grupo de XELJANZ® 10 mg dos veces al día, en el mes 12, y aumento del 16% en el grupo de XELJANZ® 5 mg dos veces al día y del 19% en el grupo de XELJANZ® 10 mg dos veces al día en el mes 24.

Aumento promedio del colesterol HDL de 17% en el grupo de XELJANZ® 5 mg dos veces al día y 18% en el grupo de XELJANZ® 10 mg dos veces al día en el mes 12, y aumento del 19% en el grupo de XELJANZ® 5 mg dos veces al día y del 20% en el grupo de XELJANZ® 10 mg dos veces al día en el mes 24.

Se notificaron elevaciones del colesterol LDL y del colesterol HDL en un amplio ensayo aleatorizado PASS en pacientes con AR de 50 años o mayores con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional.

Para artritis reumatoide, los cocientes promedio de colesterol LDL/ colesterol HDL y los cocientes entre apolipoproteína B (ApoB)/ApoA1 esencialmente no cambiaron en los pacientes tratados con XELJANZ®.

En un ensayo clínico controlado, las elevaciones en el colesterol LDL y en ApoB disminuyeron a los niveles que estaban presentes antes del tratamiento como respuesta a la terapia con estatinas.

En la población de seguridad a largo plazo, las elevaciones en los parámetros de los lípidos permanecieron coherentes con las observadas en los estudios clínicos controlados.

Modificación de interacciones

Interacciones que afectan la utilización de XELJANZ® Debido a que tofacitinib se metaboliza con el CYP3A4, es probable que interactúe con medicamentos que inhiben o inducen el CYP3A4. La exposición a tofacitinib aumenta cuando se coadministra con inhibidores potentes del citocromo P450 (CYP) 3A4 (p. ej., ketoconazol) o cuando la administración de uno o más medicamentos concomitantes produce tanto inhibición moderada de CYP3A4 como inhibición potente de CYP2C19 (p. ej., fluconazol).

La exposición a tofacitinib se disminuye cuando se coadministra con inductores potentes de CYP3A4 (p. ej., rifampicina). Es improbable que los inhibidores de CYP2C19 por sí solos o la glucoproteína-P alteren significativamente la farmacocinética de tofacitinib.

La administración concomitante con metotrexato (15 mg a 25 mg de MTX una vez a la semana) no afectó la farmacocinética de tofacitinib. La coadministración de ketoconazol, un inhibidor potente de CYP3A4, con una única dosis de tofacitinib aumentó el ABC y C_{máx} en un 103% y un 16%, respectivamente. La coadministración de fluconazol, un inhibidor moderado de CYP3A4 e inhibidor potente de CYP2C19, aumentó el ABC y C_{máx} de tofacitinib en un 79% y un 27%, respectivamente. La coadministración de tacrolimus (Tac), un inhibidor leve de CYP3A4, aumentó el ABC de tofacitinib en un 21% y disminuyó la C_{máx} de tofacitinib en un 9%. La coadministración de ciclosporina (CsA), un inhibidor moderado de CYP3A4, aumentó el ABC de tofacitinib en un 73% y disminuyó la C_{máx} de tofacitinib en 17%. La administración combinada de dosis múltiples de tofacitinib con estos inmunosupresores potentes no se ha estudiado en pacientes con artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, colitis ulcerativa o artritis idiopática juvenil de curso poliarticular.

La coadministración de rifampicina, un inductor potente de CYP3A4, disminuyó el ABC y C_{máx} de tofacitinib en un 84% y un 74%, respectivamente.

Potencial de XELJANZ® para influir en la farmacocinética de otros medicamentos

Los estudios in vitro indican que tofacitinib no inhibe o induce significativamente la actividad de los principales CYP humanos que metabolizan medicamentos (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, y CYP3A4) a concentraciones que superan 80 veces la $C_{m\acute{a}x}$ total en estado estacionario de una dosis de 5 mg y 10 mg dos veces al día en pacientes con artritis reumatoide, artritis psoriásica, colitis ulcerativa y artritis idiopática juvenil de curso poliarticular. Estos resultados in vitro fueron confirmados mediante un estudio de interacción de medicamentos en humanos que no mostró cambios en la farmacocinética de midazolam, un sustrato altamente sensible de CYP3A4, cuando se coadministraba con tofacitinib.

Los estudios in vitro indican que tofacitinib no inhibe significativamente la actividad de los principales 5'-difosfo-glucuronosiltransferasas uridina metabolizadoras de fármacos humanos (UGTs), [UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 y UGT2B7] a concentraciones superiores a 250 veces la $C_{m\acute{a}x}$ total del estado estacionario de una dosis de 5 mg y 10 mg dos veces al día en pacientes con artritis reumatoide, artritis psoriásica, colitis ulcerativa y artritis idiopática juvenil de curso poliarticular.

Los datos in vitro indican que también es baja la capacidad que posee el tofacitinib para inhibir a transportadores como la glucoproteína-P, polipéptido transportador de aniones orgánicos, y los transportadores orgánicos aniónicos y catiónicos en concentraciones terapéuticas.

La coadministración de tofacitinib no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de los anticonceptivos orales, levonorgestrel y etinilestradiol, en mujeres voluntarias sanas.

La coadministración de tofacitinib con metotrexato en dosis de 15 mg a 25 mg una vez a la semana disminuyó el ABC y la $C_{m\acute{a}x}$ de metotrexato en un 10% y un 13%, respectivamente. El grado de disminución en la exposición a metotrexato no justifica modificaciones individualizadas a las dosis de metotrexato.

La coadministración de tofacitinib no tuvo efectos en la farmacocinética de metformina, lo que indica que tofacitinib no interfiere con el transportador catiónico orgánico (OCT2) en voluntarios sanos.

En los pacientes con artritis reumatoide, colitis ulcerativa y artritis idiopática juvenil de curso poliarticular, la depuración oral de tofacitinib no varió con el tiempo, lo que indica que tofacitinib no normaliza la actividad de las enzimas CYP en estos pacientes. Por lo tanto, no se espera que la coadministración con tofacitinib produzca aumentos clínicamente relevantes en el metabolismo de los sustratos de CYP en los pacientes con AR, colitis ulcerativa y artritis idiopática juvenil de curso poliarticular.

Población pediátrica

Solo se han realizado estudios de interacciones medicamento-medicamento en adultos.

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

3.4.1.5. XELJANZ® XR 11 MG TABLETAS DE LIBERACIÓN MODIFICADA

Expediente : 20100573
Radicado : 20221197253 / 20241055869
Fecha : 07/03/2024
Interesado : Pfizer S.A.S

Composición: Cada tableta recubierta de liberación modificada contiene Citrato de Tofacitinib 17,771 mg equivalente a 11 mg de Tofacitinib

Forma farmacéutica: Tableta liberación modificada

Indicaciones: (Del Registro)

Artritis Reumatoide.

XELJANZ® XR (Tofacitinib) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con artritis reumatoide moderada a severamente activa que han presentado respuesta inadecuada a uno o más medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARDS).

Artritis Psoriásica.

XELJANZ® XR (Tofacitinib) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con artritis psoriásica activa que han tenido una respuesta inadecuada al metotrexato u otros medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARDS).

Colitis Ulcerativa.

Xeljanz (Tofacitinib) está indicado para la inducción y el mantenimiento del tratamiento en pacientes adultos con colitis ulcerativa (CU) de actividad moderada a grave, con respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia a los corticosteroides, azatioprina (AZA), 6 mercaptopurina (6-mp) o antagonistas del factor de necrosis tumoral (FNT).

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2023011713 emitido mediante Acta No. 9 de 2023 SEMNNIMB, numeral 3.4.1.7, 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 o advertencias
- Modificación de reacciones advertencias
- Modificación de interacciones
- Inserto Versión LLD_Tofacitinib (Xeljanz) CDSv30.0 a 35.0_28Nov2023_Col_v1 allegado mediante radicado 20241055869
- IPP Versión LLD_Tofacitinib (Xeljanz) CDSv30.0 a 35.0_28Nov2023_Col_v1 allegado mediante radicado 20241055869

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20221197253 / 20241055869 el interesado da respuesta a requerimiento del Acta No. 9 de 2023 SEMNNIMB, numeral 3.4.1.7, asociado con la solicitud de modificación de: indicaciones, precauciones y advertencias, reacciones adversas, interacciones, dosificación / grupo etario, información para prescribir e inserto CDSv30.0 a 35.0_28Nov2023_Col_v1 allegados mediante Radicado 20241055869, para el producto Xeljanz®, principio activo tofacitinib de liberación modificada equivalente a 11 mg. La nueva indicación solicitada: indicado para el tratamiento de pacientes adultos con Espondilitis anquilosante (EA) activa que no han respondido adecuadamente a la terapia convencional.

Se resalta que los estudios sugieren que los inhibidores JAK tienen como efecto de clase un incremento de riesgo cardiovascular, eventos trombóticos, neoplasias, infecciones y muerte en comparación con los agentes antiTNFs, por lo cual, solo debe usarse si no se dispone de alternativas de tratamiento adecuadas en pacientes mayores de 65 años o fumadores o exfumadores o con otros factores de riesgo cardiovascular o con mayor riesgo de desarrollo de neoplasias. Algunos de estos riesgos se pueden incrementar incluso a partir de los 50 años. Lo que lleva a que sea importante el ajuste de la indicación propuesta por la Sala en el concepto previo. Por lo anterior, la Sala recomienda aprobar la indicación así:

Tofacitinib (Xeljanz® XR) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con espondilitis anquilosante (EA) activa que han tenido una respuesta inadecuada o son intolerantes a uno o más bloqueadores del TNF.

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

Nuevas indicaciones

Artritis Reumatoide.

Tofacitinib (Xeljanz® XR) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con artritis reumatoide moderada a severamente activa que han presentado respuesta inadecuada a uno o más medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARDs).

Artritis Psoriásica.

Tofacitinib (Xeljanz® XR) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con artritis psoriásica activa que no han respondido o son intolerantes a metotrexato u otros medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARDs).

Colitis Ulcerativa.

Tofacitinib (Xeljanz® XR) está indicado para la inducción y el mantenimiento del tratamiento en pacientes adultos con colitis ulcerativa (CU) de actividad moderada a severa, con respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia a los corticosteroides, azatioprina (AZA), 6 mercaptopurina (6-MP) o antagonistas del factor de necrosis tumoral (TNF).

Espondilitis anquilosante.

Tofacitinib (Xeljanz® XR) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con **espondilitis anquilosante (EA) activa que han tenido una respuesta inadecuada o son intolerantes a uno o más bloqueadores del TNF.**

Modificación de dosificación / grupo etario

Posología

No se ha estudiado XELJANZ® XR combinado con DMARDs biológicos, como por ejemplo antagonistas del factor de necrosis tumoral (TNF), antagonistas de los receptores de interleuquinas-1 (RIL-1), antagonistas de los receptores de interleuquinas-6 (RIL-6), anticuerpos monoclonales anti-CD20 y moduladores selectivos de coestimulación e inmunosupresores potentes como azatioprina, ciclosporina y tacrolimus y deberá evitarse su consumo debido a la posibilidad de aumentar la inmunosupresión y el riesgo de infecciones.

El tratamiento con XELJANZ® XR debe interrumpirse si un paciente desarrolla una infección seria hasta que esta se controle.

XELJANZ® XR 11 mg una vez al día demostró una equivalencia farmacocinética (ABC y C_{máx}) con XELJANZ® 5 mg dos veces al día.

Método de Administración

XELJANZ® XR se administran por vía oral, con o sin alimentos.

Trague las tabletas de XELJANZ® XR enteras e intactas. No las rompa, divida ni mastique.

Posología para Artritis Reumatoide

XELJANZ® XR se puede utilizar como monoterapia o combinado con metotrexato (MTX) u otros DMARDs no biológicos.

La dosis recomendada de XELJANZ® XR es de 11 mg administrada una vez al día.

XELJANZ® XR 11 mg una vez al día demostró una equivalencia farmacocinética (ABC y C_{máx}) con XELJANZ® 5 mg dos veces al día. Toda la información proporcionada en esta sección sobre la indicación para la artritis reumatoide es aplicable a XELJANZ® 5 mg dos veces al día y XELJANZ® XR 11 mg una vez al día, ya que contienen el mismo principio activo (tofacitinib).

Cambio de XELJANZ® a XELJANZ® XR para la Posología para la Artritis Reumatoide

El día siguiente a la última dosis de XELJANZ® 5 mg, se puede cambiar a los pacientes tratados con XELJANZ® 5 mg dos veces al día a XELJANZ® XR 11 mg una vez al día.

Posología para Artritis Psoriásica

La dosis recomendada de XELJANZ® XR es de 11 mg administrado una vez al día en combinación con DMARD sintéticos convencionales (DMARDs).

XELJANZ® XR 11 mg una vez al día demostró una equivalencia farmacocinética (ABC y C_{máx}) con XELJANZ® 5 mg dos veces al día. Toda la información proporcionada en esta sección sobre la indicación para la artritis psoriásica es aplicable a XELJANZ® 5 mg dos veces al día y XELJANZ® XR 11 mg una vez al día, ya que contienen el mismo principio activo (tofacitinib).

Cambio de XELJANZ® a XELJANZ® XR para la Posología para la Artritis Psoriásica

El día siguiente a la última dosis de XELJANZ® 5 mg, se puede cambiar a los pacientes tratados con XELJANZ® 5 mg dos veces al día a XELJANZ® XR 11 mg una vez al día.

Posología para Espondilitis anquilosante

XELJANZ® XR

La dosis recomendada de XELJANZ® XR es de 11 mg administrados una vez al día.

XELJANZ® XR 11 mg una vez al día ha demostrado una exposición equivalente (ABC y C_{máx}) a XELJANZ® 5 mg dos veces al día. Toda la información provista en esta sección para la indicación de espondilitis anquilosante es aplicable a XELJANZ® 5 mg dos veces al día y XELJANZ® XR 11 mg una vez al día ya que contienen el mismo ingrediente activo (tofacitinib).

Cambio de XELJANZ® a XELJANZ® XR para la posología de la Espondilitis anquilosante

Los pacientes tratados con XELJANZ® 5 mg dos veces al día pueden cambiar a XELJANZ® XR 11 mg una vez al día al día siguiente de la última dosis de XELJANZ® 5 mg.

Posología para Colitis Ulcerativa

La dosis recomendada de XELJANZ® 5 mg para pacientes adultos con colitis ulcerativa de actividad moderada a severa es de 10 mg por vía oral dos veces al día para la inducción durante al menos 8 semanas y de 5 mg dos veces al día para el mantenimiento.

Descontinuar la terapia de inducción en pacientes que no muestran evidencia de beneficio terapéutico en la semana 16.

XELJANZ® XR

La dosis de mantenimiento recomendada de XELJANZ® XR es de 11 mg o 22 mg una vez al día dependiendo de la respuesta terapéutica.

Para los pacientes refractarios, como los que fallaron en la terapia previa con antagonistas del TNF, se debe considerar la continuación de la dosis de 10 mg dos veces al día

Los pacientes que no logran mantener el beneficio terapéutico con XELJANZ® 5 mg dos veces al día pueden beneficiarse de un aumento de XELJANZ® 10 mg administrado dos veces al día.

Para los pacientes refractarios, como los que fallaron en la terapia previa con antagonistas del TNF, se debe considerar la continuación de la dosis de 10 mg dos veces al día.

En general, use la dosis más baja efectiva para mantener los beneficios terapéuticos.

Cambio de XELJANZ® a XELJANZ® XR para la posología de colitis ulcerativa

Los pacientes tratados con XELJANZ® 5 mg dos veces al día pueden cambiarse a XELJANZ® XR 11 mg una vez al día, al día siguiente de la última dosis de XELJANZ® 5 mg.

Ajustes de la Dosis debido a Alteraciones de Laboratorio

Para el manejo de alteraciones de laboratorio relacionadas con la dosis, incluyendo linfopenia, neutropenia y anemia, podrían requerirse ajustes de la dosis o la interrupción de la administración en la forma descrita en las Tablas 1, 2 y 3.

Se recomienda no iniciar el tratamiento con XELJANZ® en pacientes con recuento de linfocitos menor de 500 células/mm³.

Tabla 1: Ajustes de la Dosis para Linfopenia

Recuento Bajo de Linfocitos [Ver Advertencias y Precauciones (Sección 4.4)]	
Valor de Laboratorio (células/mm³)	Recomendación
Recuento de linfocitos ≥500	Mantener la dosis.
Recuento de linfocitos <500 (Confirmado mediante repetición de la prueba)	Interrumpir el tratamiento con XELJANZ®.

Se recomienda no iniciar el tratamiento con XELJANZ® en pacientes con un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) < 1000 células/mm³

Tabla 2: Ajustes de la dosis para Neutropenia

Recuento absoluto de neutrófilos (RAN) bajo [ver Advertencias y Precauciones (Sección 4.4)]	
Valor de Laboratorio (células/mm³)	Recomendación
RAN >1000	Mantener la dosis.
RAN 500-1000	Para pacientes que reciben XELJANZ® 5 mg dos veces al día, interrumpir la administración de XELJANZ®. Cuando el RAN sea >1000, reanudar el tratamiento con XELJANZ® 5 mg dos veces al día. Para los pacientes que reciben XELJANZ® XR 11 mg, refiérase a la información para prescribir de XELJANZ® XR.
RAN <500 (Confirmado mediante repetición de la prueba).	Interrumpa la administración de XELJANZ®.

Se recomienda no iniciar el tratamiento con XELJANZ® en pacientes con hemoglobina <9 g/dL.

Tabla 3: Ajustes de la Dosis para Anemia

Valor Bajo de Hemoglobina [ver Advertencias y Precauciones (Sección 4.4)]	
Valor de Laboratorio (g/dL)	Recomendación
Disminución de ≤ 2 g/dL y de $\geq 9,0$ g/dL.	Mantener la dosis.
Disminución de ≥ 2 g/dL o menor que 8,0 g/dL (Confirmado mediante una segunda prueba).	Interrumpir la administración de XELJANZ® hasta que los valores de la hemoglobina se normalicen.

Poblaciones Especiales

Insuficiencia Renal

Si la dosis de XELJANZ® XR 11 mg es una vez al día, la dosis recomendada en pacientes con insuficiencia renal moderada a severa, de XELJANZ® es 5 mg una vez al día o XELJANZ® XR 11 mg cada dos días. Recomendaciones específicas para cada indicación son proporcionadas a continuación.

Artritis Reumatoide

No se requieren ajustes de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve. En insuficiencia renal moderada a severa, para pacientes con XELJANZ® XR 11 mg una vez al día, cambiar a XELJANZ® 5 mg una vez al día (incluyendo, pero no limitado a pacientes sometidos a hemodiálisis).

En pacientes bajo tratamiento con hemodiálisis, la dosis debe ser administrada después de la sesión. Si la dosis fue administrada antes de la sesión de hemodiálisis, no se recomienda la administración de una dosis complementaria.

Artritis Psoriásica

No se requieren ajustes de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve. En insuficiencia renal moderada a severa, para pacientes en tratamiento con XELJANZ® XR 11 mg una vez al día, cambiar a XELJANZ® 5 mg una vez al día (incluyendo, pero no limitado a pacientes sometidos a hemodiálisis).

En pacientes bajo tratamiento con hemodiálisis, la dosis debe ser administrada después de la sesión. Si la dosis fue administrada antes de la sesión de hemodiálisis, no se recomienda la administración de una dosis complementaria.

Espondilitis anquilosante

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. La dosis recomendada de XELJANZ® es de 5 mg una vez al día, y la dosis recomendada de XELJANZ® XR es de 11 mg cada dos días, en pacientes con insuficiencia renal severa (incluidos, entre otros, los que se someten a hemodiálisis).

Colitis ulcerativa

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve. En pacientes con insuficiencia renal moderada a severa (incluidos, entre otros, los sometidos a hemodiálisis), la dosis recomendada de XELJANZ® es de 5 mg una vez al día cuando la dosis indicada en presencia de función renal normal es de 5 mg dos veces al día y para pacientes con XELJANZ® XR 11 mg una vez al día, cambiar a XELJANZ® 5 mg una vez al día.

En pacientes con insuficiencia renal severa (incluidos, entre otros, los que se someten a hemodiálisis), la dosis recomendada de XELJANZ® es de 5 mg dos veces al día si la dosis en presencia de función renal normal es de 10 mg dos veces al día, y la dosis recomendada de XELJANZ® XR es de 11 mg una vez al día si la dosis en presencia de función renal normal es de 22 mg una vez al día.

Insuficiencia Hepática

En pacientes con insuficiencia hepática leve, no se requiere ajuste de la dosis (XELJANZ® XR 11 mg una vez al día).

No se debe administrar XELJANZ® XR a pacientes con insuficiencia hepática severa.

En pacientes con insuficiencia hepática moderada, la dosis recomendada es XELJANZ® 5 mg una vez al día.

A continuación, se proporcionan recomendaciones específicas para cada indicación.

Artritis Reumatoide

No se requiere ningún ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. No debe administrarse XELJANZ® XR a pacientes con insuficiencia hepática severa. En pacientes con insuficiencia hepática moderada, la dosis de XELJANZ® no debe exceder los 5 mg una vez al día, para pacientes con XELJANZ® XR 11 mg una vez al día, cambiar a XELJANZ® 5 mg una vez al día.

Artritis Psoriásica

No se requieren ajustes de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. No se debe administrar XELJANZ® XR a pacientes con insuficiencia hepática severa. En pacientes con insuficiencia hepática moderada, la dosis recomendada de XELJANZ® es

de 5 mg una vez al día, en pacientes con XELJANZ® XR 11 mg una vez al día, cambiar a XELJANZ® 5 mg una vez al día.

Espondilitis Anquilosante

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. XELJANZ® no debe usarse en pacientes con insuficiencia hepática severa. En pacientes con insuficiencia hepática moderada, la dosis recomendada de XELJANZ® es de 5 mg una vez al día, y la dosis recomendada de XELJANZ® XR es de 11 mg cada dos días en pacientes con insuficiencia hepática moderada.

Colitis Ulcerativa

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. XELJANZ® XR no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia hepática severa.

En pacientes con insuficiencia hepática moderada, la dosis recomendada de XELJANZ® XR es de 11 mg una vez al día si la dosis en presencia de función hepática normal es de 22 mg una vez, y la dosis recomendada de XELJANZ® es de 5 mg una vez al día, en pacientes con XELJANZ® XR 11 mg una vez al día.

Pacientes con Artritis Reumatoide, Artritis Psoriásica, Espondilitis anquilosante y Colitis Ulcerativa reciben Inhibidores del Citocromo P450 (CYP3A4) y del Citocromo 2C19 (CYP2C19).

En pacientes en tratamiento con XELJANZ® XR 11 mg una vez al día que reciban inhibidores potentes del CYP3A4 (p.ej., ketoconazol) o uno o más medicamentos concomitantes que resulten tanto en una inhibición moderada de CYP3A4 como inhibición potente de CYP2C19 (p.ej., fluconazol) la dosis recomendada es de XELJANZ® es 5 mg una vez al día o XELJANZ® XR cada dos días.

Recomendaciones específicas para cada indicación son proporcionadas a continuación.

Artritis Reumatoide

En pacientes que están recibiendo inhibidores potentes del citocromo P450 (CYP) 3A4 (p. ej., ketoconazol) y/o en pacientes que están recibiendo uno o más medicamentos concomitantes que produzcan tanto inhibición moderada de CYP3A4 como inhibición potente de CYP2C19 (p. ej., fluconazol) la dosis de XELJANZ® no debe superar los 5 mg una vez al día. La coadministración de XELJANZ® XR 11mg con inductores potentes de CYP3A4 (p. ej., rifampicina) puede producir pérdida o reducción de la respuesta clínica. No se recomienda la coadministración de inductores potentes de CYP3A4 con XELJANZ® XR 11 mg.

Artritis Psoriásica

En pacientes que están recibiendo inhibidores potentes del citocromo P450 (CYP) 3A4 (p. ej., ketoconazol) y/o en pacientes que están recibiendo uno o más medicamentos concomitantes que produzcan tanto inhibición moderada de CYP3A4 como inhibición potente de CYP2C19 (p. ej., fluconazol) la dosis de XELJANZ® no debe superar los 5 mg una vez al día. La coadministración de XELJANZ® XR 11 mg al día con inductores potentes de CYP 3A4 (p. ej., rifampicina) puede producir pérdida o reducción de la respuesta clínica. No se recomienda la coadministración de inductores potentes de CYP3A4 con XELJANZ® XR.

Espondilitis anquilosante

La dosis recomendada de XELJANZ® XR es de 11 mg cada dos días en pacientes que reciben inhibidores potentes de CYP3A4 (p. ej., ketoconazol). La dosis recomendada de XELJANZ® XR es de 11 mg cada dos días en pacientes que reciben uno o más medicamentos concomitantes que dan como resultado una inhibición moderada de CYP3A4 y una inhibición potente de CYP2C19 (p. ej., fluconazol).

Colitis Ulcerativa

En pacientes que reciben inhibidores potentes de CYP3A4 (p. ej., ketoconazol) o uno o más medicamentos concomitantes que producen tanto inhibición moderada de CYP3A4 como inhibición potente de CYP2C19 (p. ej., fluconazol), la dosis de XELJANZ® XR debe reducirse a 11 mg una vez al día si el paciente toma 22 mg una vez al día, y la dosis de XELJANZ® XR debe reducirse a 5 mg una vez al día si el paciente toma 11 mg una vez al día.

Pacientes con Artritis Reumatoide, Artritis Psoriásica, Espondilitis Anquilosante y Colitis Ulcerativa que reciben Inductores de Citocromo P450 (CYP3A4).

La coadministración de XELJANZ® XR con inductores potentes de CYP (p. ej., rifampicina) puede provocar la pérdida o disminución de la respuesta clínica. No se recomienda la coadministración de inductores potentes de CYP3A4 con XELJANZ® XR.

Pacientes de edad avanzada (≥65 años)

En los pacientes de 65 años y mayores no se requiere ningún ajuste de la dosis.

Población Pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de XELJANZ® XR en niños recién nacidos a menores de 18 años

Modificación de precauciones o advertencias

Toda la información proporcionada en esta sección para la indicación de artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante y colitis ulcerativa es aplicable para XELJANZ® XR 11 mg una vez al día.

Los estudios sugieren que los inhibidores JAK tienen como efecto de clase un incremento de riesgo cardiovascular, eventos tromboticos, neoplasias, infecciones y muerte en comparación con los agentes antiTNFs, por lo cual, solo debe usarse si no se dispone de alternativas de tratamiento adecuadas en pacientes mayores de 65 años o fumadores o exfumadores o con otros factores de riesgo cardiovascular o con mayor riesgo de desarrollo de neoplasias. Algunos de estos riesgos se pueden incrementar incluso a partir de los 50 años.

Infecciones Serias

Se han reportado infecciones serias y algunas veces letales debidas a patógenos bacterianos, micobacterianos, fúngicos invasivos, virales y otras infecciones oportunistas en pacientes con artritis reumatoide que recibían inmunomoduladores, incluidos DMARDs y XELJANZ® XR. Las infecciones serias más frecuentemente reportadas con XELJANZ® XR incluyeron neumonía, infección del tracto urinario, celulitis, herpes zóster, bronquitis, choque séptico, diverticulitis, gastroenteritis, apendicitis y sepsis. De las infecciones oportunistas que se han reportado con XELJANZ® XR, se encuentran: tuberculosis y otras infecciones micobacterianas, criptococo, histoplasmosis, candidiasis esofágica, herpes zóster de múltiples dermatomas, infección por citomegalovirus, infecciones por el virus BK y listeriosis. Algunos pacientes han presentado la enfermedad más diseminada que localizada, y a menudo los pacientes con artritis reumatoide tomaban concomitantemente inmunomoduladores como metotrexato o corticoesteroides, los cuales además de la artritis reumatoide pueden predisponer a infecciones. También pueden presentarse otras infecciones serias que no fueron reportadas en los estudios clínicos (p. ej., coccidioidomicosis). Se ha notificado en el entorno poscomercialización un caso de leucoencefalopatía multifocal progresiva en un paciente con AR bajo tratamiento con XELJANZ® XR, con múltiples factores contribuyentes (p. ej., mutación patológica del gen STING 1 (TMEM173) e inmunosupresión previa).

En un amplio estudio aleatorizado de seguridad postautorización (PASS, por sus siglas en inglés) en pacientes con AR de 50 años o mayores con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional, se observó un aumento en las infecciones graves dependiente de la dosis en pacientes tratados con tofacitinib en comparación con los inhibidores del TNF. Algunas de estas infecciones graves provocaron la muerte. También se informaron infecciones oportunistas en el estudio.

No debe iniciarse el tratamiento con XELJANZ® XR en pacientes con infección activa, incluidas infecciones localizadas. Los riesgos y los beneficios del tratamiento deben considerarse antes de iniciar el tratamiento con XELJANZ® XR en pacientes con

infecciones crónicas o recurrentes o en los que se han expuesto a tuberculosis o con antecedentes de infección seria u oportunistas, o que han recibido o han viajado a áreas de tuberculosis endémica o micosis endémica, o presentan condiciones subyacentes que pueden predisponerlos a infecciones.

Los pacientes deben controlarse estrictamente en relación con el desarrollo de signos y síntomas de infección durante y después del tratamiento con XELJANZ® XR. Si un paciente desarrolla una infección seria, una infección oportunista o sepsis deberá interrumpirse el tratamiento con XELJANZ® XR. Los pacientes que desarrollan una infección nueva durante el tratamiento con XELJANZ® XR deben someterse inmediatamente a una prueba diagnóstica completa apropiada para pacientes inmunocomprometidos, deberá iniciarse el tratamiento antimicrobiano apropiado y el paciente deberá someterse a un control estricto.

Debido a que existe mayor incidencia de infecciones en la población de edad avanzada y en diabéticos en general, se deberá tener precaución cuando se trate a pacientes de edad avanzada y pacientes con diabetes. Se recomienda precaución también en pacientes con antecedentes de enfermedad pulmonar crónica, ya que podrían ser más proclives a infecciones. Se informaron eventos de enfermedad pulmonar intersticial (algunos con desenlace mortal) en pacientes tratados con XELJANZ® XR, un inhibidor de la Janus-Kinasa (JAK), en ensayos clínicos y en el entorno poscomercialización aunque el rol de la inhibición de la JAK en estos eventos es desconocido.

El riesgo de sufrir infecciones podría ser más alto con mayores grados de linfopenia y los recuentos de linfocitos deberían tenerse en cuenta al evaluar el riesgo de infección del paciente.

Tuberculosis

Los pacientes deberán evaluarse y someterse a una prueba para determinar si presentan infección latente o activa, antes y según los lineamientos aplicables, durante la administración de XELJANZ® XR.

Los pacientes con tuberculosis latente deben ser tratados con la terapia estándar antimicobacteriana antes de administrar XELJANZ® XR.

El tratamiento antituberculosis debe también considerarse antes de la administración de XELJANZ® XR en pacientes con antecedentes de tuberculosis latente o activa en quienes el curso adecuado del tratamiento no se puede confirmar, y en pacientes con prueba negativa de tuberculosis latente, pero con factores de riesgo para infección de tuberculosis. Se recomienda consultar a un profesional de la salud con experiencia y conocimiento en el tratamiento de la tuberculosis para que ayude en la decisión sobre si es apropiado iniciar o no el tratamiento antituberculosis en un paciente específico.

Los pacientes deben controlarse estrictamente en relación con el desarrollo de signos y síntomas de tuberculosis, incluidos los pacientes con prueba negativa de infección de tuberculosis latente antes del inicio del tratamiento.

Reactivación Viral

Se ha reportado reactivación viral con el tratamiento con DMARDs y se observaron casos de reactivación del virus herpes (p. ej., herpes zóster) en los estudios clínicos con XELJANZ® XR. En un amplio estudio aleatorizado de seguridad postautorización (PASS) en pacientes con AR de 50 años o mayores con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional, se observó un aumento en los eventos de herpes zóster en pacientes tratados con tofacitinib en comparación con inhibidores del TNF. Se han reportado casos de reactivación de hepatitis B en la etapa de poscomercialización en pacientes tratados con XELJANZ® XR. Se desconoce el impacto de XELJANZ® XR en la reactivación de la hepatitis viral crónica. Los pacientes que fueron hallados positivos para hepatitis B o C fueron excluidos de los ensayos clínicos. Deben realizarse estudios de detección de hepatitis viral conforme a las pautas clínicas antes de comenzar el tratamiento con tofacitinib.

El riesgo de herpes zóster parece ser mayor en pacientes japoneses y coreanos tratados con XELJANZ® XR.

Tromboembolismo venoso

Se ha observado tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes que toman XELJANZ® en ensayos clínicos e informes posteriores a la comercialización. En un amplio estudio aleatorizado (PASS) en pacientes con AR que tenían 50 años o más con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional, los pacientes fueron tratados con tofacitinib 5 mg dos veces al día, tofacitinib 10 mg dos veces al día o un inhibidor de TNF. Se observó un aumento dependiente de la dosis en los eventos de embolismo pulmonar (EP) en pacientes tratados con tofacitinib en comparación con el inhibidor de TNF. Muchos de estos eventos de EP fueron graves y algunos resultaron en la muerte.

Los eventos de EP se informaron con mayor frecuencia en este estudio en pacientes que toman tofacitinib en relación con otros estudios en todo el programa de tofacitinib.

Se observaron eventos de trombosis venosa profunda (TVP) en los tres grupos de tratamiento en este estudio.

Evalúe a los pacientes para determinar los factores de riesgo de TEV antes de comenzar el tratamiento y periódicamente durante el tratamiento. Use XELJANZ® XR con precaución en pacientes de 65 años y mayores y en pacientes en los que se identifiquen otros factores de riesgo de TEV (p. ej., antecedentes de trombosis). Evalúe urgentemente a pacientes con signos y síntomas de TEV. Suspenda tofacitinib mientras evalúa la sospecha de TEV, independientemente de la dosis o indicación.

Eventos Adversos Cardiovasculares Mayores (incluido el infarto de miocardio)

En un amplio estudio aleatorizado (PASS) en pacientes con AR de 50 años o mayores con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional, los pacientes fueron tratados con tofacitinib 5 mg dos veces al día, tofacitinib 10 mg dos veces al día o un inhibidor del TNF. Se observaron eventos adversos cardiovasculares mayores (MACE, por sus siglas en inglés), incluidos episodios de infarto de miocardio, en todos los tres grupos de tratamiento de este estudio. Se observó un incremento de infartos de miocardio no mortales en los pacientes tratados con tofacitinib en comparación con los pacientes en tratamiento con inhibidores del TNF. Los eventos adversos cardiovasculares mayores (MACE, por sus siglas en inglés), incluidos episodios de infarto de miocardio, fueron más comunes en pacientes de 65 años y mayores, en pacientes con tabaquismo activo o que hayan fumado en el pasado por tiempo prolongado, y en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ASCVD, por sus siglas en inglés). Se debe tener precaución en el tratamiento de pacientes de 65 años y mayores, pacientes con tabaquismo activo o que hayan fumado en el pasado por tiempo prolongado, y en pacientes con otros factores de riesgo cardiovascular (p. ej., antecedentes de ASCVD). Se debe completar una evaluación riesgo beneficio individualizada en pacientes con estos factores de riesgo antes de tomar la decisión de iniciar o continuar el tratamiento.

Neoplasias Malignas y Trastorno Linfoproliferativo (excluyendo el cáncer de piel no melanoma [CPNM])

Los riesgos y beneficios del tratamiento con XELJANZ® XR deben considerarse antes de comenzar la terapia en pacientes que actualmente tienen, o han tenido antecedentes de neoplasias malignas, distintas al cáncer de piel no melanoma (CPNM) tratado de forma satisfactoria o al considerar continuar la administración de XELJANZ® XR a pacientes que han desarrollado una neoplasia maligna.

Existe la posibilidad de que XELJANZ® XR afecte las defensas del huésped contra neoplasias malignas.

Se observó un aumento en las neoplasias malignas en pacientes tratados con tofacitinib en comparación con un inhibidor del TNF en un amplio estudio PASS aleatorizado en pacientes con AR de 50 años o mayores con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional. Las neoplasias malignas, excluyendo el CPNM, fueron más comunes en pacientes de 65 años y mayores, y en pacientes con tabaquismo activo o que hayan fumado en el pasado por tiempo prolongado. Se debe tener precaución al tratar a pacientes de 65 años y mayores, pacientes con tabaquismo activo o que hayan fumado en el pasado por tiempo prolongado y a pacientes con otros factores de riesgo de neoplasia maligna (p. ej., neoplasia maligna actual o antecedentes de neoplasia maligna). En pacientes con estos factores de riesgo, se debe completar una evaluación individualizada de riesgo-beneficio antes de tomar la decisión de iniciar o continuar el tratamiento.

Se han observado linfomas en los pacientes tratados con XELJANZ® XR en un amplio estudio aleatorizado (PASS) en pacientes con AR de 50 años o mayores con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional. Los pacientes con artritis reumatoide, en particular los que tienen la enfermedad altamente activa, podrían tener mayor riesgo que la población general (hasta varias veces), de desarrollar linfomas. El papel de XELJANZ® en el desarrollo de linfomas es incierto.

Se ha observado cáncer de pulmón en pacientes tratados con XELJANZ® XR. También se observó cáncer de pulmón en pacientes tratados con XELJANZ® en un amplio estudio aleatorizado (PASS) en pacientes con AR que tenían 50 años o más con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional; se observó un aumento de los casos de cáncer de pulmón en los pacientes tratados con XELJANZ® 10 mg dos veces al día en comparación con el inhibidor del TNF. De los 30 cánceres de pulmón notificados en el estudio en pacientes que tomaban tofacitinib, todos menos 2 fueron en pacientes con tabaquismo activo o antecedente de tabaquismo. Los pacientes con artritis reumatoide pueden tener un riesgo mayor que la población general de desarrollar cáncer de pulmón. El papel de XELJANZ® XR en el desarrollo de cáncer de pulmón es incierto.

Se observaron otras neoplasias malignas en estudios clínicos y en el marco posterior a la comercialización, incluyendo, pero no limitando a cáncer de mama, melanoma, cáncer de próstata y cáncer pancreático.

Se desconoce el papel del tratamiento con XELJANZ® XR en el desarrollo y la evolución de las neoplasias malignas.

Las recomendaciones para cáncer de piel no melanoma se presentan a continuación.

Artritis Reumatoide

En los estudios clínicos controlados de Fase 3 en pacientes con artritis reumatoide, se diagnosticaron 26 neoplasias malignas (excluido CPNM), entre las que se incluían 5 linfomas en 26 pacientes que estaban recibiendo XELJANZ® XR más DMARDs, en comparación con 0 neoplasias malignas (excluido CPNM) en los pacientes del grupo de placebo/placebo más DMARDs y 2 en 2 pacientes en el grupo tratado con adalimumab y 1 en 1 paciente en el grupo tratado con metotrexato. Se trató a 3800 pacientes (3942 pacientes-año de observación) con XELJANZ® XR durante periodos de hasta 2 años, mientras que 681 pacientes (203 pacientes-año de observación) fueron tratados con placebo durante un máximo de 6 meses y 204 pacientes (179 pacientes-año de observación) se trataron con adalimumab por 12 meses. La tasa de incidencia ajustada a la exposición para neoplasias malignas y linfoma fue 0,66 y 0,13 eventos por 100 pacientes-año respectivamente, en los grupos de XELJANZ® XR.

En la población de seguridad a largo plazo (4867 pacientes), en los estudios de artritis reumatoide, la frecuencia de neoplasias malignas (excluidas CPNM) y linfoma fue de 0,97 y 0,09 eventos por 100 pacientes-año, respectivamente, consistente con la frecuencia observada en el periodo controlado.

En un amplio estudio aleatorizado (PASS) en pacientes con AR que tenían 50 años o más con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional, se observó un aumento de neoplasias malignas (excluyendo CPNM) en pacientes tratados con XELJANZ® en comparación con inhibidor de TNF. Las neoplasias malignas (excluyendo CPNM) fueron más comunes en pacientes de 65 años y mayores y en pacientes con tabaquismo activo o que hayan fumado por tiempo prolongado.

Artritis Psoriásica

En 2 ensayos clínicos controlados de Fase 3 en pacientes con artritis psoriásica activa, hubo 3 neoplasias malignas (excluido el CPNM) en 474 pacientes (298 pacientes-año de observación) que recibían XELJANZ® XR más DMARDsc (6 a 12 meses de exposición) en comparación con 0 neoplasias malignas en 236 pacientes (52,3 pacientes-año) en el grupo con placebo más DMARDsc (3 meses de exposición) y 0 neoplasias malignas en 106 pacientes (91 pacientes-año) en el grupo con adalimumab más DMARDsc (12 meses de exposición). No se informaron linfomas. La tasa de incidencia ajustada a la exposición para neoplasias malignas (excluido el CPNM) fue de 1,95 pacientes con eventos y 0 pacientes con eventos por 100 pacientes-año en los grupos con XELJANZ® XR que recibieron 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día, respectivamente.

En la población de seguridad compuesta por los 2 ensayos clínicos de la Fase 3 y el ensayo de extensión a largo plazo (783 pacientes), la tasa de neoplasias malignas (excluido el CPNM) fue de 0,63 pacientes con eventos por 100 pacientes-año

Espondilitis anquilosante

En la población de seguridad combinada compuesta por 1 ensayo clínico de fase 2 controlado con placebo y 1 ensayo clínico de fase 3 controlado con placebo en pacientes con espondilitis anquilosante activa, no hubo neoplasias malignas (excluyendo CPNM) en 420 pacientes que recibieron XELJANZ® hasta por 48 semanas (233 pacientes-año de observación).

Colitis ulcerativa

En los estudios de inducción y mantenimiento controlados con placebo para la colitis ulcerativa, no hubo neoplasias malignas (excluyendo CPNM) en ningún grupo de XELJANZ®. En toda la experiencia del tratamiento con XELJANZ® para la colitis ulcerativa, se notificaron neoplasias malignas (excluyendo CPNM) con una tasa de incidencia general de 0,5 eventos por cada 100 pacientes-año.

Cáncer de piel no melanoma

Se han informado cánceres de piel no melanoma (CPNM) en pacientes tratados con tofacitinib. También se notificaron CPNM en un amplio estudio aleatorizado (PASS) en pacientes con AR de 50 años o más con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional. En este estudio, se observó un aumento en los CPNM en general, incluidos los carcinomas cutáneos de células escamosas, en pacientes tratados con tofacitinib en comparación con el inhibidor del TNF. Dado que existe una mayor incidencia de CPNM en los pacientes de edad avanzada y en pacientes con antecedentes de CPNM, se debe tener precaución al tratar este tipo de pacientes. Se recomienda realizar exámenes de la piel de manera rutinaria en los pacientes con mayor riesgo de cáncer de piel.

Perforaciones Gastrointestinales

Se han reportado eventos de perforación gastrointestinal en ensayos clínicos incluyendo un amplio estudio aleatorizado (PASS) en pacientes con AR que tenían 50 años o más con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional. Se desconoce el papel de la inhibición de la JAK en estos eventos. Los eventos reportados fueron principalmente perforación diverticular, peritonitis, absceso abdominal y apendicitis. En los ensayos clínicos en artritis reumatoide, la tasa de incidencia de la perforación gastrointestinal en todos los estudios (Fase 1, Fase 2, Fase 3 y de extensión a largo plazo) para todos los grupos de tratamiento y todas las dosis fue 0,11 eventos por 100 pacientes-año con el tratamiento con XELJANZ® XR. Los pacientes con artritis reumatoide que desarrollaron perforaciones gastrointestinales estaban tomando concomitantemente antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y/o corticoesteroides. Se desconoce la contribución relativa de estos medicamentos concomitantes con respecto a XELJANZ® para el desarrollo de perforaciones gastrointestinales. La tasa de incidencia en los ensayos clínicos de artritis psoriásica (Fase 3 y extensión a largo plazo) fue de 0,13 pacientes con eventos por cada 100 pacientes-año con la terapia con XELJANZ® XR.

En los ensayos clínicos de espondilitis anquilosante, no se produjeron eventos de perforación gastrointestinal en 420 pacientes que recibieron XELJANZ® hasta por 48 semanas (233 pacientes-año de observación).

En los estudios de inducción controlados con placebo para la colitis ulcerativa, la perforación gastrointestinal (todos los casos) ocurrió en 2 (0,2%) pacientes tratados con XELJANZ® 10 mg dos veces al día y en 2 (0,9%) pacientes que recibieron placebo. En el estudio de mantenimiento de Fase 3 para la colitis ulcerativa, la perforación gastrointestinal (todos los casos) no se informó en pacientes tratados con XELJANZ® XR y se informó en 1 paciente tratado con placebo.

XELJANZ® XR debe utilizarse con precaución en pacientes que pueden estar en mayor riesgo de sufrir una perforación gastrointestinal (p. ej., pacientes con antecedentes de

diverticulitis). Los pacientes que presentan nuevos síntomas abdominales deben evaluarse inmediatamente para identificar de manera temprana si existe perforación gastrointestinal.

Fracturas

Se han observado fracturas en pacientes tratados con XELJANZ® XR en estudios clínicos y en el entorno posterior a la comercialización.

En estudios clínicos controlados de fase 3 en pacientes con AR, durante la exposición de 0 a 3 meses, las tasas de incidencia de fracturas para XELJANZ® 5 mg dos veces al día, XELJANZ® 10 mg dos veces al día y placebo fueron 2,11, 2,56 y 4,43 pacientes con eventos por 100 pacientes-año, respectivamente.

En un amplio PASS aleatorizado en pacientes con AR de 50 años o mayores con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional, se observaron fracturas en los grupos de tratamiento con XELJANZ® e inhibidores del TNF.

Se debe tener precaución en pacientes con factores de riesgo conocidos de fracturas, como pacientes de edad avanzada, mujeres y pacientes con uso de corticosteroides.

Hipersensibilidad

Se han observado reacciones como angioedema y urticaria, que pueden reflejar una hipersensibilidad al medicamento, en pacientes que recibieron XELJANZ® XR. Algunos de estos eventos fueron serios. Muchos de estos eventos ocurrieron en pacientes que tenían historial de alergias múltiples. Si ocurre una reacción seria de hipersensibilidad, interrumpa inmediatamente la administración de tofacitinib mientras se evalúa la causa o causas potenciales de la reacción.

Parámetros de Laboratorio

Linfocitos

Los recuentos de linfocitos de <500 células/mm³ estuvieron asociados con un aumento de la incidencia de infecciones tratadas y serias. No se recomienda iniciar el tratamiento con XELJANZ® XR en pacientes con bajo recuento de linfocitos (es decir, <500 células/mm³). En pacientes que desarrollan un recuento absoluto confirmado de linfocitos <500 células/mm³, no se recomienda el tratamiento con XELJANZ® XR. Los linfocitos deben controlarse al inicio y cada 3 meses en adelante. Para las modificaciones recomendadas con base en el recuento de linfocitos

Neutrófilos

El tratamiento con XELJANZ® XR se asoció con un aumento de la incidencia de neutropenia (<2000 células/mm³) en comparación con placebo. No se recomienda iniciar

el tratamiento con XELJANZ® XR en pacientes con un recuento bajo de neutrófilos (es decir, RAN <1000 células/mm³). Para los pacientes que se encuentran en tratamiento con XELJANZ® XR 11 mg una vez al día que desarrollan RAN persistente de 500-1000 células/mm³, interrumpir la dosificación de XELJANZ® XR hasta que el RAN sea > 1000 células/mm³. En los pacientes que desarrollan recuento absoluto de neutrófilos confirmado <500 células/mm³ no se recomienda el tratamiento con XELJANZ® XR. Los neutrófilos deben controlarse al inicio y después de 4 a 8 semanas de tratamiento y de ahí en adelante cada 3 meses.

Hemoglobina

No se recomienda iniciar el tratamiento con XELJANZ® XR en pacientes con valores bajos de hemoglobina (es decir <9 g/dL). El tratamiento con XELJANZ® XR debe interrumpirse en pacientes que desarrollen niveles de hemoglobina <8 g/dL o cuyos niveles de hemoglobina disminuyen >2 g/dL durante el tratamiento. La hemoglobina debe controlarse al inicio del tratamiento y después de 4 a 8 semanas de tratamiento y de ahí en adelante cada 3 meses.

Lípidos

El tratamiento con XELJANZ® XR se asoció con aumentos de los parámetros de lípidos tales como el colesterol total, el colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y el colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL). Los efectos máximos se observaron generalmente dentro de un plazo de 6 semanas. También se notificaron aumentos del colesterol total, el colesterol LDL y el colesterol HDL en un amplio estudio aleatorizado (PASS) en pacientes con AR de 50 años o mayores con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional.

La evaluación de los parámetros de lípidos debe realizarse aproximadamente 4 a 8 semanas después del inicio del tratamiento con XELJANZ® XR. Los pacientes deben manejarse de acuerdo con las guías clínicas para el tratamiento de la hiperlipidemia. Los aumentos en el colesterol total y LDL asociados con XELJANZ® XR podrían disminuirse a los niveles previos al tratamiento con terapia con estatinas.

Vacunas

No se encuentra disponible ningún dato sobre la transmisión secundaria de infecciones a través de vacunas vivas a pacientes que estaban recibiendo XELJANZ® XR. Se recomienda que las vacunas vivas no se administren concurrentemente con XELJANZ® XR. Se recomienda que todos los pacientes se encuentren al día con todas las vacunas de acuerdo con las guías de vacunación vigentes antes de iniciar el tratamiento con XELJANZ®. El intervalo entre las vacunaciones vivas y el inicio del tratamiento con tofacitinib debería coincidir con las guías de vacunación actuales en lo que respecta a los agentes inmunomoduladores. De acuerdo con estas guías, si se administra una vacuna

200

viva contra el zóster, solamente debería administrarse a pacientes con antecedentes conocidos de varicela o a aquellos que son seropositivos para el virus de varicela zóster. Las vacunas deberían administrarse al menos 2 semanas, pero preferentemente 4 semanas, antes de iniciar la administración de agentes inmunomoduladores como tofacitinib.

En un ensayo clínico controlado, se evaluó la respuesta humoral a la inoculación concurrente de la vacuna antineumocócica de polisacáridos y la vacuna contra la influenza en pacientes con artritis reumatoide que tomaban tofacitinib 10 mg dos veces al día o placebo. Un porcentaje similar de pacientes alcanzó una respuesta humoral satisfactoria a la vacunación contra la influenza (aumento de ≥ 4 veces en ≥ 2 de 3 antígenos) en los grupos de tratamiento con tofacitinib (57%) y placebo (62%) de los grupos de tratamiento. Se observó una reducción modesta en el porcentaje de pacientes que alcanzaron una respuesta humoral satisfactoria a la vacuna antineumocócica de polisacáridos (aumento de ≥ 2 veces en ≥ 6 de 12 serotipos) en los pacientes tratados con una monoterapia de con tofacitinib (62%) y una monoterapia con metotrexato (62%) como en una comparación con el placebo (77%), con una mayor reducción de la tasa de respuesta de los pacientes que recibieron tanto tofacitinib como metotrexato (32%). Se desconoce la significancia clínica.

Un estudio separado de las vacunas evaluó la respuesta humoral a la inoculación concurrente de la vacuna antineumocócica de polisacáridos y la vacuna contra la influenza en pacientes que recibían 10 mg tofacitinib dos veces al día durante una mediana de aproximadamente 22 meses. Más del 60% de los pacientes tratados con tofacitinib (con o sin metotrexato) tuvieron respuestas satisfactorias a la vacuna antineumocócica y la vacuna contra influenza. En concordancia con el ensayo controlado, los pacientes que recibieron tanto tofacitinib como MTX tuvieron una menor de respuesta a la vacuna antineumocócica de polisacáridos en comparación con la monoterapia de tofacitinib (el 66% frente al 89%).

Un estudio controlado que se llevó a cabo en pacientes con artritis reumatoide que recibían metotrexato de base evaluó las respuestas humorales y mediadas por células a la inmunización por medio de una vacuna viva de virus atenuado (Zostavax) indicada para la prevención del herpes zóster. La inmunización ocurrió 2 a 3 semanas antes de iniciar un tratamiento de 12 semanas con tofacitinib 5 mg dos veces al día o placebo. Seis semanas después de la inmunización con la vacuna contra el zóster, aquellos pacientes que recibieron tofacitinib y placebo exhibieron respuestas humorales y mediadas por células similares (cambio medio del aumento de anticuerpos IgG anti-VZV del 2,11 en el grupo que recibía tofacitinib 5 mg dos veces al día y del 1,74 en el grupo que recibía el placebo dos veces al día; aumento de IgG anti-VZV $\geq 1,5$ en el 57% de los pacientes que recibieron tofacitinib y en el 43% de los que recibieron el placebo; el cambio promedio del aumento de células formadoras de manchas mediante ELISPOT específico de células T de VZV fue del 1,5 en el grupo de tofacitinib 5 mg dos veces al día y del 1,29 en el grupo de placebo

201

Acta No. 01 de 2025 SEMPB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

dos veces al día). Estas respuestas fueron similares a las observadas en los voluntarios sanos de 50 años y mayores.

En este estudio un paciente presentó diseminación de la cepa de la vacuna contra el virus de varicela zóster, 16 días después de la vacunación. El paciente no tenía el virus de la varicela según lo demostraron sus antecedentes de infección de varicela y la ausencia de anticuerpos antivariela en el periodo inicial. Se interrumpió la administración de tofacitinib y el sujeto se recuperó después de recibir un tratamiento con dosis estándar de medicamento antiviral. Análisis posteriores demostraron que este paciente había tenido respuestas robustas de anticuerpos contra la vacuna y células T antivariela, aproximadamente 6 semanas después de la vacunación, pero no 2 semanas después de ella, tal como se esperaba para una infección primaria.

Pacientes con Insuficiencia Renal

No se requiere ningún ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve. En insuficiencia renal moderada a severa, para pacientes en tratamiento con XELJANZ[®] XR 11 mg una vez al día, reducir la dosis a 5 mg una vez al día.

En los ensayos clínicos, XELJANZ[®] XR no se evaluó en pacientes con valores de depuración de creatinina al inicio del estudio <40 mL/min (estimados mediante la ecuación de Cockcroft-Gault).

Pacientes con Insuficiencia Hepática

No se requiere ningún ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. La dosis de XELJANZ[®] XR no debe superar los 5 mg una vez al día en pacientes con insuficiencia hepática moderada.

El tratamiento con XELJANZ[®] XR no debería administrarse en pacientes con insuficiencia hepática severa. En los ensayos clínicos, XELJANZ[®] no se evaluó en pacientes con insuficiencia hepática severa o en pacientes con serología positiva para VHB o VHC.

Combinación con Otras Terapias

Artritis reumatoide

No se ha estudiado XELJANZ[®] XR y su administración debe evitarse en pacientes con AR en combinación con DMARDs biológicos tales como antagonistas del TNF, antagonistas de RIL-1, antagonistas de RIL-6, anticuerpos monoclonales anti-CD20 y los moduladores selectivos coestimulación e inmunosupresores potentes como azatioprina y ciclosporina debido a la posibilidad de aumento de la inmunosupresión y el riesgo mayor de infección.

Artritis Psoriásica

XELJANZ® XR no se ha estudiado y se debe evitar su administración a pacientes con artritis psoriásica en combinación con DMARDs biológicos como antagonistas de TNF, antagonistas de IL-17 y antagonistas de IL-12/IL-23 e inmunosupresores potentes como azatioprina y ciclosporina debido a la posibilidad de aumento de la inmunosupresión y aumento del riesgo de infecciones.

La administración de XELJANZ® XR en combinación con inhibidores de fosfodiesterasa 4 no se ha estudiado en ensayos clínicos de XELJANZ® XR.

Espondilitis anquilosante

No se ha estudiado y no se recomienda el uso de XELJANZ® XR en combinación con DMARDs biológicos o con inmunosupresores potentes como azatioprina y ciclosporina.

Colitis ulcerativa

XELJANZ® XR no se ha estudiado y debe evitarse su uso en pacientes con colitis ulcerativa en combinación con agentes biológicos como los antagonistas del TNF y vedolizumab, y/o inmunosupresores potentes como la azatioprina, 6 mercaptopurina, tacrolimus y ciclosporina debido a la posibilidad de un aumento de la inmunosupresión y aumento del riesgo de infecciones.

General

Como con cualquier otro material no deformable, debe tenerse precaución al administrar XELJANZ® XR a pacientes con estrechamiento gastrointestinal preexistente severo (patológico o iatrogénico). Rara vez se informaron síntomas obstructivos en pacientes con estenosis conocidas asociadas con la ingesta de otros medicamentos con una formulación no deformable de liberación modificada.

Modificación de reacciones adversas

Artritis Reumatoide

Los siguientes datos incluyen 6 estudios multicéntricos, controlados y doble ciego de diferentes duraciones de entre 6 y 24 meses. En estos estudios, los 3200 pacientes fueron asignados aleatoriamente y tratados a dosis de XELJANZ® 5 mg dos veces al día (616 pacientes) o 10 mg dos veces al día (642 pacientes) en monoterapia y a dosis de politerapia con DMARDs (incluido metotrexato) de XELJANZ® 5 mg dos veces al día (973 pacientes) o de 10 mg dos veces al día (969 pacientes).

Todos los pacientes en estos estudios tenían artritis reumatoidea de moderada a severa. La población del estudio tratada con XELJANZ® tenía una edad promedio de 52,1 años y el 83,2% era de sexo femenino.

La población de seguridad a largo plazo incluye todos los pacientes que participaron en un estudio controlado, doble ciego (incluidos estudios iniciales de la fase de desarrollo) y que posteriormente participaron en uno de los dos estudios de seguridad a largo plazo.

Un total de 6194 pacientes (de las Fases 1, 2, 3 y de los estudios de extensión a largo plazo) recibieron un tratamiento con cualquier dosis de XELJANZ® con una duración promedio de 3,13 años, con 19.405,8 pacientes-año de exposición total acumulada al medicamento basándose en más de 8 años de exposición continua a XELJANZ®.

La información de seguridad también se incluye para un amplio estudio (N = 4362), aleatorizado, posterior a la autorización (PASS) en pacientes con AR que tenían 50 años o más con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional (factores de riesgo CV definidos como: tabaquismo activo, diagnóstico de hipertensión, diabetes mellitus, antecedentes familiares de enfermedad cardíaca coronaria prematura, antecedentes de enfermedad arterial coronaria, incluyendo antecedentes de procedimiento de revascularización, injerto de derivación de arteria coronaria, infarto de miocardio, paro cardíaco, angina inestable, síndrome coronario agudo y presencia de enfermedad extraarticular asociada con AR, p. ej., nódulos, síndrome de Sjögren, anemia de enfermedad crónica, manifestaciones pulmonares), y estaban en una dosis de fondo estable de metotrexato. La mayoría (más del 90%) de los pacientes tratados con tofacitinib con tabaquismo activo o que hayan fumado en el pasado tenían una duración del tabaquismo de más de 10 años y una mediana de 35,0 y 39,0 años de tabaquismo, respectivamente.

Los pacientes fueron asignados aleatoriamente para recibir de manera abierta tofacitinib de 10 mg dos veces al día, tofacitinib 5 mg dos veces al día o un inhibidor de TNF (el inhibidor de TNF era etanercept 50 mg una vez a la semana o adalimumab 40 mg cada dos semanas) en una proporción 1:1:1. Las variables coprimarias de evaluación son tumores malignos adjudicados (excluyendo CPNM) y eventos cardiovasculares adversos mayores (MACE) adjudicados; la incidencia acumulada y la evaluación estadística de los puntos finales están cegadas. El estudio es un estudio basado en eventos que también requiere que al menos 1500 pacientes sean seguidos durante 3 años. El tratamiento del estudio de tofacitinib 10 mg dos veces al día se interrumpió y los pacientes cambiaron a 5 mg dos veces al día debido a una señal de EP dependiente de la dosis.

Artritis Psoriásica

Se estudió XELJANZ® 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día en dos ensayos clínicos de Fase 3 doble ciego en pacientes con artritis psoriásica (AP) activa.

El Estudio de PsA-I tuvo una duración de 12 meses e incluyó a 422 pacientes que tuvieron una respuesta inadecuada a un DMARDsc y que no se habían tratado previamente con un DMARD biológico inhibidor de TNF (TNFi). El Estudio de PsA-I incluyó un período

controlado con placebo de 3 meses y también incluyó adalimumab 40 mg por vía subcutánea una vez cada 2 semanas durante 12 meses.

El Estudio de PsA-II tuvo una duración de 6 meses e incluyó a 394 pacientes que tuvieron una respuesta inadecuada a al menos un TNFi aprobado. El Estudio de PsA-II incluyó un período controlado con placebo de 3 meses. Todos los pacientes en los ensayos clínicos debían recibir tratamiento con una dosis estable de un DMARDsc [la mayoría recibió metotrexato (el 78,2%)]. En los ensayos clínicos de Fase 3, se aleatorizó a los pacientes y se trataron con XELJANZ® 5 mg dos veces al día (238 pacientes) o XELJANZ® 10 mg dos veces al día (236 pacientes). La población del estudio aleatorizada y tratada con XELJANZ® (474 pacientes) incluyó a 45 (9,5%) pacientes de 65 años o más y 66 (13,9%) pacientes con diabetes en el período inicial.

Se realizó un ensayo clínico adicional, abierto, a largo plazo que incluyó a 680 pacientes con artritis psoriásica que originalmente participaron en uno de los 2 ensayos clínicos controlados doble ciego. Los pacientes que participaron en este ensayo clínico abierto se trataron inicialmente con XELJANZ® 5 mg dos veces al día. Al inicio del mes 1, se permitió un aumento escalonado de la dosis a XELJANZ® 10 mg dos veces al día a discreción del investigador; también se permitió una posterior reducción de la dosis a 5 mg dos veces al día. Esto limita la interpretación de los datos de seguridad a largo plazo con respecto a la dosis.

De los 783 pacientes (a partir del 10 de mayo de 2016) que recibieron dosis de XELJANZ® de 5 mg dos veces al día o 10 mg dos veces al día en ensayos clínicos de artritis psoriásica, 665 recibieron tratamiento durante 6 meses o más, de los cuales 437 recibieron tratamiento durante un año o más, de los cuales 44 recibieron tratamiento durante 24 meses o más.

Espondilitis anquilosante

XELJANZ® 5 mg dos veces al día se estudió en pacientes con espondilitis anquilosante (EA) activa en un ensayo clínico de fase 3, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo (Estudio AS-I) y se incluyó en un ensayo de fase 2 aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y de rango de dosis (Estudio AS-II).

El estudio AS-I inscribió a pacientes que tuvieron una respuesta inadecuada a al menos 2 AINEs. El estudio AS-I incluyó un período de tratamiento doble ciego de 16 semanas en el que los pacientes recibieron XELJANZ® 5 mg o placebo dos veces al día y un período de tratamiento abierto de 32 semanas en el que todos los pacientes recibieron XELJANZ® 5 mg dos veces al día.

El estudio AS-II inscribió a pacientes que tuvieron una respuesta inadecuada a al menos 2 AINEs. Este ensayo clínico incluyó un período de tratamiento doble ciego de 12 semanas en el que los pacientes recibieron ya sea XELJANZ® 2 mg, 5 mg, 10 mg o placebo dos veces al día. Este ensayo también incluyó un período de seguimiento de 4 semanas.

205

En la población de seguridad de los ensayos clínicos de Fase 2 y Fase 3 combinados, un total de 420 pacientes fueron tratados ya sea con XELJANZ® 2 mg, 5 mg o 10 mg dos veces al día. De estos, 316 pacientes fueron tratados con XELJANZ® 5 mg dos veces al día hasta por 48 semanas. Entre estos 316 pacientes, 253 recibieron tratamiento durante 6 meses o más, y entre estos 253 pacientes, 108 recibieron tratamiento durante 12 meses o más. En el período combinado doble ciego controlado con placebo, 185 pacientes fueron aleatorizados y tratados con XELJANZ® 5 mg dos veces al día y 187 fueron aleatorizados y tratados con placebo hasta por 16 semanas. Se permitió el tratamiento concomitante con dosis estables de DMARDc, AINEs o corticosteroides (≤ 10 mg/día). La población del estudio de 420 pacientes aleatorizados y tratados con XELJANZ® incluyó 13 (3,1%) pacientes de 65 años o mayores y 18 (4,3 %) pacientes con diabetes al inicio del estudio.

Colitis Ulcerativa

Los siguientes datos de seguridad se basaron en 4 estudios aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo: 2 estudios de inducción de fase 3 de diseño idéntico (UC-I y UC-II), un estudio de mantenimiento de fase 3 (UC-III) y un estudio de inducción fase 2 de rango de dosis (UC-V). Los pacientes con colitis ulcerativa de actividad moderada a severa se inscribieron en los estudios de inducción de Fase 2 y Fase 3. En los estudios de inducción, los pacientes aleatorizados recibieron tratamiento con XELJANZ® 10 mg dos veces al día (938 pacientes combinados) o placebo (282 pacientes combinados) hasta por 8 semanas. Los pacientes que completaron ya sea el Estudio UC-I o el Estudio UC-II y lograron una respuesta clínica ingresaron al Estudio UC-III. En el Estudio UC-III, los pacientes fueron realeatorizados, de modo que 198 pacientes recibieron XELJANZ® 5 mg dos veces al día, 196 pacientes recibieron XELJANZ® 10 mg dos veces al día, y 198 pacientes recibieron placebo hasta por 52 semanas. Se prohibió el uso concomitante de inmunosupresores o productos biológicos durante estos estudios. Se permitieron dosis estables concomitantes de corticosteroides orales en los estudios de inducción, con disminución gradual de corticosteroides hasta la interrupción obligatoria dentro de las 15 semanas de ingresar al estudio de mantenimiento. Además de los estudios de inducción y mantenimiento, la seguridad a largo plazo fue evaluada en un estudio abierto de extensión a largo plazo (Estudio UC-IV).

Experiencia de los Ensayos Clínicos

La categoría más común de reacciones adversas graves en artritis reumatoide y artritis psoriásica fueron las infecciones serias.

En los estudios de inducción y mantenimiento, en todos los grupos de tratamiento, las categorías más comunes de reacciones adversas serias en pacientes con colitis ulcerativa fueron infecciones y trastornos intestinales.

Artritis Reumatoide

Las reacciones adversas más frecuentemente reportadas durante los primeros 3 meses en los ensayos clínicos controlados (que ocurrieron en $\geq 2\%$ los pacientes tratados en monoterapia con XELJANZ® o en combinación con DMARDs) fueron dolor de cabeza, infecciones de las vías respiratorias superiores, nasofaringitis, hipertensión, náuseas y diarrea.

La proporción de pacientes que interrumpieron el tratamiento debido a reacciones adversas durante los primeros tres meses de los estudios controlados con placebo o metotrexato, doble ciego fue del 3,8% de los pacientes que estaban tomando XELJANZ® y 3,2% de los pacientes que fueron tratados con placebo. Las infecciones más frecuentes que conllevaron a la interrupción del tratamiento fueron herpes zóster y neumonía.

Artritis Psoriásica

En la artritis psoriásica activa, las reacciones adversas informadas con mayor frecuencia durante las primeras 12 semanas en los ensayos clínicos controlados con placebo (que ocurrieron en $\geq 2\%$ de los pacientes tratados con XELJANZ® y al menos 1% más que la tasa observada en pacientes con placebo) fueron bronquitis, diarrea, dispepsia, fatiga, dolor de cabeza, nasofaringitis y faringitis.

La proporción de pacientes que interrumpió el tratamiento debido a cualquier reacción adversa durante las primeras 12 semanas de los estudios doble ciego controlados con placebo fue de 3,2% para los pacientes tratados con XELJANZ® y 2,5% para los pacientes tratados con placebo. La infección más común como resultado de la interrupción de la terapia fue sinusitis.

En general, el perfil de seguridad observado en pacientes con artritis psoriásica activa tratados con XELJANZ® fue coherente con el perfil de seguridad en pacientes con artritis reumatoide.

Espondilitis anquilosante

En la espondilitis anquilosante activa, las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia durante las primeras 16 semanas en los ensayos clínicos controlados (que ocurrieron en $\geq 2\%$ de los pacientes tratados con XELJANZ® y al menos un 1% más que la tasa observada en pacientes con placebo) fueron infección en las vías respiratorias superiores, influenza y fatiga.

Colitis Ulcerativa

Las reacciones adversas que ocurrieron en por lo menos el 2% de los pacientes que recibían XELJANZ® 10 mg dos veces al día y por lo menos 1% más que las observadas en pacientes que recibieron placebo en los estudios de inducción (Estudio UC-I, estudio UC-

II y estudio UC-V) fueron incremento en la creatina fosfoquinasa en sangre, nasofaringitis, pirexia y dolor de cabeza.

En los estudios de inducción y mantenimiento, en todos los grupos de tratamiento, las categorías más comunes de reacciones adversas serias fueron trastornos gastrointestinales e infecciones, y la reacción adversa seria más común fue el empeoramiento de la colitis ulcerativa.

En los estudios clínicos controlados para la colitis ulcerativa, 1 caso de cáncer de mama fue reportado en un paciente tratado con placebo y no se observaron casos de cánceres sólidos o linfomas en los pacientes tratados con XELJANZ®. También se observaron neoplasias en el estudio de extensión a largo plazo en pacientes con colitis ulcerativa tratados con XELJANZ®, incluyendo cánceres sólidos y linfoma.

En los estudios de inducción y mantenimiento, la razón más frecuente para la discontinuación del estudio fue el empeoramiento de la colitis ulcerativa. Excluyendo las discontinuaciones debidas al empeoramiento de la colitis ulcerativa, la proporción de pacientes que descontinuaron el tratamiento debido a las reacciones adversas fue menor del 5% en cualquiera de los grupos de tratamiento de XELJANZ® o placebo en estos estudios.

En general, el perfil de seguridad observado en pacientes con colitis ulcerativa tratados con XELJANZ® fue consistente con el perfil de seguridad de XELJANZ® para las demás indicaciones.

Las Reacciones Adversas al Medicamento (RAM) listadas en la Tabla 4 se presentan por Clasificación por Órganos y Sistemas (SOC, por sus siglas en inglés). Al interior de cada SOC los efectos no deseados son presentados en orden descendente de seriedad.

Tabla 4: Reacciones Adversas para XELJANZ®

Tabla de reacciones adversas a medicamentos con términos preferidos enumerados por frecuencia decreciente dentro de cada SOC (AR, AP, UC, EA y AIJcp combinados)		
Clasificación por Órganos y Sistemas (SOC)	Término RAM	Frecuencia (%)
Infecciones e infestaciones	Nasofaringitis	8,9
	Infección del tracto urinario	4,0
	Bronquitis	3,4
	Herpes zóster	2,3
	Influenza	2,2
	Sinusitis	2,0
	Faringitis	1,9
	Neumonía	1,1
	Infección viral	0,7
	Herpes simple	0,6
	Gastroenteritis viral	0,6
	Celulitis	0,6
	Pielonefritis	0,2
	Diverticulitis	0,2

Tabla de reacciones adversas a medicamentos con términos preferidos enumerados por frecuencia decreciente dentro de cada SOC (AR, AP, UC, EA y AIJcp combinados)		
Clasificación por Órganos y Sistemas (SOC)	Término RAM	Frecuencia (%)
	Tuberculosis	0,1
	Sepsis	0,07
	Artritis bacteriana ^b	0,04
	Meningitis criptocócica ^c	0,03
	Infección micobacteriana atípica ^c	0,03
	Infección por complejo <i>Mycobacterium avium</i> ^c	0,03
	Tuberculosis del sistema nervioso central ^c	0,03
	Encefalitis ^c	0,03
	Fascitis necrosante ^c	0,03
	Bacteriemia ^c	0,03
	Bacteriemia estafilocócica ^c	0,03
	Neumonía neumocócica ^c	0,03
	Urosepsis	0,01
	Tuberculosis diseminada	0,01
	Neumonía por <i>Pneumocystis jirovecii</i>	0,01
	Neumonía bacteriana	0,01
	Infección por citomegalovirus	0,01

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)	Cánceres de piel no melanoma ^d	0,3
Trastornos de la sangre y del sistema linfático.	Anemia	1,9
	Leucopenia	0,6
	Neutropenia	0,5
	Linfopenia	0,2
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad al medicamento ^e	0,8
Trastornos del metabolismo y la nutrición.	Hiperlipidemia	1,3
	Dislipidemia	0,9
	Deshidratación	0,2
Trastornos Psiquiátricos	Insomnio	0,8
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	5,6
	Parestesia	0,6
Trastornos vasculares	Hipertensión	3,7
	Tromboembolismo venoso ^f	0,2

Tabla de reacciones adversas a medicamentos con términos preferidos enumerados por frecuencia decreciente dentro de cada SOC (AR, AP, UC, EA y AIJcp combinados)		
Clasificación por Órganos y Sistemas (SOC)	Término RAM	Frecuencia (%)
	Prueba de función hepática anormal	0,1
Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos	Esguince de ligamento	0,6
	Contractura muscular	0,5

Abreviaturas: RAM = reacción adversa al medicamento; EA = espondilitis anquilosante; CPNM = cáncer de piel no melanoma; AP = artritis psoriásica; AIJcp= Artritis Idiopática Juvenil de Curso Poliarticular; TP = término preferido; AR = artritis reumatoide; UC = colitis ulcerativa.

a. Las frecuencias se basan en datos agrupados de ensayos clínicos aleatorizados de fase 3 (excluyendo el Estudio A3921133).

b. La frecuencia de artritis bacteriana está determinada por las frecuencias combinadas de TP de artritis bacteriana y artritis infecciosa.

c. Las reacciones adversas al medicamento solo se han informado en estudios abiertos de extensión a largo plazo; por lo tanto, se estimó la frecuencia de estas reacciones adversas a los medicamentos en los ensayos aleatorizados de fase 3.

d. CPNM identificado como RAM en 2013; CPNM no es un TP; la frecuencia se determina combinando frecuencias para los TP de cáncer de células basales y cáncer de células escamosas de piel.

e. Datos de notificación espontánea (se han observado eventos como angioedema y urticaria). También se observaron algunos eventos en los ensayos clínicos.

f. Tromboembolismo venoso (p. ej., embolismo pulmonar, trombosis venosa profunda, trombosis venosa retiniana).

g. Reacción adversa al medicamento (RAM) identificada posterior a la comercialización.

Tabla de reacciones adversas a medicamentos con términos preferidos enumerados por frecuencia decreciente dentro de cada SOC (AR, AP, UC, EA y AIJcp combinados)		
Clasificación por Órganos y Sistemas (SOC)	Término RAM	Frecuencia (%)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos	2,5
	Disnea	0,6
	Congestión nasal	0,4
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	4,0
	Náusea	3,7
	Dispepsia	2,1
	Vómito	1,8
	Dolor abdominal	1,7
	Gastritis	1,3
Trastornos hepatobiliares	Esteatosis hepática	0,4
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción	1,5
	Acné ⁹	1,0
	Prurito	0,7
	Eritema	0,3
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia	3,5
	Inflamación de articulaciones	0,4
	Tendinitis	0,3
	Dolor musculoesquelético	0,1
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Edema periférico	1,7
	Fatiga	1,4
	Pirexia	1,3
Investigaciones	Aumento de la creatinfosfoquinasa en sangre	4,6
	Aumento de peso	1,8
	Aumento de la gamma-glutamyltransferasa	1,6
	Aumento del colesterol en sangre	1,2
	Aumento de las lipoproteínas de baja densidad	0,8
	Aumento de las enzimas hepáticas	0,6
	Aumento de la creatinina en sangre	0,4
	Aumento de transaminasas	0,3

Infecciones Generales

Artritis Reumatoide

En los estudios clínicos controlados de fase 3 de 6 y 24 meses, las tasas de infección en los grupos de monoterapia con XELJANZ® 5 mg dos veces al día (total de 616 pacientes) y 10 mg dos veces al día (total de 642 pacientes) fueron 16,2% (100 pacientes), y 17,9% (115

211

Acta No. 01 de 2025 SEMPB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

pacientes), respectivamente, en comparación con 18,9% (23 pacientes) en el grupo de placebo (total de 122 pacientes). En los estudios de 6, 12 o 24 meses de duración con tratamiento secundario con DMARDs, las tasas de infección en los grupos de XELJANZ® de 5 mg dos veces al día (total de 973 pacientes) y 10 mg dos veces al día (total de 969 pacientes) más DMARDs fueron 21,3% (207 pacientes) y el 21,8% (211 pacientes), respectivamente, comparada con 18,4% (103 pacientes) en el grupo de placebo más DMARDs (total de 559 pacientes).

Las infecciones más frecuentemente reportadas fueron infecciones en las vías respiratorias superiores y nasofaringitis (3,7% y 3,2%, respectivamente).

La tasa general de infecciones con XELJANZ® en la población de seguridad a largo plazo a todas las exposiciones (total de 4867 pacientes) fue 46,1 pacientes con eventos por 100 pacientes-año (43,8 y 47,2 pacientes con eventos para 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente). Para los pacientes bajo monoterapia (total de 1750), las tasas fueron 48,9 y 41,9 pacientes con eventos por 100 pacientes-año para 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente. Para los pacientes con DMARDs de base (total de 3117), las tasas fueron de 41,0 y 50,3 pacientes con eventos por 100 pacientes-año para 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente.

También se notificaron infecciones en un amplio estudio aleatorizado (PASS) en pacientes con AR de 50 años o más con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional.

Artritis Psoriásica

En los estudios de Fase 3 controlados de hasta 6 y 12 meses de duración, la frecuencia de infecciones en los grupos con XELJANZ® 5 mg dos veces al día (238 pacientes) y XELJANZ® 10 mg dos veces al día (236 pacientes) fue de 37,8% y 44,5%, respectivamente. La frecuencia de infecciones en el período controlado con placebo de 3 meses fue de 23,5% para el grupo con XELJANZ® 5 mg dos veces al día (238 pacientes), 28,8% para el grupo con XELJANZ® 10 mg dos veces al día (236 pacientes) y 15,7% para el grupo con placebo (236 pacientes).

Las infecciones informadas con mayor frecuencia en el período controlado con placebo de 3 meses fueron nasofaringitis (5,9% y 5,5% en los grupos de dosis de 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día, respectivamente) e infecciones de las vías respiratorias superiores (5,0% y 4,7% en los grupos de dosis de 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día, respectivamente).

A partir de mayo de 2016, la tasa general de infecciones con XELJANZ® en la población de seguridad a largo plazo para dosis combinadas fue de 63,5 pacientes con eventos por 100 pacientes-año.

Espondilitis anquilosante

En los ensayos clínicos de Fase 2 y Fase 3 combinados, durante el período controlado con placebo de hasta 16 semanas, la frecuencia de infecciones en el grupo de XELJANZ® 5 mg dos veces al día (185 pacientes) fue del 27,6 % y la frecuencia en el grupo de placebo (187 pacientes) fue del 23,0%. En los ensayos clínicos combinados de fase 2 y fase 3, entre los 316 pacientes tratados con XELJANZ® 5 mg dos veces al día hasta por 48 semanas, la frecuencia de infecciones fue del 35,1%.

Colitis Ulcerativa

En los estudios de inducción aleatorizados Fase 2/3 de 8 semanas, las proporciones de pacientes con infecciones fueron 21,1% para XELJANZ® 10 mg dos veces al día comparado con 15,2% para el placebo. En el estudio de mantenimiento aleatorizado Fase 3 de 52 semanas, la proporción de pacientes con infecciones fue 35,9% para XELJANZ® 5 mg dos veces al día, 39,8% para XELJANZ® 10 mg dos veces al día y 24,2% para placebo. En la experiencia de tratamiento completo con XELJANZ® en el programa de colitis ulcerativa, la tasa de incidencia general de infección fue 65,7 eventos por 100 pacientes-año (involucrando 47,9% de los pacientes). La infección más común fue nasofaringitis, ocurriendo en 16,8% de los pacientes.

Infecciones Graves

Artritis Reumatoide

En los estudios clínicos controlados de 6 y 24 meses la tasa de infecciones serias en el grupo de monoterapia con XELJANZ® 5 mg dos veces al día fue 1,7 pacientes con eventos por 100 pacientes-año. En el grupo de monoterapia con XELJANZ® 10 mg dos veces al día la tasa fue 1,6 pacientes con eventos por 100 pacientes-año y la tasa fue 0 eventos por 100 pacientes-año para el grupo de placebo, y en el grupo tratado con metotrexato, de 1,9 pacientes con eventos cada 100 pacientes-año.

En los estudios de 6, 12 o 24 meses de duración las tasas de infecciones serias en los grupos de XELJANZ® 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día, más DMARDs fueron 3,6 y 3,4 pacientes con eventos por 100 pacientes-año, respectivamente, comparados con 1,7 pacientes con eventos por 100 pacientes-año en el grupo de placebo más DMARDs.

En cuanto a la seguridad a largo plazo, toda la población de exposición compuesta por ensayos clínicos de fase 2 y fase 3 y estudios de extensión a largo plazo, las tasas generales de infecciones serias fueron 2,4 y 3,0 pacientes con eventos por 100 pacientes-año, para los grupos que recibían XELJANZ® 5 mg y 10 mg dos veces al día respectivamente.

Las infecciones serias más frecuentes reportadas con XELJANZ® incluyeron neumonía, herpes zóster, infección de las vías urinarias, celulitis, gastroenteritis y diverticulitis. Se han reportado casos de infecciones oportunistas.

De los 4271 pacientes que participaron en los Estudios I a VI, un total de 608 pacientes con artritis reumatoide tenían 65 años o más, incluidos 85 pacientes de 75 años y mayores. La frecuencia de la infección seria entre los pacientes tratados con XELJANZ® de 65 años y mayores fue mayor que la de los menores de 65 años. Como existe una mayor incidencia de infecciones en la población de pacientes de edad avanzada en general, deberá tenerse precaución cuando se trate a esta población.

También se notificaron infecciones graves en un amplio estudio aleatorizado (PASS) en pacientes con AR de 50 años o más con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional.

Artritis Psoriásica

En los estudios en Fase 3 de 6 y 12 meses, la tasa de infecciones serias en el grupo con XELJANZ® 5 mg dos veces al día fue de 1,30 pacientes con eventos por cada 100 pacientes-año. En el grupo con XELJANZ® 10 mg dos veces al día, la tasa fue de 2,0 pacientes con eventos por cada 100 pacientes-año.

En la población de seguridad a largo plazo, la tasa general de infecciones serias fue de 1,4 pacientes con eventos por cada 100 pacientes-año para pacientes tratados con XELJANZ®. La infección sería más común informada con XELJANZ® fue la neumonía.

Espondilitis anquilosante

En los ensayos clínicos de Fase 2 y Fase 3 combinados, entre los 316 pacientes tratados con XELJANZ® 5 mg dos veces al día durante un máximo de 48 semanas, hubo una infección grave (meningitis aséptica) que produjo una tasa de 0,43 pacientes con eventos por 100 pacientes-año.

Colitis Ulcerativa

En los estudios de inducción aleatorios de fase 2/3 de 8 semanas, la proporción de pacientes con infecciones graves en pacientes tratados con XELJANZ® 10 mg dos veces al día fue del 0,9% (8 pacientes) en comparación con el 0,0% en pacientes tratados con placebo. En el estudio de mantenimiento aleatorizado de 52 semanas Fase 3, las tasas de incidencia de infecciones graves en pacientes tratados con XELJANZ® 5 mg dos veces al día (1,35 pacientes con eventos por 100 pacientes-año) y en pacientes tratados con XELJANZ® 10 mg dos veces al día (0,64 pacientes con eventos por 100 pacientes-año) no fueron más altas en comparación con el placebo (1,94 pacientes con eventos por 100 pacientes-año). La tasa de incidencia de infecciones graves en toda la experiencia de tratamiento con XELJANZ® en pacientes con colitis ulcerativa fue de 2,05 pacientes con eventos por 100 pacientes-año. No hubo agrupación aparente en tipos específicos de infecciones graves.

Reactivación viral

En los estudios clínicos de XELJANZ®, los pacientes japoneses y coreanos parecen tener una mayor tasa de herpes zóster que aquella observada en otras poblaciones.

Se informaron eventos de herpes zóster en un amplio estudio aleatorizado (PASS) en pacientes con AR que tenían 50 años o más con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional.

Tromboembolismo venoso

Artritis Reumatoide

Se informaron eventos de EP y TVP en un gran estudio aleatorizado (PASS) en pacientes con AR que tenían 50 años o más con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional.

Estudios de artritis reumatoide completados

En el período de placebo de 4 a 12 semanas de estudios controlados aleatorios de 4 semanas a 24 meses de duración, los IR (IC del 95%) para tofacitinib 5 mg dos veces al día, tofacitinib 10 mg dos veces al día y placebo para EP fueron 0,00 (0,00, 0,57), 0,00 (0,00, 0,77) y 0,40 (0,01, 2,22) pacientes con eventos por 100 pacientes-año respectivamente; los IR (IC del 95%) para TVP fueron 0,00 (0,00, 0,57), 0,21 (0,01, 1,16) y 0,40 (0,01, 2,22) pacientes con eventos por 100 pacientes-año, respectivamente.

En el período completo aleatorizado de estudios controlados de 4 semanas a 24 meses de duración, los IR (IC del 95%) para tofacitinib 5 mg dos veces al día y tofacitinib 10 mg dos veces al día para EP fueron 0,12 (0,02, 0,34) y 0,15 (0,03, 0,44) pacientes con eventos por 100 pacientes-año respectivamente; los IR (IC del 95%) para TVP fueron 0,15 (0,04, 0,40) y 0,10 (0,01, 0,36) pacientes con eventos por 100 pacientes-año respectivamente.

En la población de seguridad a largo plazo que incluye la exposición durante los estudios controlados aleatorizados completos y los estudios abiertos de extensión a largo plazo, los IR (IC del 95%) para tofacitinib 5 mg dos veces al día y tofacitinib 10 mg dos veces al día para EP fueron 0,12 (0,06, 0,22) y 0,13 (0,08, 0,21) pacientes con eventos por 100 pacientes-año respectivamente; los IR (IC del 95%) para TVP fueron 0,17. (0,09, 0,27) y 0,15 (0,09, 0,22) pacientes con eventos por 100 pacientes-año respectivamente.

Artritis psoriásica

En el período de placebo de 3 meses de estudios controlados aleatorizados completos de 6 a 12 meses de duración, los IR (IC del 95%) para tofacitinib 5 mg dos veces al día, tofacitinib 10 mg dos veces al día y placebo para EP fueron 0,00 (0,00, 6,75), 0,00 (0,00, 6,78) y 0,00 (0,00, 6,87) pacientes con eventos por 100 pacientes-año respectivamente; los

IR (IC del 95%) para TVP fueron 0,00 (0,00, 6,75), 0,00 (0,00, 6,78) y 0,00 (0,00, 6,87) pacientes con eventos por 100 pacientes-año respectivamente.

En el período aleatorizado completo de estudios controlados completos de 6 a 12 meses, los IR (IC del 95%) para tofacitinib 5 mg dos veces al día y tofacitinib 10 mg dos veces al día para EP fueron 0,00 (0,00, 1,83) y 0,00 (0,00, 1,87) pacientes con eventos por 100 pacientes-año respectivamente; los IR (IC del 95%) para TVP fueron 0,00 (0,00, 1,83) y 0,51 (0,01, 2,83) pacientes con eventos por 100 pacientes-año respectivamente.

En la población de seguridad a largo plazo que incluye la exposición durante los estudios controlados aleatorizados completos y el estudio abierto de extensión a largo plazo, los IR (IC del 95%) para tofacitinib 5 mg dos veces al día y tofacitinib 10 mg dos veces al día para EP fueron 0,11 (0,00, 0,60) y 0,00 (0,00, 0,58) pacientes con eventos por 100 pacientes-año respectivamente; los IR (IC 95%) para TVP fueron 0,00 (0,00, 0,40) y 0,16 (0,00, 0,87) pacientes con eventos por 100 pacientes-año respectivamente.

Espondilitis anquilosante

En los ensayos clínicos controlados aleatorizados de Fase 2 y Fase 3 combinados, no hubo eventos de TEV en 420 pacientes (233 pacientes-año de observación) que recibieron XELJANZ® hasta por 48 semanas.

Colitis ulcerativa

En los estudios de inducción aleatorizados y controlados con placebo de 8 semanas de duración, el IR (IC del 95%) para tofacitinib 10 mg dos veces al día y placebo para EP fueron 0,00 (0,00, 2,22) y 1,98 (0,05, 11,04) pacientes con eventos por 100 pacientes-año; el IR (IC 95%) para TVP fue de 0,00 (0,00, 2,22) y 1,99 (0,05, 11,07) pacientes con eventos por 100 pacientes-año respectivamente.

En el estudio de mantenimiento aleatorizado completo de 52 semanas de duración, los IR (IC del 95%) para tofacitinib 5 mg dos veces al día y tofacitinib 10 mg dos veces al día para EP fueron 0,00 (0,00, 2,48) y 0,00 (0,00, 2,35) pacientes con eventos por 100 pacientes-año respectivamente; los IR (IC 95%) para TVP fueron 0,00 (0,00, 2,48) y 0,00 (0,00, 2,35) pacientes con eventos por 100 pacientes-año respectivamente.

En la población de seguridad a largo plazo que incluye la exposición durante los estudios controlados aleatorizados completos y el estudio abierto de extensión a largo plazo abierto, los IR (IC del 95%) para tofacitinib 5 mg dos veces al día y tofacitinib 10 mg dos veces al día para EP fueron 0,00 (0,00, 0,54) y 0,20 (0,05, 0,52) pacientes con eventos por 100 pacientes-año respectivamente; los IR (IC 95%) para TVP fueron 0,00 (0,00, 0,54) y 0,05 (0,00, 0,28) pacientes con eventos por 100 pacientes-año respectivamente.

Experiencia clínica en pacientes con artritis reumatoide, sin tratamiento previo con metotrexato

El estudio VI fue un ensayo clínico controlado con principio activo en pacientes con AR sin tratamiento previo con metotrexato. La experiencia sobre la seguridad en estos pacientes fue coherente con los estudios I-V.

Pruebas de Laboratorio

En los ensayos clínicos de artritis psoriásica, colitis ulcerativa, espondilitis anquilosante y artritis idiopática juvenil de curso poliarticular los cambios en los linfocitos, neutrófilos y lípidos observados con el tratamiento con XELJANZ® fueron similares a los cambios observados en los ensayos clínicos en artritis reumatoide.

En los ensayos clínicos de artritis psoriásica, colitis ulcerativa, espondilitis anquilosante y artritis idiopática juvenil de curso poliarticular los cambios en las pruebas de enzimas hepáticas observados con el tratamiento con XELJANZ® fueron similares a los cambios observados en los ensayos clínicos en artritis reumatoide donde los pacientes recibieron DMARD de base.

Artritis reumatoide

Linfocitos

En los estudios clínicos controlados, las disminuciones confirmadas en el recuento de linfocitos por debajo de 500 células/mm³ ocurrieron en el 0,23% de los pacientes que recibían las dosis de 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día combinadas.

En la población de seguridad a largo plazo en artritis reumatoide, las disminuciones confirmadas en los recuentos de linfocitos por debajo de 500 células/mm³ ocurrieron en el 1,3% de los pacientes para las dosis de 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día combinadas.

Los recuentos de linfocitos confirmados de <500 células/mm³ estuvieron asociados a una mayor incidencia de infecciones tratadas y serias.

Neutrófilos

En los estudios clínicos controlados se confirmó la ocurrencia de disminución del RAN por debajo de 1000 células/mm³ en 0,08% de los pacientes para las dosis de XELJANZ® de 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día combinadas. No existió ninguna disminución confirmada en el RAN por debajo de 500 células/mm³ en ninguno de los grupos de tratamiento. No existió ninguna relación clara entre neutropenia y la aparición de infecciones serias.

En la población de seguridad a largo plazo, el patrón y la incidencia de las disminuciones confirmadas del RAN siguió siendo coherente con la observada en los estudios clínicos controlados.

Pruebas de Enzimas Hepáticas

Artritis reumatoide

Se observaron con poca frecuencia aumentos de las enzimas hepáticas de >3 veces el límite superior de normalidad (3 veces el LSN). En los pacientes que experimentan elevación de las enzimas hepáticas, la modificación del régimen de tratamiento, tal como la reducción de la dosis de los DMARDs concomitantes, la interrupción de XELJANZ®, o la reducción de la dosis de XELJANZ®, produjo una disminución o normalización de las enzimas hepáticas.

En la parte controlada del estudio de monoterapia de Fase 3 (0 a 3 meses), se observaron elevaciones de la ALT >3 veces el LSN en 1,65%, 0,41%, y 0% de los pacientes que recibían placebo, XELJANZ® 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente. En este estudio, las elevaciones de la AST >3 veces el LSN en el 1,65%, 0,41% y 0% de los pacientes que estaban recibiendo placebo, XELJANZ® 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente.

En el estudio de monoterapia de Fase 3 (0 a 24 meses), se observaron aumentos de la ALT >3 veces el LSN en el 7,1%, 3,0% y 3,0% de los pacientes que recibían metotrexato, XELJANZ® 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente. En este estudio, se observaron aumentos de la AST >3 veces el LSN en el 3,3%, 1,6% y 1,5% de los pacientes que recibían metotrexato, XELJANZ® 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente.

En la parte controlada de los estudios de fase 3 con DMARDs de base (0 a 3 meses), se observaron elevaciones de la ALT >3 veces el LSN en el 0,9%, 1,24% y 1,14% de los pacientes que recibían placebo, XELJANZ® 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente. En estos estudios, se observaron elevaciones de la AST >3 veces el LSN en el 0,72%, 0,50% y 0,31% de los pacientes que estaban recibiendo placebo, XELJANZ® 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente.

Se informaron elevaciones de ALT y AST en un amplio estudio aleatorizado PASS en pacientes con AR de 50 años o más con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional.

Lípidos

Las elevaciones de los parámetros lipídicos (colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL, triglicéridos) fueron evaluadas primero un mes después del inicio del tratamiento con XELJANZ® en los ensayos clínicos controlados doble ciego de artritis reumatoide. Se

observaron aumentos en este punto del tiempo y permanecieron estables de ahí en adelante.

Artritis Reumatoide

Los cambios en los parámetros lipídicos desde el inicio hasta el final del estudio (6 a 24 meses) en los estudios clínicos controlados de artritis reumatoide se resumen a continuación:

Aumento promedio del colesterol LDL de 15% en el grupo de XELJANZ® 5 mg dos veces al día y 20% en el grupo de XELJANZ® 10 mg dos veces al día, en el mes 12, y aumento del 16% en el grupo de XELJANZ® 5 mg dos veces al día y del 19% en el grupo de XELJANZ® 10 mg dos veces al día en el mes 24.

Aumento promedio del colesterol HDL de 17% en el grupo de XELJANZ® 5 mg dos veces al día y 18% en el grupo de XELJANZ® 10 mg dos veces al día en el mes 12, y aumento del 19% en el grupo de XELJANZ® 5 mg dos veces al día y del 20% en el grupo de XELJANZ® 10 mg dos veces al día en el mes 24.

Se notificaron elevaciones del colesterol LDL y del colesterol HDL en un amplio ensayo aleatorizado PASS en pacientes con AR de 50 años o mayores con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional.

Para artritis reumatoide, los cocientes promedio de colesterol LDL/ colesterol HDL y los cocientes entre apolipoproteína B (ApoB)/ApoA1 esencialmente no cambiaron en los pacientes tratados con XELJANZ®.

En un ensayo clínico controlado, las elevaciones en el colesterol LDL y en ApoB disminuyeron a los niveles que estaban presentes antes del tratamiento como respuesta a la terapia con estatinas.

En la población de seguridad a largo plazo, las elevaciones en los parámetros de los lípidos permanecieron coherentes con las observadas en los estudios clínicos controlados.”

Modificación de interacciones

Interacciones que afectan la utilización de XELJANZ® XR

Debido a que tofacitinib se metaboliza con el CYP3A4, es probable que interactúe con medicamentos que inhiben o inducen el CYP3A4. La exposición a tofacitinib aumenta cuando se coadministra con inhibidores potentes del citocromo P450 (CYP) 3A4 (p. ej., ketoconazol) o cuando la administración de uno o más medicamentos concomitantes produce tanto inhibición moderada de CYP3A4 como inhibición potente de CYP2C19 (p. ej., fluconazol).

La exposición a tofacitinib se disminuye cuando se coadministra con inductores potentes de CYP3A4 (p. ej., rifampicina). Es improbable que los inhibidores de CYP2C19 por sí solos o la glucoproteína-P alteren significativamente la farmacocinética de tofacitinib.

La administración concomitante con metotrexato (15 mg a 25 mg de MTX una vez a la semana) no afectó la farmacocinética de tofacitinib. La coadministración de ketoconazol, un inhibidor potente de CYP3A4, con una única dosis de tofacitinib aumentó el ABC y C_{máx} en un 103% y un 16%, respectivamente. La coadministración de fluconazol, un inhibidor moderado de CYP3A4 e inhibidor potente de CYP2C19, aumentó el ABC y C_{máx} de tofacitinib en un 79% y un 27%, respectivamente. La coadministración de tacrolimus (Tac), un inhibidor leve de CYP3A4, aumentó el ABC de tofacitinib en un 21% y disminuyó la C_{máx} de tofacitinib en un 9%. La coadministración de ciclosporina (CsA), un inhibidor moderado de CYP3A4, aumentó el ABC de tofacitinib en un 73% y disminuyó la C_{máx} de tofacitinib en 17%. La administración combinada de dosis múltiples de tofacitinib con estos inmunosupresores potentes no se ha estudiado en pacientes con artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, colitis ulcerativa o artritis idiopática juvenil de curso poliarticular.

La coadministración de rifampicina, un inductor potente de CYP3A4, disminuyó el ABC y C_{máx} de tofacitinib en un 84% y un 74%, respectivamente.

Potencial de XELJANZ[®] XR para influir en la farmacocinética de otros medicamentos

Los estudios *in vitro* indican que tofacitinib no inhibe o induce significativamente la actividad de los principales CYP humanos que metabolizan medicamentos (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, y CYP3A4) a concentraciones que superan 80 veces la C_{máx} total en estado estacionario de una dosis de 5 mg y 10 mg dos veces al día en pacientes con artritis reumatoide, artritis psoriásica, colitis ulcerativa y artritis idiopática juvenil de curso poliarticular. Estos resultados *in vitro* fueron confirmados mediante un estudio de interacción de medicamentos en humanos que no mostró cambios en la farmacocinética de midazolam, un sustrato altamente sensible de CYP3A4, cuando se coadministraba con tofacitinib.

Los estudios *in vitro* indican que tofacitinib no inhibe significativamente la actividad de los principales 5'-difosfo-glucuronosiltransferasas uridina metabolizadoras de fármacos humanos (UGTs), [UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 y UGT2B7] a concentraciones superiores a 250 veces la C_{máx} total del estado estacionario de una dosis de 5 mg y 10 mg dos veces al día en pacientes con artritis reumatoide, artritis psoriásica, colitis ulcerativa y artritis idiopática juvenil de curso poliarticular.

Los datos *in vitro* indican que también es baja la capacidad que posee el tofacitinib para inhibir a transportadores como la glucoproteína-P, polipéptido transportador de aniones

orgánicos, y los transportadores orgánicos aniónicos y catiónicos en concentraciones terapéuticas.

La coadministración de tofacitinib no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de los anticonceptivos orales, levonorgestrel y etinilestradiol, en mujeres voluntarias sanas.

La coadministración de tofacitinib con metotrexato en dosis de 15 mg a 25 mg una vez a la semana disminuyó el ABC y la C_{máx} de metotrexato en un 10% y un 13%, respectivamente. El grado de disminución en la exposición a metotrexato no justifica modificaciones individualizadas a las dosis de metotrexato.

La coadministración de tofacitinib no tuvo efectos en la farmacocinética de metformina, lo que indica que tofacitinib no interfiere con el transportador catiónico orgánico (OCT2) en voluntarios sanos.

En los pacientes con artritis reumatoide, colitis ulcerativa y artritis idiopática juvenil de curso poliarticular, la depuración oral de tofacitinib no varió con el tiempo, lo que indica que tofacitinib no normaliza la actividad de las enzimas CYP en estos pacientes. Por lo tanto, no se espera que la coadministración con tofacitinib produzca aumentos clínicamente relevantes en el metabolismo de los sustratos de CYP en los pacientes con AR, colitis ulcerativa y artritis idiopática juvenil de curso poliarticular.

Población pediátrica

Solo se han realizado estudios de interacciones medicamento-medicamento en adultos.

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

3.4.1.6 DOXIUM® 500MG CAPSULAS

Expediente : 20106390
Radicado : 20221215498 / 20241041527/20241076920
Fecha : 22/02/2024
Interesado : Axon Pharma S.A.S.

Composición:

Cada capsula dura contiene 500 mg de Dobesilato Calcico Monohidratado

Forma farmacéutica: Capsula dura

Indicaciones: (Del Registro)

Signos clínicos de insuficiencia venosa crónica en miembros Inferiores

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2023013454 emitido mediante Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB, numeral 3.4.1.5., 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.

CONCEPTO: Revisada la información allegada en los Radicados 20221215498 / 20241041527/ 20241076920 referente al producto DOXIUM® en presentación de cápsula dura que contiene 500 mg de Dobesilato Cálcico Monohidratado, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado responde requerimiento emitido en Acta 10 de 2023 SEMNNIMB numeral 3.4.1.5, en donde se solicitó que *allegara estudios adicionales con metodología robusta que soporten las indicaciones propuestas de insuficiencia venosa crónica (IVC), microangiopatías en general, incluyendo retinopatía diabética (RD) , nefropatía diabética (ND) y neuropatía periférica diabética (DPN).*

1. Para retinopatía diabética temprana:

El estudio DX-1991/4, de fase 3, incluyó a 98 pacientes tratados con dobesilato y 96 con placebo. Aunque mostró una reducción significativa en la Relación de Penetración Vítrea Posterior (PVPR) a favor de dobesilato ($p=0.00156$), no se encontraron diferencias relevantes en la progresión de la retinopatía, formación de microaneurismas o parámetros angiográficos. Adicionalmente, se reportaron eventos adversos en ambos grupos, incluyendo casos graves como infarto de miocardio y edema macular, pero sin evidencia de asociación directa con el medicamento. Por su parte, el estudio de Leite et al., de fase 2, mostró mejorías en el PVPR a favor del grupo de dobesilato ($p=0.025$ en el peor ojo a los 12 meses), pero no halló diferencias significativas en variables como microaneurismas o cierre capilar, limitando su relevancia clínica.

El estudio DOX 95III GE01, que evaluó a 635 pacientes durante un máximo de 5 años, no logró demostrar eficacia significativa en la prevención del edema macular clínicamente significativo ($p=0.084$). Aunque se toleró bien el tratamiento, sus resultados fueron insuficientes para sustentar su utilidad clínica. De manera similar, estudios como los de Binkhorst et al. y Freyler reportaron mejoras en algunos parámetros, pero sin análisis estadísticos robustos que permitan conclusiones claras. El estudio de Vojnikovic, aunque mostró reducción significativa en la presión intraocular y mejoras en la viscosidad sanguínea, se centró en parámetros limitados, lo que reduce su aplicabilidad general. Adicionalmente, el metaanálisis revisado identificó mejoras en microaneurismas,

222

Acta No. 01 de 2025 SEMPB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

hemorragias retinianas y viscosidad sanguínea, pero destacó las limitaciones metodológicas, como tamaños de muestra pequeños y falta de estudios multicéntricos, que aumentan el riesgo de sesgo y error.

Por otro lado, estudios recientes de 2023 evaluaron combinaciones de dobesilato con hipoglucemiantes y ranibizumab, mostrando resultados preliminares positivos en variables bioquímicas y oculares, aunque estos requieren mayor validación. Finalmente, la Guía de Retinopatía Diabética de Australia (2004) no recomienda el uso de dobesilato de calcio en esta patología, lo que refuerza la incertidumbre sobre su utilidad real.

Otros resúmenes, de Hass et al. 1995, Luo et al. 2009, Javadzadeh et al. 2013, Zhang et al. 2013, entre otros, muestran resultados con alguna tendencia favorable en el manejo de la retinopatía diabética.

En conclusión, los resultados presentados no son concluyentes, los estudios muestran limitaciones metodológicas significativas, y el alto riesgo de sesgo, junto con la falta de evidencia consistente, impide superar la incertidumbre sobre la eficacia del dobesilato de calcio en el tratamiento de la retinopatía diabética.

2. Para nefropatía diabética, presenta:

Un estudio abierto (DOI: 10.3892/etm.2012.755) evaluó los efectos terapéuticos de este medicamento en 121 pacientes con diabetes mellitus tipo 2, quienes recibieron 500 mg tres veces al día durante 3 meses. Los resultados incluyeron la comparación de marcadores bioquímicos, como pruebas de función renal, viscosidad de la sangre, el factor inhibidor activador 1 de plasminógeno (PAI-1) y la tasa de excreción urinaria de albúmina (UAER). Si bien se reportó una disminución significativa en la UAER, no se presentaron datos concretos que sustenten esta conclusión. Además, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes tratados con dobesilato y aquellos que no recibieron tratamiento.

Por otro lado, la revisión sistemática realizada por Bingyu Du et al. (2022) evaluó 42 estudios que incluyeron a 3671 pacientes con enfermedad renal diabética, de los cuales 1839 recibieron dobesilato de calcio en combinación con terapia convencional y 1832 solo la terapia convencional. Los resultados mostraron una reducción significativa en niveles de creatinina sérica, nitrógeno ureico en sangre (BUN), cistatina C (Cys-C), UAER, microglucoproteína y proteína C reactiva ultrasensible (hs-CRP), además de una mejora en la tasa de filtración glomerular (GFR) y la función endotelial tras 12 semanas de tratamiento. Sin embargo, estos hallazgos se limitan a variables bioquímicas, y no se realizaron estudios comparativos con otros medicamentos que han demostrado prevenir el desarrollo de la nefropatía diabética.

Otros resúmenes indicando los estudios de Haller et al. 2017, Zhou et al. 2018, Yu et al. 2023, también evaluaron las variables bioquímicas en pacientes sin alteración de la tasa de filtración glomerular, lo que impide establecer un balance beneficio / riesgo en este grupo de pacientes.

En conclusión, la evidencia disponible sobre el dobesilato de calcio en la indicación nefropatía diabética carece de robustez metodológica, y los resultados se centran exclusivamente en marcadores bioquímicos, sin incluir estudios controlados que comparen su eficacia con terapias estándar bien establecidas. Por lo tanto, persiste la incertidumbre acerca de su utilidad clínica en la prevención y tratamiento de la nefropatía diabética.

3. Para neuropatía diabética periférica.

Allega resúmenes de Han et al. 2018, Wang et al. 2023, en el primero se evaluó dobesilato de calcio asociado a alprostadil en pacientes con diabetes tipo 2 con neuropatía diabética periférica (n=56) vs grupo control (n=64) solamente con alprostadil durante 2 semanas, aparentemente con resultados estadísticamente favorables para el grupo de dobesilato de calcio en variables clínicas como parestesias y reflejos tendinosos según Puntuación de Neuropatía diabética de Michigan. El segundo resumen, se refiere al estudio de la asociación de hidroxibencenosulfonato de calcio con epalrestat en el tratamiento de la neuropatía periférica diabética y su efecto sobre la respuesta al estrés oxidativo, metodología retrospectiva, 46 pacientes fueron asignados al grupo de observación con dobesilato de calcio más epalrestat y 46 pacientes al grupo control con epalrestat más placebo. Los resultados aparentemente favorecieron las mediciones clínicas según Puntuación de Michigan al grupo de dobesilato de calcio, así como la medición bioquímica de marcadores de estrés oxidativo (superóxido dismutasa sérica y glutatión reducido).

En conclusión, la evidencia presentada corresponde a resúmenes clínicos, ambos presentan limitaciones significativas, como el tamaño reducido de las muestras, la corta duración del seguimiento, el diseño retrospectivo de uno de ellos y la falta de relevancia clínica de los resultados reportados, no es suficiente para respaldar la indicación de dobesilato de calcio en el tratamiento de la neuropatía periférica diabética.

4. Para el tratamiento de enfermedad venosa crónica, presenta:

La evidencia revisada respalda la recomendación de aprobar el uso del dobesilato de calcio como coadyuvante en el tratamiento de los síntomas de insuficiencia venosa

crónica. Los estudios presentados muestran una tendencia favorable en la mejora de síntomas asociados a esta condición, como el dolor, las molestias, piernas pesadas, hormigueo y calambres, así como en la funcionalidad capilar.

El estudio comparativo de dobesilato de calcio frente a la fracción flavonoide purificada micronizada de diosmina (DOI: 10.19193/0393-6384-2018-3-101), realizado en 24 pacientes con insuficiencia venosa crónica clase C2, no encontró diferencias significativas en los parámetros de ultrasonografía Doppler. Sin embargo, ambos tratamientos lograron una reducción significativa del dolor según la escala visual analógica (VAS), mostrando una tendencia favorable en el manejo sintomático del dolor.

En otro estudio comparativo frente a placebo (DOI: 10.47750/pnr.2022.13.S09.1120), se evaluaron 150 sujetos, de los cuales 75 recibieron dobesilato de calcio (500 mg) dos veces al día durante 8 semanas. Los resultados mostraron mejoras significativas ($P < 0.05$) en síntomas como dolor, molestias, piernas pesadas, piernas cansadas, hormigueo, picazón y calambres en el grupo tratado con dobesilato, así como evaluaciones globales favorables realizadas por investigadores y pacientes.

Por último, el estudio de Kappert (1974) analizó los efectos del dobesilato de calcio en 4 grupos de pacientes, incluyendo 20 con insuficiencia venosa crónica y signos de trastornos capilares como edema ortostático en tobillos, petequias e hiperpigmentación. Los resultados mostraron tendencias favorables en flujo venoso medido por pletismografía, prueba de histamina, índice de fragilidad capilar y síntomas de insuficiencia venosa crónica en los grupos tratados frente al grupo control de pacientes saludables.

Los resultados de estos estudios y otros allegados muestran una tendencia favorable del dobesilato de calcio en la mejora de síntomas y parámetros relacionados con la insuficiencia venosa crónica, lo que justifica su aprobación como coadyuvante en el tratamiento de esta condición.

Con base en lo anterior, la sala recomienda aprobar la modificación de indicación con la siguiente información así:

Dobesilato de calcio está indicado como coadyuvante en el manejo de las manifestaciones clínicas de la insuficiencia venosa crónica en miembros inferiores.

3.4.1.7 XTANDI 80 mg TABLETAS

Expediente : 20178073
Radicado : 20241095328

Fecha : 22/04/2024
Interesado : Astellas Farma Colombia S.A.S.

Composición: Cada tableta recubierta contiene ENZALUTAMIDA 80 mg.

Forma farmacéutica: TABLETA RECUBIERTA

Indicaciones:

El tratamiento de hombres adultos con cáncer de próstata resistente a la castración (CPRC) no metastásico de alto riesgo.

El tratamiento de hombres adultos con CPRC metastásico sin síntomas o con síntomas muy leves después del fracaso del tratamiento de privación androgénica en quienes la quimioterapia antineoplásica aún no está indicada clínicamente.

El tratamiento de hombres adultos con CPRC metastásico cuya enfermedad ha progresado durante o después del tratamiento con docetaxel.

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 (Decreto 334 de 2022):

- Modificación de indicaciones
- Modificación de advertencias y precauciones
- Inserto Versión 410502-XTA-COL allegado mediante radicado 20241095328
- IPP Versión 410502-XTA-COL, allegada mediante radicado 20241095328

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20241095328 se solicita modificación de indicación para el principio activo enzalutamida en presentación tableta recubierta 80 mg (Xtandi®). Así mismo, solicita aprobación de modificación de advertencias y precauciones. Solicita inserto e IPP Versión 410502-XTA-COL allegado mediante Radicado 20241095328.

Indicaciones solicitadas:

- Tratamiento de hombres adultos con cáncer de próstata bioquímico recidivante (RBC) no metastásico y sensible a las hormonas (CPHSnm) de alto riesgo.
- Tratamiento de hombres adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible (CPHSm).

Como soporte clínico presenta el estudio EMBARK (NCT02319837) donde se incluyeron pacientes con cáncer de próstata que presentaban recurrencia bioquímica de alto riesgo con un tiempo de duplicación del antígeno prostático específico igual o inferior a 9 meses. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente, en una proporción 1:1:1, a recibir enzalutamida (160 mg) al día más leuprolida cada 12 semanas (grupo de combinación), placebo más leuprolida (grupo de leuprolida sola) o monoterapia con enzalutamida (grupo de monoterapia). El criterio de valoración primario fue la supervivencia sin metástasis, evaluada mediante una revisión central independiente ciega, en el grupo de combinación en comparación con el grupo de leuprolida sola. Un criterio de valoración secundario clave fue la supervivencia sin metástasis en el grupo de monoterapia en comparación con el grupo de leuprolida sola.

Se aleatorizó a un total de 1068 pacientes: 355 fueron asignados al grupo de combinación, 358 al grupo de leuprolida sola y 355 al grupo de monoterapia. Los pacientes fueron seguidos durante una mediana de 60,7 meses. A los 5 años, la supervivencia sin metástasis fue del 87,3% (intervalo de confianza [IC] del 95%, 83,0 a 90,6) en el grupo de combinación, del 71,4% (IC del 95%, 65,7 a 76,3) en el grupo de leuprolida sola, y del 80,0% (IC del 95%, 75,0 a 84,1) en el grupo de monoterapia.

Con respecto a la supervivencia libre de metástasis, enzalutamida más leuprolida fue superior a leuprolida sola (cociente de riesgos instantáneos de metástasis o muerte, 0,42; IC del 95%, 0,30 a 0,61; $P < 0,001$); la monoterapia con enzalutamida también fue superior a leuprolida sola (cociente de riesgos instantáneos de metástasis o muerte, 0,63; IC del 95%, 0,46 a 0,87; $P = 0,005$).

Murieron 33 pacientes en el grupo de combinación, 55 pacientes en el grupo de leuprolida sola y 42 pacientes en el grupo de monoterapia. La supervivencia global a 5 años fue del 92,2% (IC del 95%: 88,7 a 94,7) en el grupo de combinación, del 87,2% (83,0 a 90,4) en el grupo de leuprolida sola y del 89,5% (85,6 a 92,4) en el grupo de monoterapia.

No se observaron nuevas señales de seguridad, ni diferencias sustanciales entre los grupos en las medidas de calidad de vida.

Como soporte para la segunda indicación, el interesado allega el ensayo clínico ARCHES (NCT02677896) en el que 1.150 hombres con cáncer de próstata metastásico hormonosensible (CPHSm) asignados aleatoriamente 1:1 a enzalutamida (160 mg/día) o placebo, más terapia de deprivación androgénica (ADT), estratificados por volumen de enfermedad y quimioterapia previa con docetaxel. El criterio de valoración primario fue la supervivencia libre de progresión radiográfica.

Con corte a 14 de octubre de 2018, el riesgo de progresión radiográfica o muerte se redujo significativamente con enzalutamida más ADT frente a placebo más ADT (cociente de riesgos instantáneos, 0,39; IC del 95%, 0,30 a 0,50; $P < 0,001$; mediana no alcanzada v 19,0 meses). Enzalutamida más ADT redujo significativamente el riesgo de progresión del antígeno prostático específico, el inicio de una nueva terapia antineoplásica, el primer evento esquelético sintomático, la resistencia a la castración y la reducción del riesgo de progresión del dolor. Más hombres alcanzaron un nivel de antígeno prostático específico indetectable y/o una respuesta objetiva con enzalutamida más TAD ($p < 0,001$). Los pacientes de ambos grupos de tratamiento informaron de un alto nivel inicial de calidad de vida, que se mantuvo a lo largo del tiempo. Se notificaron eventos adversos de grado 3 o superior en el 24,3% de los pacientes que recibieron enzalutamida más ADT frente al 25,6% de los pacientes que recibieron placebo más ADT, sin que se produjeran eventos adversos inesperados.

A 28 de mayo de 2021 (mediana de seguimiento, 44,6 meses), 154 de los 574 pacientes asignados aleatoriamente a enzalutamida más ADT y 202 de los 576 pacientes asignados aleatoriamente a placebo más ADT habían fallecido (HR: 0,66; intervalo de confianza del 95%: 0,53 a 0,81; $p < 0,0001$). Enzalutamida más ADT redujo el riesgo de muerte en un 34% frente a placebo más ADT, un HR: 0,81; $p < 0,0001$ Enzalutamida más ADT siguió mejorando la SLPr y otros criterios de valoración secundarios. Los acontecimientos adversos fueron en general coherentes con los informes previos sobre el uso a largo plazo de enzalutamida.

En consecuencia, la Sala recomienda aprobar las modificaciones de indicaciones para el producto de la referencia con la siguiente información así:

- Enzalutamida (Xtandi®) en monoterapia o en combinación con terapia de privación de andrógenos para el tratamiento de hombres adultos con cáncer de próstata bioquímico recidivante (RBC) no metastásico y sensible a hormonas (CPHSm) de alto riesgo que no son candidatos a radioterapia de rescate.
- Enzalutamida (Xtandi®) en combinación con la terapia de privación de andrógenos para el tratamiento de hombres adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible (CPHSm).
- Enzalutamida (Xtandi®) para el tratamiento de hombres adultos con cáncer de próstata resistente a la castración (CPRC) no metastásico de alto riesgo.
- Enzalutamida (Xtandi®) para el tratamiento de hombres adultos con CPRC metastásico sin síntomas o con síntomas muy leves después del fracaso del tratamiento de privación androgénica en quienes la quimioterapia antineoplásica aún no está indicada clínicamente.

- Enzalutamida (Xtandi®) para el tratamiento de hombres adultos con CPRC metastásico cuya enfermedad ha progresado durante o después del tratamiento con docetaxel.

Nueva posología:

El tratamiento con enzalutamida debe ser iniciado y estar supervisado por médicos especialistas con experiencia en el tratamiento farmacológico del cáncer de próstata.

Posología

La dosis recomendada es 160 mg de enzalutamida (dos tabletas recubiertas de 80 mg) como una sola dosis oral diaria.

En pacientes con CPHSm o CPRC, se debe continuar la castración médica con un análogo de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH) durante el tratamiento de los pacientes que no hayan tenido una castración quirúrgica.

Los pacientes con RBC CPHSnm de alto riesgo pueden ser tratados con XTANDI® con o sin un análogo de la LHRH.

Para los pacientes que reciben XTANDI® con o sin un análogo de la LHRH, el tratamiento puede suspenderse si el PSA es indetectable ($< 0,2$ ng/mL) después de 36 semanas de terapia. El tratamiento debe reiniciarse cuando el PSA haya aumentado a $\geq 2,0$ ng/mL para pacientes que se sometieron a prostatectomía radical previa o $\geq 5,0$ ng/mL para pacientes que se sometieron a radioterapia primaria previa.

Si un paciente se olvida de tomar XTANDI® a la hora habitual, la dosis recetada se debe tomar lo más cerca posible de ese horario. Si un paciente se olvida de tomar una dosis durante un día entero, el tratamiento se debe reanudar al día siguiente con la dosis diaria habitual.

Si un paciente presenta toxicidad de grado ≥ 3 o una reacción adversa intolerable, se debe interrumpir la administración durante una semana o hasta que los síntomas mejoren a grado ≤ 2 , tras lo cual se reanudará la administración con la misma dosis o una dosis reducida (120 mg u 80 mg), si se justifica.

Uso concomitante con inhibidores potentes del CYP2C8

Si es posible, se debe evitar el uso simultáneo de inhibidores potentes del CYP2C8. Si se debe administrar simultáneamente a los pacientes un inhibidor potente del CYP2C8, es preciso reducir la dosis de la enzalutamida a 80 mg una vez al día. Si se suspende la administración simultánea del inhibidor potente del CYP2C8, se debe restablecer la dosis

de enzalutamida utilizada antes del inicio de la administración del inhibidor potente del CYP2C8.

Pacientes de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada.

Disfunción hepática

No se requiere ajustar la dosis en los pacientes con disfunción hepática leve, moderada o grave (clases A, B o C según Child-Pugh, respectivamente). Sin embargo, se ha observado un aumento de la semivida de la enzalutamida en pacientes con disfunción hepática grave.

Disfunción renal

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con disfunción renal leve o moderada (consulte la sección 5.2). Se recomienda actuar con cautela en los pacientes que tengan disfunción renal grave o nefropatía terminal.

Población pediátrica

En la indicación del tratamiento de hombres adultos con CPRC, CPHSm, o RBC CPHSnm de alto riesgo no hay ningún uso de la enzalutamida que sea adecuado para la población pediátrica.

Vía de administración

XTANDI® se administra por vía oral. Las tabletas recubiertas no se deben cortar, triturar ni masticar, sino que se deben tragar enteros con agua, y se pueden tomar con o sin alimentos.

Nuevas advertencias y precauciones

Advertencias y precauciones especiales de uso

Riesgo de convulsión

El uso de la enzalutamida se ha asociado a la aparición de convulsión (consulte la sección 4.8). La decisión de continuar con el tratamiento en pacientes que presenten una convulsión debe tomarse caso por caso.

Síndrome de encefalopatía posterior reversible

Se han comunicado casos muy poco frecuentes de síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR) en pacientes que recibían XTANDI®. El SEPR es un trastorno neurológico reversible muy poco frecuente, que puede manifestarse con síntomas de rápida evolución como convulsión, cefalea, confusión, ceguera y otros trastornos visuales

y neurológicos, con o sin hipertensión asociada. Un diagnóstico de SEPR requiere ser confirmado mediante imágenes cerebrales, de preferencia con resonancia magnética (RM). Se recomienda suspender la administración de XTANDI® en los pacientes que presenten SEPR.

Reacciones de hipersensibilidad

Se han observado reacciones de hipersensibilidad con el tratamiento con enzalutamida manifestadas por síntomas como erupción cutánea o edema de la cara, la lengua, los labios o la faringe, entre otros.

Uso concomitante con otros medicamentos

La enzalutamida es un inductor enzimático potente y puede provocar la pérdida de eficacia de muchos medicamentos de uso común. Por lo tanto, cuando se inicie el tratamiento con enzalutamida se debe realizar una revisión de los demás medicamentos recibidos. En general, se debe evitar el uso simultáneo de la enzalutamida con medicamentos que sean sustratos sensibles de numerosas enzimas o transportadores metabólicos si su efecto terapéutico es de gran importancia para el paciente, y si no se pueden realizar fácilmente ajustes de la dosis en función del monitoreo de la eficacia o de las concentraciones plasmáticas.

Se debe evitar la administración simultánea con warfarina y anticoagulantes cumarínicos. Si XTANDI® se administra simultáneamente con algún anticoagulante metabolizado por el CYP2C9 (como la warfarina o el acenocumarol), se debe además monitorear el índice internacional normalizado (IIN).

Disfunción renal

Se debe actuar con cautela en pacientes que tengan disfunción renal grave, ya que la enzalutamida no se ha estudiado en esta población de pacientes.

Disfunción hepática grave

Se ha observado un aumento de la semivida de la enzalutamida en pacientes con disfunción hepática grave, relacionado posiblemente con un aumento en la distribución en tejidos. Aún se desconoce la importancia clínica de esta observación. Sin embargo, se prevé que se prolongue el tiempo para alcanzar las concentraciones en equilibrio y que quizás aumenten también el tiempo hasta el efecto farmacológico máximo y el tiempo de inicio y disminución de la inducción enzimática.

Enfermedad cardiovascular reciente

Los estudios de fase 3 excluyeron a los pacientes con infarto de miocardio reciente (en los últimos 6 meses) o angina inestable reciente (en los últimos 3 meses), insuficiencia

cardíaca de clase III o IV según la clasificación de New York Heart Association (NYHA), excepto si presentaban una fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) $\geq 45\%$, bradicardia o hipertensión no controlada. Esto se debe tener en cuenta si se receta XTANDI® a estos pacientes.

El tratamiento de privación androgénica puede prolongar el intervalo QT

En pacientes con antecedentes o factores de riesgo de prolongación del intervalo QT y en pacientes tratados simultáneamente con medicamentos que puedan prolongar el intervalo QT, los médicos deben evaluar la relación beneficio-riesgo, incluida la posibilidad de taquicardia ventricular helicoidal antes de iniciar el tratamiento con XTANDI®.

Uso con quimioterapia

No se han establecido ni la seguridad ni la eficacia del uso simultáneo de XTANDI® con quimioterapia citotóxica. La administración simultánea de enzalutamida no tiene un efecto de interés clínico en la farmacocinética del docetaxel intravenoso; sin embargo, no se puede excluir el aumento de la incidencia de neutropenia inducida por docetaxel. Enzalutamida no demostró una mejora en la supervivencia global en pacientes con CPHSm que recibieron tratamiento concomitante con docetaxel. Por lo tanto, no se recomienda el uso concomitante de XTANDI® con docetaxel en pacientes con CPHSm.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:

Posibilidad de que otros medicamentos afecten la exposición a la enzalutamida

Inhibidores del CYP2C8

El CYP2C8 desempeña un papel importante en la eliminación de la enzalutamida y en la formación de su metabolito activo. Después de la administración oral del inhibidor potente del CYP2C8 gemfibrozilo (600 mg dos veces al día) a sujetos varones sanos, el ABC de la enzalutamida aumentó en un 326%, mientras que la $C_{m\acute{a}x}$ de la enzalutamida disminuyó en un 18%. Para la suma de la enzalutamida libre más el metabolito activo libre, el ABC aumentó en un 77%, mientras que la $C_{m\acute{a}x}$ disminuyó en un 19%. Durante el tratamiento con enzalutamida se deben evitar o administrarse con cautela los inhibidores potentes (p. ej., gemfibrozilo) del CYP2C8. Si se debe administrar simultáneamente a los pacientes un inhibidor potente del CYP2C8, se debe reducir la dosis de enzalutamida a 80 mg una vez al día.

Inhibidores del CYP3A4

El CYP3A4 desempeña un papel de poca importancia en el metabolismo de la enzalutamida. Después de la administración oral del inhibidor potente del CYP3A4 itraconazol (200 mg una vez al día) a sujetos varones sanos, el ABC de la enzalutamida

aumentó en un 41%, mientras que la $C_{m\acute{a}x}$ de la enzalutamida permaneció inalterada. Para la suma de la enzalutamida libre más el metabolito activo libre, el ABC aumentó en un 27%, mientras que la $C_{m\acute{a}x}$ siguió sin cambiar. No es necesario ajustar la dosis cuando se administra XTANDI® simultáneamente con inhibidores del CYP3A4.

Inductores del CYP2C8 y CYP3A4

Después de la administración oral a sujetos varones sanos del inductor moderado del CYP2C8 y el inductor potente del CYP3A4 rifampicina (600 mg una vez al día), el ABC de la enzalutamida más el metabolito activo disminuyó en un 37%, mientras que la $C_{m\acute{a}x}$ permaneció inalterada. No es necesario ajustar la dosis cuando se administra XTANDI® simultáneamente con inductores del CYP2C8 o el CYP3A4.

Posibilidad que la enzalutamida afecte la exposición a otros medicamentos

Inducción enzimática

La enzalutamida es un inductor enzimático potente y aumenta la síntesis de muchas enzimas y transportadores; por lo tanto, se prevé que interactúe con numerosos medicamentos comunes que son sustratos de enzimas o transportadores. La reducción en las concentraciones plasmáticas puede ser importante y ocasionar la Pérdida o disminución del efecto clínico. También existe un riesgo de aumento de la formación de metabolitos activos. Las enzimas que pueden ser inducidas son el CYP3A en el hígado e intestino; el CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, y la uridina 5'-difosfo-glucuronosiltransferasa (UGT; enzimas de conjugación glucurónica). También pueden inducirse algunos transportadores, por ejemplo, la proteína de multirresistencia a fármacos 2 (MRP2) y el polipéptido transportador de aniones orgánicos 1B1 (OATP1B1).

Los estudios in vivo han mostrado que la enzalutamida es un inductor potente del CYP3A4 y un inductor moderado del CYP2C9 y el CYP2C19. La administración simultánea de la enzalutamida (160 mg una vez al día) con dosis orales únicas de sustratos sensibles al CYP en pacientes con cáncer de próstata ocasionó una disminución del 86% en el ABC del midazolam (sustrato del CYP3A4); una disminución del 56% en el ABC de la S-warfarina (sustrato del CYP2C9), y una disminución del 70% en el ABC del omeprazol (sustrato del CYP2C19). También es posible que se haya producido una inducción de la UGT1A1. En un estudio clínico realizado en pacientes con CPRC metastásico, XTANDI® (160 mg una vez al día) no tuvo efectos de interés clínico sobre la farmacocinética del docetaxel administrado por vía intravenosa (75 mg/m² por infusión cada 3 semanas). La ABC del docetaxel disminuyó en un 12 % (cociente de las medias geométricas [CMG] = 0.882 [IC del 90 %: 0,767, 1,02]) mientras que la $C_{m\acute{a}x}$ disminuyó en un 4 % (CMG = 0,963 [IC del 90 %: 0,834, 1,11]).

Se prevé que haya interacciones con ciertos medicamentos que se eliminan a través del metabolismo o mediante transporte activo. Se recomienda evitar estos medicamentos o administrarlos con cautela si su efecto terapéutico es de gran importancia para el paciente y no es fácil realizar ajustes de la dosis basados en el monitoreo de la eficacia o de las concentraciones plasmáticas. Se sospecha que el riesgo de lesión hepática después de la administración de paracetamol es mayor en los pacientes tratados simultáneamente con inductores enzimáticos.

Los grupos de medicamentos que se pueden ver afectados son, entre otros:

- Analgésicos (p. ej., fentanilo, tramadol)
- Antibióticos (p. ej., claritromicina, doxiciclina)
- Fármacos anticancerosos (p. ej., cabazitaxel)
- Antiepilépticos (p. ej., carbamazepina, clonazepam, fenitoína, primidona, ácido valproico)
- Antipsicóticos (p. ej., haloperidol)
- Antitrombóticos (p. ej., acenocumarol, warfarina, clopidogrel)
- Betabloqueantes (p. ej., bisoprolol, propanolol)
- Antagonistas del calcio (p. ej., diltiazem, felodipina, nicardipina, nifedipina, verapamilo)
- Glucósidos cardíacos (p. ej., digoxina)
- Corticoesteroides (p. ej., dexametasona, prednisolona)
- Antivíricos contra el VIH (p. ej., indinavir, ritonavir)
- Hipnóticos (p. ej., diazepam, midazolam, zolpidem)
- Inmunodepresor (p. ej., tacrolimus)
- Inhibidor de la bomba de protones (p. ej., omeprazol)
- Estatinas metabolizadas por el CYP3A4 (p. ej., atorvastatina, simvastatina)
- Fármacos tiroideos (p. ej., levotiroxina)

Puede que la capacidad máxima de inducción de la enzalutamida no ocurra sino hasta aproximadamente 1 mes después de iniciar el tratamiento, cuando se logren las concentraciones plasmáticas en equilibrio de la enzalutamida; sin embargo, algunos efectos de la inducción podrían manifestarse en menos tiempo. Los pacientes que tomen medicamentos que son sustratos del CYP2B6, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 o de la UGT1A1 deben ser evaluados para detectar la posible pérdida de efectos farmacológicos (o aumentos en los efectos, en los casos en los que se forman metabolitos activos) durante el primer mes de tratamiento con enzalutamida; asimismo, debe considerarse hacer ajustes de la dosis según corresponda.

Tomando en cuenta la semivida prolongada de la enzalutamida (5,8 días; consulte la sección 5.2), los efectos sobre las enzimas pueden persistir durante un mes o más después de la suspensión de la enzalutamida. Puede que sea necesaria una reducción gradual de la dosis del otro medicamento recibido cuando se suspenda el tratamiento con enzalutamida.

Sustratos del CYP1A2 y CYP2C8

La enzalutamida (160 mg una vez al día) no causó cambios de interés clínico en el ABC ni en la $C_{m\acute{a}x}$ de la cafeína (sustrato del CYP1A2) ni de la pioglitazona (sustrato del CYP2C8). El ABC de la pioglitazona aumentó en un 20% mientras que la $C_{m\acute{a}x}$ disminuyó en un 18%. El ABC y la $C_{m\acute{a}x}$ de la cafeína disminuyeron en un 11% y en un 4%, respectivamente. No está indicado hacer ningún ajuste de la dosis cuando se administra un sustrato del CYP1A2 o CYP2C8 simultáneamente con XTANDI®.

Sustratos de la gp-P

Los datos in vitro indican que la enzalutamida podría ser un inhibidor del transportador de salida gp-P. En un estudio realizado en pacientes con cáncer de próstata que recibieron una dosis oral única de digoxina, sustrato de la P-gp, antes y simultáneamente con enzalutamida (la administración simultánea siguió a una dosis diaria de 160 mg de enzalutamida durante al menos 55 días), se observó un efecto inhibitor leve de la enzalutamida, en estado estacionario, sobre la P-gp. El AUC y la $C_{m\acute{a}x}$ de la digoxina aumentaron un 33% y un 17%, respectivamente. Se debe actuar con cautela al administrar simultáneamente medicamentos que son sustratos de la gp-P y tienen un margen terapéutico estrecho (p. ej., colchicina, dabigatrán etexilato, digoxina) con XTANDI®; quizás sea necesario hacer ajustes de la dosis para mantener concentraciones plasmáticas óptimas.

Sustratos de la RBCP

En estado estacionario, la enzalutamida no causó un cambio clínicamente significativo en la exposición al sustrato de la proteína de resistencia al cáncer de mama (RBCP) rosuvastatina en pacientes con cáncer de próstata que recibieron una dosis oral única de rosuvastatina antes y concomitantemente con enzalutamida (la administración concomitante siguió al menos 55 días de dosificación una vez al día de 160 mg de enzalutamida). El AUC de la rosuvastatina disminuyó un 14%, mientras que la $C_{m\acute{a}x}$ aumentó un 6%. No es necesario ajustar la dosis cuando se coadministra un sustrato de la RBCP con XTANDI®.

Sustratos de MRP2, OAT3 y OCT1

Según datos obtenidos in vitro, no se puede descartar la inhibición de MRP2 (en el intestino), el transportador de aniones orgánicos 3 (OAT3) y el transportador de cationes orgánicos 1 (OCT1) (sistémicamente). En teoría, también es posible la inducción de estos transportadores y actualmente se desconoce el efecto neto.

Medicamentos que prolongan el intervalo QT

Dado que el tratamiento de privación androgénica puede prolongar el intervalo QT, se debe evaluar detenidamente el uso simultáneo de XTANDI® con medicamentos que se sepa que prolongan el intervalo QT o medicamentos con capacidad para inducir taquicardia ventricular helicoidal como los antiarrítmicos de clase IA (p. ej., quinidina, disopiramida) o clase III (p. ej., amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida), metadona, moxifloxacina, antipsicóticos, etc.

Efecto de los alimentos sobre la exposición a la enzalutamida

Los alimentos no tienen efectos clínicamente significativos sobre el grado de exposición a la enzalutamida. En ensayos clínicos, XTANDI® se administró sin tener en cuenta el consumo de alimentos.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

XTANDI® puede influir moderadamente sobre la capacidad para manejar vehículos y máquinas, puesto que se han notificado eventos psiquiátricos y neurológicos como convulsión. Debe informarse a los pacientes sobre el posible riesgo de presentar eventos psiquiátricos o neurológicos mientras manejan vehículos o maquinarias. No se han realizado estudios para evaluar los efectos de la enzalutamida sobre la capacidad para manejar vehículos y máquinas.

Efectos no deseados

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes son astenia/fatiga, sofoco, hipertensión, fracturas y caídas. Otras reacciones adversas importantes comprenden cardiopatía isquémica, y convulsiones.

Se presentaron convulsiones en el 0,46% de los pacientes tratados con enzalutamida, en el 0,1% de los pacientes tratados con placebo y en el 0,3% de los pacientes tratados con bicalutamida.

Se han comunicado casos muy poco frecuentes del síndrome de encefalopatía posterior reversible en pacientes tratados con enzalutamida.

Lista tabulada de las reacciones adversas

A continuación, se enumeran las reacciones adversas observadas en los estudios clínicos, por categoría de frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen de la siguiente manera: 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 ($< 1/10\ 000$); de frecuencia desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada categoría de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden de gravedad decreciente.

Tabla 1: Reacciones adversas identificadas en ensayos clínicos controlados y en el período posterior a la comercialización

Categoría de órgano, aparato o sistema de MedDRA	Reacción adversa y frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Poco frecuentes: leucopenia, neutropenia De frecuencia desconocida [†] : trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunitario	De frecuencia desconocida [†] : edema de la cara, la lengua, los labios y la faringe
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes: ansiedad Poco frecuentes: alucinaciones visuales
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes: dolor de cabeza, trastornos cognitivos ^{**} , disgeusia síndrome de piernas inquietas Poco frecuentes: convulsión [‡] Frecuencia desconocida [†] : síndrome de encefalopatía posterior reversible
Trastornos cardíacos	Frecuente: cardiopatía isquémica [†] Frecuencia desconocida [†] : prolongación de QT (consulte las secciones 4.4 y 4.5)
Trastornos vasculares	Muy frecuentes: sofoco, hipertensión
Trastornos gastrointestinales	Frecuencia desconocida [†] : náuseas, vómitos, diarrea
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes: piel seca, prurito De frecuencia desconocida [†] : erupción, reacciones cutáneas graves
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes: fracturas [‡] De frecuencia desconocida [†] : mialgia, espasmos musculares, debilidad muscular, dolor de espalda
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Frecuentes: ginecomastia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes: astenia, fatiga
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Muy frecuentes: caídas

* Notificaciones espontáneas procedentes de la experiencia posterior a la comercialización.

** Incluye amnesia, trastorno de la memoria, trastorno cognitivo, y alteración de la atención,

‡ Según la evaluación efectuada mediante búsquedas SMQ específicas de “convulsiones” que incluyen convulsión; convulsión tonicoclónica generalizada; convulsiones parciales complejas; convulsiones parciales, y estado epiléptico. Esto incluye casos raros de convulsión con complicaciones que causan la muerte.

† Según la evaluación efectuada mediante búsquedas SMQ específicas de “infarto de miocardio” y “otras cardiopatías isquémicas”, incluidos los siguientes términos preferidos observados en al menos dos pacientes en los estudios de fase 3 aleatorizados y controlados con placebo: angina de pecho; arteriopatía coronaria; infarto de miocardio; infarto de miocardio agudo; síndrome coronario agudo, angina inestable; isquemia miocárdica, y arteriosclerosis coronaria.

‡ Incluye todos los términos preferidos con la palabra “fractura” en huesos.

§ Según lo evaluado por SMQ estrechas de "Reacciones adversas cutáneas graves". Pustulosis exantemática generalizada aguda, dermatitis ampollosa, dermatitis exfoliativa generalizada, reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos, eritema multiforme, erupción exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson (SJS), necrólisis epidérmica tóxica (NET) y erupción cutánea tóxica se han informado en casos post comercialización.

Descripción de determinadas reacciones adversas

Convulsión

En estudios clínicos controlados, 31 (0,46%) de 5110 pacientes tratados con una dosis diaria de 160 mg de enzalutamida presentaron una convulsión; por contraste, cuatro pacientes (0,1%) que recibieron el placebo y un paciente (0,3%) que recibió bicalutamida presentaron una convulsión. La dosis parece ser un factor pronóstico del riesgo de convulsión, según lo reflejan los datos preclínicos y los datos obtenidos de un estudio de aumento escalonado de la dosis. En los estudios clínicos controlados se excluyó a los pacientes que tenían antecedentes de convulsiones o factores de riesgo de sufrirlas.

En el ensayo con un solo grupo 9785-CL-0403 (UPWARD), realizado para evaluar la incidencia de convulsión en pacientes con factores predisponentes a sufrirla (de los cuales el 1,7% tenía antecedentes de convulsiones), 8 de los 366 (2,2%) pacientes tratados con enzalutamida tuvieron una convulsión. La mediana de la duración del tratamiento fue de 9.3 meses.

El mecanismo por el cual la enzalutamida podría disminuir el umbral de las convulsiones se desconoce, pero quizás esté relacionado con datos de estudios in vitro que muestran que la enzalutamida y su metabolito activo se unen pueden unirse a los canales de cloruro regulados por el GABA e inhibir su actividad.

Ginecomastia

En los pacientes con CPHSnm RBC de alto riesgo incluidos en el estudio EMBARK, se observó ginecomastia (todos los grados) en 29 de 353 pacientes (8,2%) tratados con enzalutamida más ADT, 159 de 354 pacientes (44,9%) tratados con enzalutamida en monoterapia abierta y 32 de 354 pacientes (9%) tratados con placebo más ADT. No se observó ginecomastia de grado 3 o superior en ningún paciente tratado con enzalutamida más ADT o placebo más ADT, y se observó en 3 pacientes (0,8%) tratados con enzalutamida en monoterapia abierta.

Cardiopatía isquémica

En estudio clínicos aleatorizados controlados con placebo se presentó cardiopatía isquémica en el 3,5% de los pacientes tratados con enzalutamida más TPA en comparación con el 2% de los pacientes tratados con placebo más TPA.

Reporte de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización.

Permite la vigilancia constante del equilibrio riesgo-beneficio del medicamento. Se invita a los profesionales de la salud a notificar las sospechas de reacciones adversas, por teléfono. 01-8000-180462, o escriba un correo electrónico a: safety-co@astellas.com.

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

3.4.1.8. ZOLADEX® LA 10,8 MG

Expediente : 201182
Radicado : 20221087894 / 20241058749
Fecha : 11/03/2024
Interesado : AstraZeneca Colombia S.A.S

Composición:

Cada implante contiene 11.29 Mg de Acetato de Goserelina Equivalente a 10,8 mg de Goserelina Base

Forma farmacéutica: Implante

Indicaciones: (Del Registro)

Tratamiento de cáncer de próstata en el que la manipulación hormonal resulta adecuada. tratamiento de la endometriosis, incluyendo el alivio de síntomas tales como dolor y la reducción del tamaño y del número de las lesiones del endometrio y para el tratamiento de los fibromas uterinos.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2023013296 emitido mediante Acta No.10 de 2023 SEMNNIMB, numeral 3.4.1.1, 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 posología
- Modificación de precauciones o advertencias
- Inserto Versión 3.0 allegado mediante radicado 20241058749
- IPP Versión 3.0 allegado mediante radicado 20241058749

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra para evaluar la respuesta al Auto No.2023013296 emitida mediante Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB, numeral 3.4.1.1., para el principio activo 11.29 Mg de Acetato de Goserelina Equivalente a 10,8 mg de Goserelina Base implante (Zoladex ®) Así mismo, solicita aprobación de modificación de posología y precauciones o advertencias, además solicita aprobar inserto e ipp Versión 3.0 allegado mediante Radicado 20241058749.

El interesado realiza lo cambios solicitados por la Sala en inserto e ipp para el implante 10,8 mg.

La Sala recomienda aprobar los ítems solicitados por el interesado para el producto de la referencia con la siguiente información:

Nuevas Indicaciones:

Cáncer de próstata: ZOLADEX® LA está indicado para el tratamiento del cáncer de próstata susceptible de manipulación hormonal.

Cáncer de mama: ZOLADEX® LA está indicado para el tratamiento de cáncer de mama receptor de estrógeno positivo en mujeres premenopáusicas.

Endometriosis: ZOLADEX® LA está indicado para el tratamiento de la endometriosis.

Fibromas uterinos: ZOLADEX® LA está indicado para el tratamiento de los fibromas, puede utilizarse como preparación de la cirugía.

Nueva Posología:

Los implantes de ZOLADEX® LA están diseñados para ser inyectados por vía subcutánea en la pared anterior del abdomen, 10,8 mg cada 12 semanas (3 meses).

Cáncer de próstata: Se administra un implante de ZOLADEX® LA 10,8 mg inyectado por vía subcutánea en la pared anterior del abdomen, cada 3 meses.

Cáncer de mama: Se administra un implante de 10,8 mg cada 12 semanas (3 meses).

Endometriosis: Se administra un implante de 10,8 mg cada 12 semanas (3 meses), la duración del tratamiento de la endometriosis no debe exceder los 6 meses, ya que actualmente no existen datos clínicos que avalen periodos más largos de tratamiento. No se deben administrar ciclos repetidos debido a la posibilidad de pérdida de densidad mineral ósea. En las pacientes que reciben goserelina para el tratamiento de la endometriosis, se ha demostrado que la incorporación de tratamiento hormonal sustitutivo reduce la pérdida de densidad mineral ósea y los síntomas vasomotores.

Fibromas uterinos: Se administra un implante de 10,8 mg cada 12 semanas (3 meses) en el manejo de fibromas uterinos. En las mujeres que presentan anemia como resultado de los fibromas uterinos se recomienda administrar ZOLADEX® LA 10,8 mg junto con un suplemento de hierro durante al menos 3 meses antes de la cirugía.

Nuevas precauciones y advertencias:

Los médicos deben, principalmente, realizar una prueba de receptores hormonales antes de iniciar la administración de ZOLADEX® LA. Si el cáncer es receptor de hormonas negativo, no se debe usar ZOLADEX® LA.

Insuficiencia renal, uropatía obstructiva, metástasis vertebral. Úsese con precaución en pacientes con riesgo especial de desarrollar obstrucción uretral o compresión de la médula espinal.

Los pacientes deben vigilarse estrechamente durante el primer mes de tratamiento.

ZOLADEX® LA no está indicado en niños, ya que no se han establecido su seguridad y eficacia en este grupo de pacientes.

Se ha reportado lesión en el sitio de inyección con ZOLADEX, incluyendo eventos de dolor, hematoma, hemorragia y lesión vascular. Monitoree los pacientes afectados para detectar signos o síntomas de hemorragia abdominal. En muy raros casos, el error de administración produjo lesión vascular y shock hemorrágico que requirió transfusiones

242

sanguíneas e intervención quirúrgica. Se debe tener especial cuidado al administrar ZOLADEX a pacientes con IMC bajo y/o quienes estén recibiendo anticoagulación plena

El tratamiento con ZOLADEX® LA debe considerarse cuidadosamente en varones que presentan un riesgo especial de desarrollar obstrucción uretral o compresión de la médula espinal, y los pacientes deben vigilarse estrechamente durante el primer mes de tratamiento. En caso de compresión de la médula espinal o insuficiencia renal debida a obstrucción uretral, o si se desarrollan estas complicaciones, debe administrarse el tratamiento convencional correspondiente.

En las mujeres, ZOLADEX® LA sólo está indicado para el tratamiento de la endometriosis, fibromas y cáncer de mama en mujeres premenopáusicas. Si las pacientes necesitan recibir la goserelina para tratar otros padecimientos, consulte la información para prescribir de ZOLADEX® 3,6 mg.

El uso de agonistas de la LHRH en mujeres puede causar una disminución de la densidad mineral ósea. En mujeres, los datos actualmente disponibles sugieren que, en la mayoría, ocurre recuperación de la pérdida ósea al suspender el tratamiento. En las pacientes que reciben ZOLADEX® 3,6 mg para el tratamiento de la endometriosis se ha demostrado que la adición de una hormonoterapia sustitutiva (administración diaria de un agente estrogénico y un agente progestogénico) limita la disminución de la densidad mineral ósea y reduce los síntomas vasomotores. No se tiene experiencia sobre el uso de la hormonoterapia sustitutiva en las mujeres tratadas con ZOLADEX® LA. En los hombres, los datos preliminares sugieren que el uso de un bisfosfonato en combinación con un agonista LHRH puede reducir la pérdida mineral.

Se ha observado una reducción en la tolerancia a la glucosa en hombres que están recibiendo agonistas LHRH. Esto puede manifestarse como diabetes o pérdida del control glicémico en aquellos con diabetes mellitus preexistente. Por consiguiente, se debe tener en cuenta el monitoreo de la glucemia.

Después de la suspensión del tratamiento con ZOLADEX® LA, en algunas pacientes puede prolongarse el tiempo hasta la reaparición de la menstruación.

La utilización de ZOLADEX® puede aumentar la resistencia del cuello uterino, por lo que debe tenerse cuidado al dilatarlo.

Actualmente no hay información clínica disponible sobre los efectos del tratamiento de enfermedades ginecológicas benignas con ZOLADEX® durante períodos mayores de seis meses.

La terapia de deprivación androgénica puede prolongar el intervalo QT, aunque no hay una relación causal establecida con ZOLADEX®. En pacientes con antecedentes o con factores de riesgo de prolongación del intervalo QT y en pacientes que reciban medicamentos

concomitantes que podrían prolongar el intervalo QT, el médico debe evaluar el balance beneficio/riesgo incluyendo el potencial de desarrollo de Torsade de Pointes, antes de iniciar el tratamiento.

Se ha reportado, en hombres, incremento del riesgo de infarto de miocardio, muerte súbita cardíaca y accidente cerebrovascular en asociación con el uso de agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH). El riesgo parece ser bajo basado en los reportes de ORs, pero debe ser evaluado cuidadosamente junto con los factores de riesgo cardiovascular, cuando se determine un tratamiento para los pacientes con cáncer de próstata.

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto Versión 3.0 y la información para prescribir Versión 3.0 allegados mediante Radicado 20241058749.

3.4.1.9 EPCLUSA®

Expediente : 20126648
Radicado : 20241095391
Fecha : 22/04/2024
Interesado : GILEAD SCIENCES IRELAND UC

Composición: Cada Tableta recubierta contiene: SOFOSBUVIR 400 mg, VELPATASVIR 100 mg

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: Exclusa es una combinación de dosis fija de sofosbuvir, un inhibidor de la polimerasa NS5B análogo de nucleótido del virus de la hepatitis C (VHC) y velpatasvir, un inhibidor del VHC NS5A, y está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con genotipo 1, 2, 3, 3, 4, 5 o 6 del virus de la hepatitis C (VHC) crónica:

- sin cirrosis
- con cirrosis compensada o con cirrosis descompensada para uso en combinación con ribavirina

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 (Decreto 334 de 2022):

- Modificación de indicaciones.
- Modificación de posología y grupo etario.

- Actualización de la información para prescribir – información de seguridad: cambio de posología, contraindicaciones, precauciones y advertencias, reacciones adversas, interacciones.
- Aprobación de la información para prescribir/inserto versión: CO-NOV23-ICGPS(EU)-JUL21

CONCEPTO: Revisada la información allegada en el Radicado 20241095391 respecto al producto EPCLUSA® asociación de los principios activos SOFOSBUVIR 400 mg y VELPATASVIR 100 mg, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos encuentra que el interesado solicita modificación de dosificación, reacciones adversas, información para prescribir e inserto, ambos con versión 012024 fecha de revisión 13 de marzo del 2024.

La solicitud del interesado se orienta también a modificar la indicación; actualmente cuenta con registro sanitario “para el tratamiento de pacientes adultos con genotipo 1, 2, 3, 4, 5 o 6 del virus de la hepatitis C (VHC): • sin cirrosis o con cirrosis compensada. • con cirrosis descompensada para uso en combinación con ribavirina”, y propone la indicación “para el tratamiento de la infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) genotipos 1,2,3,4,5 o 6, en pacientes de 12 años de edad y mayores o que pesen al menos 30 Kg”.

Como soporte a la indicación propuesta, allega:

1. Estudio clínico de fase 2 (GS-US-342-1143/ NCT03022981) que evaluó la farmacocinética, seguridad y eficacia de SOF/VEL en pacientes pediátricos con infección crónica por el virus de la hepatitis C. El estudio fue abierto con cohortes de paciente de 12 a < 18 años, 6 a < 12 años y de 3 a < 6 años. Debido a que la solicitud es para el tratamiento de niños de 12 a < 18 años, solamente se anotan los resultados pertinentes a este grupo etario. Los principales criterios de inclusión fueron niños de 3 a 17 años, con diagnóstico de hepatitis C crónica, con o sin experiencia previa de tratamiento. Los niños con experiencia en tratamientos previos de 12 a < 18 años para la fase de estudio farmacocinético recibieron (SOF/VEL) 400/100 mg diarios por 7 días, los que completaron esta etapa siguieron con la fase de tratamiento con la misma dosis por 12 semanas. En la primera parte, para el estudio farmacocinético participaron 16 pacientes de 12 a < 18 años. En la fase de tratamiento al final participaron en el grupo etario de 12 a < 18 años 102 pacientes, de 6 a < 12 años 73 pacientes y de 3 a < 6 años 41 pacientes. La eficacia en términos de parámetros farmacocinéticos al día 7, la AUC_{tau} para SOF, metabolitos de SOF y VEL fueron similares a las exposiciones que tuvieron los sujetos adultos infectados con VHC en los estudios previamente realizados de fase 2/3. En la segunda parte del estudio, los resultados de eficacia fueron: a) Porcentaje de pacientes con respuesta virológica sostenida a la semana 12 después de finalizar

245

Acta No. 01 de 2025 SEMPB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

el tratamiento (SVR12) para el grupo 12 a < 18 años fue del 95,1% (IC 95% 88,9 a 98,4). b) El porcentaje de pacientes con SVR4 después de la discontinuación del tratamiento para los grupos etarios de 12 a < 18 años fue de 96.1% (IC 95% 90.3 a 98.9). c) La SVR24 para pacientes de 12 a < 18 años fue de 95.1% (IC 95% 88.9 a 93.2). d) El porcentaje de pacientes con falla virológica para el grupo de 12 a < 18 años fue del 1%. e) En la fase de estudio de farmacocinética, no se presentaron casos de suspensión de tratamiento debido a eventos adversos. e) Porcentaje de pacientes que desarrollaron resistencia virológica a SOF y/o VEL durante la fase de tratamiento y después de la finalización a la semana 24 fue de 5.1% para el grupo de 12 a < 18 años. f) Los cambios en calidad de vida y evaluación neuropsiquiátrica con respecto a línea de base hasta la semana 24, fueron evaluados con varias herramientas sin encontrarse diferencias significativas. g) Los eventos adversos serios en el grupo etario de 12 a < 18 años fueron de 1,96% (2/102). Entre ellos, trastorno bipolar 0,98%, idea suicida 1,96%, intento de suicidio 0,98%. Otros eventos adversos no serios fueron dolor abdominal, diarrea, vómitos, fatiga, pirexia, nasofaringitis, infección del tracto respiratorio superior, anorexia, artralgia, tos, epistaxis, congestión nasal, dolor orofaríngeo.

Con base en la información revisada, la Sala considera que la información clínica aportada sustenta la recomendación para ampliar el grupo etario desde los 12 años que pesen al menos 30 kg, sin embargo, no aportó información para sustentar el cambio de indicación en cirrosis descompensada en asociación con ribavirina.

Por lo anterior, recomienda aprobar las modificaciones solicitadas para el producto de la referencia con la siguiente información así:

Indicaciones:

Para el tratamiento de pacientes adolescentes igual o mayor a 12 años con al menos 30 kg de peso y adultos con genotipo 1, 2, 3, 4, 5 o 6 del virus de la hepatitis C (VHC):

- **sin cirrosis o con cirrosis compensada.**
- **con cirrosis descompensada para uso en combinación con ribavirina.**

Nuevas contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes.

Uso de manera concomitante con medicamentos que son inductores potentes de la glucoproteína P (gp-P) y/o del citocromo P450 (CYP) (carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, rifampicina, rifabutina y hierba de San Juan).

El régimen combinado de sofosbuvir/velpatasvir y ribavirina está contraindicado en pacientes para los que está contraindicada la ribavirina.

Nuevas precauciones y advertencias:

EPCLUSA no se debe administrar de forma simultánea con otros medicamentos que contengan sofosbuvir.

Bradicardia grave y bloqueo cardíaco

Se han observado casos potencialmente mortales de bradicardia grave y bloqueo cardíaco cuando se utilizan tratamientos que contienen sofosbuvir en combinación con amiodarona. Por lo general, la bradicardia se ha producido en cuestión de horas o días tras el inicio del tratamiento frente al VHC, pero se han observado casos con un tiempo más largo hasta su aparición, en su mayoría hasta 2 semanas después.

La amiodarona solo se debe administrar a pacientes que toman EPCLUSA cuando no se toleren o estén contraindicados otros tratamientos antiarrítmicos alternativos.

Si el uso concomitante de amiodarona se considera necesario, se recomienda que los pacientes se sometan a monitorización cardíaca en un centro hospitalario durante las primeras 48 horas de la administración concomitante, después de lo cual se debe realizar un seguimiento ambulatorio o una autovigilancia de la frecuencia cardíaca diariamente durante al menos las primeras 2 semanas de tratamiento.

Debido a la prolongada vida media de la amiodarona, también se debe realizar monitorización cardíaca tal como se ha descrito anteriormente a aquellos pacientes que hayan dejado de tomar amiodarona pocos meses antes y vayan a comenzar el tratamiento con EPCLUSA.

A todos los pacientes que reciben amiodarona de forma concomitante o la han recibido recientemente, se les debe indicar cuáles son los síntomas de bradicardia y bloqueo cardíaco, e indicarles que acudan urgentemente al médico si experimentan dichos síntomas.

Puede ocurrir bradicardia sintomática grave en pacientes que toman amiodarona, particularmente en pacientes que también reciben bloqueadores beta, o aquellos con comorbilidades cardíacas subyacentes y/o enfermedad hepática avanzada. En pacientes sin opciones de tratamiento alternativas viables, se recomienda la monitorización cardíaca para la coadministración de amiodarona con sofosbuvir/velpatasvir.

Coinfección por el VHC/VHB (virus de la hepatitis B)

Se han notificado casos de reactivación del virus de la hepatitis B (VHB), algunos de ellos mortales, durante o después del tratamiento con antivirales de acción directa (AAD). Se debe realizar una detección del VHB en todos los pacientes antes del inicio del tratamiento.

Los pacientes coinfectados por el VHB/VHC tienen riesgo de sufrir una reactivación del VHB y, por lo tanto, se les debe vigilar y tratar de acuerdo con las guías clínicas actuales. Se debe supervisar a los pacientes coinfectados por VHC/VHB en busca de reactivación del VHB y brote de hepatitis durante el tratamiento contra el VHC y el seguimiento posterior al tratamiento. Se debe iniciar el tratamiento adecuado del paciente para la infección por VHB según esté clínicamente indicado.

Pacientes en los que anteriormente ha fracasado el tratamiento con una pauta terapéutica que contiene NS5A.

No se dispone de datos clínicos para respaldar la eficacia de sofosbuvir/velpatasvir para el tratamiento de pacientes en quienes ha fracasado el tratamiento con una pauta terapéutica que contiene otro inhibidor de NS5A. No obstante, de acuerdo a las variantes asociadas a resistencia (VAR) de la NS5A que suelen observarse en los pacientes en quienes ha fracasado el tratamiento con otras pautas terapéuticas que contienen inhibidores de NS5A, la farmacología in vitro de velpatasvir y los resultados del tratamiento con sofosbuvir/velpatasvir en pacientes sin exposición previa a NS5A y con VAR de la NS5A basales incluidos en los estudios ASTRAL, se puede contemplar el tratamiento con EPCLUSA + RBV durante 24 semanas para los pacientes en quienes ha fracasado el tratamiento con una pauta terapéutica que contiene NS5A, considerados de alto riesgo de progresión clínica de la enfermedad y que carecen de opciones de tratamiento alternativo.

Uso con inductores moderados de la gp-P y/o del CYP

Los medicamentos que son inductores moderados de la gp-P y/o del CYP (p. ej., efavirenz, modafinilo, oxcarbazepina o rifapentina) pueden reducir las concentraciones plasmáticas de sofosbuvir o velpatasvir, con la consiguiente disminución del efecto terapéutico de EPCLUSA. No se recomienda la administración concomitante de dichos medicamentos con EPCLUSA.

Uso con ciertas pautas terapéuticas antirretrovirales contra el VIH

EPCLUSA ha demostrado aumentar la exposición al tenofovir, especialmente cuando se usa junto con una pauta terapéutica contra el VIH que contiene tenofovir disoproxil fumarato y un potenciador farmacocinético (ritonavir o cobicistat). No se ha establecido la seguridad de tenofovir disoproxil fumarato en el marco de EPCLUSA y un potenciador farmacocinético. Se deben contemplar los riesgos y beneficios potenciales asociados a la administración concomitante de EPCLUSA con la tableta combinada a dosis fija que contiene elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato o tenofovir disoproxil fumarato administrada de forma conjunta con un inhibidor de la proteasa del

248

VIH potenciado (p. ej. atazanavir o darunavir), especialmente en pacientes con mayor riesgo de disfunción renal. Los pacientes que reciben EPCLUSA de forma concomitante con elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato o con tenofovir disoproxil fumarato y un inhibidor de la proteasa del VIH potenciado requieren una vigilancia especial en cuanto a reacciones adversas relacionadas con el tenofovir. Consultar la Información para Prescribir del tenofovir disoproxil fumarato, emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato o elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato para obtener recomendaciones acerca de la monitorización renal.

Uso en pacientes diabéticos

Tras iniciar el tratamiento con antivirales de acción directa contra el VHC los pacientes diabéticos pueden mejorar el control de la glucosa, lo que es posible que dé lugar a una hipoglucemia sintomática. Las concentraciones de glucosa de los pacientes diabéticos que inician el tratamiento con antivirales de acción directa se deben controlar de manera rigurosa, en especial durante los 3 primeros meses, y cuando sea necesario se modificará la medicación para la diabetes. Se debe informar al médico responsable del tratamiento antidiabético del paciente cuando se inicie el tratamiento con antivirales de acción directa.

Cirrosis de clase C de CPT

No se ha evaluado la seguridad y eficacia de EPCLUSA en pacientes con cirrosis de clase C de CPT.

Pacientes receptores de un trasplante hepático

No se ha evaluado la seguridad y eficacia de EPCLUSA en el tratamiento de la infección por el VHC en pacientes receptores de un trasplante hepático. El tratamiento con EPCLUSA de conformidad con la posología recomendada debe basarse en una evaluación de los posibles beneficios y riesgos para cada paciente en concreto.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Dado que EPCLUSA contiene sofosbuvir y velpatasvir, toda interacción que se haya identificado de forma individual con estos principios activos se puede producir con EPCLUSA.

Posibilidad de que EPCLUSA afecte a otros medicamentos

Velpatasvir es un inhibidor del transportador de fármacos gp-P, de la proteína de resistencia de cáncer de mama (PRCM) del polipéptido transportador de aniones orgánicos (PTAO) 1B1 y PTAO1B3. La administración concomitante de EPCLUSA con medicamentos que son sustratos de estos transportadores puede aumentar la exposición a dichos medicamentos. Ver en la tabla 3 ejemplos de interacciones con sustratos sensibles de la gp-P (digoxina), PRCM (rosuvastatina) y PTAO (pravastatina).

Posibilidad de que otros medicamentos afecten a EPCLUSA

Sofosbuvir y velpatasvir son sustratos de los transportadores de fármacos gp-P y PRCM. Velpatasvir también es sustrato del transportador de fármacos PTAO1B. In vitro se observó un recambio metabólico lento del velpatasvir por CYP2B6, CYP2C8 y CYP3A4. Los medicamentos que son inductores potentes de la gp-P y/o del CYP2B6, CYP2C8 o CYP3A4 (p. ej., carbamazepina, fenobarbital y fenitoína, rifampicina, rifabutina y hierba de San Juan) pueden reducir las concentraciones plasmáticas de sofosbuvir o velpatasvir, con la consiguiente disminución del efecto terapéutico de sofosbuvir/velpatasvir. El uso de dichos medicamentos con EPCLUSA está contraindicado (ver sección 4.3). Los medicamentos que son inductores moderados de la gp-P y/o del CYP (p. ej., efavirenz, modafinilo, oxcarbazepina o rifapentina) pueden reducir la concentración plasmática de sofosbuvir o velpatasvir, con la consiguiente disminución del efecto terapéutico de EPCLUSA. No se recomienda la administración concomitante de dichos medicamentos con EPCLUSA (ver sección 4.4). La administración concomitante con medicamentos que inhiben la gp-P o la PRCM puede aumentar las concentraciones plasmáticas de sofosbuvir o velpatasvir. Los medicamentos que inhiben la PTAO, CYP2B6, CYP2C8 o CYP3A4 pueden aumentar la concentración plasmática de velpatasvir. No se prevén interacciones medicamentosas clínicamente significativas con EPCLUSA mediadas por inhibidores de la gp-P, PRCM, PTAO o CYP450; EPCLUSA se puede administrar de forma concomitante con los inhibidores de la gp-P, PRCM, PTAO y CYP.

Pacientes tratados con antagonistas de la vitamina K

Dado que la función hepática puede cambiar durante el tratamiento con EPCLUSA, se recomienda un estrecho seguimiento de los valores de INR (Razón Internacional Normalizada INR, por sus siglas en inglés).

Impacto del tratamiento con antivirales de acción directa (AAD) en los medicamentos que se metabolizan en el hígado

AAD antivirales de acción directa puede provocar cambios en la función hepática, lo que puede afectar el uso seguro y eficaz de los medicamentos concomitantes. Puede ser necesario un control frecuente de los parámetros de laboratorio relevantes (INR o glucosa en sangre) y ajustes de dosis de ciertos medicamentos concomitantes.

La farmacocinética de los medicamentos que se metabolizan en el hígado (p. ej., inmunosupresores, como los inhibidores de la calcineurina) puede verse afectada por los cambios en la función hepática durante el tratamiento con AAD, relacionados con la eliminación del VHC.

Interacciones entre EPCLUSA y otros medicamentos

En la tabla 3 se facilita una lista de las interacciones medicamentosas establecidas o que pueden ser clínicamente significativas (donde el intervalo de confianza [IC] del 90 % del cociente de las medias geométricas de mínimos cuadrados [MGMC] estuvo dentro “↔”, se extendió por encima “↑”, o se extendió por debajo “↓” de los límites de interacción predeterminados). Las interacciones medicamentosas descritas se basan en estudios realizados con sofosbuvir/velpatasvir o velpatasvir y sofosbuvir como medicamentos individuales, o son interacciones medicamentosas previstas que pueden ocurrir con sofosbuvir/velpatasvir. La tabla no es totalmente incluyente.

Tabla 3: Interacciones entre EPCLUSA y otros medicamentos

Medicamento por área terapéutica/posible mecanismo de interacción	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente medio (intervalo de confianza del 90 %) ^{a,b}				Recomendación relativa a la administración concomitante con EPCLUSA
	Activo	C _{máx}	AUC	C _{mín}	
MEDICAMENTOS REDUCTORES DE LA ACIDEZ					
					La solubilidad del velpatasvir disminuye a medida que aumenta el pH. Se prevé que los medicamentos que aumentan el pH gástrico disminuyan la concentración de velpatasvir.
<i>Antiácidos</i>					
P. ej.: hidróxido de aluminio o magnesio, carbonato de calcio (Aumento del pH gástrico)	Interacción no estudiada. <i>Previsto.</i> ↔ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir				Se recomienda dejar un intervalo de separación de 4 horas entre la administración del antiácido y la de EPCLUSA.
<i>Antagonistas de los receptores de H₂</i>					
Famotidina (40 mg en dosis única)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg en dosis única) ^c	Sofosbuvir	↔	↔		Los antagonistas de los receptores H ₂ se pueden administrar simultáneamente o de forma escalonada con EPCLUSA a una dosis que no supere unos niveles posológicos similares a famotidina 40 mg dos veces al día.
Famotidina administrada simultáneamente con EPCLUSA ^d	Velpatasvir	↓ 0,80 (0,70; 0,91)	↓ 0,81 (0,71; 0,91)		
Cimetidina ^e Nizatidina ^e Ranitidina ^e (Aumento del pH gástrico)					

Famotidina (40 mg en dosis única)/ sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg en dosis única) ^f	Sofosbuvir	↓ 0,77 (0,68; 0,87)	↓ 0,80 (0,73; 0,88)		
Famotidina administrada 12 horas antes de EPCLUSA ^d	Velpatasvir	↔	↔		
(Aumento del pH gástrico)					
<i>Inhibidores de la bomba de protones</i>					
Omeprazol (20 mg una vez al día)/ sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg en dosis única en ayunas) ^f	Sofosbuvir	↓ 0,66 (0,55; 0,78)	↓ 0,71 (0,60; 0,83)		No se recomienda la administración concomitante con inhibidores de la bomba de protones. Si se considera necesaria la administración concomitante, entonces EPCLUSA se debe administrar con alimentos y se debe tomar 4 horas antes del inhibidor de la bomba de protones a dosis máximas similares a omeprazol 20 mg.
Omeprazol administrado simultáneamente con EPCLUSA ^d	Velpatasvir	↓ 0,63 (0,50; 0,78)	↓ 0,64 (0,52; 0,79)		
Lansoprazol ^e Rabeprazol ^e Pantoprazol ^e Esomeprazol ^g					
(Aumento del pH gástrico)					
Omeprazol (20 mg una vez al día)/ sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg en dosis única con alimento) ^f	Sofosbuvir	↓ 0,79 (0,68; 0,92)	↔		
Omeprazol administrado 4 horas después de EPCLUSA ^d	Velpatasvir	↓ 0,67 (0,58; 0,78)	↓ 0,74 (0,63; 0,86)		
(Aumento del pH gástrico)					
ANTIARRÍTMICOS					
Amiodarona	Se desconoce el efecto sobre las concentraciones de amiodarona, velpatasvir y sofosbuvir.			La administración concomitante de amiodarona con una pauta que contenga sofosbuvir puede dar lugar a bradicardia sintomática grave. Utilizar solo si no hay otra alternativa disponible. Se recomienda una estrecha vigilancia si este medicamento se administra junto con EPCLUSA (ver las secciones 4.4 y 4.8).	
Digoxina	Interacción estudiada solo con velpatasvir. <i>Previsto:</i> ↔ Sofosbuvir			La administración concomitante de EPCLUSA con digoxina puede aumentar la	

Digoxina (0,25 mg en dosis única)/velpatasvir (100 mg en dosis única) (Inhibición de la gp-P)	Efecto sobre la exposición al velpatasvir no estudiado. <i>Previsto:</i> ↔ Velpatasvir				concentración de digoxina. Es preciso obrar con cautela y se recomienda monitorizar la concentración terapéutica de digoxina cuando se administre de forma concomitante con EPCLUSA.
	<i>Observado:</i> Digoxina	↑ 1,9 (1,7; 2,1)	↑ 1,3 (1,1; 1,6)		
Medicamento por área terapéutica/posible mecanismo de interacción	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente medio (intervalo de confianza del 90 %)^{a,b}				Recomendación relativa a la administración concomitante con EPCLUSA
	Activo	C_{máx}	AUC	C_{mín}	
ANTICOAGULANTES					
Dabigatrán etexilato (Inhibición de la gp-P)	Interacción no estudiada. <i>Previsto:</i> ↑ Dabigatrán ↔ Sofosbuvir ↔ Velpatasvir				Se recomienda monitorización clínica, en busca de signos de hemorragia y anemia, cuando se administre dabigatrán etexilato de forma concomitante con EPCLUSA. Una prueba de coagulación ayuda a identificar a los pacientes con mayor riesgo de hemorragia debido al aumento de la exposición al dabigatrán.
Antagonistas de la vitamina K	Interacción no estudiada.				Se recomienda un estrecho seguimiento de INR con todos los antagonistas de la vitamina K. Esto se debe a que la función hepática cambia durante el tratamiento con EPCLUSA.
ANTIPILEPTICOS					
Fenitoína Fenobarbital (Inducción de la gp-P y los CYP)	Interacción no estudiada. <i>Previsto:</i> ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir				EPCLUSA está contraindicado con fenobarbital y fenitoína (ver sección 4.3).
Carbamazepina (Inducción de la gp-P y de los CYP)	Interacción no estudiada. <i>Prevista:</i> ↓ Velpatasvir				EPCLUSA está contraindicado con carbamazepina (ver sección 4.3)
	<i>Observada:</i> Sofosbuvir	↓ 0,52 (0,43; 0,62)	↓ 0,52 (0,46; 0,59)		
Oxcarbazepina (Inducción de la gp-P y los CYP)	Interacción no estudiada. <i>Previsto:</i> ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir				Se prevé que la administración concomitante de EPCLUSA con oxcarbazepina reduzca la concentración de sofosbuvir y velpatasvir, con la consiguiente disminución del efecto terapéutico de EPCLUSA. No se recomienda la administración concomitante (ver sección 4.4).

Medicamento por área terapéutica/posible mecanismo de interacción	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente medio (intervalo de confianza del 90 %) ^{a,b}				Recomendación relativa a la administración concomitante con EPCLUSA
	Activo	C _{max}	AUC	C _{min}	
ANTIFUNGICOS					
Ketoconazol	Interacción estudiada solo con velpatasvir. <i>Previsto:</i> ↔ Sofosbuvir				No es necesario ajustar la dosis de EPCLUSA ni de ketoconazol.
Ketoconazol (200 mg dos veces al día)/velpatasvir (100 mg en dosis única) ^d	Efecto sobre la exposición al ketoconazol no estudiado. <i>Previsto:</i> ↔ Ketoconazol				
(Inhibición de la gp-P y los CYP) Itraconazol ^e Voriconazol ^e Posaconazol ^e Isavuconazol ^f	<i>Observado:</i> Velpatasvir	↑ 1,3 (1,0; 1,6)	↑ 1,7 (1,4; 2,2)		
ANTIMICOBACTERIANOS					
Rifampicina (600 mg una vez al día)/sofosbuvir (400 mg en dosis única) ^d	Efecto sobre la exposición a la rifampicina no estudiado. <i>Previsto:</i> ↔ Rifampicina				EPCLUSA está contraindicado con rifampicina (ver sección 4.3).
(Inducción de la gp-P y los CYP)	<i>Observado:</i> Sofosbuvir	↓ 0,23 (0,19; 0,29)	↓ 0,28 (0,24; 0,32)		
Rifampicina (600 mg una vez al día)/velpatasvir (100 mg en dosis única)	Efecto sobre la exposición a la rifampicina no estudiado. <i>Previsto:</i> ↔ Rifampicina				
(Inducción de la gp-P y los CYP)	<i>Observado:</i> Velpatasvir	↓ 0,29 (0,23 ; 0,37)	↓ 0,18 (0,15 ; 0,22)		

Medicamento por área terapéutica/posible mecanismo de interacción	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente medio (intervalo de confianza del 90 %) ^{a,b}				Recomendación relativa a la administración concomitante con EPCLUSA
	Activo	C _{max}	AUC	C _{min}	
Rifabutina (Inducción de la gp-P y de los CYP)	Interacción no estudiada. <i>Prevista:</i> ↓ Velpatasvir <i>Observada:</i> Sofosbuvir				EPCLUSA está contraindicado con rifabutina (ver sección 4.3)
		↓ 0,64 (0,53; 0,77)	↓ 0,76 (0,63; 0,91)		
Rifapentina (Inducción de la gp-P y los CYP)	Interacción no estudiada. <i>Previsto:</i> ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir				Se prevé que la administración concomitante de EPCLUSA con rifapentina reduzca la concentración de sofosbuvir y velpatasvir, con la consiguiente disminución del efecto terapéutico de EPCLUSA. No se recomienda la administración concomitante (ver sección 4.4).
FÁRMACOS ANTIVIRALES CONTRA EL VIH: INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA					
Tenofovir disoproxil fumarato	EPCLUSA ha demostrado aumentar la exposición al tenofovir (inhibición de la gp-P). El aumento de la exposición al tenofovir (AUC y C _{max}) fue alrededor del 40-80 % durante el tratamiento concomitante con EPCLUSA y tenofovir disoproxil fumarato/emtricitabina como parte de diversas pautas terapéuticas contra el VIH. Los pacientes que reciben tenofovir disoproxil fumarato y EPCLUSA de forma concomitante se deben vigilar en cuanto a reacciones adversas relacionadas con el tenofovir disoproxil fumarato. Consultar la Información para Prescribir de los productos que contienen tenofovir disoproxil fumarato para obtener recomendaciones acerca de la monitorización renal (ver sección 4.4).				
Efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato (600/200/300 mg una vez al día)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg una vez al día) ^{c,d}	Efavirenz	↔	↔	↔	Se prevé que la administración concomitante de EPCLUSA con efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato reduzca la concentración de velpatasvir. No se recomienda la administración concomitante de EPCLUSA con regímenes que contengan efavirenz (ver sección 4.4).
	Sofosbuvir	↑ 1,4 (1,1, 1,7)	↔		
	Velpatasvir	↓ 0,53 (0,43; 0,64)	↓ 0,47 (0,39; 0,57)	↓ 0,43 (0,3 6; 0,52)	
Emtricitabina/rilpivirina/tenofovir disoproxil fumarato	Rilpivirina	↔	↔	↔	No es necesario ajustar la dosis de EPCLUSA ni de emtricitabina/
	Sofosbuvir	↔	↔		

(200/25/300 mg una vez al día)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg una vez al día) ^{c, d}	Velpatasvir	↔	↔	↔	rilpivirina/tenofovir disoproxil fumarato.
Medicamento por área terapéutica/posible mecanismo de interacción	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente medio (intervalo de confianza del 90 %)^{a, b}				Recomendación relativa a la administración concomitante con EPCLUSA
	Activo	C_{max}	AUC	C_{min}	
FÁRMACOS ANTIVIRALES CONTRA EL VIH: INHIBIDORES DE LA PROTEASA DEL VIH					
Atazanavir potenciado con ritonavir (300/100 mg una vez al día) + emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato (200/300 mg una vez al día)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg una vez al día) ^{c, d}	Atazanavir	↔	↔	↑ 1,4 (1,2; 1,6)	No es necesario ajustar la dosis de EPCLUSA ni de atazanavir (potenciado con ritonavir) o emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato.
	Ritonavir	↔		↑ 1,3 (1,5; 1,4)	
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↑ 1,6 (1,4; 1,7)	↑ 2,4 (2,2; 2,6)	↑ 4,0 (3,6; 4,5)	
Darunavir potenciado con ritonavir (800 mg/100 mg una vez al día) + emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato (200/300 mg una vez al día)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg una vez al día) ^{c, d}	Darunavir	↔	↔	↔	No es necesario ajustar la dosis de EPCLUSA ni de darunavir (potenciado con ritonavir) o emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato.
	Ritonavir	↔	↔	↔	
	Sofosbuvir	↓ 0,62 (0,54; 0,71)	↓ 0,72 (0,66; 0,80)		
Lopinavir potenciado con ritonavir (4 x 200 mg/ 50 mg una vez al día) + emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato (200/300 mg una vez al día)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg una vez al día) ^{c, d}	Lopinavir	↔	↔	↔	No es necesario ajustar la dosis de EPCLUSA ni de lopinavir (potenciado con ritonavir) o emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato.
	Ritonavir	↔	↔	↔	
	Sofosbuvir	↓ 0,59 (0,49; 0,71)	↓ 0,7 (0,6; 0,8)		
	Velpatasvir	↓ 0,70 (0,59; 0,83)	↔	↑ 1,6 (1,4; 1,9)	
FÁRMACOS ANTIVIRALES CONTRA EL VIH: INHIBIDORES DE LA INTEGRASA					
Raltegravir (400 mg dos veces al día) ^g + emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato (200/300 mg una vez al día)	Raltegravir	↔	↔	↓ 0,79 (0,4 2; 1,5)	No es necesario ajustar la dosis de EPCLUSA ni de raltegravir o emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato.
	Sofosbuvir	↔	↔		

sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg una vez al día) ^{c,d}					
	Velpatasvir	↔	↔	↔	
Medicamento por área terapéutica/posible mecanismo de interacción	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente medio (intervalo de confianza del 90 %)^{a,b}				Recomendación relativa a la administración concomitante con EPCLUSA
	Activo	C_{mix}	AUC	C_{min}	
Elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir alafenamida fumarato (150/150/200 mg/10 mg una vez al día)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg una vez al día)^{c,d}	Elvitegravir	↔	↔	↔	No es necesario ajustar la dosis de EPCLUSA ni de elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir alafenamida fumarato.
	Cobicistat	↔	↔	↑ 2,0 (1,7; 2,5)	
	Tenofovir alafenamida	↔	↔		
	Sofosbuvir	↔	↑ 1,4 (1,2; 1,5)		
	Velpatasvir	↑ 1,3 (1,2; 1,5)	↑ 1,5 (1,4; 1,7)	↑ 1,6 (1,4; 1,8)	
Elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato (150/150/200 mg/300 mg una vez al día)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg una vez al día)^{c,d}	Elvitegravir	↔	↔	↔	No es necesario ajustar la dosis de EPCLUSA ni de elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato.
	Cobicistat	↔	↔	↑ 1,7 (1,5; 1,9)	
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↑ 1,4 (1,2; 1,5)	
Dolutegravir (50 mg una vez al día)/sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg una vez al día)	Dolutegravir	↔	↔	↔	No es necesario ajustar la dosis de EPCLUSA ni de dolutegravir.
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↔	
SUPLEMENTOS A BASE DE PLANTAS					
Hierba de San Juan (Inducción de la gp-P y los CYP)	Interacción no estudiada. <i>Previsto:</i> ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir				EPCLUSA está contraindicado con hierba de San Juan (ver sección 4.3).
INHIBIDORES DE LA HMG-CoA REDUCTASA					
Atorvastatina (40 mg en una sola dosis) + sofosbuvir/ velpatasvir (400/100 mg una vez al día) ^d	<i>Observada:</i> Atorvastatina	↑ 1,7 (1,5; 1,9)	↑ 1,5 (1,5; 1,6)		No es necesario ajustar la dosis de EPCLUSA ni de atorvastatina.
Rosuvastatina	Interacción estudiada solo con velpatasvir. <i>Previsto:</i> ↔ Sofosbuvir				La administración concomitante de EPCLUSA con rosuvastatina aumenta la concentración de rosuvastatina, lo que se asocia con un incremento del riesgo de miopatía, incluida rabdomiólisis. La rosuvastatina
Rosuvastatina (10 mg en dosis única)/velpatasvir (100 mg una vez al día) ^d	<i>Observado:</i> Rosuvastatina	↑ 2,6 (2,3; 2,9)	↑ 2,7 (2,5; 2,9)		

(Inhibición de la PTAO1B y de la PRCM)	Efecto sobre la exposición al velpatasvir no estudiado. <i>Previsto:</i> ↔ Velpatasvir				se puede administrar con EPCLUSA a una dosis que no supere los 10 mg.
Medicamento por área terapéutica/posible mecanismo de interacción	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente medio (intervalo de confianza del 90 %)^{a,b}				Recomendación relativa a la administración concomitante con EPCLUSA
	Activo	C_{máx}	AUC	C_{mín}	
Pravastatina	Interacción estudiada solo con velpatasvir. <i>Previsto:</i> ↔ Sofosbuvir				No es necesario ajustar la dosis de EPCLUSA ni de pravastatina.
Pravastatina (40 mg en dosis única)/velpatasvir (100 mg una vez al día) ^d	<i>Observado:</i> Pravastatina	↑ 1,3 (1,1; 1,5)	↑ 1,4 (1,2; 1,5)		
(Inhibición de la PTAO1B)	Efecto sobre la exposición al velpatasvir no estudiado. <i>Previsto:</i> ↔ Velpatasvir				
Otras estatinas	<i>Previsto:</i> ↑ Estatinas				No se pueden excluir las interacciones con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa. Cuando se administran de forma concomitante con EPCLUSA, se debe llevar a cabo una vigilancia cuidadosa de las reacciones adversas a las estatinas y contemplar la administración de una dosis reducida de estatinas si es necesario.
ANALGESICOS NARCOTICOS					
Metadona (Tratamiento de mantenimiento con metadona [30 a 130 mg diarios])/sofosbuvir (400 mg una vez al día) ^d	R-metadona	↔	↔	↔	No es necesario ajustar la dosis de EPCLUSA ni de metadona.
	S-metadona	↔	↔	↔	
	Sofosbuvir	↔	↑ 1,3 (1,0; 1,7)		
Metadona	Interacción estudiada solo con sofosbuvir. <i>Previsto:</i> ↔ Velpatasvir				

Medicamento por área terapéutica/posible mecanismo de interacción	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente medio (intervalo de confianza del 90 %) ^{a,b}				Recomendación relativa a la administración concomitante con EPCLUSA
	Activo	C _{max}	AUC	C _{min}	
INMUNODEPRESORES					
Ciclosporina (600 mg en dosis única)/sofosbuvir (400 mg en dosis única) ^f	Ciclosporina	↔	↔		No es necesario ajustar la dosis de EPCLUSA ni de ciclosporina al inicio de la administración concomitante. Posteriormente, es posible que se necesite una vigilancia estrecha y un posible ajuste de la dosis de ciclosporina.
	Sofosbuvir	↑ 2,5 (1,9; 3,5)	↑ 4,5 (3,3; 6,3)		
Ciclosporina (600 mg en dosis única)/velpatasvir (100 mg en dosis única) ^d	Ciclosporina	↔	↓ 0,88 (0,78; 1,0)		
	Velpatasvir	↑ 1,6 (1,2; 2,0)	↑ 2,0 (1,5; 2,7)		
Tacrolimús (5 mg en dosis única)/sofosbuvir (400 mg en dosis única) ^d	Tacrolimús	↓ 0,73 (0,59; 0,90)	↑ 1,1 (0,84; 1,4)		No es necesario ajustar la dosis de EPCLUSA ni de tacrolimús al inicio de la administración concomitante. Posteriormente, es posible que se necesite una vigilancia estrecha y un posible ajuste de la dosis de tacrolimús.
	Sofosbuvir	↓ 0,97 (0,65; 1,4)	↑ 1,1 (0,81; 1,6)		
Tacrolimús	Efecto sobre la exposición al velpatasvir no estudiado. Previsto: ↔ Velpatasvir				
ANTICONCEPTIVOS ORALES					
Norgestimato/etinilestradio l (norgestimato 0,180 mg/0,215 mg/0,25 mg/etinilestradiol 0,025 mg)/sofosbuvir (400 mg una vez al día) ^d	Norelgestromina	↔	↔	↔	No es necesario ajustar la dosis de los anticonceptivos orales.
	Norgestrel	↔	↑ 1,2 (0,98; 1,5)	↑ 1,2 (1,0; 1,5)	
	Etinilestradiol	↔	↔	↔	
Norgestimato/etinilestradio l (norgestimato 0,180 mg/0,215 mg/0,25 mg/etinilestradiol 0,025 mg)/velpatasvir (100 mg una vez al día) ^d	Norelgestromina	↔	↔	↔	
	Norgestrel	↔	↔	↔	
	Etinilestradiol	↑ 1,4 (1,2; 1,7)	↔	↓ 0,83 (0,6 5; 1,1)	

- a. Cociente de medias (IC del 90 %) de la farmacocinética de los medicamentos administrados de forma concomitante con los medicamentos del estudio solos o combinados. Ausencia de efecto = 1,00.
- b. Todos los estudios de interacciones se realizaron en voluntarios sanos.
- c. Administrado como EPCLUSA.
- d. Límites de ausencia de interacción farmacocinética del 70-143 %.
- e. Estos son medicamentos dentro de una clase donde se pudieron predecir interacciones similares.
- f. Límite de bioequivalencia/equivalencia del 80-125 %.
- g. Límites de ausencia de interacción farmacocinética del 50-200 %.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos o estos son limitados (datos en menos de 300 embarazos) relativos al uso de sofosbuvir, velpatasvir o EPCLUSA en mujeres embarazadas.

Sofosbuvir

Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción.

No se han podido estimar por completo los márgenes de exposición alcanzados para el sofosbuvir en la rata con respecto a la exposición en los seres humanos a la dosis clínica recomendada.

Velpatasvir

Los estudios en animales han mostrado una posible relación con la toxicidad para la reproducción.

Como medida de precaución, no se recomienda el uso de EPCLUSA durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si sofosbuvir, los metabolitos de sofosbuvir o velpatasvir se excretan en la leche materna.

Los datos farmacocinéticos disponibles en animales muestran que velpatasvir y los metabolitos de sofosbuvir se excretan en la leche.

No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños. Por tanto, EPCLUSA no debe utilizarse durante la lactancia.

Fertilidad

No se dispone de datos en seres humanos sobre el efecto de EPCLUSA sobre la fertilidad. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales de sofosbuvir o velpatasvir sobre la fertilidad.

Si se administra ribavirina de forma concomitante con EPCLUSA, consultar la Información para Prescribir de la ribavirina para obtener recomendaciones detalladas acerca del embarazo, la anticoncepción y la lactancia.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

Nuevas reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Se ha determinado el perfil de seguridad de Epclusa en el conjunto de los estudios clínicos de fase 3 de pacientes con infección por el VHC de genotipos 1, 2, 3, 4, 5 o 6 y en el contexto de poscomercialización. En los estudios clínicos no se identificaron reacciones adversas farmacológicas a EPCLUSA. En el contexto de poscomercialización, se han observado casos de bradicardia grave y bloqueo cardiaco cuando se utilizan tratamientos que contienen SOF en combinación con amiodarona, y se ha observado la reactivación del VHB en pacientes coinfectados con el VHC/VHB después del tratamiento con AAD.

Resumen tabulado de reacciones adversas

La evaluación de las reacciones adversas con Epclusa se basa en los datos de seguridad de los estudios clínicos y en la experiencia poscomercialización. Todas las reacciones adversas se presentan en la Tabla 4. A continuación se enumeran las reacciones adversas, clasificadas según el sistema de clasificación de órganos y por frecuencia. Las frecuencias se definen así: 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 $< 1/1.000$) o muy raras ($< 1/10.000$).

Tabla 4: Reacciones adversas a medicamento identificadas con Epclusa

Frecuencia	Reacción adversa a medicamento
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:</i>	
Frecuentes	erupción ^a
Poco frecuentes	angioedema ^a

a. Reacción adversa identificada mediante la vigilancia poscomercialización de medicamentos que contienen sofosbuvir/velpatasvir.

Las reacciones adversas más comunes (incidencia mayor o igual al 10%, todos los grados) observadas con el tratamiento con sofosbuvir / velpatasvir durante 12 semanas son dolor de cabeza y fatiga. Las reacciones adversas más comunes (incidencia mayor o igual al 10%, todos los grados) observadas con el tratamiento con sofosbuvir / velpatasvir y ribavirina durante 12 semanas en pacientes adultos con cirrosis descompensada son fatiga, anemia, náuseas, dolor de cabeza, insomnio y diarrea.

Descripción de ciertas reacciones adversas

Arritmias cardíacas

Se han observado casos de bradicardia grave y bloqueo cardíaco cuando se utilizan tratamientos que contienen sofosbuvir en combinación con amiodarona con o sin otros fármacos antiarrítmicos.

Trastornos de la piel

Frecuencia no conocida: síndrome de Stevens-Johnson

Población pediátrica

Las reacciones adversas observadas fueron consistentes con las observadas en los estudios clínicos de EPCLUSA en adultos. La evaluación de la seguridad de EPCLUSA en pacientes pediátricos de 12 años de edad y mayores se basa en los datos de un estudio clínico abierto de fase 2 (Estudio 1143) en el que se incluyeron 102 pacientes que fueron tratados con sofosbuvir/velpatasvir durante 12 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 a través del Departamento de Farmacovigilancia de GILEAD SCIENCES COLOMBIA S.A.S., enviando un correo electrónico a drugsafetycolombia@gilead.com

Sobredosis

Las dosis más altas documentadas de sofosbuvir y velpatasvir fueron una dosis única de 1.200 mg y una dosis única de 500 mg, respectivamente. En estos estudios con voluntarios adultos sanos, no se observaron efectos adversos con estos niveles de dosis. Se desconocen los efectos de dosis o exposiciones más altas.

No se dispone de un antídoto específico para la sobredosis de EPCLUSA. En caso de sobredosis, se debe vigilar al paciente por si hay pruebas de toxicidad. El tratamiento de la sobredosis de EPCLUSA consiste en medidas generales de apoyo, incluida la vigilancia de las constantes vitales, así como la observación del estado clínico del paciente. La hemodiálisis puede eliminar eficazmente el principal metabolito circulante de sofosbuvir, GS-331007, con una tasa de extracción del 53 %. Es poco probable que la hemodiálisis produzca una eliminación significativa de velpatasvir, ya que este medicamento se une en gran medida a las proteínas plasmáticas.

Nueva posología y grupo etario:

El tratamiento con EPCLUSA debe ser iniciado y controlado por un médico con experiencia en el tratamiento de los pacientes con infección por el VHC.

Posología

La dosis recomendada de EPCLUSA en adultos es de una tableta de 400 mg/100 mg administrada por vía oral una vez al día, acompañada o no de alimentos (ver sección 5.2).

La dosis recomendada de EPCLUSA en pacientes de 12 a <18 años de edad o que pesen al menos 30 kg es una tableta de 400 mg/100 mg, por vía oral, una vez al día acompañada o no de alimentos por 12 semanas.

Tabla 1: Tratamiento y duración recomendados para adultos independientemente de los genotipos de VHC

Población de pacientes adultos ^a	Tratamiento y duración
Pacientes sin cirrosis y pacientes con cirrosis compensada	EPCLUSA durante 12 semanas. Se puede contemplar la adición de ribavirina en los pacientes infectados por el genotipo 3 con cirrosis compensada (ver sección 5.1.)
Pacientes con cirrosis descompensada	EPCLUSA + ribavirina durante 12 semanas.

a. Incluye pacientes coinfectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y pacientes con VHC recurrente después de un trasplante hepático (ver sección 4.4).

Cuando se utilice en combinación con ribavirina, consulte también la Información para Prescribir del medicamento que contiene ribavirina.

Se recomienda la siguiente posología para adultos cuando se divide ribavirina en dos dosis diarias y se administra con alimentos:

Tabla 2: Guía para la posología de ribavirina cuando se administra con EPCLUSA en adultos con cirrosis descompensada.

Paciente adulto	Dosis de ribavirina
Cirrosis de clase B de Child-Pugh-Turcotte (CPT) antes del trasplante	1.000 mg al día para los pacientes <75 kg y 1.200 mg para los que pesen ≥75 kg
Cirrosis de clase C de CPT antes del trasplante	Dosis inicial de 600 mg, que se puede ajustar hasta un máximo de 1.000/1.200 mg (1.000 mg para pacientes que pesen <75 kg y 1.200 mg para pacientes que pesen ≥75 kg) si se tolera bien. Si la dosis inicial no se tolera bien, la dosis se debe reducir del modo clínicamente indicado basándose en los niveles de hemoglobina
Cirrosis de clase B o C de CPT después del trasplante	

Si se utiliza ribavirina en los pacientes adultos infectados por el genotipo 3 con cirrosis compensada (antes o después del trasplante) la dosis recomendada de ribavirina es de 1.000/1.200 mg (1.000 mg para pacientes adultos que pesen <75 kg y 1.200 mg para pacientes adultos que pesen ≥75 kg).

Para las modificaciones de la dosis de ribavirina, consulte la Información para Prescribir del medicamento que contiene ribavirina.

Se debe indicar a los pacientes que si vomitan en un plazo de 3 horas después de la administración, deben tomar una tableta adicional de EPCLUSA. Si vomitan en un periodo posterior a las 3 horas después de la administración, no hace falta tomar ninguna dosis adicional de EPCLUSA.

Si se omite una dosis de EPCLUSA y no han transcurrido 18 horas desde la hora habitual de administración, se debe indicar a los pacientes que tomen la tableta lo antes posible y a continuación los pacientes deben tomar la siguiente dosis a la hora habitual. Si han transcurrido más de 18 horas desde la hora habitual de administración y se ha omitido la dosis de EPCLUSA, se debe indicar entonces a los pacientes que esperen y tomen la siguiente dosis de EPCLUSA a la hora habitual. Se debe indicar a los pacientes que no tomen una dosis doble de EPCLUSA.

Pacientes adultos en los que anteriormente ha fracasado el tratamiento con una pauta terapéutica que contiene NS5A

Se puede contemplar EPCLUSA + ribavirina durante 24 semanas.

Pacientes de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis de EPCLUSA en los pacientes con insuficiencia renal, incluyendo nefropatía terminal (NT) que precisa hemodiálisis. Cuando se utilice EPCLUSA en combinación con ribavirina, consultar también la Información para Prescribir de la ribavirina para los pacientes con aclaramiento de creatinina <50 mL/min.

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis de EPCLUSA en los pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o grave (clases A, B o C de CPT). Se ha evaluado la seguridad y eficacia de EPCLUSA en los pacientes con cirrosis de clase B de CPT, pero no en los pacientes con cirrosis de clase C de CPT.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de EPCLUSA en niños menores de 12 años y que pesen menos de 30 kg.

Forma de administración

Por vía oral.

Se debe indicar a los pacientes que traguen la tableta entera, acompañada o no de alimentos. Debido a su sabor amargo, se recomienda no masticar ni triturar la tableta recubierta.

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

Norma Farmacológica: 4.1.3.0.N10

ATC	PRINCIPIO ACTIVO	FORMA FARMACÉUTICA	CONCENTRACIÓN
J05AP55	SOFOSBUVIR + VELPATASVIR	TABLETA RECUBIERTA	400 mg + 100 mg

3.4.2. Medicamentos biológicos

3.4.2.1. OPDIVO® 40 mg/4 mL

Expediente : 20108161
 Radicado : 20221210924 / 20241008243
 Fecha : 16/01/2024
 Interesado : Bristol Myers Squibb de Colombia S.A.

Composición: Cada vial de solución inyectable para infusión intravenosa contiene 40 mg de Nivolumab

Forma farmacéutica: Solución para infusión

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:

PODIVO 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:

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.

Adenocarcinoma gástrico, de la unión gastroesofágica o esofágico

Nivolumab en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidina y platino, está indicado para el tratamiento de primera línea del adenocarcinoma gástrico, de la unión gastroesofágica o esofágico, avanzado o metastásico en pacientes adultos cuyos tumores son HER2 negativo y expresan PD-L1 con un CPS ≥ 5 (CPS, siglas en inglés de Puntuación Combinada Positiva).

Carcinoma avanzado de células Renales

OPDIVO (nivolumab), en combinación con cabozantinib, está indicado para el tratamiento en primera línea de pacientes con carcinoma en primera línea de pacientes con carcinoma de células renales avanzado (RCC, por sus siglas en inglés).

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2023011718 emitido mediante Acta No. 09 de 2023 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 y grupo etario.
- Modificación de reacciones adversas.

CONCEPTO: Revisada la información allegada por el interesado, la Sala Especializada Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2023011718 emitido mediante Acta No. 09 de 2023 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 y grupo etario y modificación de reacciones adversas.

Como soporte el interesado allega segundo análisis intermedio del estudio clínico A Phase 3 Randomized, Double-blind, Multi-center Study of Adjuvant Nivolumab versus Placebo in Subjects with High Risk Invasive Urothelial Carcinoma y argumenta que los resultados del primer y segundo análisis provisional formal de la supervivencia global en todos los sujetos aleatorizados respaldaron los resultados de la supervivencia libre de enfermedad del análisis primario. En el primer análisis provisional de la supervivencia global con corte de datos del 1 de febrero de 2021, se habían producido el 57,4 % del total de eventos de supervivencia global previstos (232/404). Hubo una tendencia hacia el beneficio en la supervivencia global para nivolumab en comparación con placebo con un HR de 0,80 (IC del 99,80 %: 0,53, 1,20; p = 0,0864) en todos los sujetos aleatorizados. En el segundo análisis provisional de la SG, con una fecha de corte de datos del 20 de octubre de 2022

267

Acta No. 01 de 2025 SEMPB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

(aproximadamente 21 meses después del primer análisis provisional de la SG), el 75,2 % del total de eventos de SG objetivo (304/404) en todos los sujetos aleatorizados se habían producido con una mediana de tiempo de seguimiento de 37,36 meses (Q1, Q3: 18,76, 54,60) y 33,87 meses (Q1, Q3: 14,70, 52,57) en los brazos de nivolumab y placebo, respectivamente, y un mínimo de 31,6 meses de seguimiento. De manera similar al primer análisis provisional de la SG, los resultados del segundo análisis provisional de la SG también muestran una tendencia para la SG que favoreció al nivolumab en comparación con el placebo con un HR de 0,76 (IC del 99,26 %: 0,56, 1,04; $p = 0,0197$) en todos los sujetos aleatorizados. La mediana de supervivencia global fue de 69,52 meses (IC del 95 %: 58,09 a N.D.) y 50,10 meses (IC del 95 %: 38,21 a N.D.) en los grupos de nivolumab y placebo, respectivamente. Además, se realizó un análisis de sensibilidad ad hoc que ajustó el efecto de la terapia contra el cáncer posterior, en el que nivolumab tuvo un beneficio de supervivencia global más pronunciado (HR = 0,68; IC del 99,26 %: 0,50, 0,93; $p = 0,0009$). El estudio continuará hasta el análisis final de la supervivencia global en la población aleatorizada con un total de 404 eventos de supervivencia global objetivo.

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

Composición:

Cada frasco ampolla/vial de 4 mL contiene 40 mg de Nivolumab

Forma farmacéutica:

Solución Inyectable para Infusión Intravenosa

Nuevas Indicaciones:

Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas (NSCLC):

- Nivolumab (Opdivo®) está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) que muestra progresión durante o después de la quimioterapia basada en platino. Previo a recibir Nivolumab (Opdivo®), los pacientes con mutaciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber presentado progresión de la enfermedad con una terapia aprobada para estas mutaciones.
- Nivolumab (Opdivo®) en combinación con ipilimumab y 2 ciclos de quimioterapia con doblete de platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) metastásico o recurrente, sin aberraciones tumorales genómicas EGFR o ALK.

Melanoma:

- **Nivolumab (Opdivo®) como monoterapia o en combinación con ipilimumab, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con melanoma avanzado (irresecable o metastásico).**
- **Nivolumab (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 de células renales (RCC):

- **Nivolumab (Opdivo®) está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de células renales (RCC, por sus siglas en inglés) que han recibido terapia anti-angiogénica previa.**
- **Nivolumab (Opdivo®) en combinación con ipilimumab, está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de células renales (RCC, por sus siglas en inglés) con riesgo intermedio o alto que no han recibido tratamiento previo.**
- **Nivolumab (Opdivo®) en combinación con cabozantinib, está indicado para el tratamiento en primera línea de pacientes con carcinoma de células renales avanzado (RCC, por sus siglas en inglés).**

Cáncer de Cabeza y Cuello (HNSCC):

- **Nivolumab (Opdivo®) está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (HNSCC, por sus siglas en inglés) recurrente o metastásico que han sufrido progresión de la enfermedad durante o luego de una terapia basada en platino.**

Carcinoma de células escamosas de esófago (CCEE):

- **Nivolumab (Opdivo®) en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidina y platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con carcinoma de células escamosas de esófago irresecable avanzado, recurrente o metastásico con expresión de PD-L1 en células tumorales mayor o igual a 1%.**

Cáncer de esófago o de la unión gastroesofágica:

- Nivolumab (Opdivo®) en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidina y platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de la unión gastroesofágica o esofágico, avanzado o metastásico en pacientes adultos cuyos tumores son HER2 negativo y expresan PD-L1 con un CPS mayor o igual a 5 (CPS, siglas en inglés de Puntuación Combinada Positiva).
- Nivolumab (Opdivo®) como monoterapia está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con cáncer de esófago o de la unión gastroesofágica con enfermedad patológica residual tras quimiorradioterapia neoadyuvante previa.

Adenocarcinoma gástrico:

- Nivolumab (Opdivo®) en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidina y platino, está indicado para el tratamiento de primera línea del adenocarcinoma gástrico avanzado o metastásico en pacientes adultos cuyos tumores son HER2 negativo y expresan PD-L1 con un CPS mayor o igual a 5 (CPS, siglas en inglés de Puntuación Combinada Positiva).

Mesotelioma pleural maligno

- Nivolumab (Opdivo®) en combinación con ipilimumab, está indicado como tratamiento en primera línea de pacientes adultos con mesotelioma pleural maligno irresecable tipo histológico no epitelioide con expresión de PD-L1 en células tumorales mayor o igual a 1%.

Carcinoma urotelial

- Nivolumab (Opdivo®) en monoterapia para el tratamiento adyuvante de adultos con carcinoma urotelial músculo invasivo (MIUC, por sus siglas en inglés) con expresión de PD-L1 en células tumorales mayor o igual a 1%, con alto riesgo de recurrencia después de someterse a resección radical del MIUC.

Nueva Dosificación / grupo etario:

Dosis Recomendada

Las dosis recomendadas de OPDIVO como monoterapia se presentan en la Tabla 1.

Tabla 1: Dosis Recomendadas de OPDIVO como Monoterapia

Indicación	Dosis recomendada de OPDIVO	Duración de la terapia
<p>Melanoma irresecable o metastásico</p> <p>Cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico</p> <p>Carcinoma de células renales avanzado</p> <p>Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello</p>	<p>240 mg cada 2 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos)</p> <p>o</p> <p>480 mg cada 4 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos)</p>	<p>Hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable</p>
<p>Tratamiento adyuvante del melanoma</p>	<p>240 mg cada 2 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos)</p> <p>o</p> <p>480 mg cada 4 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos)</p>	<p>Hasta recurrencia de la enfermedad o toxicidad inaceptable durante un máximo de 1 año</p>
<p>Tratamiento adyuvante del cáncer de esófago o de la unión gastroesofágica</p>	<p>240 mg cada 2 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos) durante las primeras 16 semanas, seguido de</p> <p>480 mg cada 4 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos)</p>	<p>Hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable o hasta un máximo de 2 años en pacientes sin progresión de la enfermedad</p>
<p>Tratamiento adyuvante del Carcinoma urotelial</p>	<p>240 mg cada 2 semanas o 480 mg cada 4 semanas.</p> <p>Si los pacientes necesitan cambiar de la pauta posológica de 240 mg cada 2 semanas a 480 mg cada 4 semanas, la primera dosis de</p>	<p>La duración máxima del tratamiento es de 12 meses, o hasta que haya recurrencia de la enfermedad o toxicidad inaceptable</p>

Indicación	Dosis recomendada de OPDIVO	Duración de la terapia
	480 mg podría administrarse dos semanas después de la última dosis de 240 mg. Al contrario, si los pacientes necesitasen cambiar de la pauta posológica con 480 mg cada 4 semanas a 240 mg cada 2 semanas, la primera dosis de 240 mg debería administrarse cuatro semanas después de la última dosis de 480 mg.	

Las dosis recomendadas de OPDIVO en combinación con ipilimumab u otros agentes terapéuticos se presentan en la Tabla 2. Consulte la respectiva Información de Prescripción para cada agente terapéutico administrado en combinación con OPDIVO para obtener la información de dosificación recomendada, según corresponda.

Tabla 2: Dosis Recomendadas de OPDIVO en Combinación con Otros Agentes Terapéuticos

Indicación	Dosis recomendada de OPDIVO	Duración de la terapia
Melanoma irreseccable o metastásico	1 mg/kg cada 3 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos) con ipilimumab 3 mg/kg por vía intravenosa durante 90 minutos el mismo día	En combinación con ipilimumab por un máximo de 4 dosis o hasta toxicidad inaceptable, lo que ocurra antes
	240 mg cada 2 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos) o 480 mg cada 4 semanas	Luego de completar 4 dosis de terapia combinada, administrar como monoterapia hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable

Indicación	Dosis recomendada de OPDIVO	Duración de la terapia
	(infusión intravenosa de 30 minutos)	
Cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico o recurrente	360 mg cada 3 semanas (infusión intravenosa durante 30 minutos) con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas (infusión intravenosa durante 30 minutos) y quimioterapia con doblete de platino según histología cada 3 semanas	En combinación con ipilimumab hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable o durante un máximo de 2 años en pacientes sin progresión de la enfermedad Y 2 ciclos de quimioterapia con doblete de platino según histología
	3 mg/kg cada 3 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos) con ipilimumab 1 mg/kg por vía intravenosa durante 30 minutos el mismo día	En combinación con ipilimumab por 4 dosis
Carcinoma de células renales avanzado	240 mg cada 2 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos) o 480 mg cada 4 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos) en combinación con cabozantinib 40 mg por vía oral una vez por día alejado de las comidas	Nivolumab se administra hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o hasta un máximo de 2 años en pacientes sin progresión de la enfermedad. Cabozantinib se administra hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Indicación	Dosis recomendada de OPDIVO	Duración de la terapia
	<p>240 mg cada 2 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos)</p> <p>o</p> <p>480 mg cada 4 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos)</p>	<p>Luego de completar 4 dosis de terapia combinada, administrar como monoterapia hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable</p>
<p>Adenocarcinoma gástrico, de la unión gastroesofágica o esofágico</p>	<p>360 mg cada 3 semanas (infusión intravenosa durante 30 minutos)</p> <p>en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidina y platinos administrados cada 3 semanas o</p> <p>240 mg cada 2 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos)</p> <p>en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidina y platino administrados cada 2 semanas</p>	<p>Hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable o hasta un máximo de 2 años en pacientes sin progresión de la enfermedad</p>
<p>Carcinoma de células escamosas de esófago</p>	<p>240 mg cada 2 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos)</p> <p>o</p> <p>480 mg cada 4 semanas</p>	<p>Hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable o hasta un máximo de 2 años en pacientes sin progresión de la enfermedad</p>

Indicación	Dosis recomendada de OPDIVO	Duración de la terapia
	(infusión intravenosa de 30 minutos) en combinación con un régimen de quimioterapia que contiene fluoropirimidina y platino	
Mesotelioma pleural maligno	360 mg cada 3 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos) con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos)	En combinación con ipilimumab hasta la progresión de la enfermedad, la aparición de una toxicidad inaceptable o hasta 2 años en pacientes sin progresión de la enfermedad

Modificaciones de la Dosis

No se recomienda ninguna reducción de dosis de OPDIVO. En general, se debe suspender OPDIVO en caso de reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune que sean graves (Grado 3). Discontinuar permanentemente OPDIVO por reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune que pongan en peligro la vida (Grado 4), reacciones mediadas por la respuesta inmune graves recurrentes (Grado 3) que requieran tratamiento inmunosupresivo sistémico, o incapacidad para reducir la dosis de corticosteroides a 10 mg o menos de prednisona o equivalente por día dentro de las 12 semanas de iniciados los esteroides.

Las modificaciones de dosis de OPDIVO o de OPDIVO en combinación por reacciones adversas que requieran un manejo diferente del indicado en estas guías generales se sintetizan en la Tabla 3 y la Tabla 4.

Cuando OPDIVO se administra en combinación con ipilimumab, suspender o discontinuar permanentemente tanto ipilimumab como OPDIVO por una reacción adversa que cumpla con estos lineamientos de modificación de dosis.

Tabla 3: Modificaciones de dosis recomendadas por reacciones adversas

Reacción adversa	Gravedad	Modificación de dosis
Reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune [véase Advertencias y Precauciones (5.1)]		
Neumonitis	Grado 2	Suspender ^a
	Grado 3 o 4	Discontinuar permanentemente
Colitis En caso de colitis en pacientes tratados con terapia combinada con ipilimumab, véase la Tabla 4.	Grado 2 o 3	Suspender ^a
	Grado 4	Discontinuar permanentemente
Hepatitis sin compromiso tumoral del hígado En caso de elevación de enzimas hepáticas en pacientes tratados con terapia combinada con ipilimumab, véase la Tabla 4.	Aumentos de AST/ALT a >3 y ≤ 8 veces el ULN o aumentos de bilirrubina total a >1.5 y hasta ≤ 3 veces el ULN	Suspender ^a
	Aumentos de AST o ALT a >8 veces el ULN o aumentos de bilirrubina total a >3 veces el ULN	Discontinuar permanentemente
Hepatitis con compromiso tumoral del hígado ^b En caso de elevación de enzimas hepáticas en pacientes tratados con terapia combinada con ipilimumab, véase la Tabla 4.	El nivel basal de AST/ALT es >1 y ≤ 3 veces el ULN y aumenta a >5 y ≤ 10 veces el ULN o	Suspender ^a
	el nivel basal de AST/ALT es >3 y ≤ 5 veces el ULN y aumenta a >8 y hasta ≤ 10 veces el ULN.	

Tabla 3: Modificaciones de dosis recomendadas por reacciones adversas

Reacción adversa	Gravedad	Modificación de dosis
	AST/ALT aumenta a >10 veces el ULN o la bilirrubina total aumenta a >3 veces el ULN	Discontinuar permanentemente
Endocrinopatías ^c	Grado 3 o 4	Suspender hasta lograr una condición clínicamente estable o discontinuar permanentemente dependiendo de la gravedad
Nefritis con disfunción renal	Aumento de creatinina en sangre de Grado 2 o 3	Suspender ^a
	Aumento de creatinina en sangre de Grado 4	Discontinuar permanentemente
Afecciones dermatológicas exfoliativas	Sospecha de SJS, TEN o DRESS	Suspender
	Confirmación de SJS, TEN o DRESS	Discontinuar permanentemente
Miocarditis	Grado 2, 3 o 4	Discontinuar permanentemente
Toxicidades neurológicas	Grado 2	Suspender ^a
	Grado 3 o 4	Discontinuar permanentemente
Otras reacciones adversas		
Reacciones relacionadas con la infusión <i>[véase Advertencias y Precauciones (5.2)]</i>	Grado 1 o 2	Interrumpir o disminuir la velocidad de infusión
	Grado 3 o 4	Discontinuar permanentemente

^a Reiniciar en pacientes con resolución total o parcial (Grado 0 a 1) tras la disminución gradual de los corticosteroides. Discontinuar permanentemente si no se observa resolución total o parcial dentro de las 12 semanas de la última dosis, o si no se puede reducir la dosis de prednisona a 10 mg por día (o equivalente) o menos dentro de las 12 semanas de iniciados los esteroides.

^b Si los valores de AST y ALT son menores o iguales al ULN en condición basal, suspender o discontinuar permanentemente OPDIVO en función de las recomendaciones para hepatitis sin compromiso hepático.

^c Dependiendo de la gravedad clínica, considerar la suspensión por endocrinopatía de Grado 2 hasta que mejoren los síntomas con terapia de reemplazo hormonal. Reiniciar una vez que los síntomas agudos se hayan resuelto.

ALT = alanina aminotransferasa, AST = aspartato aminotransferasa, DRESS = Erupción Medicamentosa con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos, SJS = Síndrome de Stevens Johnson, TEN = necrólisis epidérmica tóxica, ULN = límite superior del rango normal.

Tabla 4: Modificaciones de dosis recomendadas por reacciones adversas en pacientes tratados con terapia combinada

Tratamiento	Reacción adversa	Gravedad	Modificación de dosis	
OPDIVO en combinación con ipilimumab	Colitis	Grado 2	Suspender ^a	
		Grado 3 o 4	Discontinuar permanentemente	
	Hepatitis sin compromiso tumoral del hígado o hepatitis con compromiso tumoral del hígado/no HCC	AST/ALT aumenta a >3 y ≤ 5 veces el ULN o bilirrubina total aumenta a ≥ 1.5 y ≤ 3 veces el ULN		Suspender ^a
		AST o ALT >5 veces el ULN o Bilirrubina total >3 veces el ULN		Discontinuar permanentemente
	Hepatitis con compromiso tumoral del hígado ^b /HCC	El nivel basal de AST/ALT >1 y ≤ 3 veces el ULN y aumenta a >5 y ≤ 10 veces el ULN o el nivel basal de AST/ALT es >3 y ≤ 5 veces el ULN y aumenta a >8 y ≤ 10 veces el ULN		Suspender ^a
		AST/ALT aumenta a >10 veces el ULN o bilirrubina total aumenta a >3 veces el ULN		Discontinuar permanentemente

^a Reiniciar en pacientes con resolución total o parcial (Grado 0 a 1) tras la disminución gradual de los corticosteroides. Discontinuar permanentemente si no se observa resolución total o parcial dentro de las 12 semanas de la última dosis, o si no se puede reducir la dosis de prednisona a 10 mg por día (o equivalente) o menos dentro de las 12 semanas de iniciados los esteroides.

^b Si los valores de AST y ALT son menores o iguales al ULN en condición basal, suspender o discontinuar permanentemente OPDIVO en combinación con ipilimumab en función de las recomendaciones para hepatitis sin compromiso hepático.

Preparación y Administración

Inspeccionar visualmente en busca de partículas y decoloración. OPDIVO es una solución de transparente a opalescente, entre incolora y de color amarillo pálido. Descartar si se

presenta turbia, decolorada, o contiene material particulado extraño distinto de algunas partículas proteínicas translúcidas a blancas. No agitar.

Preparación

- Retirar el volumen requerido de OPDIVO y transferirlo a una bolsa para infusión intravenosa.
- Diluir OPDIVO con cloruro de sodio al 0.9% para uso inyectable USP, o con dextrosa al 5% para uso inyectable USP, para preparar una infusión con una concentración final de 1 mg/mL a 10 mg/mL. El volumen total de infusión no debe exceder los 160 ml.
 - Para pacientes con peso corporal ≥ 40 kg, no exceder un volumen total de infusión de 160 mL.
 - Para pacientes con peso corporal < 40 kg, no exceder un volumen total de infusión de 4 mL/kg de peso corporal.
- Mezclar la solución diluida invirtiendo el envase suavemente. No agitar.
- Descartar los viales parcialmente usados o los viales vacíos de OPDIVO.
- El producto no contiene conservantes.
- Luego de su preparación, conservar la solución diluida en alguna de las siguientes condiciones:
 - a temperatura entre 20°C y 25°C durante no más de 4 horas desde el momento de la preparación. Esto incluye el almacenamiento a temperatura entre 20°C y 25°C de la infusión en el recipiente IV y el tiempo para la administración de la infusión, o
 - en condiciones de refrigeración a 2°C - 8°C durante no más de 24 horas desde el momento en que se prepara la infusión. Descartar la solución diluida que no haya sido usada dentro de las 24 horas desde su preparación.
- No congelar.

Administración

- Administrar la infusión durante 30 minutos a través de una vía intravenosa que contenga un filtro en línea estéril, no pirogénico, de baja unión a proteínas (tamaño de poro de 0.2 micrómetros a 1.2 micrómetros).
- Administrar OPDIVO en combinación con otros agentes terapéuticos de la siguiente manera:
 - Con ipilimumab: administrar OPDIVO primero, seguido de ipilimumab el mismo día.
 - Con quimioterapia con doblete de platino: administrar OPDIVO primero, seguido de quimioterapia con doblete de platino el mismo día.

- Con ipilimumab y quimioterapia con doblete de platino: administrar OPDIVO primero, seguido de ipilimumab y luego quimioterapia con doblete de platino el mismo día.
- Usar bolsas de infusión y filtros separados para cada infusión.
- Enjuagar la vía intravenosa al final de la infusión.
- No coadministrar otros fármacos a través de la misma vía intravenosa.

Contraindicaciones:

OPDIVO está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad previamente demostrada a nivolumab o a cualquier componente del producto.

Nuevas Advertencias y Precauciones:

Reacciones Adversas Mediadas por la Respuesta Inmune Graves y Fatales

OPDIVO es un anticuerpo monoclonal que pertenece a una clase de fármacos que se unen al receptor de muerte programada 1 (PD-1) o al ligando de PD 1 (PD-L1), bloqueando la vía de PD-1/PD-L1, eliminando de este modo la inhibición de la respuesta inmune, potencialmente rompiendo la tolerancia periférica e induciendo reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune. Las reacciones adversas inmunomediadas importantes que se enumeran en Advertencias y Precauciones pueden no incluir todas las posibles reacciones inmunomediadas graves y fatales.

Las reacciones adversas inmunomediadas, que pueden ser graves o fatales pueden ocurrir en cualquier sistema de órganos o tejidos. Las reacciones adversas inmunomediadas pueden ocurrir en cualquier momento después de comenzar el tratamiento con un anticuerpo bloqueador de PD-1/PD-L1. Aunque las reacciones adversas inmunomediadas por lo general se manifiestan durante el tratamiento con anticuerpos bloqueadores de PD-1/PD-L1, también pueden manifestarse después de la discontinuación de los anticuerpos bloqueadores de PD-1/PD-L1.

La identificación y el tratamiento tempranos de las reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune son esenciales para garantizar el uso seguro de los anticuerpos bloqueadores de PD-1/PD-L1. Vigilar de cerca a los pacientes para detectar síntomas y signos que puedan ser manifestaciones clínicas de reacciones adversas inmunomediadas subyacentes. Evaluar las enzimas hepáticas, la creatinina y la función tiroidea en condición basal y periódicamente durante el tratamiento. En caso de sospecha de reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune, realizar los análisis

correspondientes para descartar etiologías alternativas, incluidas infecciones. Instituir tratamiento médico de inmediato, incluida la consulta especializada, según corresponda.

Suspender o discontinuar permanentemente OPDIVO según la gravedad [véase *Posología/Dosis y Administración (2.1)*]. En general, si OPDIVO requiere la interrupción o discontinuación, administrar tratamiento con corticosteroides sistémicos (1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente) hasta que mejore a Grado 1 o menos. Cuando mejore a Grado 1 o menos, iniciar la reducción gradual de los corticosteroides y continuar disminuyendo durante al menos 1 mes. Considerar la administración de otros inmunosupresores sistémicos en pacientes cuyas reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune no son controladas con la terapia con corticosteroides.

Las guías de manejo de la toxicidad para reacciones adversas que no necesariamente requieren esteroides sistémicos (por ejemplo, endocrinopatías y reacciones dermatológicas) se analizan a continuación.

Neumonitis Mediada por la Respuesta Inmune

OPDIVO puede causar neumonitis mediada por la respuesta inmune, que se define como aquella que requiere el uso de esteroides y no presenta una etiología alternativa clara. En pacientes tratados con otros anticuerpos de bloqueo de PD-1/PD-L1, la incidencia de neumonitis es mayor en pacientes que han recibido radiación torácica previa.

OPDIVO como monoterapia

Se produjo neumonitis inmunomediada en el 3.1% (61/1994) de los pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, incluyendo reacciones adversas de Grado 4 (<0.1%), Grado 3 (0.9%) y Grado 2 (2.1%). La neumonitis condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO en el 1.1% y a la suspensión de OPDIVO en el 0.8% de los pacientes.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 100% (61/61) de los pacientes con neumonitis. La neumonitis se resolvió en el 84% de los 61 pacientes. De los 15 pacientes en los que se suspendió OPDIVO por neumonitis, 14 reiniciaron OPDIVO después de la mejoría de los síntomas; de estos, 4 (29%) tuvieron recurrencia de la neumonitis.

OPDIVO con ipilimumab

OPDIVO 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg

En pacientes con NSCLC, se produjo neumonitis inmunomediada en el 9% (50/576) de los pacientes que recibieron OPDIVO 3 mg/kg cada 2 semanas con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas, incluyendo neumonitis inmunomediada de Grado 4 (0.5%), Grado 3 (3.5%) y Grado 2 (4.0%). Cuatro pacientes (0.7%) fallecieron por neumonitis. La neumonitis

inmunomediada condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO con ipilimumab en el 5% de los pacientes y a la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 3.6% de los pacientes.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 100% de los pacientes con neumonitis. La neumonitis se resolvió en el 72% de los pacientes. Aproximadamente el 13% (2/16) de los pacientes tuvieron recurrencia de la neumonitis después de reiniciar OPDIVO con ipilimumab.

La incidencia y la gravedad de la neumonitis mediada por la respuesta inmune en pacientes con NSCLC tratados con OPDIVO 360 mg cada 3 semanas en combinación con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas y 2 ciclos de quimioterapia con doblete de platino fueron comparables con el tratamiento con OPDIVO en combinación con ipilimumab solamente.

La incidencia y la gravedad de la neumonitis mediada por la respuesta inmune en pacientes con mesotelioma pleural maligno tratados con OPDIVO 3 mg/kg cada 2 semanas con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas fueron similares a las registradas en el NSCLC.

Colitis Mediada por la Respuesta Inmune

OPDIVO puede causar colitis inmunomediada, definida como aquella que requiere el uso de corticosteroides y no presenta una etiología alternativa clara. Un síntoma común incluido en la definición de colitis fue la diarrea. Se ha notificado infección o reactivación por citomegalovirus (CMV) en pacientes con colitis inmunomediada resistente a los corticosteroides. En caso de colitis resistente a los corticosteroides, considerar la posibilidad de repetir los estudios infecciosos para descartar etiologías alternativas.

OPDIVO como Monoterapia

Se produjo colitis inmunomediada en el 2.9% (58/1994) de los pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, incluyendo reacciones adversas de Grado 3 (1.7%) y Grado 2 (1%). La colitis condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO en el 0.7% y a la suspensión de OPDIVO en el 0.9% de los pacientes.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 100% (58/58) de los pacientes con colitis. Cuatro pacientes requirieron la adición de infliximab a dosis altas de corticosteroides. La colitis se resolvió en el 86% de los 58 pacientes. De los 18 pacientes en los que se suspendió OPDIVO por colitis, 16 reiniciaron OPDIVO después de la mejoría de los síntomas; de estos, 12 (75%) tuvieron recurrencia de la colitis.

OPDIVO con Ipilimumab

OPDIVO 1 mg/kg con Ipilimumab 3 mg/kg

Se produjo colitis inmunomediada en el 25% (115/456) de los pacientes con melanoma o HCC que recibieron OPDIVO 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas, incluyendo reacciones adversas de Grado 4 (0.4%), Grado 3 (14 %) y Grado 2 (8%). La colitis condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO con ipilimumab en el 14% y a la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 4.4% de los pacientes.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 100% (115/115) de los pacientes con colitis. Aproximadamente el 23% de los pacientes requirieron la adición de infliximab a las dosis altas de corticosteroides. La colitis se resolvió en el 93% de los 115 pacientes. De los 20 pacientes en los que se suspendió OPDIVO con ipilimumab por colitis, 16 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas; de estos, 9 (56%) tuvieron recurrencia de la colitis.

OPDIVO 3 mg/kg con Ipilimumab 1 mg/kg

Se produjo colitis inmunomediada en el 9% (60/666) de los pacientes con RCC o CRC que recibieron OPDIVO 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas, incluyendo reacciones adversas de Grado 3 (4.4%) y Grado 2 (3.7%). La colitis condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO con ipilimumab en el 3.2% y a la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 2.7% de los pacientes con RCC o CRC.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 100% (60/60) de los pacientes con colitis. Aproximadamente el 23% de los pacientes con colitis inmunomediada requirieron la adición de infliximab a las dosis altas de corticosteroides. La colitis se resolvió en el 95% de los 60 pacientes. De los 18 pacientes en los que se suspendió OPDIVO con ipilimumab por colitis, 16 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas; de estos, 10 (63%) tuvieron recurrencia de la colitis.

Hepatitis y Hepatotoxicidad Mediada por la Respuesta Inmune

OPDIVO puede causar hepatitis inmunomediada, definida como aquella que requiere el uso de corticosteroides y no presenta una etiología alternativa clara.

OPDIVO como Monoterapia

Se produjo hepatitis inmunomediada en el 1.8% (35/1994) de los pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, incluyendo reacciones adversas de Grado 4 (0.2%), Grado 3

(1.3%) y Grado 2 (0.4%). La hepatitis condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO en el 0.7% y a la suspensión de OPDIVO en el 0.6% de los pacientes.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 100% (35/35) de los pacientes con hepatitis. Dos pacientes requirieron la adición de ácido micofenólico a las dosis altas de corticosteroides. La hepatitis se resolvió en el 91% de los 35 pacientes. De los 12 pacientes en los que se suspendió OPDIVO por hepatitis, 11 reiniciaron OPDIVO después de la mejoría de los síntomas; de estos, 9 (82%) tuvieron recurrencia de la hepatitis.

OPDIVO con Ipilimumab

OPDIVO 1 mg/kg con Ipilimumab 3 mg/kg

Se produjo hepatitis inmunomediada en el 15% (70/456) de los pacientes con melanoma o HCC que recibieron OPDIVO 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas, incluyendo reacciones adversas de Grado 4 (2.4%), Grado 3 (11%) y Grado 2 (1.8%). La hepatitis inmunomediada condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO con ipilimumab en el 8% o a la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 3.5% de los pacientes.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 100% (70/70) de los pacientes con hepatitis. Aproximadamente el 9% de los pacientes con hepatitis inmunomediada requirieron la adición de ácido micofenólico a las dosis altas de corticosteroides. La hepatitis se resolvió en el 91% de los 70 pacientes. De los 16 pacientes en los que se suspendió OPDIVO con ipilimumab por hepatitis, 14 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas; de estos, 8 (57%) tuvieron recurrencia de la hepatitis.

OPDIVO 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg

Se produjo hepatitis inmunomediada en el 7% (48/666) de los pacientes con RCC o CRC que recibieron OPDIVO 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas, incluyendo reacciones adversas de Grado 4 (1.2%), Grado 3 (4.9%) y Grado 2 (0.4%). La hepatitis inmunomediada condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO con ipilimumab en el 3.6% y a la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 2.6% de los pacientes con RCC o CRC.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 100% (48/48) de los pacientes con hepatitis. Aproximadamente el 19% de los pacientes con hepatitis inmunomediada requirieron la adición de ácido micofenólico a las dosis altas de corticosteroides. La hepatitis se resolvió en el 88% de los 48 pacientes. De los 17 pacientes en los que se suspendió OPDIVO con ipilimumab por hepatitis, 14 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas; de estos, 10 (71%) tuvieron recurrencia de la hepatitis.

OPDIVO con Cabozantinib

OPDIVO en combinación con cabozantinib puede causar toxicidad hepática con frecuencias más altas de elevaciones de ALT y AST Grado 3 y 4 en comparación con OPDIVO solo.

Monitorear las enzimas hepáticas antes de iniciar el tratamiento y periódicamente durante éste. Se debe considerar un monitoreo más frecuente de las enzimas hepáticas que cuando se administran los medicamentos como agentes únicos. Cuando se presenta la elevación de las enzimas hepáticas, interrumpir OPDIVO y cabozantinib, y considerar la administración de corticosteroides [véase *Posología y Administración*].

Con la combinación de OPDIVO y cabozantinib, se observó un aumento de ALT o AST de Grados 3 y 4 en el 11% de los pacientes [véase *Reacciones Adversas (6.1)*]. Se reportó incremento de ALT o AST > 3 veces el ULN (Grado ≥ 2) en 83 pacientes, de los cuales 23 (28%) recibieron corticosteroides sistémicos; la elevación de los niveles de ALT o AST se redujo a Grados 0-1 en 74 pacientes (89%). Entre los 44 pacientes con un aumento de ALT o AST de Grado ≥ 2 que volvieron a recibir OPDIVO (n = 11) o cabozantinib (n = 9) administrados como agente único o ambos fármacos (n = 24), se observó recurrencia del aumento de ALT o AST Grado ≥ 2 en 2 pacientes que recibieron OPDIVO, 2 pacientes que recibieron cabozantinib, y 7 pacientes que recibieron OPDIVO y cabozantinib.

Endocrinopatías Mediadas por la Respuesta Inmune

Insuficiencia Suprarrenal

OPDIVO puede causar insuficiencia suprarrenal primaria o secundaria. En caso de insuficiencia suprarrenal de Grado 2 o superior, iniciar tratamiento sintomático, incluida terapia de reemplazo hormonal según esté clínicamente indicado. Suspender OPDIVO según la gravedad [véase *Dosis/Posología y Administración*].

OPDIVO como Monoterapia

Se produjo insuficiencia suprarrenal en el 1% (20/1994) de los pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, incluyendo reacciones adversas de Grado 3 (0.4%) y Grado 2 (0.6%). La insuficiencia suprarrenal condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO en el 0.1% y a la suspensión de OPDIVO en el 0.4% de los pacientes.

Aproximadamente el 85% de los pacientes con insuficiencia suprarrenal recibieron terapia de reemplazo hormonal. Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 90% (18/20) de

los pacientes con insuficiencia suprarrenal. La insuficiencia suprarrenal se resolvió en el 35% de los 20 pacientes. De los 8 pacientes en los que se suspendió OPDIVO por insuficiencia suprarrenal, 4 reiniciaron OPDIVO después de la mejoría de los síntomas, y todos requirieron terapia de reemplazo hormonal para su insuficiencia suprarrenal en curso.

OPDIVO con Ipilimumab

OPDIVO 1 mg/kg con Ipilimumab 3 mg/kg

Se produjo insuficiencia suprarrenal en el 8% (35/456) de los pacientes con melanoma o HCC que recibieron OPDIVO 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas, incluyendo reacciones adversas de Grado 4 (0.2%), Grado 3 (2.4%) y Grado 2 (4.2%). La insuficiencia suprarrenal condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO con ipilimumab en el 0.4% y a la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 2.0% de los pacientes.

Aproximadamente el 71% (25/35) de los pacientes con insuficiencia suprarrenal recibieron terapia de reemplazo hormonal, incluyendo corticosteroides sistémicos. La insuficiencia suprarrenal se resolvió en el 37% de los 35 pacientes. De los 9 pacientes en los que se suspendió OPDIVO con ipilimumab por insuficiencia suprarrenal, 7 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas, y todos requirieron terapia de reemplazo hormonal para su insuficiencia suprarrenal en curso.

OPDIVO 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg

Se produjo insuficiencia suprarrenal en el 7% (48/666) de los pacientes con RCC o CRC que recibieron OPDIVO 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas, incluyendo reacciones adversas de Grado 4 (0.3%), Grado 3 (2.5%) y Grado 2 (4.1%). La insuficiencia suprarrenal condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO con ipilimumab en el 1.2% y a la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 2.1% de los pacientes con RCC o CRC.

Aproximadamente el 94% (45/48) de los pacientes con insuficiencia suprarrenal recibieron terapia de reemplazo hormonal, incluyendo corticosteroides sistémicos. La insuficiencia suprarrenal se resolvió en el 29% de los 48 pacientes. De los 14 pacientes en los que se suspendió OPDIVO con ipilimumab por insuficiencia suprarrenal, 11 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas; todos ellos recibieron terapia de reemplazo hormonal, y 2 (18%) tuvieron recurrencia de la insuficiencia suprarrenal.

OPDIVO con Cabozantinib

Se produjo insuficiencia suprarrenal en el 4.7% (15/320) de los pacientes con RCC que recibieron OPDIVO con cabozantinib, incluidas reacciones adversas Grado 3 (2.2%) y Grado 2 (1.9%). La insuficiencia suprarrenal condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO y cabozantinib en el 0.9% y a la suspensión de OPDIVO y cabozantinib en el 2.8% de los pacientes con RCC.

Aproximadamente el 80% (12/15) de los pacientes con insuficiencia suprarrenal recibieron terapia de reemplazo hormonal, incluidos corticosteroides sistémicos. La insuficiencia suprarrenal se resolvió en el 27% (n = 4) de los 15 pacientes. De los 9 pacientes en los que se suspendió OPDIVO con cabozantinib por insuficiencia suprarrenal, 6 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas; de estos, todos (n = 6) recibieron terapia de reemplazo hormonal y 2 tuvieron recurrencia de la insuficiencia suprarrenal.

Hipofisitis

OPDIVO puede causar hipofisitis inmunomediada. La hipofisitis puede presentarse con síntomas agudos asociados con un efecto de masa, como dolor de cabeza, fotofobia o defectos del campo visual. La hipofisitis puede causar hipopituitarismo. Iniciar terapia de reemplazo hormonal según esté clínicamente indicado. Suspender o discontinuar permanentemente OPDIVO dependiendo de la gravedad [véase *Dosis/Posología y Administración*].

OPDIVO como Monoterapia

Se produjo hipofisitis en el 0.6% (12/1994) de los pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, incluyendo reacciones adversas de Grado 3 (0.2%) y Grado 2 (0.3%). La hipofisitis condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO en <0.1% y a la suspensión de OPDIVO en el 0.2% de los pacientes.

Aproximadamente el 67% (8/12) de los pacientes con hipofisitis recibieron terapia de reemplazo hormonal, incluyendo corticosteroides sistémicos. La hipofisitis se resolvió en el 42% de los 12 pacientes. De los 3 pacientes en los que se suspendió OPDIVO por hipofisitis, 2 reiniciaron OPDIVO después de la mejoría de los síntomas; de estos, ninguno tuvo recurrencia de la hipofisitis.

OPDIVO con Ipilimumab

OPDIVO 1 mg/kg con Ipilimumab 3 mg/kg

Se produjo hipofisitis en el 9% (42/456) de los pacientes con melanoma o HCC que recibieron OPDIVO 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas, incluyendo reacciones adversas de Grado 3 (2.4%) y Grado 2 (6%). La hipofisitis condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO con ipilimumab en el 0.9% y a la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 4.2% de los pacientes.

Aproximadamente el 86% de los pacientes con hipofisitis recibieron terapia de reemplazo hormonal. Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 88% (37/42) de los pacientes con hipofisitis. La hipofisitis se resolvió en el 38% de los 42 pacientes. De los 19 pacientes en los que se suspendió OPDIVO con ipilimumab por hipofisitis, 9 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas; de estos, 1 (11%) tuvo recurrencia de la hipofisitis.

OPDIVO 3 mg/kg con Ipilimumab 1 mg/kg

Se produjo hipofisitis en el 4.4% (29/666) de los pacientes con RCC o CRC que recibieron OPDIVO 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas, incluyendo reacciones adversas de Grado 4 (0.3%), Grado 3 (2.4%) y Grado 2 (0.9%). La hipofisitis condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO con ipilimumab en el 1.2% y a la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 2.1% de los pacientes con RCC o CRC.

Aproximadamente el 72% (21/29) de los pacientes con hipofisitis recibieron terapia de reemplazo hormonal, incluyendo corticosteroides sistémicos. La hipofisitis se resolvió en el 59% de los 29 pacientes. De los 14 pacientes en los que se suspendió OPDIVO con ipilimumab por hipofisitis, 11 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas; de estos, 2 (18%) tuvieron recurrencia de la hipofisitis.

Trastornos de la Tiroides

OPDIVO puede provocar trastornos tiroideos inmunomediados. Puede presentarse tiroiditis con o sin endocrinopatía. Puede producirse hipotiroidismo luego del hipertiroidismo. Iniciar terapia de reemplazo hormonal o tratamiento médico según esté clínicamente indicado. Suspender o discontinuar permanentemente OPDIVO dependiendo de la gravedad [*véase Dosis/Posología y Administración*].

Tiroiditis

OPDIVO como Monoterapia

Se produjo tiroiditis en el 0.6% (12/1994) de los pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, incluyendo reacciones adversas de Grado 2 (0.2%). La tiroiditis no provocó

la discontinuación permanente de OPDIVO en ningún paciente, y provocó la suspensión de OPDIVO en el 0.2% de los pacientes.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 17% (2/12) de los pacientes con tiroiditis. La tiroiditis se resolvió en el 58% de los 12 pacientes. De los 3 pacientes en los que se suspendió OPDIVO por tiroiditis, 1 reinició OPDIVO después de la mejoría de los síntomas, sin recurrencia de la tiroiditis.

Hipertiroidismo

OPDIVO como Monoterapia

Se produjo hipertiroidismo en el 2.7% (54/1994) de los pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, incluyendo reacciones adversas de Grado 3 (<0.1%) y Grado 2 (1.2%). El hipertiroidismo no provocó la discontinuación permanente de OPDIVO en ningún paciente, y provocó la suspensión de OPDIVO en el 0.4% de los pacientes.

Aproximadamente el 19% de los pacientes con hipertiroidismo recibió metimazol, el 7% recibió carbimazol y el 4% recibió propiltiouracilo. Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 9% (5/54) de los pacientes. El hipertiroidismo se resolvió en el 76% de los 54 pacientes. De los 7 pacientes en los que se suspendió OPDIVO por hipertiroidismo, 4 reiniciaron OPDIVO después de la mejoría de los síntomas; de estos, ninguno tuvo recurrencia del hipertiroidismo.

OPDIVO con Ipilimumab

OPDIVO 1 mg/kg con Ipilimumab 3 mg/kg

Se produjo hipertiroidismo en el 9% (42/456) de los pacientes con melanoma o HCC que recibieron OPDIVO 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas, incluyendo reacciones adversas de Grado 3 (0.9%) y Grado 2 (4.2%). El hipertiroidismo no provocó la discontinuación permanente de OPDIVO con ipilimumab en ningún paciente, y provocó la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 2.4% de los pacientes.

Aproximadamente el 26% de los pacientes con hipertiroidismo recibió metimazol y el 21% recibió carbimazol. Se requirieron corticosteroides sistémicos en 17% (7/42) de los pacientes. El hipertiroidismo se resolvió en el 91% de los 42 pacientes. De los 11 pacientes en los que se suspendió OPDIVO con ipilimumab por hipertiroidismo, 8 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas; de estos, 1 (13%) tuvo recurrencia del hipertiroidismo.

OPDIVO 3 mg/kg con Ipilimumab 1 mg/kg

Se produjo hipertiroidismo en el 12% (80/666) de los pacientes con RCC o CRC que recibieron OPDIVO 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas, incluyendo reacciones adversas de Grado 3 (0.6%) y Grado 2 (4.5%). El hipertiroidismo no provocó la discontinuación permanente de OPDIVO con ipilimumab en ningún paciente, y provocó la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 2.3% de los pacientes con RCC o CRC.

De los 80 pacientes con RCC o CRC que desarrollaron hipertiroidismo, aproximadamente el 16% recibió metimazol y el 3% recibió carbimazol. Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 20% (16/80) de los pacientes con hipertiroidismo. El hipertiroidismo se resolvió en el 85% de los 80 pacientes. De los 15 pacientes en los que se suspendió OPDIVO con ipilimumab por hipertiroidismo, 11 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas; de estos, 3 (27%) tuvieron recurrencia del hipertiroidismo.

Hipotiroidismo

OPDIVO como Monoterapia

Se produjo hipotiroidismo en el 8% (163/1994) de los pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, incluyendo reacciones adversas de Grado 3 (0.2%) y Grado 2 (4.8%). El hipotiroidismo no provocó la discontinuación permanente de OPDIVO en ningún paciente, y provocó la suspensión de OPDIVO en el 0.5% de los pacientes.

Aproximadamente el 79% de los pacientes con hipotiroidismo recibieron levotiroxina. Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 3.1% (5/163) de los pacientes con hipotiroidismo. El hipotiroidismo se resolvió en el 35% de los 163 pacientes. De los 9 pacientes en los que se suspendió OPDIVO por hipotiroidismo, 3 reiniciaron OPDIVO después de la mejoría de los síntomas; de estos, 1 (33%) tuvo recurrencia del hipotiroidismo.

OPDIVO con Ipilimumab

OPDIVO 1 mg/kg con Ipilimumab 3 mg/kg

Se produjo hipotiroidismo en el 20% (91/456) de los pacientes con melanoma o HCC que recibieron OPDIVO 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas, incluyendo reacciones adversas de Grado 3 (0.4%) y Grado 2 (11%). El hipotiroidismo condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO con ipilimumab en el 0.9% y a la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 0.9% de los pacientes.

Aproximadamente el 89% de los pacientes con hipotiroidismo recibieron levotiroxina. Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 2.2% (2/91) de los pacientes con hipotiroidismo. El hipotiroidismo se resolvió en el 41% de los 91 pacientes. De los 4 pacientes en los que se suspendió OPDIVO con ipilimumab por hipotiroidismo, 2

reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas; de estos, ninguno tuvo recurrencia del hipotiroidismo.

OPDIVO 3 mg/kg con Ipilimumab 1 mg/kg

Se produjo hipotiroidismo en el 18% (122/666) de los pacientes con RCC o CRC que recibieron OPDIVO 3 mg/kg e ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas, incluyendo reacciones adversas de Grado 3 (0.6%) y Grado 2 (11%). El hipotiroidismo condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO con ipilimumab en el 0.2% y a la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 1.4% de los pacientes con RCC o CRC.

De los 122 pacientes con RCC o CRC que desarrollaron hipotiroidismo, aproximadamente el 82% recibió levotiroxina. Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 7% (9/122) de los pacientes con hipotiroidismo. El hipotiroidismo se resolvió en el 27% de los 122 pacientes. De los 9 pacientes en los que se suspendió OPDIVO con ipilimumab por hipotiroidismo, 5 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas; de estos, 1 (20%) tuvo recurrencia del hipotiroidismo.

Diabetes Mellitus Tipo 1, que Puede Presentarse con Cetoacidosis Diabética

Controlar a los pacientes para detectar hiperglucemia u otros signos y síntomas de diabetes. Iniciar tratamiento con insulina según esté clínicamente indicado. Suspender OPDIVO dependiendo de la gravedad [*véase Posología/Dosis y Administración*].

OPDIVO como Monoterapia

Se produjo diabetes en el 0.9% (17/1994) de los pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, incluyendo reacciones adversas de Grado 3 (0.4%) y Grado 2 (0.3%), y dos casos de cetoacidosis diabética. La diabetes no provocó la discontinuación permanente de OPDIVO en ningún paciente, y provocó la suspensión de OPDIVO en el 0.1% de los pacientes.

Ningún paciente (0/17) con diabetes requirió corticosteroides sistémicos. La diabetes se resolvió en el 29% de los 17 pacientes. De los 2 pacientes en los que se suspendió OPDIVO por diabetes, ambos reiniciaron OPDIVO después de la mejoría de los síntomas; de estos, ninguno tuvo recurrencia de la diabetes.

Nefritis Mediada por la Respuesta Inmune con Disfunción Renal

OPDIVO puede causar nefritis inmunomediada, que se define como aquella que requiere el uso de esteroides y no presenta una etiología alternativa clara.

OPDIVO como monoterapia

Se produjo nefritis inmunomediada y disfunción renal en el 1.2% (23/1994) de los pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, incluyendo reacciones adversas de Grado 4 (<0.1%), Grado 3 (0.5%) y Grado 2 (0.6%). La nefritis inmunomediada y la disfunción renal condujeron a la discontinuación permanente de OPDIVO en el 0.3% y a la suspensión de OPDIVO en el 0.4% de los pacientes.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 100% (23/23) de los pacientes con nefritis y disfunción renal. La nefritis y la disfunción renal se resolvieron en el 78% de los 23 pacientes. De los 7 pacientes en los que se suspendió OPDIVO por nefritis o disfunción renal, 7 reiniciaron OPDIVO después de la mejoría de los síntomas; de estos, 1 (14%) tuvo recurrencia de la nefritis o disfunción renal.

Reacciones Adversas Dermatológicas Mediadas por la Respuesta Inmune

OPDIVO puede causar erupción o dermatitis inmunomediada, definida como aquella que requiere el uso de esteroides y no presenta una etiología alternativa clara. Se ha producido dermatitis exfoliativa, incluyendo síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica (TEN) y DRESS (erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos) con anticuerpos bloqueadores de PD-1/PD-L1. Los emolientes tópicos y/o los corticosteroides tópicos pueden ser adecuados para tratar erupciones no exfoliativas de leves a moderadas. Suspender o discontinuar permanentemente OPDIVO dependiendo de la gravedad [véase *Dosis/Posología y Administración*].

OPDIVO como Monoterapia

Se produjo erupción inmunomediada en el 9% (171/1994) de los pacientes, incluyendo reacciones adversas de Grado 3 (1.1%) y Grado 2 (2.2%). La erupción inmunomediada condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO en el 0.3% y a la suspensión de OPDIVO en el 0.5% de los pacientes.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 100% (171/171) de los pacientes con erupción inmunomediada. La erupción se resolvió en el 72% de los 171 pacientes. De los 10 pacientes en los que se suspendió OPDIVO por erupción inmunomediada, 9 reiniciaron OPDIVO después de la mejoría de los síntomas; de estos, 3 (33%) tuvieron recurrencia de la erupción inmunomediada.

OPDIVO con Ipilimumab

OPDIVO 1 mg/kg con Ipilimumab 3 mg/kg

Se produjo erupción inmunomediada en el 28% (127/456) de los pacientes con melanoma o HCC que recibieron OPDIVO 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas, incluyendo reacciones adversas de Grado 3 (4.8%) y Grado 2 (10%). La erupción inmunomediada provocó la discontinuación permanente de OPDIVO con ipilimumab en el 0.4% y la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 3.9% de los pacientes.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 100% (127/127) de los pacientes con erupción inmunomediada. La erupción se resolvió en el 84% de los 127 pacientes. De los 18 pacientes en los que se suspendió OPDIVO con ipilimumab por erupción inmunomediada, 15 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas; de estos, 8 (53%) tuvieron recurrencia de la erupción inmunomediada.

OPDIVO 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg

Se produjo erupción inmunomediada en el 16% (108/666) de los pacientes con RCC o CRC que recibieron OPDIVO 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas, incluyendo reacciones adversas de Grado 3 (3.5%) y Grado 2 (4.2%). La erupción inmunomediada condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO con ipilimumab en el 0.5% de los pacientes y a la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 2.0% de los pacientes con RCC o CRC.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 100% (108/108) de los pacientes con erupción inmunomediada. La erupción se resolvió en el 75% de los 108 pacientes. De los 13 pacientes en los que se suspendió OPDIVO con ipilimumab por erupción inmunomediada, 11 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas; de estos, 5 (46%) tuvieron recurrencia de la erupción inmunomediada.

Otras Reacciones Adversas Mediadas por la Respuesta Inmune

Las siguientes reacciones adversas inmunomediadas clínicamente significativas ocurrieron con una incidencia de <1% (a menos que se indique lo contrario) en pacientes que recibieron OPDIVO u OPDIVO en combinación con ipilimumab, o se notificaron con el uso de otros anticuerpos bloqueadores de PD-1/PD-L1. Se han notificado casos graves o fatales de algunas de estas reacciones adversas.

Cardíacas/Vasculares: Miocarditis, pericarditis, vasculitis.

Sistema nervioso: Meningitis, encefalitis, mielitis y desmielinización, síndrome miasténico/miastenia gravis (incluida la exacerbación), síndrome de Guillain-Barré, paresia nerviosa, neuropatía autoinmune.

Oculares: Pueden ocurrir uveítis, iritis y otras toxicidades inflamatorias oculares. Algunos casos pueden asociarse con desprendimiento de retina. Pueden ocurrir distintos grados

de discapacidad visual, incluida ceguera. Si la uveítis ocurre en combinación con otras reacciones adversas inmunomediadas, considerar un síndrome similar al de Vogt-Koyanagi-Harada, ya que esto puede requerir tratamiento con esteroides sistémicos para reducir el riesgo de pérdida permanente de la visión.

Gastrointestinales: Pancreatitis, que incluye aumentos en los niveles séricos de amilasa y lipasa, gastritis, duodenitis.

Musculoesqueléticas y del tejido conectivo: Miositis/polimiositis, rabdomiólisis y secuelas asociadas que incluyen insuficiencia renal, artritis, polimialgia reumática.

Endocrinas: Hipoparatiroidismo.

Otras (hematológicas/inmunes): Anemia hemolítica, anemia aplásica, linfocitosis hemofagocítica, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, linfadenitis necrotizante histiocítica (linfadenitis de Kikuchi), sarcoidosis, púrpura trombocitopénica inmunitaria, rechazo de trasplante de órganos sólidos.

Reacciones Relacionadas con la Infusión

OPDIVO puede causar reacciones relacionadas con la infusión severas, que se han reportado en <1.0% de los pacientes en los ensayos clínicos. Discontinuar OPDIVO en pacientes con reacciones relacionadas con la infusión severas o potencialmente mortales. Interrumpir o demorar la velocidad de infusión en pacientes con reacciones relacionadas con la infusión leves o moderadas [véase *Posología/Dosis y Administración*].

Se produjeron reacciones relacionadas con la infusión en el 12% (37/300) de los pacientes con mesotelioma pleural maligno que recibieron OPDIVO 3 mg/kg cada 2 semanas con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas.

OPDIVO como Monoterapia

En los pacientes que recibieron OPDIVO como infusión intravenosa de 60 minutos se produjeron reacciones relacionadas con la infusión en el 6.4% (127/1994) de los pacientes.

En un estudio que evaluó la farmacocinética y la seguridad de una infusión más rápida, en el que los pacientes recibieron OPDIVO como infusión intravenosa durante 60 minutos o infusión intravenosa durante 30 minutos, se produjeron reacciones relacionadas con la infusión en 2,2% (8/368) y 2,7% (10/369) de los pacientes, respectivamente. Además, el 0.5% (2/368) y el 1,4% (5/369) de los pacientes, respectivamente, experimentaron reacciones adversas dentro de las 48 horas posteriores a la infusión que condujeron a un retraso de la dosis, a la discontinuación permanente o a la suspensión de OPDIVO.

OPDIVO con Ipilimumab

OPDIVO 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg

Se produjeron reacciones relacionadas con la infusión en el 2,5% (10/407) de los pacientes con melanoma y en el 8% (4/49) de los pacientes con HCC que recibieron OPDIVO 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas.

OPDIVO 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg

Se produjeron reacciones relacionadas con la infusión en el 5,1% (28/547) de los pacientes con RCC y en el 4,2% (5/119) de los pacientes con CRC que recibieron OPDIVO 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas, respectivamente. Se produjeron reacciones relacionadas con la infusión en el 12% (37/300) de los pacientes con mesotelioma pleural maligno que recibieron OPDIVO 3 mg/kg cada 2 semanas con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas.

Complicaciones del Trasplante Alogénico de Células Madre Hematopoyéticas

Se pueden producir complicaciones fatales y otras complicaciones graves en pacientes que reciben trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (HSCT) antes o después de ser tratados con un anticuerpo bloqueador del receptor PD-1. Las complicaciones relacionadas con el trasplante incluyen enfermedad de injerto versus huésped (GVHD) hiperaguda, GVHD aguda, GVHD crónica, enfermedad venooclusiva hepática (VOD) después del acondicionamiento de intensidad reducida, y síndrome febril que requiere esteroides (sin una causa infecciosa identificada) [véase *Reacciones Adversas*]. Estas complicaciones podrían ocurrir a pesar de la terapia interviniente entre el bloqueo de PD-1 y el HSCT alogénico.

Seguir a los pacientes de cerca para obtener evidencia de complicaciones relacionadas con el trasplante e intervenir prontamente. Considerar riesgos y beneficios del tratamiento con un anticuerpo bloqueador del receptor PD-1 antes o después del HSCT alogénico.

Toxicidad Embrionofetal

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 OPDIVO y durante al menos 5 meses después de la última dosis [véase *Uso en Poblaciones Específicas*].

Aumento de la Mortalidad en Pacientes con Mieloma Múltiple cuando se agrega OPDIVO a un análogo de talidomida y dexametasona

En ensayos clínicos randomizados realizados en pacientes con mieloma múltiple, el agregado de un anticuerpo bloqueador de PD-1, incluido OPDIVO, a un análogo de talidomida más dexametasona, un uso para el cual no está indicado ningún anticuerpo bloqueador de PD-1 o PD-L1, causó un aumento de la mortalidad. El tratamiento de pacientes con mieloma múltiple con un anticuerpo bloqueador de PD-1 o PD-L1 en combinación con un análogo de talidomida más dexametasona no se recomienda fuera de los ensayos clínicos controlados.

Nuevas Interacciones:

Nivolumab es un anticuerpo monoclonal humano y por tanto no se han realizado estudios de interacciones farmacocinéticas. Dado que los anticuerpos monoclonales no se metabolizan por las enzimas del citocromo P450 (CYP) u otras enzimas metabolizadoras de medicamentos, no se prevé que ni la inhibición ni la inducción de estas enzimas por medicamentos administrados de forma conjunta afecte a la farmacocinética de nivolumab.

Otras formas de interacción

Inmunosupresión sistémica

Se debe evitar la utilización de corticosteroides sistémicos y otros inmunosupresores, antes de comenzar tratamiento con nivolumab, debido a su interferencia potencial con la actividad farmacodinámica. Sin embargo, se pueden usar corticosteroides sistémicos y otros inmunosupresores después de comenzar el tratamiento con nivolumab para tratar las reacciones adversas inmuno-relacionadas. Los resultados preliminares muestran que la inmunosupresión sistémica después del comienzo del tratamiento con nivolumab no parece excluir la respuesta de nivolumab.

Nuevas Reacciones adversas:

Las siguientes reacciones adversas clínicamente significativas se describen en otras secciones del prospecto.

- **Reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune graves y fatales [véase *Advertencias y Precauciones*]**
- **Reacciones relacionadas con la infusión [véase *Advertencias y Precauciones*]**
- **Complicaciones del HSCT alogénico [véase *Advertencias y Precauciones*]**

Experiencia en Estudios Clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variadas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no se pueden comparar directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro fármaco, y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

Los datos de ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES reflejan la exposición a OPDIVO como monoterapia en 1994 pacientes enrolados en los ensayos CHECKMATE-037, CHECKMATE-017, CHECKMATE-057, CHECKMATE-066, CHECKMATE-025, CHECKMATE-067, CHECKMATE-205 y CHECKMATE-039, o en un ensayo de rama única en NSCLC (n=117); OPDIVO 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg en pacientes enrolados en el CHECKMATE-067 (n=313), CHECKMATE-040 (n=49), u otro estudio randomizado (n=94); y OPDIVO 3 mg/kg administrado con ipilimumab 1 mg/kg (n=666) en pacientes enrolados en el CHECKMATE-214 o el CHECKMATE-142; OPDIVO 3 mg/kg cada 2 semanas con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas en los pacientes enrolados en el estudio CHECKMATE-227 (n=576) o CHECKMATE-743 (n=300); OPDIVO 360 mg con ipilimumab 1 mg/kg y 2 ciclos de quimioterapia con doblete de platino en el CHECKMATE-9LA (n=361) y OPDIVO 240 mg con cabozantinib 40 mg en pacientes incluidos en el CHECKMATE-9ER (n=320).

Melanoma Irresecable o Metastásico

Melanoma Metastásico Previamente Tratado

La seguridad de OPDIVO fue evaluada en el CHECKMATE-037, un estudio randomizado, abierto, en 370 pacientes con melanoma irresecable o metastásico [véase *Estudios Clínicos*]. Pacientes tenían progresión documentada de la enfermedad luego del tratamiento con ipilimumab y, si eran positivos para la mutación BRAF V600, un inhibidor de BRAF. El ensayo excluyó pacientes con enfermedad autoinmune, reacciones adversas previas de Grado 4 relacionadas con ipilimumab (excepto por endocrinopatías) o reacciones adversas de Grado 3 relacionadas con ipilimumab que no se habían resuelto o que estaban inadecuadamente controladas dentro de las 12 semanas de iniciado el evento, pacientes con una afección que requería tratamiento sistémico crónico con corticosteroides (>10 mg diarios de equivalente de prednisona) u otras medicaciones inmunosupresoras, resultado positivo en la prueba de hepatitis B o C, y antecedentes de VIH. Los pacientes recibieron OPDIVO 3 mg/kg por infusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas (n=268) o quimioterapia a elección del investigador (n=102): dacarbazina 1000 mg/m² por vía intravenosa cada 3 semanas o carboplatino AUC 6 mg/mL/min y paclitaxel 175 mg/m² por vía intravenosa cada 3 semanas. La mediana de la duración de la exposición fue de 5.3 meses (rango: 1 día a 13.8+ meses) en pacientes

tratados con OPDIVO y de 2 meses (rango: 1 día a 9.6+ meses) en pacientes tratados con quimioterapia. En este estudio en curso, el 24% de los pacientes recibieron OPDIVO durante >6 meses y el 3% de los pacientes recibieron OPDIVO durante >1 año.

Las características de la población en el grupo de OPDIVO y el grupo de quimioterapia eran similares: 66% de hombres, mediana de edad 59,5 años, 98% de raza blanca, estado funcional según el *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) en condición basal 0 (59%) o 1 (41%), 74% con enfermedad en estadio M1c, 73% con melanoma cutáneo, 11% con melanoma de mucosa, 73% recibió dos terapias previas o más para la enfermedad avanzada o metastásica, y 18% tenía metástasis cerebral. Había más pacientes en el grupo de OPDIVO con nivel elevado de lactato deshidrogenasa (LDH) en condición basal (51% vs. 38%).

Se produjeron reacciones adversas serias en el 41% de los pacientes que recibieron OPDIVO. OPDIVO fue discontinuado por reacciones adversas en el 9% de los pacientes. El 26% de los pacientes que recibieron OPDIVO interrumpieron la dosis debido a una reacción adversa. Se registraron reacciones adversas de Grado 3 y 4 en el 42% de los pacientes que recibieron OPDIVO. Las reacciones adversas de Grado 3 y 4 más frecuentes reportadas en 2% a < 5% de los pacientes que recibieron OPDIVO fueron dolor abdominal, hiponatremia, aumento de aspartato aminotransferasa y aumento de lipasa. La reacción adversa más común (reportada en $\geq 20\%$ de los pacientes) fue erupción.

Las Tablas 5 y 6 sintetizan las reacciones adversas y anormalidades de laboratorio, respectivamente, ocurridas en el CHECKMATE-037.

Tabla 5: Reacciones adversas que se ocurrieron en $\geq 10\%$ de los pacientes tratados con OPDIVO y con una mayor incidencia que en la rama de quimioterapia (diferencia entre ramas $\geq 5\%$ [todos los grados] o $\geq 2\%$ Grados 3-4 - CHECKMATE-037

Reacción adversa	OPDIVO (n=268)		Quimioterapia (n=102)	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Piel y el tejido subcutáneo				
Erupción ^a	21	0.4	7	0
Prurito	19	0	3.9	0
Respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Tos	17	0	6	0
Infecciones				
Infección del tracto respiratorio superior ^b	11	0	2.0	0
Generales				
Edema periférico	10	0	5	0

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4.

^a Incluye erupción máculopapular, erupción eritematosa, erupción prurítica, erupción folicular, erupción macular, erupción papular, erupción pustular, erupción vesicular y dermatitis acneiforme.

^b Incluye rinitis, faringitis y nasofaringitis.

Las reacciones adversas clínicamente importantes ocurridas en $< 10\%$ de los pacientes que recibieron OPDIVO fueron:

Trastornos cardíacos: arritmia ventricular

Trastornos oculares: iridociclitis

Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración: reacciones relacionadas con la infusión

Investigaciones: aumento de amilasa, aumento de lipasa

Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo: dermatitis exfoliativa, eritema multiforme, vitiligo, psoriasis

Tabla 6: Anormalidades de laboratorio de empeoramiento respecto del nivel basal^a que ocurrieron en $\geq 10\%$ de los pacientes tratados con OPDIVO y con una mayor incidencia que en la rama de quimioterapia (diferencia entre ramas $\geq 5\%$ todos los grados o $\geq 2\%$ Grados 3-4 - CHECKMATE-037)

Anormalidad de laboratorio	OPDIVO		Quimioterapia	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Aumento de AST	28	2.4	12	1.0
Hiponatremia	25	5	18	1.1
Aumento de fosfatasa alcalina	22	2.4	13	1.1
Aumento de ALT	16	1.6	5	0
Hiperpotasemia	15	2.0	6	0

^a La incidencia de cada análisis se basa en el número de pacientes que tenían disponible una medición de laboratorio basal y al menos una medición durante el estudio: grupo de OPDIVO (rango: 252 a 256 pacientes) y grupo de quimioterapia (rango: 94 a 96 pacientes).

Melanoma Metastásico no Tratado Previamente

CHECKMATE-066

La seguridad de OPDIVO también fue evaluada en el CHECKMATE-066, un ensayo randomizado, doble ciego, con control activo, en 411 pacientes con melanoma irresecable o metastásico sin mutación BRAF V600 (*wildtype*), no tratados previamente [véase *Estudios Clínicos (14.1)*]. El ensayo excluyó a pacientes con enfermedad autoinmune y a pacientes que requerían tratamiento sistémico crónico con corticosteroides (>10 mg diarios de equivalente de prednisona) u otras medicaciones inmunosupresoras. Los pacientes recibieron OPDIVO 3 mg/kg por infusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas (n=206) o dacarbazina 1000 mg/m² por vía intravenosa cada 3 semanas (n=205). La mediana de la duración de la exposición fue de 6.5 meses (rango: 1 día a 16.6 meses) en pacientes tratados con OPDIVO. En este ensayo, el 47% de los pacientes recibieron OPDIVO durante >6 meses, y el 12% de los pacientes recibieron OPDIVO durante >1 año.

Las características de la población de ensayo en el grupo de OPDIVO y en el de Dacarbazina fueron: 59% de pacientes de sexo masculino, mediana de edad de 65 años, 99.5% de raza blanca, 61% con enfermedad en estadio M1c, 74% con melanoma cutáneo, 11% con melanoma de mucosa, 4% con metástasis cerebral, y 37% con nivel elevado de LDH en condición basal. Hubo más pacientes en el grupo de OPDIVO con un estado funcional ECOG 0 (71% versus 59%).

Se produjeron reacciones adversas serias en el 36% de los pacientes que recibieron OPDIVO. Las reacciones adversas condujeron a la discontinuación permanente de OPDIVO en el 7% de los pacientes y a la interrupción de la dosis en el 26% de los pacientes;

300

ningún tipo único de reacción adversa representó la mayoría de las discontinuaciones de OPDIVO. Se produjeron reacciones adversas de Grado 3 y 4 en el 41% de los pacientes que recibieron OPDIVO.

Las reacciones adversas de Grado 3 y 4 más frecuentes reportadas en $\geq 2\%$ de los pacientes que recibieron OPDIVO fueron aumento de gammaglutamiltransferasa (3.9%) y diarrea (3.4%). Las reacciones adversas más comunes (reportadas en $\geq 20\%$ de los pacientes y con mayor incidencia que en la rama de dacarbazina) fueron fatiga, dolor musculoesquelético, erupción y prurito.

Las Tablas 7 y 8 sintetizan reacciones adversas y anormalidades de laboratorio seleccionadas, respectivamente, ocurridas en el CHECKMATE-066.

Tabla 7: Reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 10\%$ de los pacientes tratados con OPDIVO y con mayor incidencia que en la rama de dacarbazina (diferencia entre ramas $\geq 5\%$ [todos los grados] o $\geq 2\%$ Grados 3-4) - CHECKMATE-066

Reacción adversa	OPDIVO (n=206)		Dacarbazina (n=205)	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Generales				
Fatiga	49	1.9	39	3.4
Edema ^a	12	1.5	4.9	0
Musculoesqueléticos y del tejido conectivo				
Dolor musculoesquelético ^b	32	2.9	25	2.4
Piel y el tejido subcutáneo				
Erupción ^c	28	1.5	12	0
Prurito	23	0.5	12	0
Vitiligo	11	0	0.5	0
Eritema	10	0	2.9	0
Infecciones				
Infección del tracto respiratorio superior ^d	17	0	6	0

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4.

^a Incluye edema periorbital, edema de rostro, edema generalizado, edema gravitacional, edema localizado, edema periférico, edema pulmonar y linfedema.

^b Incluye dolor de espalda, dolor óseo, dolor de pecho musculoesquelético, malestar musculoesquelético, mialgia, dolor de cuello, dolor de extremidades, dolor mandibular y dolor espinal.

^c Incluye erupción máculopapular, erupción eritematosa, erupción prurítica, erupción folicular, erupción macular, erupción papular, erupción pustular, erupción vesicular, dermatitis, dermatitis alérgica, dermatitis exfoliativa, dermatitis acneiforme, erupción medicamentosa y reacción dérmica.

^d Incluye rinitis, rinitis viral, faringitis y nasofaringitis.

Las reacciones adversas clínicamente importantes ocurridas en $< 10\%$ de los pacientes que recibieron OPDIVO fueron:

Trastornos del Sistema Nervioso: neuropatía periférica

Tabla 8: Anormalidades de laboratorio de empeoramiento respecto del nivel basal^a que ocurrieron en $\geq 10\%$ de los pacientes tratados con OPDIVO y con mayor incidencia que en la rama de dacarbazina (diferencia entre ramas $\geq 5\%$ todos los grados o $\geq 2\%$ Grados 3-4) - CHECKMATE-066

Anormalidad de laboratorio	OPDIVO		Dacarbazina	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Aumento de ALT	25	3.0	19	0.5
Aumento de AST	24	3.6	19	0.5
Aumento de fosfatasa alcalina	21	2.6	14	1.6
Aumento de bilirrubina	13	3.1	6	0

^a La incidencia de cada análisis se basa en el número de pacientes que tenían disponible una medición de laboratorio basal y al menos una medición de laboratorio durante el estudio: grupo de OPDIVO (rango: 194 a 197 pacientes) y grupo de dacarbazina (rango: 186 a 193 pacientes).

CHECKMATE-067

La seguridad de OPDIVO, administrado con ipilimumab o como monoterapia, fue evaluada en el CHECKMATE-067, un ensayo randomizado (1:1:1), a doble ciego, en 937 pacientes con melanoma irresecable o metastásico no tratados previamente [véase *Estudios Clínicos*]. El ensayo excluyó a pacientes con enfermedad autoinmune, pacientes con una afección médica que requería tratamiento sistémico con corticosteroides (más de 10 mg diarios de equivalente de prednisona) u otras medicaciones inmunosupresoras dentro de los 14 días del inicio de la terapia del estudio, pacientes con un resultado positivo en la prueba de hepatitis B o C, o pacientes con antecedentes de VIH.

Los pacientes fueron randomizados para recibir:

- OPDIVO 1 mg/kg durante 60 minutos con ipilimumab 3 mg/kg por infusión intravenosa cada 3 semanas por 4 dosis seguido por OPDIVO como monoterapia en una dosis de 3 mg/kg por infusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas (rama de OPDIVO e ipilimumab; n=313), o
- OPDIVO 3 mg/kg por infusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas (rama de OPDIVO; n=313), o
- Ipilimumab 3 mg/kg por infusión intravenosa cada 3 semanas por hasta 4 dosis (rama de ipilimumab; n=311).

La mediana de la duración de la exposición a OPDIVO fue de 2.8 meses (rango: 1 día a 36.4 meses) para la rama de OPDIVO e ipilimumab, y de 6.6 meses (rango: 1 día a 36.0 meses) para la rama de OPDIVO. En la rama de OPDIVO e ipilimumab, el 39% estuvo expuesto a

OPDIVO durante ≥ 6 meses y el 30% estuvo expuesto durante >1 año. En la rama de OPDIVO, el 53% estuvo expuesto durante ≥ 6 meses y el 40% durante >1 año.

Las características de la población fueron las siguientes: 65% de sexo masculino, mediana de edad 61 años, 97% de raza blanca, estado funcional ECOG en condición basal 0 (73%) o 1 (27%), 93% con enfermedad en Estadio IV del Comité Conjunto Estadounidense sobre Cáncer (AJCC), 58% con enfermedad en estadio M1c; 36% con nivel elevado de LDH en condición basal, 4% con antecedentes de metástasis cerebral, y 22% habían recibido terapia adyuvante.

Las reacciones adversas serias (74% y 44%), las reacciones adversas que condujeron a la discontinuación permanente (47% y 18%) o a la demora de la dosis (58% y 36%), y las reacciones adversas de Grado 3 o 4 (72% y 51%) se produjeron todas con mayor frecuencia en pacientes de la rama de OPDIVO e ipilimumab que en la rama de OPDIVO.

Las reacciones adversas serias más frecuentes ($\geq 10\%$) en la rama de OPDIVO e ipilimumab y en la rama de OPDIVO, respectivamente, fueron diarrea (13% y 2.2%), colitis (10% y 1.9%) y pirexia (10% y 1.0%). Las reacciones adversas más frecuentes que condujeron a la discontinuación de ambos fármacos en la rama de OPDIVO e ipilimumab y de OPDIVO en la rama de OPDIVO, respectivamente, fueron colitis (10% y 0.6%), diarrea (8% y 2.2%), aumento de ALT (4.8% y 1.0%), aumento de AST (4.5% y 0.6%) y neumonitis (1.9% y 0.3%).

Las reacciones adversas más comunes ($\geq 20\%$) en la rama de OPDIVO e ipilimumab fueron fatiga, diarrea, erupción cutánea, náuseas, pirexia, prurito, dolor musculoesquelético, vómitos, disminución del apetito, tos, cefalea, disnea, infección del tracto respiratorio superior, artralgia y aumento de transaminasas. Las reacciones adversas más comunes ($\geq 20\%$) en la rama de OPDIVO fueron fatiga, erupción, dolor musculoesquelético, diarrea, náuseas, tos, prurito, infección del tracto respiratorio superior, disminución del apetito, cefalea, estreñimiento, artralgia y vómitos.

Las Tablas 9 y 10 sintetizan la incidencia de reacciones adversas y anomalías de laboratorio, respectivamente, que se produjeron en el CHECKMATE-067.

Tabla 9: Reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 10\%$ de los pacientes de la rama de OPDIVO eipilimumab o la rama de OPDIVO y con mayor incidencia que en la rama de ipilimumab (diferencia entre ramas de $\geq 5\%$ todos los grados o $\geq 2\%$ Grados 3-4) - CHECKMATE-067

Reacción adversa	OPDIVO e ipilimumab (n=313)		OPDIVO (n=313)		Ipilimumab (n=311)	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Generales						
Fatiga ^a	62	7	59	1.6	51	4.2
Pirexia	40	1.6	16	0	18	0.6
Gastrointestinales						
Diarrea	54	11	36	5	47	7
Náuseas	44	3.8	30	0.6	31	1.9
Vómitos	31	3.8	20	1.0	17	1.6
Piel y el tejido subcutáneo						
Erupción ^b	53	6	40	1.9	42	3.5
Vitiligo	9	0	10	0.3	5	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo						
Dolor musculoesquelético ^c	32	2.6	42	3.8	36	1.9
Artralgia	21	0.3	21	1.0	16	0.3
Metabolismo y Nutrición						
Disminución del apetito	29	1.9	22	0	24	1.3
Respiratorios, torácicos y mediastínicos						
Tos/tos productiva	27	0.3	28	0.6	22	0
Disnea/disnea de esfuerzo	24	2.9	18	1.3	17	0.6
Infecciones						
Infección del tracto respiratorio superior ^d	23	0	22	0.3	17	0
Endocrinos						
Hipotiroidismo	19	0.6	11	0	5	0
Hipertiroidismo	11	1.3	6	0	1	0
Investigaciones						
Disminución de peso	12	0	7	0	7	0.3
Vasculares						
Hipertensión ^e	7	2.2	11	5	9	2.3

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4.

^a Incluye astenia y fatiga.

^b Incluye erupción pustular, dermatitis, dermatitis acneiforme, dermatitis alérgica, dermatitis atópica, dermatitis bullosa, dermatitis exfoliativa, dermatitis psoriasisiforme, erupción medicamentosa, erupción exfoliativa, erupción

eritematosa, erupción generalizada, erupción macular, erupción máculopapular, erupción morbiliforme, erupción papular, erupción papuloescamosa y erupción prurítica.

^c Incluye dolor de espalda, dolor óseo, dolor de pecho musculoesquelético, malestar musculoesquelético, mialgia, dolor de cuello, dolor de extremidades y dolor espinal.

^d Incluye infección del tracto respiratorio superior, nasofaringitis, faringitis y rinitis.

^e Incluye hipertensión y aumento de la presión arterial.

Las reacciones adversas clínicamente importantes ocurridas en $< 10\%$ de los pacientes que recibieron OPDIVO con ipilimumab u OPDIVO como monoterapia fueron:

Trastornos gastrointestinales: estomatitis, perforación intestinal

Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo: vitiligo

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: miopatía, síndrome de Sjogren, espondiloartropatía, miositis (incluye polimiositis)

Trastornos del sistema nervioso: neuritis, parálisis del nervio peroneo

Tabla 10: Anormalidades de laboratorio de empeoramiento respecto del nivel basal^a que ocurrieron en $\geq 20\%$ de los pacientes tratados con OPDIVO con ipilimumab o con OPDIVO como monoterapia y con una mayor incidencia que en la rama de ipilimumab (diferencia entre ramas $\geq 5\%$ todos los grados o $\geq 2\%$ Grados 3-4) - CHECKMATE-067

Anormalidad de laboratorio	OPDIVO más ipilimumab		OPDIVO		Ipilimumab	
	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)
Química						
Aumento de ALT	55	16	25	3.0	29	2.7
Hiperglucemia	53	5.3	46	7	26	0
Aumento de AST	52	13	29	3.7	29	1.7
Hiponatremia	45	10	22	3.3	26	7
Aumento de lipasa	43	22	32	12	24	7
Aumento de fosfatasa alcalina	41	6	27	2.0	23	2.0
Hipocalcemia	31	1.1	15	0.7	20	0.7
Aumento de amilasa	27	10	19	2.7	15	1.6
Aumento de creatinina	26	2.7	19	0.7	17	1.3
Hematología						
Anemia	52	2.7	41	2.6	41	6
Linfopenia	39	5	41	4.9	29	4.0

^a La incidencia de cada análisis se basa en el número de pacientes que tenían disponible una medición de laboratorio basal y al menos una medición durante el estudio: OPDIVO e ipilimumab (rango: 75 a 297); OPDIVO (rango: 81 a 306); ipilimumab (rango: 61 a 301).

Tratamiento adyuvante del melanoma

La seguridad de OPDIVO como monoterapia se evaluó en el CHECKMATE-238, un ensayo randomizado (1:1), a doble ciego, en 905 pacientes con melanoma en Estadio IIIB/C o Estadio IV completamente resecaado, quienes recibieron OPDIVO 3 mg/kg por infusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas (n=452) o ipilimumab 10 mg/kg por infusión intravenosa cada 3 semanas por 4 dosis y luego cada 12 semanas a partir de la Semana 24 durante hasta a 1 año (n=453) [véase Estudios Clínicos (14.2)]. La mediana de la duración de la exposición fue de 11.5 meses en los pacientes tratados con OPDIVO y de 2.7 meses en los pacientes tratados con ipilimumab. En este ensayo en curso, el 74% de los pacientes recibieron OPDIVO durante >6 meses.

Se produjeron reacciones adversas serias en el 18% de los pacientes tratados con OPDIVO. La terapia del estudio se discontinuó por reacciones adversas en el 9% de los pacientes tratados con OPDIVO y en el 42% de los pacientes tratados con ipilimumab. El

305

Acta No. 01 de 2025 SEMPB Segunda parte
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

28% de los pacientes tratados con OPDIVO debieron omitir al menos una dosis por una reacción adversa. Se produjeron reacciones adversas de Grado 3 ó 4 en el 25% de los pacientes tratados con OPDIVO.

Las reacciones adversas de Grado 3 y 4 más frecuentes reportadas en $\geq 2\%$ de los pacientes tratados con OPDIVO fueron diarrea y aumento de lipasa y amilasa. Las reacciones adversas más comunes (al menos 20%) fueron fatiga, diarrea, erupción, dolor musculoesquelético, prurito, cefalea, náuseas, infección respiratoria alta y dolor abdominal. Las reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune más comunes fueron erupción (16%), diarrea/colitis (6%), y hepatitis (3%).

Las Tablas 11 y 12 sintetizan las reacciones adversas y anormalidades de laboratorio, respectivamente, ocurridas en el CHECKMATE-238.

Tabla 11: Reacciones adversas producidas en $\geq 10\%$ de los pacientes tratados con OPDIVO CHECKMATE-238

Reacción adversa	OPDIVO (n=452)		Ipilimumab 10 mg/kg (n=453)	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Generales				
Fatiga ^a	57	0.9	55	2.4
Gastrointestinales				
Diarrea	37	2.4	55	11
Náuseas	23	0.2	28	0
Dolor abdominal ^b	21	0.2	23	0.9
Estreñimiento	10	0	9	0
Piel y tejido subcutáneo				
Erupción ^c	35	1.1	47	5.3
Prurito	28	0	37	1.1
Musculoesqueléticos y del tejido conectivo				
Dolor musculoesquelético ^d	32	0.4	27	0.4
Artralgia	19	0.4	13	0.4
Sistema nervioso				
Cefalea	23	0.4	31	2.0
Mareos ^e	11	0	8	0
Infecciones e infestaciones				
Infección del tracto respiratorio superior ^f	22	0	15	0.2
Respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Tos/tos productiva	19	0	19	0
Disnea/disnea de esfuerzo	10	0.4	10	0.2
Endocrinos				
Hipotiroidismo ^g	12	0.2	7.5	0.4

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4.

^a Incluye astenia.

^b Incluye malestar abdominal, dolor abdominal inferior, dolor abdominal superior y sensibilidad abdominal.

^c Incluye dermatitis descrita como acneiforme, alérgica, bullosa o exfoliativa, y erupción descrita como generalizada, eritematosa, macular, papular, máculopapular, prurítica, pustular, vesicular o tipo mariposa, y erupción medicamentosa.

^d Incluye dolor de espalda, dolor óseo, dolor de pecho musculoesquelético, malestar musculoesquelético, mialgia, dolor de cuello, dolor espinal y dolor en extremidades.

^e Incluye mareo postural y vértigo.

^f Incluye infección del tracto respiratorio superior, incluida infección viral del tracto respiratorio, infección del tracto respiratorio inferior, rinitis, faringitis y nasofaringitis.

^g Incluye hipotiroidismo secundario e hipotiroidismo autoinmune.

Tabla 12: Anormalidades de laboratorio que empeoraron desde la condición basal^a en $\geq 10\%$ de los pacientes tratados con OPDIVO CHECKMATE-238

Anormalidad de laboratorio	OPDIVO		Ipilimumab 10 mg/kg	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Hematología				
Linfopenia	27	0.4	12	0.9
Anemia	26	0	34	0.5
Leucopenia	14	0	2.7	0.2
Neutropenia	13	0	6	0.5
Química				
Aumento de lipasa	25	7	23	9
Aumento de ALT	25	1.8	40	12
Aumento de AST	24	1.3	33	9
Aumento de amilasa	17	3.3	13	3.1
Hiponatremia	16	1.1	22	3.2
Hiperpotasemia	12	0.2	9	0.5
Aumento de creatinina	12	0	13	0
Hipocalcemia	10	0.7	16	0.5

^a La incidencia de cada análisis se basa en el número de pacientes que tenían disponible una medición de laboratorio basal y al menos una medición durante el estudio: grupo de OPDIVO (rango: 400 a 447 pacientes) y grupo de ipilimumab 10 mg/kg (rango: 392 a 443 pacientes).

Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas Metastásico

Tratamiento de Primera Línea del NSCLC Metastásico: En Combinación con Ipilimumab

La seguridad de OPDIVO en combinación con ipilimumab se evaluó en el CHECKMATE 227, un ensayo aleatorizado, multicéntrico, multicohorte, de diseño abierto, en pacientes con NSCLC metastásico o recurrente no tratado previamente, sin aberraciones tumorales genómicas EGFR o ALK [véase *Estudios Clínicos (14.3)*]. El ensayo excluyó a pacientes con metástasis cerebrales no tratadas, meningitis carcinomatosa, enfermedad autoinmune activa o afecciones médicas que requirieran inmunosupresión sistémica. Los pacientes recibieron OPDIVO 3 mg/kg por infusión intravenosa durante 30 minutos cada 2 semanas e ipilimumab 1 mg/kg por infusión intravenosa durante 30 minutos cada 6 semanas o quimioterapia con doblete de platino cada 3 semanas por 4 ciclos. La mediana de la duración de la terapia en pacientes tratados con OPDIVO e ipilimumab fue de 4.2 meses (rango: de 1 día a 25.5 meses): el 39% de los pacientes recibieron OPDIVO e ipilimumab durante más de 6 meses, y el 23% de los pacientes recibieron OPDIVO e ipilimumab durante más de 1 año. Las características de la población fueron las siguientes: mediana de edad 64 años (rango: de 26 a 87); el 48% tenían ≥ 65 años de edad, el 76% eran de raza blanca, y el 67% eran de sexo masculino. El estado funcional ECOG en condición basal era 0 (35%) o 1 (65%), el 85% eran exfumadores o fumadores actuales, el 11% tenían metástasis cerebrales, el 28% tenían histología escamosa, y el 72% tenían histología no escamosa.

307

Acta No. 01 de 2025 SEMPB Segunda parte
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Se produjeron reacciones adversas serias en el 58% de los pacientes. OPDIVO e ipilimumab fueron discontinuados por reacciones adversas en el 24% de los pacientes, y el 53% tuvieron al menos una dosis suspendida por una reacción adversa.

Las reacciones adversas serias más frecuentes ($\geq 2\%$) fueron neumonía, diarrea/colitis, neumonitis, hepatitis, embolia pulmonar, insuficiencia suprarrenal e hipofisitis. Se produjeron reacciones adversas fatales en el 1.7% de los pacientes; estas incluyeron eventos de neumonitis (4 pacientes), miocarditis, lesión renal aguda, shock, hiperglucemia, falla orgánica multisistémica e insuficiencia renal. Las reacciones adversas más comunes ($\geq 20\%$) fueron fatiga, erupción cutánea, disminución del apetito, dolor musculoesquelético, diarrea/colitis, disnea, tos, hepatitis, náuseas, y prurito.

Las Tablas 13 y 14 sintetizan las reacciones adversas y anormalidades de laboratorio seleccionadas, respectivamente, ocurridas en el estudio CHECKMATE-227.

Tabla 13: Reacciones Adversas en $\geq 10\%$ de los Pacientes Que Recibieron OPDIVO e Ipilimumab - CHECKMATE-227

Reacción Adversa	OPDIVO e Ipilimumab (n=576)		Quimioterapia con Doblete de Platino (n=570)	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Generales				
Fatiga ^a	44	6	42	4.4
Pirexia	18	0.5	11	0.4
Edema ^b	14	0.2	12	0.5
Piel y tejido subcutáneo				
Erupción cutánea ^c	34	4.7	10	0.4
Prurito ^d	21	0.5	3.3	0
Metabolismo y nutrición				
Disminución del apetito	31	2.3	26	1.4
Musculoesqueléticas y del tejido conectivo				
Dolor musculoesquelético ^e	27	1.9	16	0.7
Artralgia	13	0.9	2.5	0.2
Gastrointestinales				
Diarrea/colitis ^f	26	3.6	16	0.9
Náuseas	21	1.0	42	2.5
Constipación	18	0.3	27	0.5
Vómitos	13	1.0	18	2.3
Dolor abdominal ^g	10	0.2	9	0.7
Respiratorias, torácicas y mediastínicas				
Disnea ^h	26	4.3	16	2.1
Tos ⁱ	23	0.2	13	0
Hepatobiliares				
Hepatitis ^j	21	9	10	1.2
Endocrinas				
Hipotiroidismo ^k	16	0.5	1.2	0
Hipertiroidismo ^l	10	0	0.5	0
Infecciones e infestaciones				
Neumonía ^m	13	7	8	4.0

Tabla 13: Reacciones Adversas en $\geq 10\%$ de los Pacientes Que Recibieron OPDIVO e Ipilimumab - CHECKMATE-227

Reacción Adversa	OPDIVO e Ipilimumab (n=576)		Quimioterapia con Doblete de Platino (n=570)	
Sistema nervioso				
Cefalea	11	0.5	6	0

- ^a Incluye fatiga y astenia.
- ^b Incluye edema de párpado, edema de rostro, edema generalizado, edema localizado, edema, edema periférico y edema periorbital.
- ^c Incluye dermatitis autoinmune, dermatitis, dermatitis acneiforme, dermatitis alérgica, dermatitis atópica, dermatitis bullosa, dermatitis por contacto, dermatitis exfoliativa, dermatitis psoriasiforme, dermatitis granulomatosa, erupción cutánea generalizada, erupción medicamentosa, eczema dishidrótrico, eczema, erupción cutánea exfoliativa, erupción cutánea nodular, erupción cutánea, erupción cutánea eritematosa, erupción cutánea macular, erupción cutánea máculopapular, erupción cutánea papular, erupción cutánea prurítica, erupción cutánea pustular, erupción cutánea tóxica.
- ^d Incluye prurito y prurito generalizado.
- ^e Incluye dolor de espalda, dolor óseo, dolor de pecho musculoesquelético, malestar musculoesquelético, dolor musculoesquelético, mialgia y dolor de extremidades.
- ^f Incluye colitis, colitis microscópica, colitis ulcerosa, diarrea, enteritis infecciosa, enterocolitis, enterocolitis infecciosa y enterocolitis viral.
- ^g Incluye malestar abdominal, dolor abdominal, dolor abdominal inferior, dolor abdominal superior y sensibilidad abdominal.
- ^h Incluye disnea y disnea de esfuerzo.
- ⁱ Incluye tos y tos productiva.
- ^j Incluye aumento de alanina aminotransferasa, aumento de aspartato aminotransferasa, hepatitis autoinmune, aumento de bilirrubina en sangre, aumento de enzimas hepáticas, insuficiencia hepática, función hepática anormal, hepatitis, hepatitis E, daño hepatocelular, hepatotoxicidad, hiperbilirrubinemia, hepatitis mediada por la respuesta inmune, pruebas anormales de la función hepática, aumento en las pruebas de la función hepática, aumento de transaminasas.
- ^k Incluye tiroiditis autoinmune, aumento de la hormona estimulante de la tiroides en sangre, hipotiroidismo, hipotiroidismo primario, tiroiditis, y disminución de triiodotironina libre.
- ^l Comprende disminución de la hormona estimulante de la tiroides en sangre, hipertiroidismo y aumento de triiodotironina libre.
- ^m Incluye infección del tracto respiratorio inferior, infección bacteriana del tracto respiratorio inferior, infección pulmonar, neumonía, neumonía adenoviral, neumonía por aspiración, neumonía bacteriana, neumonía por *Klebsiella*, neumonía por influenza, neumonía viral, neumonía atípica, neumonía organizada.

Otras reacciones adversas clínicamente importantes en el estudio CHECKMATE-227 fueron:

Piel y Tejido Subcutáneo: urticaria, alopecia, eritema multiforme, vitíligo

Gastrointestinales: estomatitis, pancreatitis, gastritis

Musculoesqueléticas y del Tejido Conectivo: artritis, polimialgia reumática, rabdomiólisis

Sistema Nervioso: neuropatía periférica, encefalitis autoinmune

Sangre y Sistema Linfático: eosinofilia

Trastornos Oculares: visión borrosa, uveítis

Cardíacas: fibrilación auricular, miocarditis

Tabla 14: Valores de Laboratorio que Empeoraron Desde el Nivel Basal^a en $\geq 20\%$ de los Pacientes Que Recibieron OPDIVO e Ipilimumab - CHECKMATE-227

Anormalidad de Laboratorio	OPDIVO e Ipilimumab		Quimioterapia con Doblete de Platino	
	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)
Hematología				
Anemia	46	3.6	78	14
Linfopenia	46	5	60	15
Química				
Hiponatremia	41	12	26	4.9
Aumento de AST	39	5	26	0.4
Aumento de ALT	36	7	27	0.7
Aumento de lipasa	35	14	14	3.4
Aumento de fosfatasa alcalina	34	3.8	20	0.2
Aumento de amilasa	28	9	18	1.9
Hipocalcemia	28	1.7	17	1.3
Hiperpotasemia	27	3.4	22	0.4
Aumento de creatinina	22	0.9	17	0.2

^a La incidencia de cada análisis se basa en el número de pacientes que tuvieron disponible una medición de laboratorio basal y al menos una durante el estudio: grupo de OPDIVO e ipilimumab (rango: de 494 a 556 pacientes) y grupo de quimioterapia (rango: de 469 a 542 pacientes).

Tratamiento de Primera Línea del NSCLC Metastásico o Recurrente: En Combinación con Ipilimumab y Quimioterapia con Doblete de Platino

La seguridad de OPDIVO en combinación con ipilimumab y quimioterapia con doblete de platino fue evaluada en el estudio CHECKMATE-9LA [véase *Estudios Clínicos (14.3)*]. Los pacientes recibieron OPDIVO 360 mg administrado cada 3 semanas en combinación con ipilimumab 1 mg/kg administrado cada 6 semanas y quimioterapia con doblete de platino administrada cada 3 semanas por 2 ciclos; o quimioterapia con doblete de platino administrada cada 3 semanas por 4 ciclos. La mediana de la duración de la terapia en la rama de OPDIVO en combinación con ipilimumab y quimioterapia con doblete de platino fue de 6 meses (rango: de 1 día a 19 meses): el 50% de los pacientes recibieron OPDIVO e ipilimumab durante >6 meses, y el 13% de los pacientes recibieron OPDIVO e ipilimumab durante >1 año.

Se produjeron reacciones adversas serias en el 57% de los pacientes tratados con OPDIVO en combinación con ipilimumab y quimioterapia con doblete de platino. Las reacciones adversas serias más frecuentes (>2%) fueron neumonía, diarrea, neutropenia febril, anemia, lesión renal aguda, dolor musculoesquelético, disnea, neumonitis, e insuficiencia respiratoria. Se produjeron reacciones adversas mortales en 7 (2%) pacientes, que incluyeron toxicidad hepática, insuficiencia renal aguda, septicemia, neumonitis, diarrea con hipopotasemia, y hemoptisis masiva en el contexto de trombocitopenia.

La terapia del estudio con OPDIVO en combinación con ipilimumab y quimioterapia con doblete de platino se discontinuó permanentemente por reacciones adversas en el 24% de los pacientes, y el 56% tuvo al menos una suspensión del tratamiento por una reacción adversa. Las reacciones adversas más comunes (>20%) fueron fatiga, dolor musculoesquelético, náuseas, diarrea, erupción cutánea, disminución del apetito, constipación y prurito.

Las Tablas 15 y 16 sintetizan las reacciones adversas y anomalías de laboratorio seleccionadas, respectivamente, en el estudio CHECKMATE-9LA.

Tabla 15: Reacciones adversas en >10% de los pacientes que recibieron OPDIVO e ipilimumab y quimioterapia con doblete de platino - CHECKMATE-9LA

Reacción adversa	OPDIVO e ipilimumab y quimioterapia con doblete de platino (n=358)		Quimioterapia con doblete de platino (n=349)	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Generales				
Fatiga ^a	49	5	40	4.9
Pirexia	14	0.6	10	0.6
Musculoesqueléticas y del tejido conectivo				
Dolor musculoesquelético ^b	39	4.5	27	2.0
Gastrointestinales				
Náuseas	32	1.7	41	0.9
Diarrea ^c	31	6	18	1.7
Constipación	21	0.6	23	0.6
Vómitos	18	2.0	17	1.4
Dolor abdominal ^d	12	0.6	11	0.9
Piel y tejido subcutáneo				
Erupción cutánea ^e	30	4.7	10	0.3
Prurito ^f	21	0.8	2.9	0
Alopecia	11	0.8	10	0.6
Metabolismo y nutrición				
Disminución del apetito	28	2.0	22	1.7
Respiratorias, torácicas y mediastínicas				
Tos ^g	19	0.6	15	0.9
Disnea ^h	18	4.7	14	3.2
Endocrinas				
Hipotiroidismo ⁱ	19	0.3	3.4	0
Sistema nervioso				
Cefalea	11	0.6	7	0

Tabla 15: Reacciones adversas en >10% de los pacientes que recibieron OPDIVO e ipilimumab y quimioterapia con doblete de platino - CHECKMATE-9LA

Reacción adversa	OPDIVO e ipilimumab y quimioterapia con doblete de platino (n=358)		Quimioterapia con doblete de platino (n=349)	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Mareos ^j	11	0.6	6	0

La toxicidad se calificó según los criterios NCI CTCAE v4.

- ^a Incluye fatiga y astenia.
- ^b Incluye mialgia, dolor de espalda, dolor en extremidades, dolor musculoesquelético, dolor óseo, dolor de flanco, espasmos musculares, dolor de pecho musculoesquelético, trastorno musculoesquelético, osteitis, rigidez musculoesquelética, dolor de pecho no cardíaco, artralgia, artritis, artropatía, derrame articular, artropatía psoriásica, sinovitis.
- ^c Incluye colitis, colitis ulcerosa, diarrea y enterocolitis.
- ^d Incluye malestar abdominal, dolor abdominal, dolor abdominal inferior, dolor abdominal superior y dolor gastrointestinal.
- ^e Incluye acné, dermatitis, dermatitis acneiforme, dermatitis alérgica, dermatitis atópica, dermatitis bullosa, dermatitis exfoliativa generalizada, eczema, queratoderma blenorragica, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, erupción cutánea, erupción cutánea eritematosa, erupción cutánea generalizada, erupción cutánea macular, erupción cutánea máculopapular, erupción cutánea morbiliforme, erupción cutánea papular, erupción cutánea prurítica, exfoliación dérmica, reacción dérmica, toxicidad dérmica, síndrome de Stevens-Johnson, urticaria.
- ^f Incluye prurito y prurito generalizado.
- ^g Incluye tos, tos productiva y síndrome de tos de vías respiratorias superiores.
- ^h Incluye disnea, disnea en reposo y disnea de esfuerzo.
- ⁱ Incluye tiroiditis autoinmune, aumento de la hormona estimulante de la tiroides en sangre, hipotiroidismo, tiroiditis y disminución de triiodotironina libre.
- ^j Incluye mareos, vértigo y vértigo posicional.

Tabla 16: Valores de laboratorio que empeoraron desde la condición basal^a en >20% de los pacientes tratados con OPDIVO e ipilimumab y quimioterapia con doblete de platino - CHECKMATE-9LA

Anormalidad de laboratorio	OPDIVO e ipilimumab y quimioterapia con doblete de platino		Quimioterapia con doblete de platino	
	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)
Hematología				
Anemia	70	9	74	16
Linfopenia	41	6	40	11
Neutropenia	40	15	42	15
Leucopenia	36	10	40	9
Trombocitopenia	23	4.3	24	5
Química				
Hiperglucemia	45	7	42	2.6
Hiponatremia	37	10	27	7
Aumento de ALT	34	4.3	24	1.2
Aumento de lipasa	31	12	10	2.2
Aumento de fosfatasa alcalina	31	1.2	26	0.3
Aumento de amilasa	30	7	19	1.3
Aumento de AST	30	3.5	22	0.3
Hipomagnesemia	29	1.2	33	0.6
Hipocalcemia	26	1.4	22	1.8
Aumento de creatinina	26	1.2	23	0.6
Hiperpotasemia	22	1.7	21	2.1

^a La incidencia de cada análisis se basa en el número de pacientes que tuvieron disponible una medición de laboratorio basal y al menos una durante el estudio: grupo de OPDIVO e ipilimumab y quimioterapia con doblete de platino (rango: de 197 a 347 pacientes) y grupo de quimioterapia con doblete de platino (rango: de 191 a 335 pacientes).

Tratamiento de Segunda Línea del NSCLC Metastásico

La seguridad de OPDIVO fue evaluada en el CHECKMATE-017, un ensayo multicéntrico, abierto, randomizado, realizado en pacientes con NSCLC escamoso metastásico y progresión de la enfermedad durante o después de un régimen de quimioterapia dual basado en platino previo y en el CHECKMATE-057, un ensayo randomizado, de diseño abierto, multicéntrico, realizado en pacientes con NSCLC no escamoso metastásico y progresión durante o después de un régimen de quimioterapia dual previo basado en platino [véase *Estudios Clínicos (14.3)*]. Estos ensayos excluyeron a pacientes con enfermedad autoinmune activa, con afecciones médicas que requerían inmunosupresión sistémica o con enfermedad pulmonar intersticial sintomática. Los pacientes recibieron OPDIVO 3 mg/kg durante 60 minutos por infusión intravenosa cada 2 semanas o docetaxel 75 mg/m² por vía intravenosa cada 3 semanas. La mediana de la duración de la terapia en pacientes tratados con OPDIVO en el CHECKMATE-017 fue de 3.3 meses (rango: 1 día a 21.7+ meses) y en el CHECKMATE 057 fue de 2.6 meses (rango: 0 a 24.0+meses). En el CHECKMATE-017, el 36% de los pacientes recibieron OPDIVO durante al menos 6 meses y el 18% de los pacientes recibieron OPDIVO durante al menos 1 año, y en el CHECKMATE-057, el 30% de los pacientes recibieron OPDIVO durante >6 meses, y el 20% de los pacientes recibieron OPDIVO durante >1 año.

En ambos ensayos, la mediana de la edad de los pacientes tratados con OPDIVO fue de 61 años (rango: 37 a 85); el 38% tenían ≥65 años de edad, el 61% eran de sexo masculino, y el 91% eran de raza blanca. El 10% de los pacientes tenían metástasis cerebral, y su estado funcional ECOG era de 0 (26%) o 1 (74%).

En el CHECKMATE-057, en la rama de OPDIVO, siete muertes se debieron a infección, incluido un caso de neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, cuatro muertes se debieron a embolia pulmonar, y una muerte se debió a encefalitis límbica. Se produjeron reacciones adversas serias en el 46% de los pacientes que recibieron OPDIVO. OPDIVO fue discontinuado en el 11% de los pacientes y fue demorado en el 28% de los pacientes a raíz de una reacción adversa. Las reacciones adversas serias más frecuentes informadas en ≥2% de los pacientes que recibieron OPDIVO fueron neumonía, embolia pulmonar, disnea, pirexia, derrame pleural, neumonitis e insuficiencia respiratoria. En ambos ensayos, las reacciones adversas más comunes (≥20%) fueron fatiga, dolor musculoesquelético, tos, disnea y disminución del apetito.

Las Tablas 17 y 18 sintetizan reacciones adversas y anormalidades de laboratorio seleccionadas, respectivamente, en el CHECKMATE-057.

Tabla 17: Reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 10\%$ de los pacientes tratados con OPDIVO y con mayor incidencia que con docetaxel (diferencia entre ramas de $\geq 5\%$ todos los grados o $\geq 2\%$ Grados 3-4) - CHECKMATE-017 y CHECKMATE-057

Reacción adversa	OPDIVO (n=418)		Docetaxel (n=397)	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Tos	31	0.7	24	0
Metabolismo y nutrición				
Disminución del apetito	28	1.4	23	1.5
Piel y tejido subcutáneo				
Prurito	10	0.2	2.0	0

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4.

Otras reacciones adversas clínicamente importantes observadas en pacientes tratados con OPDIVO y que se produjeron con una incidencia similar en pacientes tratados con docetaxel y que no se enumeran en otra parte de la sección 6 incluyen: fatiga/astenia (48% todos los grados, 5% de Grado 3-4), dolor musculoesquelético (33% todos los grados), derrame pleural (4.5% todos los grados), embolia pulmonar (3.3% todos los grados).

Tabla 18: Anormalidades de laboratorio de empeoramiento respecto del nivel basal^a que ocurrieron en $\geq 10\%$ de los pacientes tratados con OPDIVO para todos los grados de NCI CTCAE y con una mayor incidencia que con docetaxel (diferencia entre ramas $\geq 5\%$ todos los grados o $\geq 2\%$ Grados 3-4) - CHECKMATE-017 y CHECKMATE-057

Anormalidad de laboratorio	OPDIVO		Docetaxel	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Química				
Hiponatremia	35	7	34	4.9
Aumento de AST	27	1.9	13	0.8
Aumento de fosfatasa alcalina	26	0.7	18	0.8
Aumento de ALT	22	1.7	17	0.5
Aumento de creatinina	18	0	13	0.5
Aumento de TSH ^b	14	N/A	6	N/A

^a La incidencia de cada análisis se basa en el número de pacientes que tenían disponible una medición de laboratorio basal y al menos una medición durante el estudio: grupo de OPDIVO (rango: 405 a 417 pacientes) y grupo de docetaxel (rango: 372 a 390 pacientes), excepto por TSH: grupo de OPDIVO n=314 y grupo de docetaxel n=297.

^b No calificado según NCI CTCAE v4.

Mesotelioma Pleural Maligno

La seguridad de OPDIVO en combinación con ipilimumab fue evaluada en el CHECKMATE-743, un ensayo aleatorizado, de etiqueta abierta, en pacientes con mesotelioma pleural maligno irreseccable no tratado previamente [véase Estudios Clínicos (14.4)]. Los pacientes recibieron OPDIVO 3 mg/kg durante 30 minutos por infusión intravenosa cada 2 semanas e ipilimumab 1 mg/kg durante 30 minutos por infusión intravenosa cada 6 semanas por un máximo de 2 años; o quimioterapia con doblete de platino por una máximo de 6 ciclos. La

315

Acta No. 01 de 2025 SEMPB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

mediana de la duración de la terapia en los pacientes tratados con OPDIVO e ipilimumab fue de 5.6 meses (rango: 0 a 26.2 meses); el 48% de los pacientes recibieron OPDIVO e ipilimumab durante >6 meses, y el 24% de los pacientes recibieron OPDIVO e ipilimumab durante >1 año.

Se produjeron reacciones adversas serias en el 54% de los pacientes que fueron tratados con OPDIVO en combinación con ipilimumab. Las reacciones adversas serias más frecuentes ($\geq 2\%$) fueron neumonía, pirexia, diarrea, neumonitis, derrame pleural, disnea, lesión renal aguda, reacciones relacionadas con la infusión, dolor musculoesquelético y embolia pulmonar. Se produjeron reacciones adversas letales en 4 (1.3%) pacientes, que incluyeron neumonitis, insuficiencia cardíaca aguda, sepsis y encefalitis.

Tanto OPDIVO como ipilimumab se discontinuaron permanentemente debido a reacciones adversas en el 23% de los pacientes, y el 52% tuvo al menos una dosis suspendida debido a una reacción adversa.

Las reacciones adversas más comunes ($\geq 20\%$) fueron fatiga, dolor musculoesquelético, erupción dérmica, diarrea, disnea, náuseas, disminución del apetito, tos y prurito.

Las Tablas 19 y 20 resumen las reacciones adversas y anormalidades de laboratorio, respectivamente, en el CHECKMATE-743.

Tabla 19: Reacciones Adversas en $\geq 10\%$ de los Pacientes que Recibieron OPDIVO e Ipilimumab - CHECKMATE-743

Reacción Adversa	OPDIVO e Ipilimumab (n=300)		Quimioterapia (n=284)	
	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)
Generales				
Fatiga ^a	43	4.3	45	6
Pirexia ^b	18	1.3	4.6	0.7
Edema ^c	17	0	8	0
Musculoesqueléticas y del Tejido Conectivo				
Dolor musculoesquelético ^d	38	3.3	17	1.1
Artralgia	13	1.0	1.1	0
Piel y Tejido Subcutáneo				
Erupción dérmica ^e	34	2.7	11	0.4
Prurito ^f	21	1.0	1.4	0
Gastrointestinales				
Diarrea ^g	32	6	12	1.1
Náuseas	24	0.7	43	2.5
Constipación	19	0.3	30	0.7
Dolor abdominal ^h	15	1	10	0.7
Vómitos	14	0	18	2.1
Respiratorias, Torácicas y Mediastínicas				
Disnea ⁱ	27	2.3	16	3.2
Tos ^j	23	0.7	9	0
Metabolismo y Nutrición				
Disminución del apetito	24	1.0	25	1.4
Endocrinas				
Hipotiroidismo ^k	15	0	1.4	0
Infecciones e Infestaciones				
Infección del tracto respiratorio superior ^l	12	0.3	7	0
Neumonía ^m	10	4.0	4.2	2.1

^a Incluye fatiga y astenia.

^b Incluye pirexia y fiebre asociada con el tumor.

^c Incluye edema, edema generalizado, edema periférico e inflamación periférica.

^d Incluye dolor musculoesquelético, dolor de espalda, dolor óseo, dolor en el flanco, contracciones musculares involuntarias, espasmos musculares, temblores musculares, dolor torácico musculoesquelético, rigidez musculoesquelética, mialgia, dolor de cuello, dolor torácico no cardíaco, dolor en las extremidades, polimialgia reumática y dolor espinal.

^e Incluye erupción dérmica, acné, dermatitis acneiforme, dermatitis alérgica, dermatitis atópica, dermatitis autoinmune, dermatitis ampullosa, dermatitis por contacto, dermatitis, erupción por fármacos, eccema dishidrotico, eccema, erupción eritematosa, erupción exfoliativa, dermatitis exfoliativa generalizada, erupción

- generalizada, dermatitis granulomatosa, queratoderma blenorragica, erupción macular, erupción máculopapular, erupción morbiliforme, erupción nodular, erupción papular, dermatitis psoriasiforme, erupción pruriginosa, erupción pustulosa, exfoliación cutánea, reacción cutánea, toxicidad cutánea, síndrome de Stevens-Johnson, erupción cutánea tóxica y urticaria.
- ^f Incluye prurito, prurito alérgico y prurito generalizado.
- ^g Incluye diarrea, colitis, enteritis, enteritis infecciosa, enterocolitis, enterocolitis infecciosa, colitis microscópica, colitis ulcerosa y enterocolitis viral.
- ^h Incluye dolor abdominal, malestar abdominal, sensibilidad abdominal, dolor gastrointestinal, dolor abdominal inferior y dolor abdominal superior.
- ⁱ Incluye disnea, disnea en reposo y disnea de esfuerzo.
- ^j Incluye tos, tos productiva y síndrome de tos de las vías respiratorias superiores.
- ^k Incluye hipotiroidismo, tiroiditis autoinmune, disminución de triiodotironina libre, aumento de la hormona estimulante de la tiroides en sangre, hipotiroidismo primario, tiroiditis, e hipotiroidismo autoinmune.
- ^l Incluye infección del tracto respiratorio superior, nasofaringitis, faringitis y rinitis.
- ^m Incluye neumonía, infección del tracto respiratorio inferior, infección pulmonar, neumonía por aspiración y neumonía por *Pneumocystis jirovecii*.

Tabla 20: Valores de Laboratorio que Empeoraron desde la Condición Basal^a en $\geq 20\%$ de los Pacientes Tratados con OPDIVO e Ipilimumab - CHECKMATE-743

Anormalidad de Laboratorio	OPDIVO e Ipilimumab		Quimioterapia	
	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)
Química				
Hiper glucemia	53	3.7	34	1.1
Aumento de AST	38	7	17	0
Aumento de ALT	37	7	15	0.4
Aumento de lipasa	34	13	9	0.8
Hiponatremia	32	8	21	2.9
Aumento de fosfatasa alcalina	31	3.1	12	0
Hiperpotasemia	30	4.1	16	0.7
Hipocalcemia	28	0	16	0
Aumento de amilasa	26	5	13	0.9
Aumento de creatinina	20	0.3	20	0.4
Hematología				
Linfopenia	43	8	57	14
Anemia	43	2.4	75	15

^a La incidencia de cada prueba se basa en el número de pacientes que tuvieron disponible una medición de laboratorio basal y al menos una durante el estudio: grupo de OPDIVO e ipilimumab (rango: 109 a 297 pacientes) y grupo de quimioterapia (rango: 90 a 276 pacientes).

Carcinoma de Células Renales Avanzado

Primera Línea en Carcinoma de Células Renales

CHECKMATE-214

La seguridad de OPDIVO con ipilimumab se evaluó en el CHECKMATE-214, un estudio randomizado, abierto, en 1082 pacientes con RCC avanzado no tratado previamente, que recibieron OPDIVO 3 mg/kg durante 60 minutos con ipilimumab 1 mg/kg por vía intravenosa cada 3 semanas por 4 dosis, seguido de OPDIVO como monoterapia en una dosis de 3 mg/kg por infusión intravenosa cada 2 semanas (n=547) o sunitinib 50 mg administrado por vía oral diariamente durante las primeras 4 semanas de un ciclo de 6 semanas (n=535) [véase Estudios Clínicos (14.5)]. La mediana de la duración del tratamiento fue de 7.9 meses (rango: 1 día a 21.4+ meses) en pacientes tratados con OPDIVO e ipilimumab, y de 7.8 meses (rango: 1 día a 20.2+ meses) en pacientes tratados

con sunitinib. En este estudio, el 57% de los pacientes de la rama de OPDIVO e ipilimumab estuvieron expuestos al tratamiento durante >6 meses, y el 38% de los pacientes estuvieron expuestos al tratamiento durante >1 año.

Se produjeron reacciones adversas serias en el 59% de los pacientes que recibieron OPDIVO e ipilimumab. La terapia del estudio fue discontinuada por reacciones adversas en el 31% de los pacientes tratados con OPDIVO e ipilimumab. El 54% de los pacientes que recibieron OPDIVO e ipilimumab tuvieron una interrupción de la dosis por una reacción adversa.

Las reacciones adversas serias más frecuentes reportadas en $\geq 2\%$ de los pacientes tratados con OPDIVO más ipilimumab fueron diarrea, pirexia, neumonía, neumonitis, hipofisitis, lesión renal aguda, disnea, insuficiencia suprarrenal y colitis; en pacientes tratados con sunitinib, fueron neumonía, derrame pleural y disnea.

Las reacciones adversas más comunes (reportadas en $\geq 20\%$ de los pacientes) fueron fatiga, erupción cutánea, diarrea, dolor musculoesquelético, prurito, náuseas, tos, pirexia, artralgia y disminución del apetito. Las anormalidades de laboratorio más comunes que empeoraron en comparación con la condición basal en $\geq 30\%$ de los pacientes tratados con OPDIVO e ipilimumab incluyen aumento de lipasa, anemia, aumento de creatinina, aumento de ALT, aumento de AST, hiponatremia, aumento de amilasa y linfopenia.

Las Tablas 21 y 22 sintetizan las reacciones adversas y anormalidades de laboratorio, respectivamente, que se produjeron en >15% de los pacientes tratados con OPDIVO e ipilimumab en el CHECKMATE-214.

Tabla 21: Reacciones Adversas en >15% de los Pacientes que Recibieron OPDIVO más Ipilimumab - CHECKMATE-214

Reacción Adversa	OPDIVO más Ipilimumab (n=547)		Sunitinib (n=535)	
	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)
Reacción Adversa	99	65	99	76
Generales				
Fatiga ^a	58	8	69	13
Pirexia	25	0,7	17	0,6
Edema ^b	16	0,5	17	0,6
Piel y Tejido Subcutáneo				
Erupción ^c	39	3,7	25	1,1
Prurito/prurito generalizado	33	0,5	11	0
Gastrointestinales				
Diarrea	38	4,6	58	6
Náuseas	30	2,0	43	1,5
Vómitos	20	0,9	28	2,1
Dolor abdominal	19	1,6	24	1,9
Estreñimiento	17	0,4	18	0
Musculoesqueléticos y Tejido Conectivo				
Dolor musculoesquelético ^d	37	4,0	40	2,6
Artralgia	23	1,3	16	0
Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos				
Tos/tos productiva	28	0,2	25	0,4
Disnea/disnea de esfuerzo	20	2,4	21	2,1
Metabolismo y Nutrición				
Disminución del apetito	21	1,8	29	0,9
Sistema Nervioso				
Cefalea	19	0,9	23	0,9
Endocrinos				
Hipotiroidismo	18	0,4	27	0,2

La toxicidad se calificó según NCI CTC/AE v4.

^a Incluye astenia.

^b Incluye edema periférico e inflamación periférica.

^c Incluye dermatitis descrita como acneiforme, bullosa y exfoliativa, erupción medicamentosa, erupción descrita como exfoliativa, eritematosa, folicular, generalizada, macular, máculopapular, papular, prurítica y pustular, y erupción fija por medicamento.

^d Incluye dolor de espalda, dolor óseo, dolor de pecho musculoesquelético, malestar musculoesquelético, mialgia, dolor de cuello, dolor de extremidades y dolor espinal.

Tabla 22: Valores de Laboratorio de Grado 1-4 que Empeoraron desde el Valor Basal^a en >15% de los Pacientes Tratados con OPDIVO más Ipilimumab - CHECKMATE-214

Anormalidad de Laboratorio	Cohorte de OPDIVO más Ipilimumab		Sunitinib	
	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)
Química				
Aumento de lipasa	48	20	51	20
Aumento de creatinina	42	2,1	46	1,7
Aumento de ALT	41	7	44	2,7
Aumento de AST	40	4,8	60	2,1
Aumento de amilasa	39	12	33	7
Hiponatremia	39	10	36	7
Aumento de fosfatasa alcalina	29	2,0	32	1,0
Hiperpotasemia	29	2,4	28	2,9
Hipocalcemia	21	0,4	35	0,6
Hipomagnesemia	16	0,4	26	1,6
Hematología				
Anemia	43	3,0	64	9
Lymphopenia	36	5	63	14

^a La incidencia de cada análisis se basa en el número de pacientes que tenían disponible una medición de laboratorio basal y al menos una medición de laboratorio durante el estudio: grupo de OPDIVO más ipilimumab (rango: 490 a 538 pacientes) y grupo de sunitinib (rango: 485 a 523 pacientes).

Además, entre los pacientes con TSH \leq ULN en condición basal, una menor proporción de pacientes experimentó una elevación de TSH emergente del tratamiento $>$ ULN en el grupo de OPDIVO más ipilimumab en comparación con el grupo de sunitinib (31% y 61%, respectivamente).

CHECKMATE-9ER

La seguridad de OPDIVO con cabozantinib fue evaluada en el CHECKMATE-9ER, un estudio aleatorizado, de etiqueta abierta, en pacientes con RCC avanzado sin tratamiento previo. Los pacientes recibieron OPDIVO 240 mg durante 30 minutos cada 2 semanas con cabozantinib 40 mg por vía oral una vez al día (n=320) o sunitinib 50 mg al día, administrado por vía oral durante 4 semanas de tratamiento seguidas por 2 semanas sin tratamiento (n=320) [véase Estudios Clínicos (14.5)]. Cabozantinib podía interrumpirse o reducirse a 20 mg por día o 20 mg día por medio. La mediana de la duración del tratamiento fue de 14 meses (rango: 0.2 a 27 meses) en pacientes tratados con OPDIVO y cabozantinib. En este ensayo, el 82% de los pacientes en el brazo de OPDIVO y cabozantinib estuvieron expuestos al tratamiento durante más de 6 meses, y el 60% de los pacientes estuvieron expuestos al tratamiento durante más de un año.

Se presentaron reacciones adversas serias en el 48% de los pacientes que recibieron OPDIVO y cabozantinib. Las reacciones adversas serias más frecuentes (\geq 2%) fueron diarrea, neumonía, neumonitis, embolia pulmonar, infección del tracto urinario e hiponatremia.

Se presentaron perforaciones intestinales mortales en 3 (0.9%) pacientes.

Se produjeron reacciones adversas que condujeron a la discontinuación de OPDIVO o cabozantinib en el 20% de los pacientes: 7% con OPDIVO solamente, 8% con cabozantinib solamente y 6% con ambos fármacos debido a la misma reacción adversa al mismo tiempo. Se produjeron reacciones adversas que condujeron a la interrupción o reducción de dosis de OPDIVO o cabozantinib en el 83% de los pacientes: 3% con OPDIVO solamente, 46% con cabozantinib solamente y 21% con ambos fármacos debido a la misma reacción adversa al mismo tiempo, y 6% con ambos fármacos secuencialmente.

Las reacciones adversas más comunes reportadas en \geq 20% de los pacientes tratados con OPDIVO y cabozantinib fueron diarrea, fatiga, hepatotoxicidad, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, estomatitis, erupción cutánea, hipertensión, hipotiroidismo, dolor musculoesquelético, disminución del apetito, náuseas, disgeusia, dolor abdominal, tos e infección del tracto respiratorio superior.

Las Tablas 23 y 24 resumen las reacciones adversas y anomalías de laboratorio en el estudio CHECKMATE-9ER.

Tabla 23: Reacciones adversas en >15% de los pacientes que recibieron OPDIVO y cabozantinib - CHECKMATE-9ER

Reacción adversa	OPDIVO y cabozantinib (n=320)		Sunitinib (n=320)	
	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)
Gastrointestinales				
Diarrea	64	7	47	4.4
Náusea	27	0.6	31	0.3
Dolor abdominal ^b	22	1.9	15	0.3
Vómito	17	1.9	21	0.3
Dispepsia ^b	15	0	22	0.3
Generales				
Fatiga ^a	51	8	50	8
Hepatobiliares				
Hepatotoxicidad ^d	44	11	26	5
Piel y tejido subcutáneo				
Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar	40	8	41	8
Estomatitis ^c	37	3.4	46	4.4
Erupción cutánea ^f	36	3.1	14	0
Prurito	19	0.3	4.4	0
Vasculares				
Hipertensión ^e	36	13	39	14
Endocrinas				
Hipotiroidismo ^h	34	0.3	30	0.3
Musculoesqueléticas y del tejido conectivo				
Dolor musculoesquelético ^g	33	3.8	29	3.1
Artralgia	18	0.3	9	0.3
Metabolismo y nutrición				
Disminución del apetito	28	1.9	20	1.3
Sistema nervioso				
Disgeusia	24	0	22	0
Cefalea	16	0	12	0.6
Respiratorias, torácicas y mediastínicas				
Tos ^j	20	0.3	17	0
Disfonía	17	0.3	3.4	0
Infecciones e infestaciones				
Infección del tracto respiratorio superior ^k	20	0.3	8	0.3

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4.

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

^b Incluye enfermedad de reflujo gastroesofágico.

^c Incluye astenia.

^d Incluye hepatotoxicidad, aumento de ALT, aumento de AST, aumento de fosfatasa alcalina en sangre, aumento de gamma-glutamil transferasa, hepatitis autoinmune, aumento de bilirrubina en sangre, lesión hepática inducida por el fármaco, aumento de enzimas hepáticas, hepatitis, hiperbilirrubinemia, aumento en las pruebas de la función hepática, anomalías en las pruebas de la función hepática, aumento de transaminasas e insuficiencia hepática.

- ^e Incluye inflamación de la mucosa, aftas y ulceraciones orales.
- ^f Incluye dermatitis, dermatitis acneiforme, dermatitis bullosa, erupción exfoliativa, erupción eritematosa, erupción folicular, erupción macular, erupción máculopapular, erupción papular y erupción prurítica.
- ^g Incluye aumento de la presión arterial y aumento de la presión arterial sistólica.
- ^h Incluye hipotiroidismo primario.
- ⁱ Incluye dolor de espalda, dolor óseo, dolor musculoesquelético en el pecho, malestar musculoesquelético, mialgia, dolor de cuello, dolor de extremidades y dolor espinal.
- ^j Incluye tos productiva.
- ^k Incluye nasofaringitis, faringitis y rinitis.

Tabla 24: Valores de laboratorio que empeoraron desde la condición basal^a en >20% de los pacientes tratados con OPDIVO y cabozantinib - CHECKMATE-9ER

Anormalidad de laboratorio	OPDIVO y cabozantinib		Sunitinib	
	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)
Química				
Aumento de ALT	79	9.8	39	3.5
Aumento de AST	77	7.9	57	2.6
Hipofosfatemia	69	28	48	10
Hipocalcemia	54	1.9	24	0.6
Hipomagnesemia	47	1.3	25	0.3
Hiper glucemia	44	3.5	44	1.7
Hiponatremia	43	11	36	12
Aumento de lipasa	41	14	38	13
Aumento de amilasa	41	10	28	6
Aumento de fosfatasa alcalina	41	2.8	37	1.6
Aumento de creatinina	39	1.3	42	0.6
Hiperpotasemia	35	4.7	27	1
Hipoglucemia	26	0.8	14	0.4
Hematología				
Linfopenia	42	6.6	45	10
Trombocitopenia	41	0.3	70	9.7
Anemia	37	2.5	61	4.8
Leucopenia	37	0.3	66	5.1
Neutropenia	35	3.2	67	12

^a La incidencia de cada prueba se basa en el número de pacientes que tuvieron disponible una medición basal de laboratorios y al menos una medición adicional disponible durante el estudio: grupo de OPDIVO y cabozantinib (rango: 170 a 317 pacientes) y grupo de sunitinib (rango: 173 a 311 pacientes).

Carcinoma de Células Renales Tratado Previamente

CHECKMATE-025

La seguridad de OPDIVO fue evaluada en el CHECKMATE-025, un ensayo randomizado, de diseño abierto, en 803 pacientes con RCC avanzado que habían experimentado progresión de la enfermedad durante o después de al menos un régimen de tratamiento anti-angiogénico recibieron OPDIVO 3 mg/kg durante 60 minutos por infusión intravenosa cada 2 semanas (n=406) o everolimus 10 mg/kg diariamente (n=397) [véase Estudios Clínicos (14.5)]. La mediana de la duración del tratamiento fue de 5.5 meses (rango: 1 día a 29.6+ meses) en pacientes tratados con OPDIVO y de 3.7 meses (rango: 6 días a 25.7+ meses) en pacientes tratados con everolimus.

La tasa de mortalidad durante el tratamiento o dentro de los 30 días posteriores a la última dosis fue del 4.7% en la rama de OPDIVO. Se produjeron reacciones adversas serias en el 47% de los pacientes que recibieron OPDIVO. La terapia del estudio fue discontinuada por reacciones adversas en el 16% de los pacientes tratados con OPDIVO. El 44% de los

323

Acta No. 01 de 2025 SEMPB Segunda parte
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

pacientes que recibieron OPDIVO tuvieron una interrupción de la dosis por una reacción adversa.

Las reacciones adversas más frecuentes en al menos el 2% de los pacientes fueron lesión renal aguda, derrame pleural, neumonía, diarrea e hipercalcemia. Las reacciones adversas más comunes ($\geq 20\%$) fueron fatiga, tos, náuseas, erupción, disnea, diarrea, estreñimiento, disminución del apetito, dolor de espalda y artralgia. Las anormalidades de laboratorio más comunes que empeoraron en comparación con la condición basal en $\geq 30\%$ de los pacientes incluyen aumento de creatinina, linfopenia, anemia, aumento de AST, aumento de fosfatasa alcalina, hiponatremia, aumento de triglicéridos e hiperpotasemia. Además, entre los pacientes con TSH <ULN en condición basal, una mayor proporción de pacientes experimentó una elevación emergente del tratamiento de TSH >ULN en el grupo OPDIVO en comparación con el grupo de everolimus (26% y 14%, respectivamente).

Las Tablas 25 y 26 sintetizan las reacciones adversas y anormalidades de laboratorio, respectivamente, en el CHECKMATE-025.

Tabla 25: Reacciones adversas de Grado 1-4 en >15% de los pacientes que recibieron OPDIVO CHECKMATE-025

Reacción adversa	OPDIVO (n=406)		Everolimus (n=397)	
	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)
Reacción adversa	98	56	96	62
Generales				
Fatiga ^a	56	6	57	7
Pirexia	17	0.7	20	0.8
Respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Tos/tos productiva	34	0	38	0.5
Disnea/disnea de esfuerzo	27	3.0	31	2.0
Infección respiratoria superior ^b	18	0	11	0
Gastrointestinales				
Náuseas	28	0.5	29	1
Diarrea ^c	25	2.2	32	1.8
Estreñimiento	23	0.5	18	0.5
Vómitos	16	0.5	16	0.5
Piel y tejido subcutáneo				
Erupción ^d	28	1.5	36	1.0
Prurito/prurito generalizado	19	0	14	0
Metabolismo y nutrición				
Disminución del apetito	23	1.2	30	1.5
Musculoesqueléticos y del tejido conectivo				
Artralgia	20	1.0	14	0.5
Dolor de espalda	21	3.4	16	2.8

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4.

^a Incluye astenia, disminución de la actividad, fatiga y malestar.

^b Incluye nasofaringitis, faringitis, rinitis e infección de vías respiratorias superiores de origen viral (URI).

^c Incluye colitis, enterocolitis y gastroenteritis.

^d Incluye dermatitis, dermatitis acneiforme, erupción eritematosa, erupción generalizada, erupción macular, erupción máculopapular, erupción papular, erupción prurítica, eritema multiforme y eritema.

Otras reacciones adversas clínicamente importantes en el CHECKMATE-025 fueron las siguientes:

Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración: edema periférico/edema

Trastornos gastrointestinales: dolor/malestar abdominal

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: dolor de extremidades, dolor musculoesquelético

Trastornos del sistema nerviosos: cefalea/migraña, neuropatía periférica

Investigaciones: descenso de peso

Trastornos dérmicos: Palmo-plantar eritrodisestesia

Tabla 26: Valores de laboratorio de Grado 1-4 de empeoramiento respecto del nivel basal^a en >15% de los pacientes tratados con OPDIVO CHECKMATE-025

Anormalidad de laboratorio	OPDIVO		Everolimus	
	Grados 1-4	Grados 3-4	Grados 1-4	Grados 3-4
	(%)	(%)	(%)	(%)
Hematología				
Linfopenia	42	6	53	11
Anemia	39	8	69	16
Química				
Aumento de creatinina	42	2.0	45	1.6
Aumento de AST	33	2.8	39	1.6
Aumento de fosfatasa alcalina	32	2.3	32	0.8
Hiponatremia	32	7	26	6
Hiperpotasemia	30	4.0	20	2.1
Hipocalcemia	23	0.9	26	1.3
Aumento de ALT	22	3.2	31	0.8
Hipercalemia	19	3.2	6	0.3
Lípidos				
Aumento de triglicéridos	32	1.5	67	11
Aumento de colesterol	21	0.3	55	1.4

^a La incidencia de cada análisis se basa en el número de pacientes que tenían disponible una medición de laboratorio basal y al menos una medición de laboratorio durante el estudio: grupo de OPDIVO (rango: 259 a 401 pacientes) y grupo de everolimus (rango: 257 a 376 pacientes).

Linfoma de Hodgkin Clásico

La seguridad de OPDIVO fue evaluada en 266 pacientes adultos con cHL (243 pacientes en el CHECKMATE-205 y 23 pacientes en el CHECKMATE-039) [véase Estudios Clínicos (14.6)]. Los pacientes recibieron OPDIVO 3 mg/kg como infusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas hasta la progresión de la enfermedad, el máximo beneficio clínico o una toxicidad inaceptable.

La mediana de la edad fue de 34 años (rango: 18 a 72), el 98% de los pacientes habían recibido HSCT autólogo, ninguno había recibido HSCT alogénico, y el 74% había recibido

325

Acta No. 01 de 2025 SEMPB Segunda parte
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

brentuximab vedotina. La mediana del número de regímenes sistémicos previos fue 4 (rango: 2 a 15). Los pacientes recibieron una mediana de 23 dosis (ciclos) de OPDIVO (rango: 1 a 48), con una mediana de la duración de la terapia de 11 meses (rango: 0 a 23 meses).

Once pacientes murieron por causas no relacionadas a la progresión de la enfermedad: 3 por reacciones adversas dentro de los 30 días posteriores a la última dosis de nivolumab, 2 por infección de 8 a 9 meses después de completar nivolumab, y 6 por complicaciones del HSCT alogénico. Se produjeron reacciones adversas serias en el 26% de los pacientes. Se produjeron retrasos de la dosis por reacciones adversas en el 34% de los pacientes. OPDIVO se suspendió debido a reacciones adversas en el 7% de los pacientes.

Las reacciones adversas serias más frecuentes informadas en $\geq 1\%$ de los pacientes fueron neumonía, reacciones relacionadas con la infusión, pirexia, colitis o diarrea, derrame pleural, neumonitis y erupción cutánea. Las reacciones adversas más comunes ($\geq 20\%$) entre todos los pacientes fueron infección del tracto respiratorio superior, fatiga, tos, diarrea, pirexia, dolor musculoesquelético, erupción cutánea, náuseas y prurito.

Las Tablas 27 y 28 sintetizan las reacciones adversas y anormalidades de laboratorio, respectivamente, en el CHECKMATE-205 y el CHECKMATE-039.

Tabla 27: Reacciones Adversas que Ocurrieron en $\geq 10\%$ de los Pacientes con cHL - CHECKMATE-205 y CHECKMATE-039

Reacción Adversa ^a	OPDIVO (n=266)	
	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)
Infecciones		
Infección del tracto respiratorio superior ^b	44	0.8
Neumonía/bronconeumonía ^c	13	3.8
Congestión nasal	11	0
Generales		
Fatiga ^d	39	1.9
Pirexia	29	<1
Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos		
Tos/tos productiva	36	0
Disnea/disnea de esfuerzo	15	1.5
Gastrointestinales		
Diarrea ^e	33	1.5
Náuseas	20	0
Vómitos	19	<1
Dolor abdominal ^f	16	<1
Estreñimiento	14	0.4
Musculoesqueléticos y Tejido Conectivo		
Dolor musculoesquelético ^g	26	1.1
Artralgia	16	<1
Piel y Tejido Subcutáneo		
Erupción ^h	24	1.5
Prurito	20	0
Sistema Nervioso		
Cefalea	17	<1
Neuropatía periférica ⁱ	12	<1
Lesiones, Intoxicación y Complicaciones de los Procedimientos		
Reacción relacionada con la infusión	14	<1
Endocrinos		
Hipotiroidismo/tiroiditis	12	0

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4.

^a Incluye eventos que ocurrieron hasta 30 días después de la última dosis de nivolumab, independientemente de la causalidad. Luego de una reacción adversa mediada por la respuesta inmune, se incluyeron las reacciones que le siguieron a la reinstauración de nivolumab si se produjeron hasta 30 días después de completado el régimen inicial de nivolumab.

^b Incluye nasofaringitis, faringitis, rinitis y sinusitis.

^c Incluye neumonía bacteriana, neumonía micoplásmica y neumonía por *Pneumocystis jirovecii*.

^d Incluye astenia.

^e Incluye colitis.

^f Incluye malestar abdominal y dolor abdominal superior.

^g Incluye dolor de espalda, dolor óseo, dolor de pecho musculoesquelético, malestar musculoesquelético, mialgia, dolor de cuello y dolor de extremidades.

^h Incluye dermatitis, dermatitis acneiforme, dermatitis exfoliativa, y erupción descrita como macular, papular, máculopapular, prurítica, exfoliativa o acneiforme.

ⁱ Incluye hiperestesia, hipoestesia, parestesia, disestesia, neuropatía motriz periférica, neuropatía sensorial periférica y polineuropatía. Estos números son específicos para eventos emergentes del tratamiento.

Información adicional sobre reacciones adversas clínicamente importantes:

Neumonitis mediada por la respuesta inmune: En los ensayos CHECKMATE-205 y CHECKMATE-039, se produjo neumonitis, incluida enfermedad pulmonar intersticial, en el 6.0% (16/266) de los pacientes que recibieron OPDIVO. Se produjo neumonitis mediada por la respuesta inmune en el 4.9% (13/266) de los pacientes que recibieron OPDIVO (un caso

de Grado 3 y doce casos de Grado 2). La mediana del tiempo hasta su presentación fue de 4.5 meses (rango: 5 días a 12 meses). Los trece pacientes recibieron corticosteroides sistémicos, y se observó la resolución en doce de ellos. Cuatro pacientes discontinuaron permanentemente *OPDIVO* debido a neumonitis. Ocho pacientes continuaron *OPDIVO* (tres después de un retraso de la dosis), de los cuales dos presentaron recurrencia de la neumonitis.

Neuropatía periférica: Se reportó neuropatía periférica emergente del tratamiento en el 12% (31/266) de todos los pacientes que recibieron *OPDIVO*. Veintiocho pacientes (11%) tuvieron neuropatía periférica de nuevo inicio, y 3 pacientes tuvieron empeoramiento de la neuropatía desde la condición basal. La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 50 días (rango: 1 a 309 días).

Complicaciones del HSCT Alogénico tras OPDIVO:

De los 17 pacientes con cHL de los ensayos CHECKMATE-205 y CHECKMATE-039 que se sometieron a un HSCT alogénico después del tratamiento con *OPDIVO*, 6 pacientes (35%) murieron por complicaciones relacionadas con el trasplante. Se produjeron cinco muertes en el contexto de GVHD severa (Grado 3 a 4) o refractaria. Se produjo GVHD hiperaguda en 2 pacientes (12%), y se reportó GVHD de Grado 3 o superior en 5 pacientes (29%). Se produjo VOD hepática en 1 paciente, que recibió HSCT alogénico acondicionado de intensidad reducida y falleció por GVHD y falla multiorgánica.

La Tabla 28 sintetiza las anormalidades de laboratorio en pacientes con cHL. Las anormalidades de laboratorio emergentes del tratamiento más frecuentes ($\geq 20\%$) incluyeron citopenias, anormalidades de la función hepática y aumento de lipasa. Otros hallazgos comunes ($\geq 10\%$) incluyeron aumento de creatinina, anormalidades electrolíticas y aumento de amilasa.

Tabla 28: Anormalidades de Laboratorio que Empeoraron desde la Condición Basal^a en $\geq 10\%$ de los Pacientes - CHECKMATE-205 y CHECKMATE-039

Anormalidad de Laboratorio	OPDIVO ^a (n=266)	
	Todos los Grados (%) ^b	Grados 3-4 (%) ^b
Hematología		
Leucopenia	38	4.5
Neutropenia	37	5
Trombocitopenia	37	3.0
Linfopenia	32	11
Anemia	26	2.6
Química^c		
Aumento de AST	33	2.6
Aumento de ALT	31	3.4
Aumento de lipasa	22	9
Aumento de fosfatasa alcalina	20	1.5
Hiponatremia	20	1.1
Hipopotasemia	16	1.9
Aumento de creatinina	16	<1
Hipocalcemia	15	<1
Hiperpotasemia	15	1.5
Hipomagnesemia	14	<1
Aumento de amilasa	13	1.5
Aumento de bilirrubina	11	1.5

^a La incidencia de cada prueba se basa en el número de pacientes que tuvieron una medición de laboratorio basal y al menos una medición de laboratorio durante el estudio; rango: 203 a 266 pacientes.

^b Incluye eventos que ocurrieron hasta 30 días después de la última dosis de nivolumab. Luego de una reacción adversa mediada por la respuesta inmune, se incluyeron las reacciones que le siguieron a la reinstauración de nivolumab si se produjeron dentro de los 30 días de completado el régimen inicial de nivolumab.

^c Además, en la población de seguridad, se reportó hiperglucemia en ayunas (todas de Grado 1-2) en 27 de 69 (39%) pacientes evaluables e hipoglucemia en ayunas (todas de Grado 1-2) en 11 de 69 (16%).

Carcinoma de Células Escamosas de Cabeza y Cuello

La seguridad de OPDIVO fue evaluada en el CHECKMATE-141, un ensayo randomizado, con control activo, abierto, multicéntrico, en pacientes con SCCHN recurrente o metastásico y progresión durante o dentro de los 6 meses después de haber recibido una terapia previa basada en platino [véase Estudios Clínicos (14.7)].

El ensayo excluyó a pacientes con enfermedad autoinmune activa, afecciones médicas que requirieran inmunosupresión sistémica, o carcinoma recurrente o metastásico de nasofaringe, carcinoma de células escamosas de histología primaria desconocida, de glándulas salivales o de histologías no escamosas (por ejemplo, melanoma de mucosa). Los pacientes recibieron OPDIVO 3 mg/kg por infusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas (n=236) o un agente a elección del investigador de cetuximab (dosis inicial intravenosa de 400 mg/m², seguida por 250 mg/m² semanalmente), o metotrexato (40 a 60 mg/m² por vía intravenosa semanalmente), o docetaxel (30 a 40 mg/m² por vía intravenosa semanalmente). La mediana de la duración de la exposición a nivolumab fue de 1.9 meses (rango: 1 día a 16.1+ meses) en pacientes tratados con OPDIVO. En este ensayo, el 18% de

los pacientes recibieron OPDIVO durante >6 meses y el 2.5% de los pacientes recibieron OPDIVO durante >1 año.

La mediana de la edad de todos los pacientes randomizados fue de 60 años (rango: 28 a 83); el 28% de los pacientes del grupo de OPDIVO tenían ≥ 65 años de edad, y el 37% del grupo comparador tenían ≥ 65 años de edad; el 83% eran de sexo masculino, y el 83% blancos, el 12% asiáticos y el 4% negros. El estado funcional ECOG en condición basal fue 0 (20%) o 1 (78%); el 45% de los pacientes recibieron una sola línea de terapia sistémica previa, mientras que el 55% restante de los pacientes recibieron dos o más líneas de terapia previas, y el 90% recibió radioterapia previa.

Se produjeron reacciones adversas serias en el 49% de los pacientes que recibieron OPDIVO. OPDIVO fue discontinuado en el 14% de los pacientes y fue demorado en el 24% de los pacientes por una reacción adversa. Las reacciones adversas y anormalidades de laboratorio ocurridas en pacientes con SCCHN generalmente fueron similares a las ocurridas en pacientes con melanoma y NSCLC.

Las reacciones adversas serias más frecuentes reportadas en $\geq 2\%$ de los pacientes que recibieron OPDIVO fueron neumonía, disnea, insuficiencia respiratoria, infección de las vías respiratorias y septicemia. Las reacciones adversas más comunes ocurridas en $>10\%$ de los pacientes tratados con OPDIVO y con mayor incidencia que con el agente a elección del investigador fueron tos y disnea.

Las anormalidades de laboratorio más comunes ocurridas en $\geq 10\%$ de los pacientes tratados con OPDIVO y con mayor incidencia que con el agente a elección del investigador fueron aumento de fosfatasa alcalina, aumento de amilasa, hipercalcemia, hiperpotasemia y aumento de TSH.

Carcinoma Urotelial

Tratamiento adyuvante del carcinoma urotelial

La seguridad de OPDIVO se evaluó en el CHECKMATE-274, un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, de OPDIVO adyuvante versus placebo en pacientes adultos que se sometieron a resección radical del UC originado en la vejiga o el tracto urinario superior (pelvis renal o uréter) y presentaron alto riesgo de recurrencia [véase Estudios Clínicos (14.8)]. Los pacientes recibieron OPDIVO 240 mg por infusión intravenosa durante 30 minutos cada 2 semanas (n=351) o placebo (n=348) hasta la recurrencia o toxicidad inaceptable durante un máximo de 1 año. La mediana de duración del tratamiento con OPDIVO fue de 8.8 meses (rango: 0 a 12.5).

Se produjeron reacciones adversas serias en el 30% de los pacientes tratados con OPDIVO. La reacción adversa seria más frecuente notificada en $\geq 2\%$ de los pacientes fue la infección del tracto urinario. Se produjeron reacciones adversas mortales en el 1% de los pacientes, que incluyeron eventos de neumonitis (0.6%). OPDIVO se discontinuó por reacciones adversas en el 18% de los pacientes. OPDIVO se retrasó por reacciones adversas en el 33% de los pacientes.

Las reacciones adversas más frecuentes (notificadas en $\geq 20\%$ de los pacientes) fueron erupción cutánea, fatiga, diarrea, prurito, dolor musculoesquelético e infección del tracto urinario.

Las Tablas 29 y 30 resumen las reacciones adversas y anomalías de laboratorio, respectivamente, en el ensayo CHECKMATE-274.

Tabla 29: Reacciones adversas reportadas en $\geq 10\%$ de los pacientes - CHECKMATE-274

Reacción adversa	OPDIVO (n=351)		Placebo (n=348)	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Piel y tejido subcutáneo				
Erupción dérmica ^a	36	1.7	19	0.3
Prurito	30	0	16	0
Generales				
Fatiga / astenia	36	1.1	32	0.3
Pirexia	10	0.3	10	0.3
Gastrointestinales				
Diarrea ^b	30	2.8	27	1.7
Náusea	16	0.6	13	0
Dolor abdominal ^c	15	0.9	15	0.6
Constipación	13	0.3	15	0.3
Musculoesqueléticas y del tejido conectivo				
Dolor musculoesquelético ^d	28	0.6	24	0.9
Artralgia	11	0.3	13	0
Infecciones				
Infección del tracto urinario ^e	22	6	23	9
Infección del tracto respiratorio superior ^f	16	0.3	16	0.6
Endocrinas				
Hipertiroidismo	11	0	1.1	0
Hipotiroidismo	11	0	2.3	0
Trastornos renales y urinarios				
Falla renal ^g	17	1.7	16	0.9
Respiratorias, torácicas y mediastínicas				
Tos ^h	14	0	11	0
Disnea ⁱ	11	0.3	6	0.3
Metabolismo y nutrición				
Disminución del apetito	13	0.9	7	0.3
Trastornos del sistema nervioso				
Mareos ^j	11	0.3	9	0
Hepatobiliares				
Hepatitis ^k	11	4	8	0.6

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4.

a Incluye acné, ampollas, dermatitis, dermatitis acneiforme, dermatitis alérgica, dermatitis contacto, eccema, eccema asteatótico, eccema numular, eritema, eritema multiforme, liquen escleroso, queratosis liquenoide, penfigoide, reacción de fotosensibilidad, trastorno de pigmentación, psoriasis, erupción cutánea, erupción eritematosa, erupción macular, erupción máculopapular, erupción papular, erupción pruriginosa, rosácea, exfoliación cutánea, lesión cutánea, reacción cutánea, erupción cutánea tóxica y urticaria.

b Incluye colitis, colitis microscópica, diarrea, duodenitis, enteritis y enterocolitis inmunomediada.

c Incluye dolor abdominal, malestar abdominal, sensibilidad abdominal, y dolor abdominal superior e inferior.

d Incluye dolor musculoesquelético, dolor de espalda, dolor óseo, dolor torácico musculoesquelético, malestar musculoesquelético, mialgia, dolor de cuello, dolor en las extremidades y dolor de columna.

e Incluye cistitis, infección del tracto urinario por *escherichia*, pielonefritis, pielonefritis aguda, pielonefritis crónica, uretritis, infección del tracto urinario, infección bacteriana del tracto urinario, infección estafilocócica del tracto urinario y urosepsis.

f Incluye infección del tracto respiratorio superior, nasofaringitis, faringitis y rinitis.

g Incluye lesión renal aguda, nefritis autoinmune, aumento de creatinina en sangre, disminución de la tasa de filtración glomerular, nefritis inmunomediada, nefritis, insuficiencia renal y deterioro renal.

h Incluye tos, tos productiva y síndrome de tos de las vías respiratorias superiores.

i Incluye disnea y disnea de esfuerzo.

j Incluye mareos, mareos posturales y vértigo.

k Incluye aumento de aspartato aminotransferasa, aumento de alanina aminotransferasa, aumento de bilirrubina en sangre, colangitis, daño hepático inducido por fármacos, insuficiencia hepática, función hepática anormal

Tabla 30: Anormalidades de laboratorio que empeoraron desde la condición basal^a en $\geq 10\%$ de los pacientes - CHECKMATE-274

Anormalidad de laboratorio	OPDIVO (n=351)		Placebo (n=348)	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Química				
Aumento de creatinina	36	1.7	36	2.6
Aumento de amilasa	34	8	23	3.2
Aumento de lipasa	33	12	31	10
Hiperpotasemia	32	5	30	6
Aumento de fosfatasa alcalina	24	2.3	15	0.6
Aumento de AST	24	3.5	16	0.9
Aumento de ALT	23	2.9	15	0.6
Hiponatremia	22	4.1	17	1.8
Hipocalcemia	17	1.2	11	0.9
Hipomagnesemia	16	0	9	0
Hipercalcemia	12	0.3	8	0.3
Hematología				
Linfopenia	33	2.9	27	1.5
Anemia	30	1.4	28	0.9
Neutropenia	11	0.6	10	0.3

a La incidencia de cada análisis se basa en el número de pacientes que tuvieron disponible una medición de laboratorio en condición basal y al menos una durante el estudio: grupo de OPDIVO (rango: 322 a 348 pacientes) y grupo de placebo (rango: 312 a 341 pacientes).

Cáncer Colorrectal Metastásico MSI-H o dMMR

332

Acta No. 01 de 2025 SEMPB Segunda parte
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

La seguridad de OPDIVO administrado como monoterapia o en combinación con ipilimumab se evaluó en el CHECKMATE-142, un ensayo multicéntrico, no randomizado, de múltiples cohortes paralelas, abierto [véase *Estudios Clínicos (14.9)*]. En el CHECKMATE-142, 74 pacientes con mCRC recibieron OPDIVO 3 mg/kg por infusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad intolerable, y 119 pacientes con mCRC recibieron OPDIVO 3 mg/kg e ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas por 4 dosis, luego OPDIVO 3 mg/kg cada 2 semanas hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable.

En la cohorte de OPDIVO con ipilimumab, se produjeron reacciones adversas serias en el 47% de los pacientes. El tratamiento fue discontinuado en el 13% de los pacientes, y demorado en el 45% de los pacientes por una reacción adversa. Las reacciones adversas serias más frecuentes reportadas en $\geq 2\%$ de los pacientes fueron colitis/diarrea, eventos hepáticos, dolor abdominal, lesión renal aguda, pirexia y deshidratación. Las reacciones adversas más frecuentes (reportadas en $\geq 20\%$ de los pacientes) fueron fatiga, diarrea, pirexia, dolor musculoesquelético, dolor abdominal, prurito, náuseas, erupción, disminución del apetito y vómitos.

Las Tablas 31 y 32 sintetizan las reacciones adversas y anormalidades de laboratorio, respectivamente, en el CHECKMATE-142. En función del diseño del CHECKMATE-142, los datos a continuación no se pueden utilizar para identificar diferencias estadísticamente significativas entre las dos cohortes resumidas a continuación para cualquier reacción adversa.

Tabla 31: Reacciones Adversas que Ocurrieron en $\geq 10\%$ de los Pacientes – CHECKMATE-142

Reacción Adversa	OPDIVO (n=74)		OPDIVO más Ipilimumab (n=119)	
	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)
Generales				
Fatiga ^a	54	5	49	6
Pirexia	24	0	36	0
Edema ^b	12	0	7	0
Gastrointestinales				
Diarrea	43	2.7	45	3.4
Dolor abdominal ^c	34	2.7	30	5
Náuseas	34	1.4	26	0.8
Vómitos	28	4.1	20	1.7
Constipación	20	0	15	0
Musculoesqueléticos y Tejido Conectivo				
Dolor musculoesquelético ^d	28	1.4	36	3.4
Artralgia	19	0	14	0.8
Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos				
Tos	26	0	19	0.8
Disnea	8	1	13	1.7
Piel y Tejido Subcutáneo				
Erupción ^e	23	1.4	25	4.2
Prurito	19	0	28	1.7
Piel seca	7	0	11	0
Infecciones				
Infección del tracto respiratorio superior ^f	20	0	9	0
Endocrinos				
Hiper glucemia	19	2.7	6	1
Hipotiroidismo	5	0	14	0.8
Hipertiroidismo	4	0	12	0
Sistema Nervioso				
Cefalea	16	0	17	1.7
Mareos	14	0	11	0
Metabolismo y Nutrición				
Disminución del apetito	14	1.4	20	1.7
Trastornos psiquiátricos				
Insomnio	9	0	13	0.8
Investigaciones				
Descenso de peso	8	0	10	0

La toxicidad se calificó según NCI CTCvE v4.

^a Incluye astenia.

^b Incluye edema periférico e inflamación periférica.

^c Incluye dolor abdominal superior, dolor abdominal inferior y malestar abdominal.

^d Incluye dolor de espalda, dolor en extremidades, mialgia, dolor de cuello y dolor óseo.

^e Incluye dermatitis, dermatitis acneiforme, y erupción descrita como máculopapular, eritematosa y generalizada.

^f Incluye nasofaringitis y rinitis.

Reacciones adversas clínicamente importantes reportadas en $< 10\%$ de los pacientes que recibieron OPDIVO con ipilimumab fueron encefalitis (0.8%), miositis necrotizante (0.8%) y uveítis (0.8%).

Tabla 32: Anormalidades de Laboratorio que Empeoraron desde la Condición Basal^a en $\geq 10\%$ de los Pacientes - CHECKMATE-142

Anormalidad de Laboratorio	OPDIVO (n=74)		OPDIVO más Ipilimumab (n=119)	
	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)
Hematología				
Anemia	50	7	42	9
Linfopenia	36	7	25	6
Neutropenia	20	4.3	18	0
Trombocitopenia	16	1.4	26	0.9
Química				
Aumento de fosfatasa alcalina	37	2.8	28	5
Aumento de lipasa	33	19	39	12
Aumento de ALT	32	2.8	33	12
Aumento de AST	31	1.4	40	12
Hiponatremia	27	4.3	26	5
Hipocalcemia	19	0	16	0
Hipomagnesemia	17	0	18	0
Aumento de amilasa	16	4.8	36	3.4
Aumento de bilirrubina	14	4.2	21	5
Hipopotasemia	14	0	15	1.8
Aumento de creatinina	12	0	25	3.6
Hiperpotasemia	11	0	23	0.9

^a La incidencia de cada análisis se basa en el número de pacientes que tuvieron disponible una medición de laboratorio basal y al menos una durante el estudio. El número de pacientes evaluables oscila entre 62 y 71 para la cohorte de OPDIVO, y entre 87 y 114 para la cohorte de OPDIVO más ipilimumab.

Carcinoma Hepatocelular

La seguridad de OPDIVO 3 mg/kg cada 2 semanas como monoterapia se evaluó en un subgrupo de 154 pacientes con HCC y cirrosis Child-Pugh Clase A que progresaron con sorafenib o eran intolerantes a dicho fármaco. Estos pacientes se enrolaron en las Cohortes 1 y 2 del CHECKMATE-040, un ensayo multicéntrico, de cohortes múltiples y etiqueta abierta [véase *Estudios Clínicos (14.10)*]. Los pacientes debían tener un nivel de AST y ALT ≤ 5 x ULN y un nivel de bilirrubina total < 3 mg/dL. La mediana de la duración de exposición a OPDIVO fue de 5 meses (rango: de 0 a 22+ meses). Se produjeron reacciones adversas serias en el 49% de los pacientes. Las reacciones adversas serias más frecuentes reportadas en al menos el 2% de los pacientes fueron pirexia, ascitis, dolor de espalda, deterioro general de la salud física, dolor abdominal, neumonía y anemia.

El perfil de toxicidad observado en estos pacientes con HCC avanzado fue generalmente similar al observado en pacientes con otros tipos de cáncer, a excepción de una mayor incidencia de elevaciones en las transaminasas y los niveles de bilirrubina. El tratamiento con OPDIVO dio como resultado elevación de AST emergente del tratamiento de Grado 3 ó 4 en 27 pacientes (18%), ALT de Grado 3 ó 4 en 16 pacientes (11%), y bilirrubina de Grado 3 ó 4 en 11 pacientes (7%). Se produjo hepatitis mediada por la respuesta inmune que requirió corticosteroides sistémicos en 8 pacientes (5%).

La seguridad de OPDIVO 1 mg/kg en combinación con ipilimumab 3 mg/kg se evaluó en un subgrupo que comprendía a 49 pacientes con HCC y cirrosis Child-Pugh Clase A enrolados en la Cohorte 4 del ensayo CHECKMATE-040 que progresaron con sorafenib o eran intolerantes a dicho fármaco. OPDIVO e ipilimumab se administraron cada 3 semanas por 4 dosis, seguidos de OPDIVO 240 mg como monoterapia cada 2 semanas hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable. Durante el período de combinación de OPDIVO e ipilimumab, 33 de 49 (67%) pacientes recibieron las 4 dosis planificadas de OPDIVO e ipilimumab. Durante todo el período de tratamiento, la mediana de la duración de exposición a OPDIVO fue de 5.1 meses (rango: de 0 a 35+ meses) y a ipilimumab fue de 2.1 meses (rango: de 0 a 4.5 meses). El 47% de los pacientes estuvieron expuestos al tratamiento durante >6 meses, y el 35% de los pacientes estuvieron expuestos al tratamiento durante >1 año. Se produjeron reacciones adversas serias en el 59% de los pacientes. El tratamiento fue discontinuado en el 29% de los pacientes y demorado en el 65% de los pacientes por una reacción adversa.

Las reacciones adversas serias más frecuentes (reportadas en $\geq 4\%$ de los pacientes) fueron pirexia, diarrea, anemia, aumento de AST, insuficiencia adrenal, ascitis, hemorragia de várices esofágicas, hiponatremia, aumento de bilirrubina en sangre y neumonitis.

Las Tablas 33 y 34 resumen las reacciones adversas y anormalidades de laboratorio, respectivamente, en el CHECKMATE-040. En función del diseño del estudio, los datos a continuación no se pueden utilizar para identificar diferencias estadísticamente significativas entre las cohortes resumidas a continuación para cualquier reacción adversa.

Tabla 33: Reacciones Adversas Ocurridas en $\geq 10\%$ de los Pacientes Que Recibieron OPDIVO en Combinación con Ipilimumab en la Cohorte 4 u OPDIVO en las Cohortes 1 y 2 del CHECKMATE-040

Reacción Adversa	OPDIVO e Ipilimumab (n=49)		OPDIVO (n=154)	
	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)
Trastornos de la Piel y el Tejido Subcutáneo				
Erupción cutánea	53	8	26	0.6
Prurito	53	4	27	0.6
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo				
Dolor musculoesquelético	41	2	36	1.9
Artralgia	10	0	8	0.6
Trastornos Gastrointestinales				
Diarrea	39	4	27	1.3
Dolor abdominal	22	6	34	3.9
Náuseas	20	0	16	0
Ascitis	14	6	9	2.6
Constipación	14	0	16	0
Boca seca	12	0	9	0
Dispepsia	12	2	8	0
Vómitos	12	2	14	0
Estomatitis	10	0	7	0
Distensión abdominal	8	0	11	0
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos				
Tos	37	0	23	0
Dyspnea	14	0	13	1.9
Neumonitis	10	2	1.3	0.6
Trastornos del Metabolismo y la Nutrición				
Disminución del apetito	35	2	22	1.3
Trastornos Generales				
Fatiga	27	2	38	3.2
Pirexia	27	0	18	0.6
Malestar	18	2	6.5	0
Edema	16	2	12	0
Enfermedad tipo influenza	14	0	9	0
Escalofríos	10	0	3.9	0
Trastornos del Sistema Nervioso				
Cefalea	22	0	11	0.6
Mareos	20	0	9	0
Trastornos Endocrinos				
Hipotiroidismo	20	0	4.5	0
Insuficiencia adrenal	18	4	0.6	0
Investigaciones				
Disminución de peso	20	0	7	0
Trastornos Psiquiátricos				
Insomnio	18	0	10	0
Trastornos de la Sangre y el Sistema Linfático				
Anemia	10	4	19	2.6
Infecciones				
Influenza	10	2	1.9	0

Tabla 33: Reacciones Adversas Ocurridas en $\geq 10\%$ de los Pacientes Que Recibieron OPDIVO en Combinación con Ipilimumab en la Cohorte 4 u OPDIVO en las Cohortes 1 y 2 del CHECKMATE-040

Reacción Adversa	OPDIVO e Ipilimumab (n=49)		OPDIVO (n=154)	
	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)
Infección del tracto respiratorio superior	6	0	12	0
Trastornos Vasculares				
Hipotensión	10	0	0.6	0

Las reacciones adversas clínicamente importantes reportadas en <10% de los pacientes que recibieron OPDIVO con ipilimumab fueron hiperglucemia (8%), colitis (4%) y aumento de creatina fosfocinasa en sangre (2%).

Tabla 34: Anormalidades de Laboratorio Que Empeoraron Desde la Condición Basal en $\geq 10\%$ de los Pacientes Que Recibieron OPDIVO en Combinación con Ipilimumab en la Cohorte 4 u OPDIVO como Monoterapia en las Cohortes 1 y 2 del CHECKMATE-040

Anormalidad de Laboratorio	OPDIVO e Ipilimumab (n=47)		OPDIVO*	
	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)
Hematología				
Linfopenia	53	13	59	15
Anemia	43	4.3	49	4.6
Neutropenia	43	9	19	1.3
Leucopenia	40	2.1	26	3.3
Trombocitopenia	34	4.3	36	7
Química				
Aumento de AST	66	40	58	18
Aumento de ALT	66	21	48	11
Aumento de bilirrubina	55	11	36	7
Aumento de lipasa	51	26	37	14
Hiponatremia	49	32	40	11
Hipocalcemia	47	0	28	0
Aumento de fosfatasa alcalina	40	4.3	44	7
Aumento de amilasa	38	1.5	31	6
Hipopotasemia	26	2.1	12	0.7
Hiperpotasemia	23	4.3	20	2.6
Aumento de creatinina	21	0	17	1.3
Hipomagnesemia	11	0	13	0

* El denominador usado para calcular la tasa vario de 140 a 152 en función del número de pacientes con un valor basal y al menos un valor luego del tratamiento.

En pacientes que recibieron OPDIVO con ipilimumab, se produjo rebrote virológico en 4 de 28 (14%) pacientes y en 2 de 4 (50%) pacientes con infección activa por VHB o VHC en condición basal, respectivamente. En pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, se produjo rebrote virológico en 5 de 47 (11%) pacientes y en 1 de 32 (3%) pacientes con infección activa por VHB o VHC en condición basal, respectivamente. El rebrote virológico del VHB se definió como un aumento de al menos 1 log en el ADN del VHB para aquellos pacientes con ADN del VHB detectable en condición basal. El rebrote virológico del VHC se definió como un aumento de 1 log en el ARN del VHC respecto de la condición basal.

Cáncer Esofágico

Tratamiento Adyuvante del Cáncer Esofágico o de la Unión Gastroesofágica Resecado

La seguridad de OPDIVO fue evaluada en el CHECKMATE-577, un ensayo aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego, multicéntrico, en 792 pacientes tratados con cáncer esofágico o de la unión gastroesofágica completamente resecado (márgenes negativos) que tenían enfermedad patológica residual luego de la quimiorradioterapia (CRT) [véase *Estudios Clínicos (14.11)*]. El ensayo excluyó a pacientes que no recibieron CRT concurrente antes de la cirugía, que tenían enfermedad resecable en estadio IV,

338

Acta No. 01 de 2025 SEMPB Segunda parte
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

enfermedad autoinmune o cualquier afección que requiriera tratamiento sistémico con corticosteroides (>10 mg diarios de prednisona o equivalente) u otros medicamentos inmunosupresores. Los pacientes recibieron OPDIVO 240 mg o placebo por infusión intravenosa durante 30 minutos cada 2 semanas por 16 semanas, seguido de 480 mg o placebo por infusión intravenosa durante 30 minutos cada 4 semanas comenzando en la Semana 17. Los pacientes fueron tratados hasta la recurrencia de la enfermedad, una toxicidad inaceptable o durante un plazo total de 1 año. La mediana de la duración de la exposición fue de 10.1 meses (rango: <0.1 a 14 meses) en los pacientes tratados con OPDIVO y de 9 meses (rango: <0.1 a 15 meses) en los pacientes tratados con placebo. Entre los pacientes que recibieron OPDIVO, el 61% estuvieron expuestos durante >6 meses, y el 54% estuvieron expuestos durante >9 meses.

Se produjeron reacciones adversas serias en el 33% de los pacientes que recibieron OPDIVO. Una reacción adversa seria reportada en $\geq 2\%$ de los pacientes que recibieron OPDIVO fue la neumonitis. Se produjo una reacción adversa mortal de infarto de miocardio en un paciente que recibió OPDIVO.

OPDIVO fue discontinuado en el 12% de los pacientes y fue demorado en el 28% de los pacientes por una reacción adversa.

Las Tablas 35 y 36 sintetizan las reacciones adversas y anormalidades de laboratorio, respectivamente, en el CHECKMATE-577.

Tabla 35: Reacciones Adversas Ocurridas en $\geq 10\%$ de los Pacientes que Recibieron OPDIVO - CHECKMATE-577

Reacción Adversa	OPDIVO (n=532)		Placebo (n=260)	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Reacciones Adversas	96	34	93	32
Gastrointestinales				
Diarrea	29	0.9	29	0.8
Náuseas	23	0.8	21	0
Dolor abdominal ^a	17	0.8	20	1.5
Vómitos	15	0.6	16	1.2
Disfagia	13	0.8	17	3.5
Dispepsia ^b	12	0.2	16	0.4
Constipación	11	0	12	0
Generales				
Fatiga ^c	34	1.3	29	1.5
Respiratorias, Torácicas y Mediastínicas				
Tos ^d	20	0.2	21	0.4
Disnea ^e	12	0.8	12	0.4
Dérmicas y del Tejido Subcutáneo				
Erupción cutánea ^f	21	0.9	10	0.4
Prurito	13	0.4	6	0
Investigaciones				
Disminución de peso	13	0.4	9	0
Musculoesqueléticas y del Tejido Conectivo				
Dolor musculoesquelético ^g	21	0.6	20	0.8
Artralgia	10	0.2	8	0
Metabolismo y Nutrición				
Disminución del apetito	15	0.9	10	0.8
Endocrinas				
Hipotiroidismo	11	0	1.5	0

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

^b Incluye reflujo gastroesofágico.

^c Incluye astenia.

^d Incluye tos productiva.

^e Incluye disnea de esfuerzo.

^f Incluye erupción pustular, dermatitis, dermatitis acneiforme, dermatitis alérgica, dermatitis ampollosa, erupción exfoliativa, erupción eritematosa, erupción macular, erupción máculopapular, erupción papular, erupción prurítica.

^g Incluye dolor de espalda, dolor óseo, dolor de pecho musculoesquelético, malestar musculoesquelético, mialgia, mialgia intercostal, dolor de cuello, dolor de extremidades, dolor espinal.

Tabla 36: Anormalidades de Laboratorio que Empeoraron desde la Condición Basal^a Ocurridas en $\geq 10\%$ de los Pacientes - CHECKMATE-577

Anormalidad de Laboratorio	OPDIVO (n=532)		Placebo (n=260)	
	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)
Química				
Aumento de AST	27	2.1	22	0.8
Aumento de fosfatasa alcalina	25	0.8	18	0.8
Aumento de albúmina	21	0.2	18	0
Aumento de ALT	20	1.9	16	1.2
Aumento de amilasa	20	3.9	13	1.3
Hiponatremia	19	1.7	12	1.2
Hiperpotasemia	17	0.8	15	1.6
Hipopotasemia	12	1	11	1.2
Aumento de transaminasas ^b	11	1.5	6	1.2
Hematología				
Linfopenia	44	1.7	35	1.2
Anemia	27	0.8	21	0.4
Neutropenia	24	1.5	23	0.4

^a La incidencia de cada análisis se basa en el número de pacientes que tuvieron disponible una medición de laboratorio basal y al menos una durante el estudio: grupo de OPDIVO (rango: 163 a 526 pacientes) y grupo de placebo (rango: 86 a 256 pacientes).

^b Incluye aumento de alanina aminotransferasa y aumento de aspartato aminotransferasa.

La seguridad de OPDIVO en combinación con quimioterapia o en combinación con ipilimumab se evaluó en el CHECKMATE-648, un ensayo aleatorizado, con control activo, multicéntrico, abierto, en pacientes con CCEE irsecable avanzado, recurrente o metastásico, sin tratamiento previo. Los pacientes recibieron uno de los siguientes tratamientos:

- OPDIVO 240 mg los días 1 y 15, 5-FU (fluorouracilo) 800 mg/m²/día por vía intravenosa los días 1 a 5 (durante 5 días) y cisplatino 80 mg/m² por vía intravenosa el día 1 (de un ciclo de 4 semanas).
- OPDIVO 3 mg/kg cada 2 semanas en combinación con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas.
- 5-FU (fluorouracilo) 800 mg/m²/día por vía intravenosa los días 1 a 5 (durante 5 días) y cisplatino 80 mg/m² por vía intravenosa el día 1 (de un ciclo de 4 semanas).

Entre los pacientes que recibieron OPDIVO con quimioterapia, la mediana de duración de tratamiento fue de 5.7 meses (rango: 0.1 a 30.6 meses). Entre los pacientes que recibieron OPDIVO e ipilimumab, la mediana de duración de tratamiento fue de 2.8 meses (rango: 0 a 24 meses).

Se produjeron reacciones adversas serias en el 62% de los pacientes que recibieron OPDIVO en combinación con quimioterapia, y en el 69% de los pacientes que recibieron OPDIVO en combinación con ipilimumab. Las reacciones adversas serias más frecuentes notificadas en $\geq 2\%$ de los pacientes que recibieron OPDIVO con quimioterapia fueron neumonía (11%), disfagia (7%), estenosis esofágica (2.9%), insuficiencia renal aguda (2.9%) y pirexia (2.3%). Las reacciones adversas serias más frecuentes notificadas en $\geq 2\%$ de los pacientes que recibieron OPDIVO con ipilimumab fueron neumonía (10%), pirexia (4.3%), neumonitis (4%), neumonía por aspiración (3.7%), disfagia (3.7%), función hepática anormal (2.5%) y deshidratación (2.5%).

Se produjeron reacciones adversas mortales en 5 (1.6%) pacientes que recibieron OPDIVO en combinación con quimioterapia; estas incluyeron neumonitis, neumatosis intestinal, neumonía e insuficiencia renal aguda, y en 5 (1.6%) pacientes que recibieron OPDIVO en combinación con ipilimumab; estas incluyeron neumonitis, enfermedad pulmonar intersticial, embolia pulmonar y síndrome de distrés respiratorio agudo.

OPDIVO y/o la quimioterapia se discontinuaron en el 39% de los pacientes y se retrasaron en el 71% de los pacientes debido a una reacción adversa. OPDIVO y/o ipilimumab se discontinuaron en el 23% de los pacientes y se retrasaron en el 46% de los pacientes debido a una reacción adversa.

Las reacciones adversas más comunes informadas en $\geq 20\%$ de los pacientes tratados con OPDIVO en combinación con quimioterapia fueron náuseas, disminución del apetito, fatiga, constipación, estomatitis, diarrea y vómitos. Las reacciones adversas más comunes informadas en $\geq 20\%$ de los pacientes tratados con OPDIVO en combinación con ipilimumab fueron sarpullido, fatiga, pirexia, náuseas, diarrea y constipación.

Las Tablas 37 y 38 resumen las reacciones adversas y las anomalías de laboratorio, respectivamente, en el CHECKMATE-648.

Tabla 1: Reacciones adversas en $\geq 10\%$ de los pacientes - CHECKMATE-648

Reacción adversa	OPDIVO con cisplatino y 5-FU (n=310)		OPDIVO e ipilimumab (n=322)		Cisplatino y 5-FU (n=304)	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Gastrointestinales						
Náuseas	65	4.2	22	0.6	56	2.6
Constipación	44	1.0	20	0.3	43	1.0
Estomatitis ^a	44	9	11	0.6	35	3.0
Diarrea	29	2.9	22	1.9	20	2.0
Vómitos	23	2.3	15	1.6	19	3.0
Disfagia	14	7	12	5	12	4.9
Dolor abdominal ^b	13	1.9	10	0.9	11	0.7
Metabolismo y nutrición						
Disminución del apetito	51	7	17	4.0	50	6
Generales						
Fatiga ^c	47	3.5	28	2.5	41	4.9
Pirexia ^d	19	0.3	23	0.9	12	0.3
Edema ^e	16	0	7	0	13	0
Sistema nervioso						
Neuropatía periférica ^f	18	1.3	2.8	0	13	1.0
Psiquiátricas						
Insomnio	16	0	8	0	10	0.3
Piel y tejido subcutáneo						
Erupción ^g	16	0.6	31	3.1	7	0
Prurito	11	0	17	0.9	3.6	0
Alopecia	10	0			11	0
Respiratorias, torácicas y mediastínicas						
Tos ^h	16	0.3	13	0.3	13	0.3
Infecciones e infestaciones						
Neumonía ⁱ	13	5	14	8	10	2.6
Endocrinas						
Hipotiroidismo	7	0	14	0	0.3	0
Investigaciones						
Disminución de peso	12	0.6	12	1.9	11	1.0
Musculoesqueléticas y del tejido conjuntivo						
Dolor musculoesquelético ^j	11	0.3	14	0.6	8	0.3

La toxicidad se calificó según los criterios CTCAE del NCI v4.

a Incluye úlcera aftosa, ulceración de la boca e inflamación de mucosas.

b Incluye malestar abdominal, dolor abdominal inferior y dolor abdominal superior.

c Incluye astenia y malestar general.

d Incluye fiebre asociada con el tumor.

e Incluye inflamación, edema generalizado, edema periférico e inflamación periférica.

f Incluye hiperestesia, hipoestesia, neuropatía motora periférica, neuropatía sensitivomotora periférica y neuropatía sensitiva periférica.

g Incluye dermatitis, dermatitis acneiforme, dermatitis alérgica, dermatitis ampollosa, erupción medicamentosa, erupción exfoliativa, erupción eritematosa, erupción folicular, erupción macular, erupción máculopapular, erupción papular y erupción prurítica.

h Incluye tos productiva.

i Incluye neumonía organizada, neumonía bacteriana y neumonía por *Pseudomonas*.

j Incluye dolor de espalda, dolor óseo, dolor de pecho musculoesquelético, mialgia, dolor de cuello, dolor de extremidades y dolor espinal.

Tabla 2: Valores de laboratorio que empeoraron desde la condición basal^a en $\geq 10\%$ de los pacientes - CHECKMATE-648

Anormalidad de laboratorio	OPDIVO con cisplatino y 5-FU (n=310)		OPDIVO e ipilimumab (n=322)		Cisplatino y 5-FU (n=304)	
	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)
Hematología						
Anemia	81	21	52	7	66	14
Linfopenia	67	23	50	13	44	8
Neutropenia	61	18	13	1.3	48	13
Leucopenia	53	11			39	5
Trombocitopenia	43	3.3	12	1.0	29	2.8
Química						
Hiponatremia	52	15	45	11	40	8
Hipocalcemia	43	3.0	32	0	23	0.7
Aumento de creatinina	41	2.3	15	0.7	31	0.7
Hipomagnesemia	35	1.7	15	0	25	1.8
Hiperglucemia	34	0	43	4.3	36	0.8
Hiperpotasemia	33	2.3	23	1.6	24	0.7
Hipopotasemia	29	9	19	5	17	6
Aumento de fosfatasa alcalina	26	1.3	31	3.3	15	0
Aumento de AST	23	3.3	39	6	11	1.4
Aumento de ALT	23	2.3	33	6	8	0.7
Hipoglucemia	18	0.4	15	1.2	7	0
Hipercalcemia	11	2.6	15	2.0	8	0

^a La incidencia de cada análisis se basa en el número de pacientes que tuvieron disponible una medición de laboratorio basal y al menos una durante el estudio: grupo de OPDIVO con cisplatino y 5-FU (rango: 60 a 305 pacientes), grupo de OPDIVO e ipilimumab (rango: 59 a 307 pacientes) o grupo de cisplatino y 5-FU (rango: 56 a 283 pacientes).

Cáncer Gástrico, Cáncer de la Unión Gastroesofágica y Adenocarcinoma Esofágico

La seguridad de OPDIVO en combinación con quimioterapia se evaluó en el CHECKMATE-649, un ensayo aleatorizado, multicéntrico, de etiqueta abierta, en pacientes con cáncer gástrico, cáncer de la unión gastroesofágica y adenocarcinoma esofágico avanzado o metastásico no tratado previamente [véase *Estudios Clínicos (14.12)*]. El ensayo excluyó a los pacientes que eran positivos para el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico

humano (HER2) o que tenían metástasis en el SNC no tratadas. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir OPDIVO en combinación con quimioterapia o quimioterapia solamente. Los pacientes recibieron uno de los siguientes tratamientos:

- OPDIVO 240 mg en combinación con mFOLFOX6 (fluorouracilo, leucovorina y oxaliplatino) cada 2 semanas o mFOLFOX6 cada 2 semanas.
- OPDIVO 360 mg en combinación con CapeOX (capecitabina y oxaliplatino) cada 3 semanas o CapeOX cada 3 semanas.

Los pacientes fueron tratados con OPDIVO en combinación con quimioterapia o quimioterapia solamente hasta la progresión de la enfermedad, una toxicidad inaceptable o un máximo de 2 años. La mediana de la duración de la exposición fue de 6.8 meses (rango: 0 a 33.5 meses) en los pacientes tratados con OPDIVO y quimioterapia. Entre los pacientes que recibieron OPDIVO y quimioterapia, el 54% estuvo expuesto durante > 6 meses y el 28% estuvo expuesto durante > 1 año.

Se produjeron reacciones adversas mortales en 16 (2.0%) pacientes que fueron tratados con OPDIVO en combinación con quimioterapia; estas incluyeron neumonitis (4 pacientes), neutropenia febril (2 pacientes), accidente cerebrovascular (2 pacientes), toxicidad gastrointestinal, mucositis intestinal, choque séptico, neumonía, infección, hemorragia gastrointestinal, trombosis de vasos mesentéricos y coagulación intravascular diseminada. Se produjeron reacciones adversas serias en el 52% de los pacientes tratados con OPDIVO en combinación con quimioterapia. Se discontinuó OPDIVO y/o la quimioterapia en el 44% de los pacientes, y se suspendió al menos una dosis en el 76% de los pacientes debido a una reacción adversa.

Las reacciones adversas serias más frecuentes notificadas en $\geq 2\%$ de los pacientes tratados con OPDIVO en combinación con quimioterapia fueron vómitos (3.7%), neumonía (3.6%), anemia (3.6%), pirexia (2.8%), diarrea (2.7%), neutropenia febril (2.6%) y neumonitis (2.4%). Las reacciones adversas más comunes notificadas en $\geq 20\%$ de los pacientes tratados con OPDIVO en combinación con quimioterapia fueron neuropatía periférica, náuseas, fatiga, diarrea, vómitos, disminución del apetito, dolor abdominal, constipación y dolor musculoesquelético.

Las Tablas 39 y 40 resumen las reacciones adversas y las anomalías de laboratorio, respectivamente, en el CHECKMATE-649.

Tabla 39: Reacciones adversas en $\geq 10\%$ de los pacientes que recibieron OPDIVO y quimioterapia - CHECKMATE-649

Reacción adversa	OPDIVO y mFOLFOX6 o CapeOX (n=782)		mFOLFOX6 o CapeOX (n=767)	
	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)
Reacción adversa	99	69	98	59
Sistema nervioso				
Neuropatía periférica ^a	53	7	46	4.8
Cefalea	11	0.8	6	0.3
Gastrointestinales				
Náuseas	48	3.2	44	3.7
Diarrea	39	5	34	3.7
Vómitos	31	4.2	29	4.2
Dolor abdominal ^b	27	2.8	24	2.6
Constipación	25	0.6	21	0.4
Estomatitis ^c	17	1.8	13	0.8
Generales				
Fatiga ^d	44	7	40	5
Pirexia ^e	19	1.0	11	0.4
Edema ^f	12	0.5	8	0.1
Metabolismo y nutrición				
Disminución del apetito	29	3.6	26	2.5
Hipoalbuminemia ^g	14	0.3	9	0.3
Investigaciones				
Disminución del peso	17	1.3	15	0.7
Aumento de lipasa	14	7	8	3.7
Aumento de amilasa	12	3.1	5	0.4
Musculoesqueléticas y del tejido conectivo				
Dolor musculoesquelético ^h	20	1.3	14	2.0
Piel y tejido subcutáneo				
Erupción cutánea ⁱ	18	1.7	4.4	0.1
Síndrome de eritrodismestesia palmo-plantar	13	1.5	12	0.8
Respiratorias, torácicas y mediastínicas				
Tos ^j	13	0.1	9	0
Infecciones e infestaciones				
Infección de las vías respiratorias superiores ^k	10	0.1	7	0.1

La toxicidad se calificó según NCI CTCv4.

^a Incluye disestesia, hipoestesia, neuropatía motora periférica, neuropatía sensoriomotora periférica y neuropatía sensorial periférica.

^b Incluye malestar abdominal, dolor abdominal inferior y dolor abdominal superior.

^c Incluye úlcera aftosa, ulceración de boca e inflamación mucosal.

^d Incluye astenia.

^e Incluye fiebre asociada a tumor.

^f Incluye inflamación, edema generalizado, edema periférico e inflamación periférica.

^g Incluye disminución de albúmina en sangre.

^h Incluye dolor de espalda, dolor óseo, dolor de pecho musculoesquelético, malestar musculoesquelético, mialgia, dolor de cuello, dolor de extremidades y dolor espinal.

ⁱ Incluye dermatitis, dermatitis acneiforme, dermatitis alérgica, dermatitis ampollosa, erupción medicamentosa, erupción exfoliativa, erupción nodular, erupción eritematosa, erupción macular, erupción máculopapular, erupción papular, erupción prurítica y erupción vesicular.

^j Incluye tos productiva.

^k Incluye nasofaringitis, faringitis y rinitis.

Tabla 40: Valores de laboratorio que empeoraron desde la condición basal^a en $\geq 10\%$ de los pacientes - CHECKMATE-649

Anormalidad de laboratorio	OPDIVO y mFOLFOX6 o CapeOX (n=782)		mFOLFOX6 o CapeOX (n=767)	
	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)
Hematología				
Neutropenia	73	29	62	23
Leucopenia	69	12	59	9
Trombocitopenia	68	7	63	4.4
Anemia	59	14	60	10
Linfopenia	59	12	49	9
Química				
Aumento de AST	52	4.6	47	1.9
Hipocalcemia	42	1.6	37	1.0
Hiper glucemia	41	3.9	38	2.7
Aumento de ALT	37	3.4	30	1.9
Hiponatremia	34	6	24	5
Hipopotasemia	27	7	24	4.8
Hiperbilirrubinemia	24	2.8	21	2.0
Aumento de creatinina	15	1.0	9	0.5
Hiperpotasemia	14	1.4	11	0.7
Hipoglucemia	12	0.7	9	0.2
Hipernatremia	11	0.5	7.1	0

^a La incidencia de cada análisis se basa en el número de pacientes que tuvieron disponible una medición de laboratorio basal y al menos una medición de laboratorio durante el estudio: grupo de OPDIVO y mFOLFOX6 o CapeOX (rango: 407 a 767 pacientes) o grupo de mFOLFOX6 o CapeOX (rango: 405 a 735 pacientes).

Inmunogenicidad

Al igual que con todas las proteínas terapéuticas, existe la posibilidad de inmunogenicidad. La detección de la formación de anticuerpos es altamente dependiente de la sensibilidad y especificidad del ensayo. Además, la incidencia observada de positividad de anticuerpos (incluidos anticuerpos neutralizantes) en un ensayo puede ser influenciada por varios factores, que incluyen la metodología del ensayo, la manipulación de muestras, el cronograma de muestreo, las medicaciones concomitantes y la enfermedad subyacente. Por estos motivos, la comparación de la incidencia de anticuerpos contra OPDIVO con la incidencia de anticuerpos contra otros productos puede ser engañosa.

De los 2085 pacientes que fueron tratados con OPDIVO como monoterapia en una dosis de 3 mg/kg cada 2 semanas y que fueron evaluables en cuanto a la presencia de anticuerpos anti-nivolumab, el 11% dio positivo para anticuerpos anti-nivolumab emergentes del tratamiento mediante un ensayo de electroquimioluminiscencia (ECL), y el 0.7% tuvo anticuerpos neutralizantes contra nivolumab. No hubo evidencia de una alteración en el perfil de farmacocinética ni un aumento de la incidencia de reacciones relacionadas con la infusión con desarrollo de anticuerpos anti-nivolumab.

De los pacientes con melanoma, carcinoma de células renales avanzado, cáncer colorrectal metastásico, cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico o recurrente, y mesotelioma pleural maligno que fueron tratados con OPDIVO e ipilimumab y que fueron evaluables en cuanto a la presencia de anticuerpos anti-nivolumab, la incidencia de anticuerpos antinivolumab fue del 26% (132/516) con OPDIVO 3 mg/kg

347

Acta No. 01 de 2025 SEMPB Segunda parte
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

seguido por ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas, 36.7% (180/491) y 25.7% (69/269) con OPDIVO 3 mg/kg cada 2 semanas e ipilimumab 1 mg cada 6 semanas en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas y mesotelioma pleural maligno, respectivamente, y del 38% (149/394) con OPDIVO 1 mg/kg seguido por ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas. La incidencia de anticuerpos neutralizantes contra nivolumab fue del 0.8% (4/516) con OPDIVO 3 mg/kg seguido por ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas, 1.4% (7/491) y 0.7% (2/269) con OPDIVO 3 mg/kg cada 2 semanas e ipilimumab 1 mg cada 6 semanas en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas y mesotelioma pleural maligno, respectivamente, y del 4.6% (18/394) con OPDIVO 1 mg/kg seguido por ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas.

De los pacientes con carcinoma hepatocelular que fueron tratados con OPDIVO e ipilimumab cada 3 semanas por 4 dosis, seguido por OPDIVO cada 2 semanas, y que fueron evaluables en cuanto a la presencia de anticuerpos antinivolumab, la incidencia de anticuerpos antinivolumab fue del 45% (20/44) con OPDIVO 3 mg/kg seguido por ipilimumab 1 mg/kg y del 56% (27/48) con OPDIVO 1 mg/kg seguido por ipilimumab 3 mg/kg; la correspondiente incidencia de anticuerpos neutralizantes contra nivolumab fue del 14% (6/44) y 23% (11/48), respectivamente.

De los pacientes con NSCLC que fueron tratados con OPDIVO 360 mg cada 3 semanas en combinación con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas y quimioterapia con doblete de platino, y fueron evaluables en cuanto a la presencia de anticuerpos antinivolumab, la incidencia de anticuerpo antinivolumab fue del 34% (104/308); la incidencia de anticuerpos neutralizantes contra nivolumab fue del 2.6% (8/308).

No hubo evidencia de una mayor incidencia de reacciones relacionadas con la infusión con el desarrollo de anticuerpos anti-nivolumab.

Experiencia Posterior a la Comercialización

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

Oculares: Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (VKH)

Complicaciones del tratamiento con OPDIVO luego del HSCT alogénico: GVHD aguda y crónica severa, refractaria al tratamiento

Trastornos de la sangre y el sistema linfático: linfocitosis hemofagocítica (HLH) (incluidos casos mortales), anemia hemolítica autoinmune (incluidos casos mortales).

348

Uso en poblaciones específicas:

Embarazo

Resumen del Riesgo

Sobre la base de los datos recogidos en estudios con animales y su mecanismo de acción [véase *Farmacología Clínica (12.1)*], OPDIVO puede causar daño fetal cuando es administrado a una mujer embarazada. En los estudios de reproducción animal, la administración de nivolumab a monos cynomolgus desde el inicio de la organogénesis hasta el parto dio como resultado un aumento de los abortos y las muertes prematuras de la cría [véase *Datos*]. Se sabe que la IgG4 humana atraviesa la barrera placentaria, y el nivolumab es una inmunoglobulina G4 (IgG4); por lo tanto, nivolumab tiene el potencial de ser transmitido de la madre al feto en desarrollo. Los efectos de OPDIVO probablemente sean mayores durante el segundo y el tercer trimestre del embarazo. No se dispone de datos sobre el uso de OPDIVO en mujeres embarazadas para poder evaluar el riesgo asociado con el fármaco. Advertir a las mujeres en edad fértil sobre el riesgo potencial para el feto.

El riesgo de referencia en la población general de EE.UU. de defectos graves del nacimiento es del 2% a 4% y de aborto espontáneo es del 15% a 20% de los embarazos clínicamente reconocidos.

Datos

Datos en Animales

Una función central de la vía PD-1/PD-L1 es preservar el embarazo, manteniendo la tolerancia inmune materna al feto. Se ha demostrado en modelos murinos de embarazo que el bloqueo de la señalización de PD-L1 altera la tolerancia al feto y aumenta los casos de pérdida del feto. Los efectos de nivolumab sobre el desarrollo prenatal y postnatal fueron evaluados en monos que recibieron nivolumab dos veces por semana desde el inicio de la organogénesis hasta el parto, a niveles de exposición entre 9 y 42 veces mayores que aquellos observados con la dosis clínica de 3 mg/kg (sobre la base del AUC). La administración de nivolumab dio como resultado un aumento no relacionado con la dosis de los abortos espontáneos y un aumento de las muertes neonatales. Sobre la base de su mecanismo de acción, la exposición fetal a nivolumab puede aumentar el riesgo de desarrollar trastornos mediados por la respuesta inmune o de alterar la respuesta inmune normal, y se han informado trastornos mediados por la respuesta inmune en ratones PD-1 knockout. En las crías sobrevivientes de monos cynomolgus tratados con nivolumab (18 de 32, en comparación con 11 de 16 crías expuestas al vehículo), no hubo malformaciones

evidentes ni efectos sobre los parámetros de neuroconducta, inmunológicos o de patología clínica durante el período postnatal de 6 meses.

Mujeres en Período de Lactancia

Resumen del Riesgo

No hay datos sobre la presencia de nivolumab en la leche materna humana, los efectos en el lactante o los efectos en la producción de leche. Debido al potencial de reacciones adversas serias en el lactante, aconsejar a las mujeres que no amamenten a sus hijos durante el tratamiento ni durante 5 meses después de la última dosis de OPDIVO.

Hombres y Mujeres en Edad Fértil

Pruebas de Embarazo

Verificar que las mujeres en edad fértil no estén embarazadas al momento de iniciar OPDIVO [véase *Uso en Poblaciones Específicas (8.1)*].

Anticoncepción

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.

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 CHECKMATE-275 (carcinoma urotelial), el 55% de los pacientes tenía 65 años de edad o más, y el 14% tenía 75 años o más. No se reportaron diferencias generales en la seguridad ni la efectividad entre pacientes geriátricos y pacientes más jóvenes.

En el estudio CHECKMATE-238 (tratamiento adyuvante del melanoma), el 26% de los pacientes tenían 65 años de edad o más, y el 3% tenían 75 años de edad o más. No se

350

informaron diferencias generales en la seguridad o la efectividad entre pacientes geriátricos y pacientes más jóvenes.

En el ATTRACTION-3 (carcinoma esofágico de células escamosas), el 53% de los pacientes tenían 65 años o más, y el 10% tenían 75 años o más. No se reportaron diferencias generales en la seguridad o la eficacia entre pacientes geriátricos y pacientes más jóvenes.

En el CHECKMATE-577 (tratamiento adyuvante del cáncer esofágico o de la unión gastroesofágica), el 36% de los pacientes tenían 65 años o más, y el 5% tenían 75 años o más. No se informaron diferencias generales en la seguridad o la eficacia entre los pacientes ancianos (65 años o más) y los pacientes más jóvenes.

Los ensayos CHECKMATE-037, CHECKMATE-205, CHECKMATE-039 y CHECKMATE- 141, CHECKMATE-142, y CHECKMATE-040 no incluyeron suficiente cantidad de pacientes de 65 años de edad o más para determinar si responden de manera diferente a los pacientes más jóvenes.

De los 314 pacientes randomizados para recibir OPDIVO administrado con ipilimumab en el CHECKMATE-067, el 41% tenía 65 años de edad o más, y el 11% tenía 75 años de edad o más. No se reportaron diferencias generales en la seguridad ni la efectividad entre pacientes geriátricos y pacientes más jóvenes.

De los 550 pacientes randomizados a OPDIVO 3 mg/kg administrado junto con ipilimumab 1 mg/kg en el estudio CHECKMATE-214 (carcinoma de células renales), el 38% tenía 65 años o más y el 8% tenía 75 años o más. No se informaron diferencias generales en la seguridad entre pacientes ancianos y pacientes más jóvenes. En pacientes ancianos con riesgo intermedio o alto, no se informaron diferencias generales en la efectividad.

De los 49 pacientes que recibieron OPDIVO 1 mg/kg en combinación con ipilimumab 3 mg/kg en el CHECKMATE-040 (carcinoma hepatocelular), el 29% tenían entre 65 y 74 años de edad, y el 8% tenían 75 años o más. Los estudios clínicos de OPDIVO en combinación con ipilimumab no incluyeron suficiente cantidad de pacientes con carcinoma hepatocelular de 65 años o más para determinar si responden de manera diferente de los pacientes más jóvenes.

De los 576 pacientes aleatorizados a OPDIVO 3 mg/kg cada 2 semanas con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas en el estudio CHECKMATE-227 (NSCLC), el 48% tenían 65 años o más, y el 10% tenían 75 años o más. No se informó una diferencia general en la seguridad entre los pacientes de edad más avanzada y los más jóvenes; sin embargo, hubo una mayor tasa de discontinuación debido a reacciones adversas en pacientes de 75 años o más (29%) en relación con todos los pacientes que recibieron OPDIVO con ipilimumab

(18%). De los 396 pacientes en la población de eficacia primaria (PD-L1 $\geq 1\%$) aleatorizados a OPDIVO 3 mg/kg cada 2 semanas con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas en el estudio CHECKMATE-227, el cociente de riesgo para la sobrevida global fue de 0.70 (IC del 95%: 0.55, 0.89) en los 199 pacientes de menos de 65 años en comparación con 0.91 (IC del 95%: 0.72, 1.15) en los 197 pacientes de 65 años o más [véase Estudios Clínicos (14.3)].

De los 361 pacientes aleatorizados a OPDIVO 360 mg cada 3 semanas en combinación con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas y quimioterapia con doblete de platino cada 3 semanas (durante 2 ciclos) en el CHECKMATE-9LA (NSCLC), el 51% tenían 65 años o más, y el 10% tenían 75 años o más. No se informaron diferencias generales en la seguridad entre pacientes mayores y pacientes más jóvenes; sin embargo, hubo una mayor tasa de discontinuación debido a reacciones adversas en pacientes de 75 años o más (43%) en relación con todos los pacientes que recibieron OPDIVO con ipilimumab y quimioterapia (24%). Para los pacientes de 75 años o más que recibieron quimioterapia solamente, la tasa de discontinuación debido a reacciones adversas fue del 16% en relación con todos los pacientes que tuvieron una tasa de discontinuación del 13%. Según un análisis actualizado para la sobrevida global, de los 361 pacientes aleatorizados a OPDIVO en combinación con ipilimumab y quimioterapia con doblete de platino en el CHECKMATE-9LA, el cociente de riesgo (HR) para la sobrevida global fue de 0.61 (IC del 95%: 0.47, 0.80) en 176 pacientes menores de 65 años en comparación con 0.73 (IC del 95%: 0.56, 0.95) en los 185 pacientes de 65 años o más.

De los 303 pacientes aleatorizados a OPDIVO 3 mg/kg cada 2 semanas en combinación con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas en el CHECKMATE-743 (mesotelioma pleural maligno), el 77% tenía 65 años o más y el 26% tenía 75 años o más. No se informó ninguna diferencia general en la seguridad entre los pacientes mayores y los pacientes más jóvenes; sin embargo, hubo tasas más altas de reacciones adversas serias y discontinuación debido a reacciones adversas en pacientes de 75 años o más (68% y 35%, respectivamente) en comparación con todos los pacientes que recibieron OPDIVO con ipilimumab (54% y 28%, respectivamente). Para los pacientes de 75 años o más que recibieron quimioterapia, la tasa de reacciones adversas serias fue del 34%, y la tasa de discontinuación debido a reacciones adversas fue del 26% en relación con el 28% y el 19%, respectivamente, para todos los pacientes. El cociente de riesgo (HR) para la sobrevida global fue de 0.76 (IC del 95%: 0.52, 1.11) en los 71 pacientes menores de 65 años en comparación con 0.74 (IC del 95%: 0.59, 0.93) en los 232 pacientes de 65 años o más aleatorizados a OPDIVO en combinación con ipilimumab.

De los 320 pacientes que recibieron OPDIVO en combinación con cabozantinib en el CHECKMATE 9ER (carcinoma de células renales), el 41% tenía 65 años o más de edad, y el

9% tenía 75 años o más de edad. No se informaron diferencias generales en la seguridad entre pacientes de edad avanzada y pacientes más jóvenes.

De los 1581 pacientes aleatorizados a OPDIVO 240 mg cada 2 semanas o 360 mg cada 3 semanas administrado en combinación con quimioterapia que contiene fluoropirimidina y platino en el CHECKMATE-649 (GC, GEJC o EAC), el 39% tenía 65 años o más, y el 10% tenía 75 años o más. No se informó ninguna diferencia general en la seguridad entre los pacientes de edad avanzada y los pacientes más jóvenes.

De los 303 pacientes aleatorizados a OPDIVO 3 mg/kg cada 2 semanas en combinación con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas en el CHECKMATE-743 (mesotelioma pleural maligno), el 77% tenía 65 años o más y el 26% tenía 75 años o más. No se informó ninguna diferencia general en la seguridad entre los pacientes mayores y los pacientes más jóvenes; sin embargo, hubo tasas más altas de reacciones adversas serias y discontinuación debido a reacciones adversas en pacientes de 75 años o más (68% y 35%, respectivamente) en comparación con todos los pacientes que recibieron OPDIVO con ipilimumab (54% y 28%, respectivamente). Para los pacientes de 75 años o más que recibieron quimioterapia, la tasa de reacciones adversas serias fue del 34%, y la tasa de discontinuación debido a reacciones adversas fue del 26% en relación con el 28% y el 19%, respectivamente, para todos los pacientes. El cociente de riesgo (HR) para la sobrevida global fue de 0.76 (IC del 95%: 0.52, 1.11) en los 71 pacientes menores de 65 años en comparación con 0.74 (IC del 95%: 0.59, 0.93) en los 232 pacientes de 65 años o más aleatorizados a OPDIVO en combinación con ipilimumab.

Sobredosis:

No se notificaron casos de sobredosis en los ensayos clínicos. En caso de sobredosis, los pacientes se deben vigilar estrechamente para signos y síntomas de reacciones adversas y se debe instaurar tratamiento sintomático adecuado de forma inmediata.

3.4.2.2 OPDIVO® 100mg/10mL

Expediente : 20091924
Radicado : 20221210931 / 20241008244
Fecha : 16/01/2024
Interesado : Bristol Myers Squibb de Colombia S.A.

Composición: Nivolumab 100 mg/10 mL

Forma farmacéutica: Solución para infusión

Indicaciones:

Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas (NSCLC):

- Nivolumab (Opdivo®) está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) que muestra progresión durante o después de la quimioterapia basada en platino. Previo a recibir Nivolumab (Opdivo®), los pacientes con mutaciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber presentado progresión de la enfermedad con una terapia aprobada para estas mutaciones.
- Nivolumab (Opdivo®) en combinación con ipilimumab y 2 ciclos de quimioterapia con doblete de platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) metastásico o recurrente, sin aberraciones tumorales genómicas EGFR o ALK. Melanoma:
- Nivolumab (Opdivo®) como monoterapia o en combinación con ipilimumab, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con melanoma avanzado (irreseccable o metastásico).
- Nivolumab (Opdivo®) 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 de células renales (RCC):

- Nivolumab (Opdivo®) está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de células renales (RCC, por sus siglas en inglés) que han recibido terapia anti-angiogénica previa.
- Nivolumab (Opdivo®) en combinación con ipilimumab, está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de células renales (RCC, por sus siglas en inglés) con riesgo intermedio o alto que no han recibido tratamiento previo.
- Nivolumab (Opdivo®) en combinación con cabozantinib, está indicado para el tratamiento en primera línea de pacientes con carcinoma de células renales avanzado (RCC, por sus siglas en inglés).

Cáncer de Cabeza y Cuello (HNSCC):

- Nivolumab (Opdivo®) está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (HNSCC, por sus siglas en inglés) recurrente o metastásico que han sufrido progresión de la enfermedad durante o luego de una terapia basada en platino.

Carcinoma de células escamosas de esófago (CCEE):

- Nivolumab (Opdivo®) en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidina y platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con carcinoma de células escamosas de esófago irreseccable avanzado, recurrente o metastásico con expresión de PD-L1 en células tumorales = 1%.

Cáncer de esófago o de la unión gastroesofágica:

- Nivolumab (Opdivo®) en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidina y platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de la unión gastroesofágica o esofágico,

- avanzado o metastásico en pacientes adultos cuyos tumores son HER2 negativo y expresan PD-L1 con un CPS = 5 (CPS, siglas en inglés de Puntuación Combinada Positiva).
- Nivolumab (Opdivo®) como monoterapia está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con cáncer de esófago o de la unión gastroesofágica con enfermedad patológica residual tras quimiorradioterapia neoadyuvante previa. Adenocarcinoma gástrico:
 - Nivolumab (Opdivo®) en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidina y platino, está indicado para el tratamiento de primera línea del adenocarcinoma gástrico avanzado o metastásico en pacientes adultos cuyos tumores son HER2 negativo y expresan PD-L1 con un CPS = 5 (CPS, siglas en inglés de Puntuación Combinada Positiva).

Mesotelioma pleural maligno:

- Nivolumab (Opdivo®) en combinación con ipilimumab, está indicado como tratamiento en primera línea de pacientes adultos con mesotelioma pleural maligno irresecable tipo histológico no epitelioide con expresión de PD-L1 en células tumorales = 1%

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2023011585 emitido mediante Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB, numeral 3.4.2.5., 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 reacciones adversas

CONCEPTO: Revisada la información allegada por el interesado, la Sala Especializada Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2023011585 emitido mediante Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB, numeral 3.4.2.5., 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 y grupo etario y modificación de reacciones adversas.

Como soporte el interesado allega segundo análisis intermedio del estudio clínico A Phase 3 Randomized, Double-blind, Multi-center Study of Adjuvant Nivolumab versus Placebo in Subjects with High Risk Invasive Urothelial Carcinoma y argumenta que los resultados del primer y segundo análisis provisional formal de la supervivencia global en todos los sujetos aleatorizados respaldaron los resultados de la supervivencia libre de enfermedad del análisis primario. En el primer análisis provisional de la supervivencia global con corte de datos del 1 de febrero de 2021, se habían producido el 57,4 % del total de eventos de supervivencia global previstos (232/404). Hubo una tendencia hacia el beneficio en la supervivencia global para nivolumab en comparación con placebo con un HR de 0,80 (IC

del 99,80 %: 0,53, 1,20; $p = 0,0864$) en todos los sujetos aleatorizados. En el segundo análisis provisional de la SG, con una fecha de corte de datos del 20 de octubre de 2022 (aproximadamente 21 meses después del primer análisis provisional de la SG), el 75,2 % del total de eventos de SG objetivo (304/404) en todos los sujetos aleatorizados se habían producido con una mediana de tiempo de seguimiento de 37,36 meses (Q1, Q3: 18,76, 54,60) y 33,87 meses (Q1, Q3: 14,70, 52,57) en los brazos de nivolumab y placebo, respectivamente, y un mínimo de 31,6 meses de seguimiento. De manera similar al primer análisis provisional de la SG, los resultados del segundo análisis provisional de la SG también muestran una tendencia para la SG que favoreció al nivolumab en comparación con el placebo con un HR de 0,76 (IC del 99,26 %: 0,56, 1,04; $p = 0,0197$) en todos los sujetos aleatorizados. La mediana de supervivencia global fue de 69,52 meses (IC del 95 %: 58,09 a N.D.) y 50,10 meses (IC del 95 %: 38,21 a N.D.) en los grupos de nivolumab y placebo, respectivamente. Además, se realizó un análisis de sensibilidad ad hoc que ajustó el efecto de la terapia contra el cáncer posterior, en el que nivolumab tuvo un beneficio de supervivencia global más pronunciado (HR = 0,68; IC del 99,26 %: 0,50, 0,93; $p = 0,0009$). El estudio continuará hasta el análisis final de la supervivencia global en la población aleatorizada con un total de 404 eventos de supervivencia global objetivo.

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

Composición:

Cada frasco ampolla/vial de 10 mL contiene 100 mg de Nivolumab

Forma farmacéutica:

Solución Inyectable para Infusión Intravenosa

Nuevas Indicaciones:

Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas (NSCLC):

- Nivolumab (Opdivo®) está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) que muestra progresión durante o después de la quimioterapia basada en platino. Previo a recibir Nivolumab (Opdivo®), los pacientes con mutaciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber presentado progresión de la enfermedad con una terapia aprobada para estas mutaciones.
- Nivolumab (Opdivo®) en combinación con ipilimumab y 2 ciclos de quimioterapia con doblete de platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus

356

siglas en inglés) metastásico o recurrente, sin aberraciones tumorales genómicas EGFR o ALK.

Melanoma:

- Nivolumab (Opdivo®) como monoterapia o en combinación con ipilimumab, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con melanoma avanzado (irreseccable o metastásico).
- Nivolumab (Opdivo®) 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 de células renales (RCC):

- Nivolumab (Opdivo®) está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de células renales (RCC, por sus siglas en inglés) que han recibido terapia anti-angiogénica previa.
- Nivolumab (Opdivo®) en combinación con ipilimumab, está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de células renales (RCC, por sus siglas en inglés) con riesgo intermedio o alto que no han recibido tratamiento previo.
- Nivolumab (Opdivo®) en combinación con cabozantinib, está indicado para el tratamiento en primera línea de pacientes con carcinoma de células renales avanzado (RCC, por sus siglas en inglés).

Cáncer de Cabeza y Cuello (HNSCC):

- Nivolumab (Opdivo®) está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (HNSCC, por sus siglas en inglés) recurrente o metastásico que han sufrido progresión de la enfermedad durante o luego de una terapia basada en platino.

Carcinoma de células escamosas de esófago (CCEE):

- Nivolumab (Opdivo®) en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidina y platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con carcinoma de células escamosas de esófago irreseccable avanzado, recurrente o metastásico con expresión de PD-L1 en células tumorales mayor o igual a 1%.

Cáncer de esófago o de la unión gastroesofágica:

357

Acta No. 01 de 2025 SEMPB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- Nivolumab (Opdivo®) en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidina y platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de la unión gastroesofágica o esofágico, avanzado o metastásico en pacientes adultos cuyos tumores son HER2 negativo y expresan PD-L1 con un CPS mayor o igual a 5 (CPS, siglas en inglés de Puntuación Combinada Positiva).
- Nivolumab (Opdivo®) como monoterapia está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con cáncer de esófago o de la unión gastroesofágica con enfermedad patológica residual tras quimiorradioterapia neoadyuvante previa.

Adenocarcinoma gástrico:

- Nivolumab (Opdivo®) en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidina y platino, está indicado para el tratamiento de primera línea del adenocarcinoma gástrico avanzado o metastásico en pacientes adultos cuyos tumores son HER2 negativo y expresan PD-L1 con un CPS mayor o igual a 5 (CPS, siglas en inglés de Puntuación Combinada Positiva).

Mesotelioma pleural maligno

- Nivolumab (Opdivo®) en combinación con ipilimumab, está indicado como tratamiento en primera línea de pacientes adultos con mesotelioma pleural maligno irresecable tipo histológico no epitelioide con expresión de PD-L1 en células tumorales mayor o igual a 1%.

Carcinoma urotelial

- Nivolumab (Opdivo®) en monoterapia para el tratamiento adyuvante de adultos con carcinoma urotelial músculo invasivo (MIUC, por sus siglas en inglés) con expresión de PD-L1 en células tumorales mayor o igual a 1%, con alto riesgo de recurrencia después de someterse a resección radical del MIUC.

Nueva Dosificación / grupo etario:

Dosis Recomendada

Las dosis recomendadas de OPDIVO como monoterapia se presentan en la Tabla 1.

Tabla 1: Dosis Recomendadas de OPDIVO como Monoterapia

Indicación	Dosis recomendada de OPDIVO	Duración de la terapia
Melanoma irresecable o metastásico	<p>240 mg cada 2 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos)</p> <p>o</p> <p>480 mg cada 4 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos)</p>	<p>Hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable</p>
Cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico		
Carcinoma de células renales avanzado		
Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello		
Tratamiento adyuvante del melanoma	<p>240 mg cada 2 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos)</p> <p>o</p> <p>480 mg cada 4 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos)</p>	<p>Hasta recurrencia de la enfermedad o toxicidad inaceptable durante un máximo de 1 año</p>
Tratamiento adyuvante del cáncer de esófago o de la unión gastroesofágica	<p>240 mg cada 2 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos) durante las primeras 16 semanas, seguido de</p> <p>480 mg cada 4 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos)</p>	<p>Hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable o hasta un máximo de 2 años en pacientes sin progresión de la enfermedad</p>
Tratamiento adyuvante del Carcinoma urotelial	<p>240 mg cada 2 semanas o 480 mg cada 4 semanas.</p> <p>Si los pacientes necesitan cambiar de la pauta posológica de 240 mg cada 2 semanas a 480 mg cada 4 semanas, la primera dosis de</p>	<p>La duración máxima del tratamiento es de 12 meses, o hasta que haya recurrencia de la enfermedad o toxicidad inaceptable</p>

359

Acta No. 01 de 2025 SEMPB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Indicación	Dosis recomendada de OPDIVO	Duración de la terapia
	480 mg podría administrarse dos semanas después de la última dosis de 240 mg. Al contrario, si los pacientes necesitasen cambiar de la pauta posológica con 480 mg cada 4 semanas a 240 mg cada 2 semanas, la primera dosis de 240 mg debería administrarse cuatro semanas después de la última dosis de 480 mg.	

Las dosis recomendadas de OPDIVO en combinación con ipilimumab u otros agentes terapéuticos se presentan en la Tabla 2. Consulte la respectiva Información de Prescripción para cada agente terapéutico administrado en combinación con OPDIVO para obtener la información de dosificación recomendada, según corresponda.

Tabla 2: Dosis Recomendadas de OPDIVO en Combinación con Otros Agentes Terapéuticos

Indicación	Dosis recomendada de OPDIVO	Duración de la terapia
Melanoma irreseccable o metastásico	1 mg/kg cada 3 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos) con ipilimumab 3 mg/kg por vía intravenosa durante 90 minutos el mismo día	En combinación con ipilimumab por un máximo de 4 dosis o hasta toxicidad inaceptable, lo que ocurra antes
	240 mg cada 2 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos) o 480 mg cada 4 semanas	Luego de completar 4 dosis de terapia combinada, administrar como monoterapia hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable

Indicación	Dosis recomendada de OPDIVO	Duración de la terapia
	(infusión intravenosa de 30 minutos)	
Cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico o recurrente	360 mg cada 3 semanas (infusión intravenosa durante 30 minutos) con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas (infusión intravenosa durante 30 minutos) y quimioterapia con doblete de platino según histología cada 3 semanas	En combinación con ipilimumab hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable o durante un máximo de 2 años en pacientes sin progresión de la enfermedad
		Y 2 ciclos de quimioterapia con doblete de platino según histología
Carcinoma de células renales avanzado	3 mg/kg cada 3 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos) con ipilimumab 1 mg/kg por vía intravenosa durante 30 minutos el mismo día	En combinación con ipilimumab por 4 dosis
	240 mg cada 2 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos) o 480 mg cada 4 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos) en combinación con cabozantinib 40 mg por vía oral una vez por día alejado de las comidas	Nivolumab se administra hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o hasta un máximo de 2 años en pacientes sin progresión de la enfermedad. Cabozantinib se administra hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Indicación	Dosis recomendada de OPDIVO	Duración de la terapia
	<p>240 mg cada 2 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos)</p> <p>o</p> <p>480 mg cada 4 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos)</p>	<p>Luego de completar 4 dosis de terapia combinada, administrar como monoterapia hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable</p>
<p>Adenocarcinoma gástrico, de la unión gastroesofágica o esofágico</p>	<p>360 mg cada 3 semanas (infusión intravenosa durante 30 minutos)</p> <p>en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidina y platinos administrados cada 3 semanas o</p> <p>240 mg cada 2 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos)</p> <p>en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidina y platino administrados cada 2 semanas</p>	<p>Hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable o hasta un máximo de 2 años en pacientes sin progresión de la enfermedad</p>
<p>Carcinoma de células escamosas de esófago</p>	<p>240 mg cada 2 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos)</p> <p>o</p> <p>480 mg cada 4 semanas</p>	<p>Hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable o hasta un máximo de 2 años en pacientes sin progresión de la enfermedad</p>

Indicación	Dosis recomendada de OPDIVO	Duración de la terapia
	(infusión intravenosa de 30 minutos) en combinación con un régimen de quimioterapia que contiene fluoropirimidina y platino	
Mesotelioma pleural maligno	360 mg cada 3 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos) con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos)	En combinación con ipilimumab hasta la progresión de la enfermedad, la aparición de una toxicidad inaceptable o hasta 2 años en pacientes sin progresión de la enfermedad

Modificaciones de la Dosis

No se recomienda ninguna reducción de dosis de OPDIVO. En general, se debe suspender OPDIVO en caso de reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune que sean graves (Grado 3). Discontinuar permanentemente OPDIVO por reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune que pongan en peligro la vida (Grado 4), reacciones mediadas por la respuesta inmune graves recurrentes (Grado 3) que requieran tratamiento inmunosupresivo sistémico, o incapacidad para reducir la dosis de corticosteroides a 10 mg o menos de prednisona o equivalente por día dentro de las 12 semanas de iniciados los esteroides.

Las modificaciones de dosis de OPDIVO o de OPDIVO en combinación por reacciones adversas que requieran un manejo diferente del indicado en estas guías generales se sintetizan en la Tabla 3 y la Tabla 4.

Cuando OPDIVO se administra en combinación con ipilimumab, suspender o discontinuar permanentemente tanto ipilimumab como OPDIVO por una reacción adversa que cumpla con estos lineamientos de modificación de dosis.

Tabla 3: Modificaciones de dosis recomendadas por reacciones adversas

Reacción adversa	Gravedad	Modificación de dosis
Reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune [véase Advertencias y Precauciones (5.1)]		
Neumonitis	Grado 2	Suspender ^a
	Grado 3 o 4	Discontinuar permanentemente
Colitis En caso de colitis en pacientes tratados con terapia combinada con ipilimumab, véase la Tabla 4.	Grado 2 o 3	Suspender ^a
	Grado 4	Discontinuar permanentemente
Hepatitis sin compromiso tumoral del hígado En caso de elevación de enzimas hepáticas en pacientes tratados con terapia combinada con ipilimumab, véase la Tabla 4.	Aumentos de AST/ALT a >3 y ≤ 8 veces el ULN o aumentos de bilirrubina total a >1.5 y hasta ≤ 3 veces el ULN	Suspender ^a
	Aumentos de AST o ALT a >8 veces el ULN o aumentos de bilirrubina total a >3 veces el ULN	Discontinuar permanentemente
Hepatitis con compromiso tumoral del hígado ^b En caso de elevación de enzimas hepáticas en pacientes tratados con terapia combinada con ipilimumab, véase la Tabla 4.	El nivel basal de AST/ALT es >1 y ≤ 3 veces el ULN y aumenta a >5 y ≤ 10 veces el ULN o el nivel basal de AST/ALT es >3 y ≤ 5 veces el ULN y aumenta a >8 y hasta ≤ 10 veces el ULN.	Suspender ^a

Tabla 3: Modificaciones de dosis recomendadas por reacciones adversas

Reacción adversa	Gravedad	Modificación de dosis
	AST/ALT aumenta a >10 veces el ULN o la bilirrubina total aumenta a >3 veces el ULN	Discontinuar permanentemente
Endocrinopatías ^c	Grado 3 o 4	Suspender hasta lograr una condición clínicamente estable o discontinuar permanentemente dependiendo de la gravedad
Nefritis con disfunción renal	Aumento de creatinina en sangre de Grado 2 o 3	Suspender ^a
	Aumento de creatinina en sangre de Grado 4	Discontinuar permanentemente
Afecciones dermatológicas exfoliativas	Sospecha de SJS, TEN o DRESS	Suspender
	Confirmación de SJS, TEN o DRESS	Discontinuar permanentemente
Miocarditis	Grado 2, 3 o 4	Discontinuar permanentemente
Toxicidades neurológicas	Grado 2	Suspender ^a
	Grado 3 o 4	Discontinuar permanentemente
Otras reacciones adversas		
Reacciones relacionadas con la infusión <i>[véase Advertencias y Precauciones (5.2)]</i>	Grado 1 o 2	Interrumpir o disminuir la velocidad de infusión
	Grado 3 o 4	Discontinuar permanentemente

^a Reiniciar en pacientes con resolución total o parcial (Grado 0 a 1) tras la disminución gradual de los corticosteroides. Discontinuar permanentemente si no se observa resolución total o parcial dentro de las 12 semanas de la última dosis, o si no se puede reducir la dosis de prednisona a 10 mg por día (o equivalente) o menos dentro de las 12 semanas de iniciados los esteroides.

^b Si los valores de AST y ALT son menores o iguales al ULN en condición basal, suspender o discontinuar permanentemente OPDIVO en función de las recomendaciones para hepatitis sin compromiso hepático.

^c Dependiendo de la gravedad clínica, considerar la suspensión por endocrinopatía de Grado 2 hasta que mejoren los síntomas con terapia de reemplazo hormonal. Reiniciar una vez que los síntomas agudos se hayan resuelto.

ALT = alanina aminotransferasa, AST = aspartato aminotransferasa, DRESS = Erupción Medicamentosa con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos, SJS = Síndrome de Stevens Johnson, TEN = necrólisis epidérmica tóxica, ULN = límite superior del rango normal.

Tabla 4: Modificaciones de dosis recomendadas por reacciones adversas en pacientes tratados con terapia combinada

Tratamiento	Reacción adversa	Gravedad	Modificación de dosis	
OPDIVO en combinación con ipilimumab	Colitis	Grado 2	Suspender ^a	
		Grado 3 o 4	Discontinuar permanentemente	
	Hepatitis sin compromiso tumoral del hígado o hepatitis con compromiso tumoral del hígado/no HCC	AST/ALT aumenta a >3 y ≤ 5 veces el ULN o bilirrubina total aumenta a ≥ 1.5 y ≤ 3 veces el ULN		Suspender ^a
		AST o ALT >5 veces el ULN o Bilirrubina total >3 veces el ULN		Discontinuar permanentemente
	Hepatitis con compromiso tumoral del hígado ^b /HCC	El nivel basal de AST/ALT >1 y ≤ 3 veces el ULN y aumenta a >5 y ≤ 10 veces el ULN o el nivel basal de AST/ALT es >3 y ≤ 5 veces el ULN y aumenta a >8 y ≤ 10 veces el ULN		Suspender ^a
		AST/ALT aumenta a >10 veces el ULN o bilirrubina total aumenta a >3 veces el ULN		Discontinuar permanentemente

^a Reiniciar en pacientes con resolución total o parcial (Grado 0 a 1) tras la disminución gradual de los corticosteroides. Discontinuar permanentemente si no se observa resolución total o parcial dentro de las 12 semanas de la última dosis, o si no se puede reducir la dosis de prednisona a 10 mg por día (o equivalente) o menos dentro de las 12 semanas de iniciados los esteroides.

^b Si los valores de AST y ALT son menores o iguales al ULN en condición basal, suspender o discontinuar permanentemente OPDIVO en combinación con ipilimumab en función de las recomendaciones para hepatitis sin compromiso hepático.

Preparación y Administración

Inspeccionar visualmente en busca de partículas y decoloración. OPDIVO es una solución de transparente a opalescente, entre incolora y de color amarillo pálido. Descartar si se

presenta turbia, decolorada, o contiene material particulado extraño distinto de algunas partículas proteínicas translúcidas a blancas. No agitar.

Preparación

- Retirar el volumen requerido de OPDIVO y transferirlo a una bolsa para infusión intravenosa.
- Diluir OPDIVO con cloruro de sodio al 0.9% para uso inyectable USP, o con dextrosa al 5% para uso inyectable USP, para preparar una infusión con una concentración final de 1 mg/mL a 10 mg/mL. El volumen total de infusión no debe exceder los 160 ml.
 - Para pacientes con peso corporal ≥ 40 kg, no exceder un volumen total de infusión de 160 mL.
 - Para pacientes con peso corporal < 40 kg, no exceder un volumen total de infusión de 4 mL/kg de peso corporal.
- Mezclar la solución diluida invirtiendo el envase suavemente. No agitar.
- Descartar los viales parcialmente usados o los viales vacíos de OPDIVO.
- El producto no contiene conservantes.
- Luego de su preparación, conservar la solución diluida en alguna de las siguientes condiciones:
 - a temperatura entre 20°C y 25°C durante no más de 4 horas desde el momento de la preparación. Esto incluye el almacenamiento a temperatura entre 20°C y 25°C de la infusión en el recipiente IV y el tiempo para la administración de la infusión, o
 - en condiciones de refrigeración a 2°C - 8°C durante no más de 24 horas desde el momento en que se prepara la infusión. Descartar la solución diluida que no haya sido usada dentro de las 24 horas desde su preparación.
- No congelar.

Administración

- Administrar la infusión durante 30 minutos a través de una vía intravenosa que contenga un filtro en línea estéril, no pirogénico, de baja unión a proteínas (tamaño de poro de 0.2 micrómetros a 1.2 micrómetros).
- Administrar OPDIVO en combinación con otros agentes terapéuticos de la siguiente manera:
 - Con ipilimumab: administrar OPDIVO primero, seguido de ipilimumab el mismo día.
 - Con quimioterapia con doblete de platino: administrar OPDIVO primero, seguido de quimioterapia con doblete de platino el mismo día.

- Con ipilimumab y quimioterapia con doblete de platino: administrar OPDIVO primero, seguido de ipilimumab y luego quimioterapia con doblete de platino el mismo día.
- Usar bolsas de infusión y filtros separados para cada infusión.
- Enjuagar la vía intravenosa al final de la infusión.
- No coadministrar otros fármacos a través de la misma vía intravenosa.

Contraindicaciones:

OPDIVO está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad previamente demostrada a nivolumab o a cualquier componente del producto.

Nuevas Advertencias y Precauciones:

Reacciones Adversas Mediadas por la Respuesta Inmune Graves y Fatales

OPDIVO es un anticuerpo monoclonal que pertenece a una clase de fármacos que se unen al receptor de muerte programada 1 (PD-1) o al ligando de PD 1 (PD-L1), bloqueando la vía de PD-1/PD-L1, eliminando de este modo la inhibición de la respuesta inmune, potencialmente rompiendo la tolerancia periférica e induciendo reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune. Las reacciones adversas inmunomediadas importantes que se enumeran en Advertencias y Precauciones pueden no incluir todas las posibles reacciones inmunomediadas graves y fatales.

Las reacciones adversas inmunomediadas, que pueden ser graves o fatales pueden ocurrir en cualquier sistema de órganos o tejidos. Las reacciones adversas inmunomediadas pueden ocurrir en cualquier momento después de comenzar el tratamiento con un anticuerpo bloqueador de PD-1/PD-L1. Aunque las reacciones adversas inmunomediadas por lo general se manifiestan durante el tratamiento con anticuerpos bloqueadores de PD-1/PD-L1, también pueden manifestarse después de la discontinuación de los anticuerpos bloqueadores de PD-1/PD-L1.

La identificación y el tratamiento tempranos de las reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune son esenciales para garantizar el uso seguro de los anticuerpos bloqueadores de PD-1/PD-L1. Vigilar de cerca a los pacientes para detectar síntomas y signos que puedan ser manifestaciones clínicas de reacciones adversas inmunomediadas subyacentes. Evaluar las enzimas hepáticas, la creatinina y la función tiroidea en condición basal y periódicamente durante el tratamiento. En caso de sospecha de reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune, realizar los análisis

correspondientes para descartar etiologías alternativas, incluidas infecciones. Instituir tratamiento médico de inmediato, incluida la consulta especializada, según corresponda.

Suspender o discontinuar permanentemente OPDIVO según la gravedad [véase *Posología/Dosis y Administración (2.1)*]. En general, si OPDIVO requiere la interrupción o discontinuación, administrar tratamiento con corticosteroides sistémicos (1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente) hasta que mejore a Grado 1 o menos. Cuando mejore a Grado 1 o menos, iniciar la reducción gradual de los corticosteroides y continuar disminuyendo durante al menos 1 mes. Considerar la administración de otros inmunosupresores sistémicos en pacientes cuyas reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune no son controladas con la terapia con corticosteroides.

Las guías de manejo de la toxicidad para reacciones adversas que no necesariamente requieren esteroides sistémicos (por ejemplo, endocrinopatías y reacciones dermatológicas) se analizan a continuación.

Neumonitis Mediada por la Respuesta Inmune

OPDIVO puede causar neumonitis mediada por la respuesta inmune, que se define como aquella que requiere el uso de esteroides y no presenta una etiología alternativa clara. En pacientes tratados con otros anticuerpos de bloqueo de PD-1/PD-L1, la incidencia de neumonitis es mayor en pacientes que han recibido radiación torácica previa.

OPDIVO como monoterapia

Se produjo neumonitis inmunomediada en el 3.1% (61/1994) de los pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, incluyendo reacciones adversas de Grado 4 (<0.1%), Grado 3 (0.9%) y Grado 2 (2.1%). La neumonitis condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO en el 1.1% y a la suspensión de OPDIVO en el 0.8% de los pacientes.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 100% (61/61) de los pacientes con neumonitis. La neumonitis se resolvió en el 84% de los 61 pacientes. De los 15 pacientes en los que se suspendió OPDIVO por neumonitis, 14 reiniciaron OPDIVO después de la mejoría de los síntomas; de estos, 4 (29%) tuvieron recurrencia de la neumonitis.

OPDIVO con ipilimumab

OPDIVO 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg

En pacientes con NSCLC, se produjo neumonitis inmunomediada en el 9% (50/576) de los pacientes que recibieron OPDIVO 3 mg/kg cada 2 semanas con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas, incluyendo neumonitis inmunomediada de Grado 4 (0.5%), Grado 3 (3.5%) y Grado 2 (4.0%). Cuatro pacientes (0.7%) fallecieron por neumonitis. La neumonitis

inmunomediada condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO con ipilimumab en el 5% de los pacientes y a la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 3.6% de los pacientes.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 100% de los pacientes con neumonitis. La neumonitis se resolvió en el 72% de los pacientes. Aproximadamente el 13% (2/16) de los pacientes tuvieron recurrencia de la neumonitis después de reiniciar OPDIVO con ipilimumab.

La incidencia y la gravedad de la neumonitis mediada por la respuesta inmune en pacientes con NSCLC tratados con OPDIVO 360 mg cada 3 semanas en combinación con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas y 2 ciclos de quimioterapia con doblete de platino fueron comparables con el tratamiento con OPDIVO en combinación con ipilimumab solamente.

La incidencia y la gravedad de la neumonitis mediada por la respuesta inmune en pacientes con mesotelioma pleural maligno tratados con OPDIVO 3 mg/kg cada 2 semanas con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas fueron similares a las registradas en el NSCLC.

Colitis Mediada por la Respuesta Inmune

OPDIVO puede causar colitis inmunomediada, definida como aquella que requiere el uso de corticosteroides y no presenta una etiología alternativa clara. Un síntoma común incluido en la definición de colitis fue la diarrea. Se ha notificado infección o reactivación por citomegalovirus (CMV) en pacientes con colitis inmunomediada resistente a los corticosteroides. En caso de colitis resistente a los corticosteroides, considerar la posibilidad de repetir los estudios infecciosos para descartar etiologías alternativas.

OPDIVO como Monoterapia

Se produjo colitis inmunomediada en el 2.9% (58/1994) de los pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, incluyendo reacciones adversas de Grado 3 (1.7%) y Grado 2 (1%). La colitis condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO en el 0.7% y a la suspensión de OPDIVO en el 0.9% de los pacientes.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 100% (58/58) de los pacientes con colitis. Cuatro pacientes requirieron la adición de infliximab a dosis altas de corticosteroides. La colitis se resolvió en el 86% de los 58 pacientes. De los 18 pacientes en los que se suspendió OPDIVO por colitis, 16 reiniciaron OPDIVO después de la mejoría de los síntomas; de estos, 12 (75%) tuvieron recurrencia de la colitis.

OPDIVO con Ipilimumab

OPDIVO 1 mg/kg con Ipilimumab 3 mg/kg

Se produjo colitis inmunomediada en el 25% (115/456) de los pacientes con melanoma o HCC que recibieron OPDIVO 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas, incluyendo reacciones adversas de Grado 4 (0.4%), Grado 3 (14 %) y Grado 2 (8%). La colitis condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO con ipilimumab en el 14% y a la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 4.4% de los pacientes.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 100% (115/115) de los pacientes con colitis. Aproximadamente el 23% de los pacientes requirieron la adición de infliximab a las dosis altas de corticosteroides. La colitis se resolvió en el 93% de los 115 pacientes. De los 20 pacientes en los que se suspendió OPDIVO con ipilimumab por colitis, 16 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas; de estos, 9 (56%) tuvieron recurrencia de la colitis.

OPDIVO 3 mg/kg con Ipilimumab 1 mg/kg

Se produjo colitis inmunomediada en el 9% (60/666) de los pacientes con RCC o CRC que recibieron OPDIVO 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas, incluyendo reacciones adversas de Grado 3 (4.4%) y Grado 2 (3.7%). La colitis condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO con ipilimumab en el 3.2% y a la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 2.7% de los pacientes con RCC o CRC.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 100% (60/60) de los pacientes con colitis. Aproximadamente el 23% de los pacientes con colitis inmunomediada requirieron la adición de infliximab a las dosis altas de corticosteroides. La colitis se resolvió en el 95% de los 60 pacientes. De los 18 pacientes en los que se suspendió OPDIVO con ipilimumab por colitis, 16 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas; de estos, 10 (63%) tuvieron recurrencia de la colitis.

Hepatitis y Hepatotoxicidad Mediada por la Respuesta Inmune

OPDIVO puede causar hepatitis inmunomediada, definida como aquella que requiere el uso de corticosteroides y no presenta una etiología alternativa clara.

OPDIVO como Monoterapia

Se produjo hepatitis inmunomediada en el 1.8% (35/1994) de los pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, incluyendo reacciones adversas de Grado 4 (0.2%), Grado 3

(1.3%) y Grado 2 (0.4%). La hepatitis condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO en el 0.7% y a la suspensión de OPDIVO en el 0.6% de los pacientes.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 100% (35/35) de los pacientes con hepatitis. Dos pacientes requirieron la adición de ácido micofenólico a las dosis altas de corticosteroides. La hepatitis se resolvió en el 91% de los 35 pacientes. De los 12 pacientes en los que se suspendió OPDIVO por hepatitis, 11 reiniciaron OPDIVO después de la mejoría de los síntomas; de estos, 9 (82%) tuvieron recurrencia de la hepatitis.

OPDIVO con Ipilimumab

OPDIVO 1 mg/kg con Ipilimumab 3 mg/kg

Se produjo hepatitis inmunomediada en el 15% (70/456) de los pacientes con melanoma o HCC que recibieron OPDIVO 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas, incluyendo reacciones adversas de Grado 4 (2.4%), Grado 3 (11%) y Grado 2 (1.8%). La hepatitis inmunomediada condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO con ipilimumab en el 8% o a la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 3.5% de los pacientes.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 100% (70/70) de los pacientes con hepatitis. Aproximadamente el 9% de los pacientes con hepatitis inmunomediada requirieron la adición de ácido micofenólico a las dosis altas de corticosteroides. La hepatitis se resolvió en el 91% de los 70 pacientes. De los 16 pacientes en los que se suspendió OPDIVO con ipilimumab por hepatitis, 14 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas; de estos, 8 (57%) tuvieron recurrencia de la hepatitis.

OPDIVO 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg

Se produjo hepatitis inmunomediada en el 7% (48/666) de los pacientes con RCC o CRC que recibieron OPDIVO 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas, incluyendo reacciones adversas de Grado 4 (1.2%), Grado 3 (4.9%) y Grado 2 (0.4%). La hepatitis inmunomediada condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO con ipilimumab en el 3.6% y a la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 2.6% de los pacientes con RCC o CRC.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 100% (48/48) de los pacientes con hepatitis. Aproximadamente el 19% de los pacientes con hepatitis inmunomediada requirieron la adición de ácido micofenólico a las dosis altas de corticosteroides. La hepatitis se resolvió en el 88% de los 48 pacientes. De los 17 pacientes en los que se suspendió OPDIVO con ipilimumab por hepatitis, 14 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas; de estos, 10 (71%) tuvieron recurrencia de la hepatitis.

OPDIVO con Cabozantinib

OPDIVO en combinación con cabozantinib puede causar toxicidad hepática con frecuencias más altas de elevaciones de ALT y AST Grado 3 y 4 en comparación con OPDIVO solo.

Monitorear las enzimas hepáticas antes de iniciar el tratamiento y periódicamente durante éste. Se debe considerar un monitoreo más frecuente de las enzimas hepáticas que cuando se administran los medicamentos como agentes únicos. Cuando se presenta la elevación de las enzimas hepáticas, interrumpir OPDIVO y cabozantinib, y considerar la administración de corticosteroides [véase *Posología y Administración*].

Con la combinación de OPDIVO y cabozantinib, se observó un aumento de ALT o AST de Grados 3 y 4 en el 11% de los pacientes [véase *Reacciones Adversas (6.1)*]. Se reportó incremento de ALT o AST > 3 veces el ULN (Grado ≥ 2) en 83 pacientes, de los cuales 23 (28%) recibieron corticosteroides sistémicos; la elevación de los niveles de ALT o AST se redujo a Grados 0-1 en 74 pacientes (89%). Entre los 44 pacientes con un aumento de ALT o AST de Grado ≥ 2 que volvieron a recibir OPDIVO (n = 11) o cabozantinib (n = 9) administrados como agente único o ambos fármacos (n = 24), se observó recurrencia del aumento de ALT o AST Grado ≥ 2 en 2 pacientes que recibieron OPDIVO, 2 pacientes que recibieron cabozantinib, y 7 pacientes que recibieron OPDIVO y cabozantinib.

Endocrinopatías Mediadas por la Respuesta Inmune

Insuficiencia Suprarrenal

OPDIVO puede causar insuficiencia suprarrenal primaria o secundaria. En caso de insuficiencia suprarrenal de Grado 2 o superior, iniciar tratamiento sintomático, incluida terapia de reemplazo hormonal según esté clínicamente indicado. Suspender OPDIVO según la gravedad [véase *Dosis/Posología y Administración*].

OPDIVO como Monoterapia

Se produjo insuficiencia suprarrenal en el 1% (20/1994) de los pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, incluyendo reacciones adversas de Grado 3 (0.4%) y Grado 2 (0.6%). La insuficiencia suprarrenal condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO en el 0.1% y a la suspensión de OPDIVO en el 0.4% de los pacientes.

Aproximadamente el 85% de los pacientes con insuficiencia suprarrenal recibieron terapia de reemplazo hormonal. Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 90% (18/20) de

los pacientes con insuficiencia suprarrenal. La insuficiencia suprarrenal se resolvió en el 35% de los 20 pacientes. De los 8 pacientes en los que se suspendió OPDIVO por insuficiencia suprarrenal, 4 reiniciaron OPDIVO después de la mejoría de los síntomas, y todos requirieron terapia de reemplazo hormonal para su insuficiencia suprarrenal en curso.

OPDIVO con Ipilimumab

OPDIVO 1 mg/kg con Ipilimumab 3 mg/kg

Se produjo insuficiencia suprarrenal en el 8% (35/456) de los pacientes con melanoma o HCC que recibieron OPDIVO 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas, incluyendo reacciones adversas de Grado 4 (0.2%), Grado 3 (2.4%) y Grado 2 (4.2%). La insuficiencia suprarrenal condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO con ipilimumab en el 0.4% y a la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 2.0% de los pacientes.

Aproximadamente el 71% (25/35) de los pacientes con insuficiencia suprarrenal recibieron terapia de reemplazo hormonal, incluyendo corticosteroides sistémicos. La insuficiencia suprarrenal se resolvió en el 37% de los 35 pacientes. De los 9 pacientes en los que se suspendió OPDIVO con ipilimumab por insuficiencia suprarrenal, 7 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas, y todos requirieron terapia de reemplazo hormonal para su insuficiencia suprarrenal en curso.

OPDIVO 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg

Se produjo insuficiencia suprarrenal en el 7% (48/666) de los pacientes con RCC o CRC que recibieron OPDIVO 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas, incluyendo reacciones adversas de Grado 4 (0.3%), Grado 3 (2.5%) y Grado 2 (4.1%). La insuficiencia suprarrenal condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO con ipilimumab en el 1.2% y a la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 2.1% de los pacientes con RCC o CRC.

Aproximadamente el 94% (45/48) de los pacientes con insuficiencia suprarrenal recibieron terapia de reemplazo hormonal, incluyendo corticosteroides sistémicos. La insuficiencia suprarrenal se resolvió en el 29% de los 48 pacientes. De los 14 pacientes en los que se suspendió OPDIVO con ipilimumab por insuficiencia suprarrenal, 11 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas; todos ellos recibieron terapia de reemplazo hormonal, y 2 (18%) tuvieron recurrencia de la insuficiencia suprarrenal.

OPDIVO con Cabozantinib

Se produjo insuficiencia suprarrenal en el 4.7% (15/320) de los pacientes con RCC que recibieron OPDIVO con cabozantinib, incluidas reacciones adversas Grado 3 (2.2%) y Grado 2 (1.9%). La insuficiencia suprarrenal condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO y cabozantinib en el 0.9% y a la suspensión de OPDIVO y cabozantinib en el 2.8% de los pacientes con RCC.

Aproximadamente el 80% (12/15) de los pacientes con insuficiencia suprarrenal recibieron terapia de reemplazo hormonal, incluidos corticosteroides sistémicos. La insuficiencia suprarrenal se resolvió en el 27% (n = 4) de los 15 pacientes. De los 9 pacientes en los que se suspendió OPDIVO con cabozantinib por insuficiencia suprarrenal, 6 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas; de estos, todos (n = 6) recibieron terapia de reemplazo hormonal y 2 tuvieron recurrencia de la insuficiencia suprarrenal.

Hipofisitis

OPDIVO puede causar hipofisitis inmunomediada. La hipofisitis puede presentarse con síntomas agudos asociados con un efecto de masa, como dolor de cabeza, fotofobia o defectos del campo visual. La hipofisitis puede causar hipopituitarismo. Iniciar terapia de reemplazo hormonal según esté clínicamente indicado. Suspender o discontinuar permanentemente OPDIVO dependiendo de la gravedad [véase *Dosis/Posología y Administración*].

OPDIVO como Monoterapia

Se produjo hipofisitis en el 0.6% (12/1994) de los pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, incluyendo reacciones adversas de Grado 3 (0.2%) y Grado 2 (0.3%). La hipofisitis condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO en <0.1% y a la suspensión de OPDIVO en el 0.2% de los pacientes.

Aproximadamente el 67% (8/12) de los pacientes con hipofisitis recibieron terapia de reemplazo hormonal, incluyendo corticosteroides sistémicos. La hipofisitis se resolvió en el 42% de los 12 pacientes. De los 3 pacientes en los que se suspendió OPDIVO por hipofisitis, 2 reiniciaron OPDIVO después de la mejoría de los síntomas; de estos, ninguno tuvo recurrencia de la hipofisitis.

OPDIVO con Ipilimumab

OPDIVO 1 mg/kg con Ipilimumab 3 mg/kg

Se produjo hipofisitis en el 9% (42/456) de los pacientes con melanoma o HCC que recibieron OPDIVO 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas, incluyendo reacciones adversas de Grado 3 (2.4%) y Grado 2 (6%). La hipofisitis condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO con ipilimumab en el 0.9% y a la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 4.2% de los pacientes.

Aproximadamente el 86% de los pacientes con hipofisitis recibieron terapia de reemplazo hormonal. Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 88% (37/42) de los pacientes con hipofisitis. La hipofisitis se resolvió en el 38% de los 42 pacientes. De los 19 pacientes en los que se suspendió OPDIVO con ipilimumab por hipofisitis, 9 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas; de estos, 1 (11%) tuvo recurrencia de la hipofisitis.

OPDIVO 3 mg/kg con Ipilimumab 1 mg/kg

Se produjo hipofisitis en el 4.4% (29/666) de los pacientes con RCC o CRC que recibieron OPDIVO 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas, incluyendo reacciones adversas de Grado 4 (0.3%), Grado 3 (2.4%) y Grado 2 (0.9%). La hipofisitis condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO con ipilimumab en el 1.2% y a la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 2.1% de los pacientes con RCC o CRC.

Aproximadamente el 72% (21/29) de los pacientes con hipofisitis recibieron terapia de reemplazo hormonal, incluyendo corticosteroides sistémicos. La hipofisitis se resolvió en el 59% de los 29 pacientes. De los 14 pacientes en los que se suspendió OPDIVO con ipilimumab por hipofisitis, 11 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas; de estos, 2 (18%) tuvieron recurrencia de la hipofisitis.

Trastornos de la Tiroides

OPDIVO puede provocar trastornos tiroideos inmunomediados. Puede presentarse tiroiditis con o sin endocrinopatía. Puede producirse hipotiroidismo luego del hipertiroidismo. Iniciar terapia de reemplazo hormonal o tratamiento médico según esté clínicamente indicado. Suspender o discontinuar permanentemente OPDIVO dependiendo de la gravedad [*véase Dosis/Posología y Administración*].

Tiroiditis

OPDIVO como Monoterapia

Se produjo tiroiditis en el 0.6% (12/1994) de los pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, incluyendo reacciones adversas de Grado 2 (0.2%). La tiroiditis no provocó

la discontinuación permanente de OPDIVO en ningún paciente, y provocó la suspensión de OPDIVO en el 0.2% de los pacientes.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 17% (2/12) de los pacientes con tiroiditis. La tiroiditis se resolvió en el 58% de los 12 pacientes. De los 3 pacientes en los que se suspendió OPDIVO por tiroiditis, 1 reinició OPDIVO después de la mejoría de los síntomas, sin recurrencia de la tiroiditis.

Hipertiroidismo

OPDIVO como Monoterapia

Se produjo hipertiroidismo en el 2.7% (54/1994) de los pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, incluyendo reacciones adversas de Grado 3 (<0.1%) y Grado 2 (1.2%). El hipertiroidismo no provocó la discontinuación permanente de OPDIVO en ningún paciente, y provocó la suspensión de OPDIVO en el 0.4% de los pacientes.

Aproximadamente el 19% de los pacientes con hipertiroidismo recibió metimazol, el 7% recibió carbimazol y el 4% recibió propiltiouracilo. Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 9% (5/54) de los pacientes. El hipertiroidismo se resolvió en el 76% de los 54 pacientes. De los 7 pacientes en los que se suspendió OPDIVO por hipertiroidismo, 4 reiniciaron OPDIVO después de la mejoría de los síntomas; de estos, ninguno tuvo recurrencia del hipertiroidismo.

OPDIVO con Ipilimumab

OPDIVO 1 mg/kg con Ipilimumab 3 mg/kg

Se produjo hipertiroidismo en el 9% (42/456) de los pacientes con melanoma o HCC que recibieron OPDIVO 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas, incluyendo reacciones adversas de Grado 3 (0.9%) y Grado 2 (4.2%). El hipertiroidismo no provocó la discontinuación permanente de OPDIVO con ipilimumab en ningún paciente, y provocó la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 2.4% de los pacientes.

Aproximadamente el 26% de los pacientes con hipertiroidismo recibió metimazol y el 21% recibió carbimazol. Se requirieron corticosteroides sistémicos en 17% (7/42) de los pacientes. El hipertiroidismo se resolvió en el 91% de los 42 pacientes. De los 11 pacientes en los que se suspendió OPDIVO con ipilimumab por hipertiroidismo, 8 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas; de estos, 1 (13%) tuvo recurrencia del hipertiroidismo.

OPDIVO 3 mg/kg con Ipilimumab 1 mg/kg

Se produjo hipertiroidismo en el 12% (80/666) de los pacientes con RCC o CRC que recibieron OPDIVO 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas, incluyendo reacciones adversas de Grado 3 (0.6%) y Grado 2 (4.5%). El hipertiroidismo no provocó la discontinuación permanente de OPDIVO con ipilimumab en ningún paciente, y provocó la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 2.3% de los pacientes con RCC o CRC.

De los 80 pacientes con RCC o CRC que desarrollaron hipertiroidismo, aproximadamente el 16% recibió metimazol y el 3% recibió carbimazol. Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 20% (16/80) de los pacientes con hipertiroidismo. El hipertiroidismo se resolvió en el 85% de los 80 pacientes. De los 15 pacientes en los que se suspendió OPDIVO con ipilimumab por hipertiroidismo, 11 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas; de estos, 3 (27%) tuvieron recurrencia del hipertiroidismo.

Hipotiroidismo

OPDIVO como Monoterapia

Se produjo hipotiroidismo en el 8% (163/1994) de los pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, incluyendo reacciones adversas de Grado 3 (0.2%) y Grado 2 (4.8%). El hipotiroidismo no provocó la discontinuación permanente de OPDIVO en ningún paciente, y provocó la suspensión de OPDIVO en el 0.5% de los pacientes.

Aproximadamente el 79% de los pacientes con hipotiroidismo recibieron levotiroxina. Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 3.1% (5/163) de los pacientes con hipotiroidismo. El hipotiroidismo se resolvió en el 35% de los 163 pacientes. De los 9 pacientes en los que se suspendió OPDIVO por hipotiroidismo, 3 reiniciaron OPDIVO después de la mejoría de los síntomas; de estos, 1 (33%) tuvo recurrencia del hipotiroidismo.

OPDIVO con Ipilimumab

OPDIVO 1 mg/kg con Ipilimumab 3 mg/kg

Se produjo hipotiroidismo en el 20% (91/456) de los pacientes con melanoma o HCC que recibieron OPDIVO 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas, incluyendo reacciones adversas de Grado 3 (0.4%) y Grado 2 (11%). El hipotiroidismo condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO con ipilimumab en el 0.9% y a la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 0.9% de los pacientes.

Aproximadamente el 89% de los pacientes con hipotiroidismo recibieron levotiroxina. Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 2.2% (2/91) de los pacientes con hipotiroidismo. El hipotiroidismo se resolvió en el 41% de los 91 pacientes. De los 4 pacientes en los que se suspendió OPDIVO con ipilimumab por hipotiroidismo, 2

reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas; de estos, ninguno tuvo recurrencia del hipotiroidismo.

OPDIVO 3 mg/kg con Ipilimumab 1 mg/kg

Se produjo hipotiroidismo en el 18% (122/666) de los pacientes con RCC o CRC que recibieron OPDIVO 3 mg/kg e ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas, incluyendo reacciones adversas de Grado 3 (0.6%) y Grado 2 (11%). El hipotiroidismo condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO con ipilimumab en el 0.2% y a la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 1.4% de los pacientes con RCC o CRC.

De los 122 pacientes con RCC o CRC que desarrollaron hipotiroidismo, aproximadamente el 82% recibió levotiroxina. Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 7% (9/122) de los pacientes con hipotiroidismo. El hipotiroidismo se resolvió en el 27% de los 122 pacientes. De los 9 pacientes en los que se suspendió OPDIVO con ipilimumab por hipotiroidismo, 5 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas; de estos, 1 (20%) tuvo recurrencia del hipotiroidismo.

Diabetes Mellitus Tipo 1, que Puede Presentarse con Cetoacidosis Diabética

Controlar a los pacientes para detectar hiperglucemia u otros signos y síntomas de diabetes. Iniciar tratamiento con insulina según esté clínicamente indicado. Suspender OPDIVO dependiendo de la gravedad [*véase Posología/Dosis y Administración*].

OPDIVO como Monoterapia

Se produjo diabetes en el 0.9% (17/1994) de los pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, incluyendo reacciones adversas de Grado 3 (0.4%) y Grado 2 (0.3%), y dos casos de cetoacidosis diabética. La diabetes no provocó la discontinuación permanente de OPDIVO en ningún paciente, y provocó la suspensión de OPDIVO en el 0.1% de los pacientes.

Ningún paciente (0/17) con diabetes requirió corticosteroides sistémicos. La diabetes se resolvió en el 29% de los 17 pacientes. De los 2 pacientes en los que se suspendió OPDIVO por diabetes, ambos reiniciaron OPDIVO después de la mejoría de los síntomas; de estos, ninguno tuvo recurrencia de la diabetes.

Nefritis Mediada por la Respuesta Inmune con Disfunción Renal

OPDIVO puede causar nefritis inmunomediada, que se define como aquella que requiere el uso de esteroides y no presenta una etiología alternativa clara.

OPDIVO como monoterapia

Se produjo nefritis inmunomediada y disfunción renal en el 1.2% (23/1994) de los pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, incluyendo reacciones adversas de Grado 4 (<0.1%), Grado 3 (0.5%) y Grado 2 (0.6%). La nefritis inmunomediada y la disfunción renal condujeron a la discontinuación permanente de OPDIVO en el 0.3% y a la suspensión de OPDIVO en el 0.4% de los pacientes.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 100% (23/23) de los pacientes con nefritis y disfunción renal. La nefritis y la disfunción renal se resolvieron en el 78% de los 23 pacientes. De los 7 pacientes en los que se suspendió OPDIVO por nefritis o disfunción renal, 7 reiniciaron OPDIVO después de la mejoría de los síntomas; de estos, 1 (14%) tuvo recurrencia de la nefritis o disfunción renal.

Reacciones Adversas Dermatológicas Mediadas por la Respuesta Inmune

OPDIVO puede causar erupción o dermatitis inmunomediada, definida como aquella que requiere el uso de esteroides y no presenta una etiología alternativa clara. Se ha producido dermatitis exfoliativa, incluyendo síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica (TEN) y DRESS (erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos) con anticuerpos bloqueadores de PD-1/PD-L1. Los emolientes tópicos y/o los corticosteroides tópicos pueden ser adecuados para tratar erupciones no exfoliativas de leves a moderadas. Suspender o discontinuar permanentemente OPDIVO dependiendo de la gravedad [véase *Dosis/Posología y Administración*].

OPDIVO como Monoterapia

Se produjo erupción inmunomediada en el 9% (171/1994) de los pacientes, incluyendo reacciones adversas de Grado 3 (1.1%) y Grado 2 (2.2%). La erupción inmunomediada condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO en el 0.3% y a la suspensión de OPDIVO en el 0.5% de los pacientes.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 100% (171/171) de los pacientes con erupción inmunomediada. La erupción se resolvió en el 72% de los 171 pacientes. De los 10 pacientes en los que se suspendió OPDIVO por erupción inmunomediada, 9 reiniciaron OPDIVO después de la mejoría de los síntomas; de estos, 3 (33%) tuvieron recurrencia de la erupción inmunomediada.

OPDIVO con Ipilimumab

OPDIVO 1 mg/kg con Ipilimumab 3 mg/kg

Se produjo erupción inmunomediada en el 28% (127/456) de los pacientes con melanoma o HCC que recibieron OPDIVO 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas, incluyendo reacciones adversas de Grado 3 (4.8%) y Grado 2 (10%). La erupción inmunomediada provocó la discontinuación permanente de OPDIVO con ipilimumab en el 0.4% y la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 3.9% de los pacientes.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 100% (127/127) de los pacientes con erupción inmunomediada. La erupción se resolvió en el 84% de los 127 pacientes. De los 18 pacientes en los que se suspendió OPDIVO con ipilimumab por erupción inmunomediada, 15 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas; de estos, 8 (53%) tuvieron recurrencia de la erupción inmunomediada.

OPDIVO 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg

Se produjo erupción inmunomediada en el 16% (108/666) de los pacientes con RCC o CRC que recibieron OPDIVO 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas, incluyendo reacciones adversas de Grado 3 (3.5%) y Grado 2 (4.2%). La erupción inmunomediada condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO con ipilimumab en el 0.5% de los pacientes y a la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 2.0% de los pacientes con RCC o CRC.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 100% (108/108) de los pacientes con erupción inmunomediada. La erupción se resolvió en el 75% de los 108 pacientes. De los 13 pacientes en los que se suspendió OPDIVO con ipilimumab por erupción inmunomediada, 11 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas; de estos, 5 (46%) tuvieron recurrencia de la erupción inmunomediada.

Otras Reacciones Adversas Mediadas por la Respuesta Inmune

Las siguientes reacciones adversas inmunomediadas clínicamente significativas ocurrieron con una incidencia de <1% (a menos que se indique lo contrario) en pacientes que recibieron OPDIVO u OPDIVO en combinación con ipilimumab, o se notificaron con el uso de otros anticuerpos bloqueadores de PD-1/PD-L1. Se han notificado casos graves o fatales de algunas de estas reacciones adversas.

Cardíacas/Vasculares: Miocarditis, pericarditis, vasculitis.

Sistema nervioso: Meningitis, encefalitis, mielitis y desmielinización, síndrome miasténico/miastenia gravis (incluida la exacerbación), síndrome de Guillain-Barré, paresia nerviosa, neuropatía autoinmune.

Oculares: Pueden ocurrir uveítis, iritis y otras toxicidades inflamatorias oculares. Algunos casos pueden asociarse con desprendimiento de retina. Pueden ocurrir distintos grados

de discapacidad visual, incluida ceguera. Si la uveítis ocurre en combinación con otras reacciones adversas inmunomediadas, considerar un síndrome similar al de Vogt-Koyanagi-Harada, ya que esto puede requerir tratamiento con esteroides sistémicos para reducir el riesgo de pérdida permanente de la visión.

Gastrointestinales: Pancreatitis, que incluye aumentos en los niveles séricos de amilasa y lipasa, gastritis, duodenitis.

Musculoesqueléticas y del tejido conectivo: Miositis/polimiositis, rabdomiólisis y secuelas asociadas que incluyen insuficiencia renal, artritis, polimialgia reumática.

Endocrinas: Hipoparatiroidismo.

Otras (hematológicas/inmunes): Anemia hemolítica, anemia aplásica, linfocitosis hemofagocítica, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, linfadenitis necrotizante histiocítica (linfadenitis de Kikuchi), sarcoidosis, púrpura trombocitopénica inmunitaria, rechazo de trasplante de órganos sólidos.

Reacciones Relacionadas con la Infusión

OPDIVO puede causar reacciones relacionadas con la infusión severas, que se han reportado en <1.0% de los pacientes en los ensayos clínicos. Discontinuar OPDIVO en pacientes con reacciones relacionadas con la infusión severas o potencialmente mortales. Interrumpir o demorar la velocidad de infusión en pacientes con reacciones relacionadas con la infusión leves o moderadas [véase *Posología/Dosis y Administración*].

Se produjeron reacciones relacionadas con la infusión en el 12% (37/300) de los pacientes con mesotelioma pleural maligno que recibieron OPDIVO 3 mg/kg cada 2 semanas con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas.

OPDIVO como Monoterapia

En los pacientes que recibieron OPDIVO como infusión intravenosa de 60 minutos se produjeron reacciones relacionadas con la infusión en el 6.4% (127/1994) de los pacientes.

En un estudio que evaluó la farmacocinética y la seguridad de una infusión más rápida, en el que los pacientes recibieron OPDIVO como infusión intravenosa durante 60 minutos o infusión intravenosa durante 30 minutos, se produjeron reacciones relacionadas con la infusión en 2,2% (8/368) y 2,7% (10/369) de los pacientes, respectivamente. Además, el 0.5% (2/368) y el 1,4% (5/369) de los pacientes, respectivamente, experimentaron reacciones adversas dentro de las 48 horas posteriores a la infusión que condujeron a un retraso de la dosis, a la discontinuación permanente o a la suspensión de OPDIVO.

OPDIVO con Ipilimumab

OPDIVO 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg

Se produjeron reacciones relacionadas con la infusión en el 2,5% (10/407) de los pacientes con melanoma y en el 8% (4/49) de los pacientes con HCC que recibieron OPDIVO 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas.

OPDIVO 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg

Se produjeron reacciones relacionadas con la infusión en el 5,1% (28/547) de los pacientes con RCC y en el 4,2% (5/119) de los pacientes con CRC que recibieron OPDIVO 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas, respectivamente. Se produjeron reacciones relacionadas con la infusión en el 12% (37/300) de los pacientes con mesotelioma pleural maligno que recibieron OPDIVO 3 mg/kg cada 2 semanas con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas.

Complicaciones del Trasplante Alogénico de Células Madre Hematopoyéticas

Se pueden producir complicaciones fatales y otras complicaciones graves en pacientes que reciben trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (HSCT) antes o después de ser tratados con un anticuerpo bloqueador del receptor PD-1. Las complicaciones relacionadas con el trasplante incluyen enfermedad de injerto versus huésped (GVHD) hiperaguda, GVHD aguda, GVHD crónica, enfermedad venooclusiva hepática (VOD) después del acondicionamiento de intensidad reducida, y síndrome febril que requiere esteroides (sin una causa infecciosa identificada) [véase *Reacciones Adversas*]. Estas complicaciones podrían ocurrir a pesar de la terapia interviniente entre el bloqueo de PD-1 y el HSCT alogénico.

Seguir a los pacientes de cerca para obtener evidencia de complicaciones relacionadas con el trasplante e intervenir prontamente. Considerar riesgos y beneficios del tratamiento con un anticuerpo bloqueador del receptor PD-1 antes o después del HSCT alogénico.

Toxicidad Embrionofetal

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 OPDIVO y durante al menos 5 meses después de la última dosis [véase *Uso en Poblaciones Específicas*].

Aumento de la Mortalidad en Pacientes con Mieloma Múltiple cuando se agrega OPDIVO a un análogo de talidomida y dexametasona

En ensayos clínicos randomizados realizados en pacientes con mieloma múltiple, el agregado de un anticuerpo bloqueador de PD-1, incluido OPDIVO, a un análogo de talidomida más dexametasona, un uso para el cual no está indicado ningún anticuerpo bloqueador de PD-1 o PD-L1, causó un aumento de la mortalidad. El tratamiento de pacientes con mieloma múltiple con un anticuerpo bloqueador de PD-1 o PD-L1 en combinación con un análogo de talidomida más dexametasona no se recomienda fuera de los ensayos clínicos controlados.

Nuevas Interacciones:

Nivolumab es un anticuerpo monoclonal humano y por tanto no se han realizado estudios de interacciones farmacocinéticas. Dado que los anticuerpos monoclonales no se metabolizan por las enzimas del citocromo P450 (CYP) u otras enzimas metabolizadoras de medicamentos, no se prevé que ni la inhibición ni la inducción de estas enzimas por medicamentos administrados de forma conjunta afecte a la farmacocinética de nivolumab.

Otras formas de interacción

Inmunosupresión sistémica

Se debe evitar la utilización de corticosteroides sistémicos y otros inmunosupresores, antes de comenzar tratamiento con nivolumab, debido a su interferencia potencial con la actividad farmacodinámica. Sin embargo, se pueden usar corticosteroides sistémicos y otros inmunosupresores después de comenzar el tratamiento con nivolumab para tratar las reacciones adversas inmuno-relacionadas. Los resultados preliminares muestran que la inmunosupresión sistémica después del comienzo del tratamiento con nivolumab no parece excluir la respuesta de nivolumab.

Nuevas Reacciones adversas:

Las siguientes reacciones adversas clínicamente significativas se describen en otras secciones del prospecto.

- Reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune graves y fatales [véase *Advertencias y Precauciones*]
- Reacciones relacionadas con la infusión [véase *Advertencias y Precauciones*]
- Complicaciones del HSCT alogénico [véase *Advertencias y Precauciones*]

Experiencia en Estudios Clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variadas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no se pueden comparar directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro fármaco, y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

Los datos de ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES reflejan la exposición a OPDIVO como monoterapia en 1994 pacientes enrolados en los ensayos CHECKMATE-037, CHECKMATE-017, CHECKMATE-057, CHECKMATE-066, CHECKMATE-025, CHECKMATE-067, CHECKMATE-205 y CHECKMATE-039, o en un ensayo de rama única en NSCLC (n=117); OPDIVO 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg en pacientes enrolados en el CHECKMATE-067 (n=313), CHECKMATE-040 (n=49), u otro estudio randomizado (n=94); y OPDIVO 3 mg/kg administrado con ipilimumab 1 mg/kg (n=666) en pacientes enrolados en el CHECKMATE-214 o el CHECKMATE-142; OPDIVO 3 mg/kg cada 2 semanas con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas en los pacientes enrolados en el estudio CHECKMATE-227 (n=576) o CHECKMATE-743 (n=300); OPDIVO 360 mg con ipilimumab 1 mg/kg y 2 ciclos de quimioterapia con doblete de platino en el CHECKMATE-9LA (n=361) y OPDIVO 240 mg con cabozantinib 40 mg en pacientes incluidos en el CHECKMATE-9ER (n=320).

Melanoma Irresecable o Metastásico

Melanoma Metastásico Previamente Tratado

La seguridad de OPDIVO fue evaluada en el CHECKMATE-037, un estudio randomizado, abierto, en 370 pacientes con melanoma irresecable o metastásico [véase *Estudios Clínicos*]. Pacientes tenían progresión documentada de la enfermedad luego del tratamiento con ipilimumab y, si eran positivos para la mutación BRAF V600, un inhibidor de BRAF. El ensayo excluyó pacientes con enfermedad autoinmune, reacciones adversas previas de Grado 4 relacionadas con ipilimumab (excepto por endocrinopatías) o reacciones adversas de Grado 3 relacionadas con ipilimumab que no se habían resuelto o que estaban inadecuadamente controladas dentro de las 12 semanas de iniciado el evento, pacientes con una afección que requería tratamiento sistémico crónico con corticosteroides (>10 mg diarios de equivalente de prednisona) u otras medicaciones inmunosupresoras, resultado positivo en la prueba de hepatitis B o C, y antecedentes de VIH. Los pacientes recibieron OPDIVO 3 mg/kg por infusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas (n=268) o quimioterapia a elección del investigador (n=102): dacarbazina 1000 mg/m² por vía intravenosa cada 3 semanas o carboplatino AUC 6 mg/mL/min y paclitaxel 175 mg/m² por vía intravenosa cada 3 semanas. La mediana de la duración de la exposición fue de 5.3 meses (rango: 1 día a 13.8+ meses) en pacientes

tratados con OPDIVO y de 2 meses (rango: 1 día a 9.6+ meses) en pacientes tratados con quimioterapia. En este estudio en curso, el 24% de los pacientes recibieron OPDIVO durante >6 meses y el 3% de los pacientes recibieron OPDIVO durante >1 año.

Las características de la población en el grupo de OPDIVO y el grupo de quimioterapia eran similares: 66% de hombres, mediana de edad 59,5 años, 98% de raza blanca, estado funcional según el *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) en condición basal 0 (59%) o 1 (41%), 74% con enfermedad en estadio M1c, 73% con melanoma cutáneo, 11% con melanoma de mucosa, 73% recibió dos terapias previas o más para la enfermedad avanzada o metastásica, y 18% tenía metástasis cerebral. Había más pacientes en el grupo de OPDIVO con nivel elevado de lactato deshidrogenasa (LDH) en condición basal (51% vs. 38%).

Se produjeron reacciones adversas serias en el 41% de los pacientes que recibieron OPDIVO. OPDIVO fue discontinuado por reacciones adversas en el 9% de los pacientes. El 26% de los pacientes que recibieron OPDIVO interrumpieron la dosis debido a una reacción adversa. Se registraron reacciones adversas de Grado 3 y 4 en el 42% de los pacientes que recibieron OPDIVO. Las reacciones adversas de Grado 3 y 4 más frecuentes reportadas en 2% a < 5% de los pacientes que recibieron OPDIVO fueron dolor abdominal, hiponatremia, aumento de aspartato aminotransferasa y aumento de lipasa. La reacción adversa más común (reportada en $\geq 20\%$ de los pacientes) fue erupción.

Las Tablas 5 y 6 sintetizan las reacciones adversas y anormalidades de laboratorio, respectivamente, ocurridas en el CHECKMATE-037.

Tabla 5: Reacciones adversas que se ocurrieron en $\geq 10\%$ de los pacientes tratados con OPDIVO y con una mayor incidencia que en la rama de quimioterapia (diferencia entre ramas $\geq 5\%$ [todos los grados] o $\geq 2\%$ Grados 3-4 - CHECKMATE-037

Reacción adversa	OPDIVO (n=268)		Quimioterapia (n=102)	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Piel y el tejido subcutáneo				
Erupción ^a	21	0.4	7	0
Prurito	19	0	3.9	0
Respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Tos	17	0	6	0
Infecciones				
Infección del tracto respiratorio superior ^b	11	0	2.0	0
Generales				
Edema periférico	10	0	5	0

La toxicidad se calificó según NCI CTCv4.

^a Incluye erupción máculopapular, erupción eritematosa, erupción prurítica, erupción folicular, erupción macular, erupción papular, erupción pustular, erupción vesicular y dermatitis acneiforme.

^b Incluye rinitis, faringitis y nasofaringitis.

Las reacciones adversas clínicamente importantes ocurridas en $< 10\%$ de los pacientes que recibieron OPDIVO fueron:

Trastornos cardíacos: arritmia ventricular

Trastornos oculares: iridociclitis

Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración: reacciones relacionadas con la infusión

Investigaciones: aumento de amilasa, aumento de lipasa

Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo: dermatitis exfoliativa, eritema multiforme, vitiligo, psoriasis

Tabla 6: Anormalidades de laboratorio de empeoramiento respecto del nivel basal^a que ocurrieron en $\geq 10\%$ de los pacientes tratados con OPDIVO y con una mayor incidencia que en la rama de quimioterapia (diferencia entre ramas $\geq 5\%$ todos los grados o $\geq 2\%$ Grados 3-4 - CHECKMATE-037)

Anormalidad de laboratorio	OPDIVO		Quimioterapia	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Aumento de AST	28	2.4	12	1.0
Hiponatremia	25	5	18	1.1
Aumento de fosfatasa alcalina	22	2.4	13	1.1
Aumento de ALT	16	1.6	5	0
Hiperpotasemia	15	2.0	6	0

^a La incidencia de cada análisis se basa en el número de pacientes que tenían disponible una medición de laboratorio basal y al menos una medición durante el estudio: grupo de OPDIVO (rango: 252 a 256 pacientes) y grupo de quimioterapia (rango: 94 a 96 pacientes).

Melanoma Metastásico no Tratado Previamente

CHECKMATE-066

La seguridad de OPDIVO también fue evaluada en el CHECKMATE-066, un ensayo randomizado, doble ciego, con control activo, en 411 pacientes con melanoma irresecable o metastásico sin mutación BRAF V600 (*wildtype*), no tratados previamente [véase *Estudios Clínicos (14.1)*]. El ensayo excluyó a pacientes con enfermedad autoinmune y a pacientes que requerían tratamiento sistémico crónico con corticosteroides (>10 mg diarios de equivalente de prednisona) u otras medicaciones inmunosupresoras. Los pacientes recibieron OPDIVO 3 mg/kg por infusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas (n=206) o dacarbazina 1000 mg/m² por vía intravenosa cada 3 semanas (n=205). La mediana de la duración de la exposición fue de 6.5 meses (rango: 1 día a 16.6 meses) en pacientes tratados con OPDIVO. En este ensayo, el 47% de los pacientes recibieron OPDIVO durante >6 meses, y el 12% de los pacientes recibieron OPDIVO durante >1 año.

Las características de la población de ensayo en el grupo de OPDIVO y en el de Dacarbazina fueron: 59% de pacientes de sexo masculino, mediana de edad de 65 años, 99.5% de raza blanca, 61% con enfermedad en estadio M1c, 74% con melanoma cutáneo, 11% con melanoma de mucosa, 4% con metástasis cerebral, y 37% con nivel elevado de LDH en condición basal. Hubo más pacientes en el grupo de OPDIVO con un estado funcional ECOG 0 (71% versus 59%).

Se produjeron reacciones adversas serias en el 36% de los pacientes que recibieron OPDIVO. Las reacciones adversas condujeron a la discontinuación permanente de OPDIVO en el 7% de los pacientes y a la interrupción de la dosis en el 26% de los pacientes;

388

ningún tipo único de reacción adversa representó la mayoría de las discontinuaciones de OPDIVO. Se produjeron reacciones adversas de Grado 3 y 4 en el 41% de los pacientes que recibieron OPDIVO.

Las reacciones adversas de Grado 3 y 4 más frecuentes reportadas en $\geq 2\%$ de los pacientes que recibieron OPDIVO fueron aumento de gammaglutamiltransferasa (3.9%) y diarrea (3.4%). Las reacciones adversas más comunes (reportadas en $\geq 20\%$ de los pacientes y con mayor incidencia que en la rama de dacarbazina) fueron fatiga, dolor musculoesquelético, erupción y prurito.

Las Tablas 7 y 8 sintetizan reacciones adversas y anomalías de laboratorio seleccionadas, respectivamente, ocurridas en el CHECKMATE-066.

Tabla 7: Reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 10\%$ de los pacientes tratados con OPDIVO y con mayor incidencia que en la rama de dacarbazina (diferencia entre ramas $\geq 5\%$ [todos los grados] o $\geq 2\%$ Grados 3-4) - CHECKMATE-066

Reacción adversa	OPDIVO (n=206)		Dacarbazina (n=205)	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Generales				
Fatiga	49	1.9	39	3.4
Edema ^a	12	1.5	4.9	0
Musculoesqueléticos y del tejido conectivo				
Dolor musculoesquelético ^b	32	2.9	25	2.4
Piel y el tejido subcutáneo				
Erupción ^c	28	1.5	12	0
Prurito	23	0.5	12	0
Vitiligo	11	0	0.5	0
Eritema	10	0	2.9	0
Infecciones				
Infección del tracto respiratorio superior ^d	17	0	6	0

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4.

^a Incluye edema periorbital, edema de rostro, edema generalizado, edema gravitacional, edema localizado, edema periférico, edema pulmonar y linfedema.

^b Incluye dolor de espalda, dolor óseo, dolor de pecho musculoesquelético, malestar musculoesquelético, mialgia, dolor de cuello, dolor de extremidades, dolor mandibular y dolor espinal.

^c Incluye erupción máculopapular, erupción eritematosa, erupción prurítica, erupción folicular, erupción macular, erupción papular, erupción pustular, erupción vesicular, dermatitis, dermatitis alérgica, dermatitis exfoliativa, dermatitis acneiforme, erupción medicamentosa y reacción dérmica.

^d Incluye rinitis, rinitis viral, faringitis y nasofaringitis.

Las reacciones adversas clínicamente importantes ocurridas en $< 10\%$ de los pacientes que recibieron OPDIVO fueron:

Trastornos del Sistema Nervioso: neuropatía periférica

Tabla 8: Anormalidades de laboratorio de empeoramiento respecto del nivel basal^a que ocurrieron en $\geq 10\%$ de los pacientes tratados con OPDIVO y con mayor incidencia que en la rama de dacarbazina (diferencia entre ramas $\geq 5\%$ todos los grados o $\geq 2\%$ Grados 3-4) - CHECKMATE-066

Anormalidad de laboratorio	OPDIVO		Dacarbazina	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Aumento de ALT	25	3.0	19	0.5
Aumento de AST	24	3.6	19	0.5
Aumento de fosfatasa alcalina	21	2.6	14	1.6
Aumento de bilirrubina	13	3.1	6	0

^a La incidencia de cada análisis se basa en el número de pacientes que tenían disponible una medición de laboratorio basal y al menos una medición de laboratorio durante el estudio: grupo de OPDIVO (rango: 194 a 197 pacientes) y grupo de dacarbazina (rango: 186 a 193 pacientes).

CHECKMATE-067

La seguridad de OPDIVO, administrado con ipilimumab o como monoterapia, fue evaluada en el CHECKMATE-067, un ensayo randomizado (1:1:1), a doble ciego, en 937 pacientes con melanoma irresecable o metastásico no tratados previamente [véase *Estudios Clínicos*]. El ensayo excluyó a pacientes con enfermedad autoinmune, pacientes con una afección médica que requería tratamiento sistémico con corticosteroides (más de 10 mg diarios de equivalente de prednisona) u otras medicaciones inmunosupresoras dentro de los 14 días del inicio de la terapia del estudio, pacientes con un resultado positivo en la prueba de hepatitis B o C, o pacientes con antecedentes de VIH.

Los pacientes fueron randomizados para recibir:

- OPDIVO 1 mg/kg durante 60 minutos con ipilimumab 3 mg/kg por infusión intravenosa cada 3 semanas por 4 dosis seguido por OPDIVO como monoterapia en una dosis de 3 mg/kg por infusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas (rama de OPDIVO e ipilimumab; n=313), o
- OPDIVO 3 mg/kg por infusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas (rama de OPDIVO; n=313), o
- Ipilimumab 3 mg/kg por infusión intravenosa cada 3 semanas por hasta 4 dosis (rama de ipilimumab; n=311).

La mediana de la duración de la exposición a OPDIVO fue de 2.8 meses (rango: 1 día a 36.4 meses) para la rama de OPDIVO e ipilimumab, y de 6.6 meses (rango: 1 día a 36.0 meses) para la rama de OPDIVO. En la rama de OPDIVO e ipilimumab, el 39% estuvo expuesto a

OPDIVO durante ≥ 6 meses y el 30% estuvo expuesto durante >1 año. En la rama de OPDIVO, el 53% estuvo expuesto durante ≥ 6 meses y el 40% durante >1 año.

Las características de la población fueron las siguientes: 65% de sexo masculino, mediana de edad 61 años, 97% de raza blanca, estado funcional ECOG en condición basal 0 (73%) o 1 (27%), 93% con enfermedad en Estadio IV del Comité Conjunto Estadounidense sobre Cáncer (AJCC), 58% con enfermedad en estadio M1c; 36% con nivel elevado de LDH en condición basal, 4% con antecedentes de metástasis cerebral, y 22% habían recibido terapia adyuvante.

Las reacciones adversas serias (74% y 44%), las reacciones adversas que condujeron a la discontinuación permanente (47% y 18%) o a la demora de la dosis (58% y 36%), y las reacciones adversas de Grado 3 o 4 (72% y 51%) se produjeron todas con mayor frecuencia en pacientes de la rama de OPDIVO e ipilimumab que en la rama de OPDIVO.

Las reacciones adversas serias más frecuentes ($\geq 10\%$) en la rama de OPDIVO e ipilimumab y en la rama de OPDIVO, respectivamente, fueron diarrea (13% y 2.2%), colitis (10% y 1.9%) y pirexia (10% y 1.0%). Las reacciones adversas más frecuentes que condujeron a la discontinuación de ambos fármacos en la rama de OPDIVO e ipilimumab y de OPDIVO en la rama de OPDIVO, respectivamente, fueron colitis (10% y 0.6%), diarrea (8% y 2.2%), aumento de ALT (4.8% y 1.0%), aumento de AST (4.5% y 0.6%) y neumonitis (1.9% y 0.3%).

Las reacciones adversas más comunes ($\geq 20\%$) en la rama de OPDIVO e ipilimumab fueron fatiga, diarrea, erupción cutánea, náuseas, pirexia, prurito, dolor musculoesquelético, vómitos, disminución del apetito, tos, cefalea, disnea, infección del tracto respiratorio superior, artralgia y aumento de transaminasas. Las reacciones adversas más comunes ($\geq 20\%$) en la rama de OPDIVO fueron fatiga, erupción, dolor musculoesquelético, diarrea, náuseas, tos, prurito, infección del tracto respiratorio superior, disminución del apetito, cefalea, estreñimiento, artralgia y vómitos.

Las Tablas 9 y 10 sintetizan la incidencia de reacciones adversas y anomalías de laboratorio, respectivamente, que se produjeron en el CHECKMATE-067.

Tabla 9: Reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 10\%$ de los pacientes de la rama de OPDIVO eipilimumab o la rama de OPDIVO y con mayor incidencia que en la rama de ipilimumab (diferencia entre ramas de $\geq 5\%$ todos los grados o $\geq 2\%$ Grados 3-4) - CHECKMATE-067

Reacción adversa	OPDIVO e ipilimumab (n=313)		OPDIVO (n=313)		Ipilimumab (n=311)	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
	Generales					
Fatiga ^a	62	7	59	1.6	51	4.2
Pirexia	40	1.6	16	0	18	0.6
Gastrointestinales						
Diarrea	54	11	36	5	47	7
Náuseas	44	3.8	30	0.6	31	1.9
Vómitos	31	3.8	20	1.0	17	1.6
Piel y el tejido subcutáneo						
Erupción ^b	53	6	40	1.9	42	3.5
Vitiligo	9	0	10	0.3	5	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo						
Dolor musculoesquelético ^c	32	2.6	42	3.8	36	1.9
Artralgia	21	0.3	21	1.0	16	0.3
Metabolismo y Nutrición						
Disminución del apetito	29	1.9	22	0	24	1.3
Respiratorios, torácicos y mediastínicos						
Tos/tos productiva	27	0.3	28	0.6	22	0
Disnea/disnea de esfuerzo	24	2.9	18	1.3	17	0.6
Infecciones						
Infección del tracto respiratorio superior ^d	23	0	22	0.3	17	0
Endocrinos						
Hipotiroidismo	19	0.6	11	0	5	0
Hipertiroidismo	11	1.3	6	0	1	0
Investigaciones						
Disminución de peso	12	0	7	0	7	0.3
Vasculares						
Hipertensión ^e	7	2.2	11	5	9	2.3

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4.

^a Incluye astenia y fatiga.

^b Incluye erupción pustular, dermatitis, dermatitis acneiforme, dermatitis alérgica, dermatitis atópica, dermatitis bullosa, dermatitis exfoliativa, dermatitis psoriasisiforme, erupción medicamentosa, erupción exfoliativa, erupción

eritematosa, erupción generalizada, erupción macular, erupción máculopapular, erupción morbiliforme, erupción papular, erupción papuloescamosa y erupción prurítica.

^c Incluye dolor de espalda, dolor óseo, dolor de pecho musculoesquelético, malestar musculoesquelético, mialgia, dolor de cuello, dolor de extremidades y dolor espinal.

^d Incluye infección del tracto respiratorio superior, nasofaringitis, faringitis y rinitis.

^e Incluye hipertensión y aumento de la presión arterial.

Las reacciones adversas clínicamente importantes ocurridas en $< 10\%$ de los pacientes que recibieron OPDIVO con ipilimumab u OPDIVO como monoterapia fueron:

Trastornos gastrointestinales: estomatitis, perforación intestinal

Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo: vitiligo

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: miopatía, síndrome de Sjogren, espondiloartropatía, miositis (incluye polimiositis)

Trastornos del sistema nervioso: neuritis, parálisis del nervio peroneo

Tabla 10: Anormalidades de laboratorio de empeoramiento respecto del nivel basal^a que ocurrieron en $\geq 20\%$ de los pacientes tratados con OPDIVO con ipilimumab o con OPDIVO como monoterapia y con una mayor incidencia que en la rama de ipilimumab (diferencia entre ramas $\geq 5\%$ todos los grados o $\geq 2\%$ Grados 3-4) - CHECKMATE-067

Anormalidad de laboratorio	OPDIVO más ipilimumab		OPDIVO		Ipilimumab	
	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)
Química						
Aumento de ALT	55	16	25	3.0	29	2.7
Hiperglucemia	53	5.3	46	7	26	0
Aumento de AST	52	13	29	3.7	29	1.7
Hiponatremia	45	10	22	3.3	26	7
Aumento de lipasa	43	22	32	12	24	7
Aumento de fosfatasa alcalina	41	6	27	2.0	23	2.0
Hipocalcemia	31	1.1	15	0.7	20	0.7
Aumento de amilasa	27	10	19	2.7	15	1.6
Aumento de creatinina	26	2.7	19	0.7	17	1.3
Hematología						
Anemia	52	2.7	41	2.6	41	6
Linfopenia	39	5	41	4.9	29	4.0

^a La incidencia de cada análisis se basa en el número de pacientes que tenían disponible una medición de laboratorio basal y al menos una medición durante el estudio: OPDIVO e ipilimumab (rango: 75 a 297); OPDIVO (rango: 81 a 306); ipilimumab (rango: 61 a 301).

Tratamiento adyuvante del melanoma

La seguridad de OPDIVO como monoterapia se evaluó en el CHECKMATE-238, un ensayo randomizado (1:1), a doble ciego, en 905 pacientes con melanoma en Estadio IIIB/C o Estadio IV completamente resecaado, quienes recibieron OPDIVO 3 mg/kg por infusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas (n=452) o ipilimumab 10 mg/kg por infusión intravenosa cada 3 semanas por 4 dosis y luego cada 12 semanas a partir de la Semana 24 durante hasta a 1 año (n=453) [véase Estudios Clínicos (14.2)]. La mediana de la duración de la exposición fue de 11.5 meses en los pacientes tratados con OPDIVO y de 2.7 meses en los pacientes tratados con ipilimumab. En este ensayo en curso, el 74% de los pacientes recibieron OPDIVO durante >6 meses.

Se produjeron reacciones adversas serias en el 18% de los pacientes tratados con OPDIVO. La terapia del estudio se discontinuó por reacciones adversas en el 9% de los pacientes tratados con OPDIVO y en el 42% de los pacientes tratados con ipilimumab. El

393

Acta No. 01 de 2025 SEMPB Segunda parte
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

28% de los pacientes tratados con OPDIVO debieron omitir al menos una dosis por una reacción adversa. Se produjeron reacciones adversas de Grado 3 ó 4 en el 25% de los pacientes tratados con OPDIVO.

Las reacciones adversas de Grado 3 y 4 más frecuentes reportadas en $\geq 2\%$ de los pacientes tratados con OPDIVO fueron diarrea y aumento de lipasa y amilasa. Las reacciones adversas más comunes (al menos 20%) fueron fatiga, diarrea, erupción, dolor musculoesquelético, prurito, cefalea, náuseas, infección respiratoria alta y dolor abdominal. Las reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune más comunes fueron erupción (16%), diarrea/colitis (6%), y hepatitis (3%).

Las Tablas 11 y 12 sintetizan las reacciones adversas y anormalidades de laboratorio, respectivamente, ocurridas en el CHECKMATE-238.

Tabla 11: Reacciones adversas producidas en $\geq 10\%$ de los pacientes tratados con OPDIVO CHECKMATE-238

Reacción adversa	OPDIVO (n=452)		Ipilimumab 10 mg/kg (n=453)	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Generales				
Fatiga ^a	57	0.9	55	2.4
Gastrointestinales				
Diarrea	37	2.4	55	11
Náuseas	23	0.2	28	0
Dolor abdominal ^b	21	0.2	23	0.9
Estreñimiento	10	0	9	0
Piel y tejido subcutáneo				
Erupción ^c	35	1.1	47	5.3
Prurito	28	0	37	1.1
Musculoesqueléticos y del tejido conectivo				
Dolor musculoesquelético ^d	32	0.4	27	0.4
Artralgia	19	0.4	13	0.4
Sistema nervioso				
Cefalea	23	0.4	31	2.0
Mareos ^e	11	0	8	0
Infecciones e infestaciones				
Infección del tracto respiratorio superior ^f	22	0	15	0.2
Respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Tos/tos productiva	19	0	19	0
Disnea/disnea de esfuerzo	10	0.4	10	0.2
Endocrinos				
Hipotiroidismo ^g	12	0.2	7.5	0.4

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4.

^a Incluye astenia.

^b Incluye malestar abdominal, dolor abdominal inferior, dolor abdominal superior y sensibilidad abdominal.

^c Incluye dermatitis descrita como acneiforme, alérgica, bullosa o exfoliativa, y erupción descrita como generalizada, eritematosa, macular, papular, máculopapular, prurítica, pustular, vesicular o tipo mariposa, y erupción medicamentosa.

^d Incluye dolor de espalda, dolor óseo, dolor de pecho musculoesquelético, malestar musculoesquelético, mialgia, dolor de cuello, dolor espinal y dolor en extremidades.

^e Incluye mareo postural y vértigo.

^f Incluye infección del tracto respiratorio superior, incluida infección viral del tracto respiratorio, infección del tracto respiratorio inferior, rinitis, faringitis y nasofaringitis.

^g Incluye hipotiroidismo secundario e hipotiroidismo autoinmune.

Tabla 12: Anormalidades de laboratorio que empeoraron desde la condición basal^a en $\geq 10\%$ de los pacientes tratados con OPDIVO CHECKMATE-238

Anormalidad de laboratorio	OPDIVO		Ipilimumab 10 mg/kg	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Hematología				
Linfopenia	27	0.4	12	0.9
Anemia	26	0	34	0.5
Leucopenia	14	0	2.7	0.2
Neutropenia	13	0	6	0.5
Química				
Aumento de lipasa	25	7	23	9
Aumento de ALT	25	1.8	40	12
Aumento de AST	24	1.3	33	9
Aumento de amilasa	17	3.3	13	3.1
Hiponatremia	16	1.1	22	3.2
Hiperpotasemia	12	0.2	9	0.5
Aumento de creatinina	12	0	13	0
Hipocalcemia	10	0.7	16	0.5

^a La incidencia de cada análisis se basa en el número de pacientes que tenían disponible una medición de laboratorio basal y al menos una medición durante el estudio: grupo de OPDIVO (rango: 400 a 447 pacientes) y grupo de ipilimumab 10 mg/kg (rango: 392 a 443 pacientes).

Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas Metastásico

Tratamiento de Primera Línea del NSCLC Metastásico: En Combinación con Ipilimumab

La seguridad de OPDIVO en combinación con ipilimumab se evaluó en el CHECKMATE 227, un ensayo aleatorizado, multicéntrico, multicohorte, de diseño abierto, en pacientes con NSCLC metastásico o recurrente no tratado previamente, sin aberraciones tumorales genómicas EGFR o ALK [véase *Estudios Clínicos (14.3)*]. El ensayo excluyó a pacientes con metástasis cerebrales no tratadas, meningitis carcinomatosa, enfermedad autoinmune activa o afecciones médicas que requirieran inmunosupresión sistémica. Los pacientes recibieron OPDIVO 3 mg/kg por infusión intravenosa durante 30 minutos cada 2 semanas e ipilimumab 1 mg/kg por infusión intravenosa durante 30 minutos cada 6 semanas o quimioterapia con doblete de platino cada 3 semanas por 4 ciclos. La mediana de la duración de la terapia en pacientes tratados con OPDIVO e ipilimumab fue de 4.2 meses (rango: de 1 día a 25.5 meses): el 39% de los pacientes recibieron OPDIVO e ipilimumab durante más de 6 meses, y el 23% de los pacientes recibieron OPDIVO e ipilimumab durante más de 1 año. Las características de la población fueron las siguientes: mediana de edad 64 años (rango: de 26 a 87); el 48% tenían ≥ 65 años de edad, el 76% eran de raza blanca, y el 67% eran de sexo masculino. El estado funcional ECOG en condición basal era 0 (35%) o 1 (65%), el 85% eran exfumadores o fumadores actuales, el 11% tenían metástasis cerebrales, el 28% tenían histología escamosa, y el 72% tenían histología no escamosa.

395

Acta No. 01 de 2025 SEMPB Segunda parte
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Se produjeron reacciones adversas serias en el 58% de los pacientes. OPDIVO e ipilimumab fueron discontinuados por reacciones adversas en el 24% de los pacientes, y el 53% tuvieron al menos una dosis suspendida por una reacción adversa.

Las reacciones adversas serias más frecuentes ($\geq 2\%$) fueron neumonía, diarrea/colitis, neumonitis, hepatitis, embolia pulmonar, insuficiencia suprarrenal e hipofisitis. Se produjeron reacciones adversas fatales en el 1.7% de los pacientes; estas incluyeron eventos de neumonitis (4 pacientes), miocarditis, lesión renal aguda, shock, hiperglucemia, falla orgánica multisistémica e insuficiencia renal. Las reacciones adversas más comunes ($\geq 20\%$) fueron fatiga, erupción cutánea, disminución del apetito, dolor musculoesquelético, diarrea/colitis, disnea, tos, hepatitis, náuseas, y prurito.

Las Tablas 13 y 14 sintetizan las reacciones adversas y anormalidades de laboratorio seleccionadas, respectivamente, ocurridas en el estudio CHECKMATE-227.

Tabla 13: Reacciones Adversas en $\geq 10\%$ de los Pacientes Que Recibieron OPDIVO e Ipilimumab - CHECKMATE-227

Reacción Adversa	OPDIVO e Ipilimumab (n=576)		Quimioterapia con Doblete de Platino (n=570)	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Generales				
Fatiga ^a	44	6	42	4.4
Pirexia	18	0.5	11	0.4
Edema ^b	14	0.2	12	0.5
Piel y tejido subcutáneo				
Erupción cutánea ^c	34	4.7	10	0.4
Prurito ^d	21	0.5	3.3	0
Metabolismo y nutrición				
Disminución del apetito	31	2.3	26	1.4
Musculoesqueléticas y del tejido conectivo				
Dolor musculoesquelético ^e	27	1.9	16	0.7
Artralgia	13	0.9	2.5	0.2
Gastrointestinales				
Diarrea/colitis ^f	26	3.6	16	0.9
Náuseas	21	1.0	42	2.5
Constipación	18	0.3	27	0.5
Vómitos	13	1.0	18	2.3
Dolor abdominal ^g	10	0.2	9	0.7
Respiratorias, torácicas y mediastínicas				
Disnea ^h	26	4.3	16	2.1
Tos ⁱ	23	0.2	13	0
Hepatobiliares				
Hepatitis ^j	21	9	10	1.2
Endocrinas				
Hipotiroidismo ^k	16	0.5	1.2	0
Hipertiroidismo ^l	10	0	0.5	0
Infecciones e infestaciones				
Neumonía ^m	13	7	8	4.0

Tabla 13: Reacciones Adversas en $\geq 10\%$ de los Pacientes Que Recibieron OPDIVO e Ipilimumab - CHECKMATE-227

Reacción Adversa	OPDIVO e Ipilimumab (n=576)		Quimioterapia con Doblete de Platino (n=570)	
Sistema nervioso				
Cefalea	11	0.5	6	0

- ^a Incluye fatiga y astenia.
- ^b Incluye edema de párpado, edema de rostro, edema generalizado, edema localizado, edema, edema periférico y edema periorbital.
- ^c Incluye dermatitis autoinmune, dermatitis, dermatitis acneiforme, dermatitis alérgica, dermatitis atópica, dermatitis bullosa, dermatitis por contacto, dermatitis exfoliativa, dermatitis psoriasiforme, dermatitis granulomatosa, erupción cutánea generalizada, erupción medicamentosa, eczema dishidrótico, eczema, erupción cutánea exfoliativa, erupción cutánea nodular, erupción cutánea, erupción cutánea eritematosa, erupción cutánea macular, erupción cutánea máculopapular, erupción cutánea papular, erupción cutánea prurítica, erupción cutánea pustular, erupción cutánea tóxica.
- ^d Incluye prurito y prurito generalizado.
- ^e Incluye dolor de espalda, dolor óseo, dolor de pecho musculoesquelético, malestar musculoesquelético, dolor musculoesquelético, mialgia y dolor de extremidades.
- ^f Incluye colitis, colitis microscópica, colitis ulcerosa, diarrea, enteritis infecciosa, enterocolitis, enterocolitis infecciosa y enterocolitis viral.
- ^g Incluye malestar abdominal, dolor abdominal, dolor abdominal inferior, dolor abdominal superior y sensibilidad abdominal.
- ^h Incluye disnea y disnea de esfuerzo.
- ⁱ Incluye tos y tos productiva.
- ^j Incluye aumento de alanina aminotransferasa, aumento de aspartato aminotransferasa, hepatitis autoinmune, aumento de bilirrubina en sangre, aumento de enzimas hepáticas, insuficiencia hepática, función hepática anormal, hepatitis, hepatitis E, daño hepatocelular, hepatotoxicidad, hiperbilirrubinemia, hepatitis mediada por la respuesta inmune, pruebas anormales de la función hepática, aumento en las pruebas de la función hepática, aumento de transaminasas.
- ^k Incluye tiroiditis autoinmune, aumento de la hormona estimulante de la tiroides en sangre, hipotiroidismo, hipotiroidismo primario, tiroiditis, y disminución de triiodotironina libre.
- ^l Comprende disminución de la hormona estimulante de la tiroides en sangre, hipertiroidismo y aumento de triiodotironina libre.
- ^m Incluye infección del tracto respiratorio inferior, infección bacteriana del tracto respiratorio inferior, infección pulmonar, neumonía, neumonía adenoviral, neumonía por aspiración, neumonía bacteriana, neumonía por *Klebsiella*, neumonía por influenza, neumonía viral, neumonía atípica, neumonía organizada.

Otras reacciones adversas clínicamente importantes en el estudio CHECKMATE-227 fueron:

Piel y Tejido Subcutáneo: urticaria, alopecia, eritema multiforme, vitíligo

Gastrointestinales: estomatitis, pancreatitis, gastritis

Musculoesqueléticas y del Tejido Conectivo: artritis, polimialgia reumática, rabdomiólisis

Sistema Nervioso: neuropatía periférica, encefalitis autoinmune

Sangre y Sistema Linfático: eosinofilia

Trastornos Oculares: visión borrosa, uveítis

Cardíacas: fibrilación auricular, miocarditis

Tabla 14: Valores de Laboratorio que Empeoraron Desde el Nivel Basal^a en $\geq 20\%$ de los Pacientes Que Recibieron OPDIVO e Ipilimumab - CHECKMATE-227

Anormalidad de Laboratorio	OPDIVO e Ipilimumab		Quimioterapia con Doblete de Platino	
	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)
Hematología				
Anemia	46	3.6	78	14
Linfopenia	46	5	60	15
Química				
Hiponatremia	41	12	26	4.9
Aumento de AST	39	5	26	0.4
Aumento de ALT	36	7	27	0.7
Aumento de lipasa	35	14	14	3.4
Aumento de fosfatasa alcalina	34	3.8	20	0.2
Aumento de amilasa	28	9	18	1.9
Hipocalcemia	28	1.7	17	1.3
Hiperpotasemia	27	3.4	22	0.4
Aumento de creatinina	22	0.9	17	0.2

^a La incidencia de cada análisis se basa en el número de pacientes que tuvieron disponible una medición de laboratorio basal y al menos una durante el estudio: grupo de OPDIVO e ipilimumab (rango: de 494 a 556 pacientes) y grupo de quimioterapia (rango: de 469 a 542 pacientes).

Tratamiento de Primera Línea del NSCLC Metastásico o Recurrente: En Combinación con Ipilimumab y Quimioterapia con Doblete de Platino

La seguridad de OPDIVO en combinación con ipilimumab y quimioterapia con doblete de platino fue evaluada en el estudio CHECKMATE-9LA [véase *Estudios Clínicos (14.3)*]. Los pacientes recibieron OPDIVO 360 mg administrado cada 3 semanas en combinación con ipilimumab 1 mg/kg administrado cada 6 semanas y quimioterapia con doblete de platino administrada cada 3 semanas por 2 ciclos; o quimioterapia con doblete de platino administrada cada 3 semanas por 4 ciclos. La mediana de la duración de la terapia en la rama de OPDIVO en combinación con ipilimumab y quimioterapia con doblete de platino fue de 6 meses (rango: de 1 día a 19 meses): el 50% de los pacientes recibieron OPDIVO e ipilimumab durante >6 meses, y el 13% de los pacientes recibieron OPDIVO e ipilimumab durante >1 año.

Se produjeron reacciones adversas serias en el 57% de los pacientes tratados con OPDIVO en combinación con ipilimumab y quimioterapia con doblete de platino. Las reacciones adversas serias más frecuentes (>2%) fueron neumonía, diarrea, neutropenia febril, anemia, lesión renal aguda, dolor musculoesquelético, disnea, neumonitis, e insuficiencia respiratoria. Se produjeron reacciones adversas mortales en 7 (2%) pacientes, que incluyeron toxicidad hepática, insuficiencia renal aguda, septicemia, neumonitis, diarrea con hipopotasemia, y hemoptisis masiva en el contexto de trombocitopenia.

La terapia del estudio con OPDIVO en combinación con ipilimumab y quimioterapia con doblete de platino se discontinuó permanentemente por reacciones adversas en el 24% de los pacientes, y el 56% tuvo al menos una suspensión del tratamiento por una reacción adversa. Las reacciones adversas más comunes (>20%) fueron fatiga, dolor musculoesquelético, náuseas, diarrea, erupción cutánea, disminución del apetito, constipación y prurito.

Las Tablas 15 y 16 sintetizan las reacciones adversas y anomalías de laboratorio seleccionadas, respectivamente, en el estudio CHECKMATE-9LA.

Tabla 15: Reacciones adversas en >10% de los pacientes que recibieron OPDIVO e ipilimumab y quimioterapia con doblete de platino - CHECKMATE-9LA

Reacción adversa	OPDIVO e ipilimumab y quimioterapia con doblete de platino (n=358)		Quimioterapia con doblete de platino (n=349)	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Generales				
Fatiga ^a	49	5	40	4.9
Pirexia	14	0.6	10	0.6
Musculoesqueléticas y del tejido conectivo				
Dolor musculoesquelético ^b	39	4.5	27	2.0
Gastrointestinales				
Náuseas	32	1.7	41	0.9
Diarrea ^c	31	6	18	1.7
Constipación	21	0.6	23	0.6
Vómitos	18	2.0	17	1.4
Dolor abdominal ^d	12	0.6	11	0.9
Piel y tejido subcutáneo				
Erupción cutánea ^e	30	4.7	10	0.3
Prurito ^f	21	0.8	2.9	0
Alopecia	11	0.8	10	0.6
Metabolismo y nutrición				
Disminución del apetito	28	2.0	22	1.7
Respiratorias, torácicas y mediastínicas				
Tos ^g	19	0.6	15	0.9
Disnea ^h	18	4.7	14	3.2
Endocrinas				
Hipotiroidismo ⁱ	19	0.3	3.4	0
Sistema nervioso				
Cefalea	11	0.6	7	0

Tabla 15: Reacciones adversas en >10% de los pacientes que recibieron OPDIVO e ipilimumab y quimioterapia con doblete de platino - CHECKMATE-9LA

Reacción adversa	OPDIVO e ipilimumab y quimioterapia con doblete de platino (n=358)		Quimioterapia con doblete de platino (n=349)	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Mareos ^j	11	0.6	6	0

La toxicidad se calificó según los criterios NCI CTCAE v4.

- ^a Incluye fatiga y astenia.
- ^b Incluye mialgia, dolor de espalda, dolor en extremidades, dolor musculoesquelético, dolor óseo, dolor de flanco, espasmos musculares, dolor de pecho musculoesquelético, trastorno musculoesquelético, osteitis, rigidez musculoesquelética, dolor de pecho no cardíaco, artralgia, artritis, artropatía, derrame articular, artropatía psoriásica, sinovitis.
- ^c Incluye colitis, colitis ulcerosa, diarrea y enterocolitis.
- ^d Incluye malestar abdominal, dolor abdominal, dolor abdominal inferior, dolor abdominal superior y dolor gastrointestinal.
- ^e Incluye acné, dermatitis, dermatitis acneiforme, dermatitis alérgica, dermatitis atópica, dermatitis bullosa, dermatitis exfoliativa generalizada, eczema, queratoderma blenorragica, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, erupción cutánea, erupción cutánea eritematosa, erupción cutánea generalizada, erupción cutánea macular, erupción cutánea máculopapular, erupción cutánea morbiliforme, erupción cutánea papular, erupción cutánea prurítica, exfoliación dérmica, reacción dérmica, toxicidad dérmica, síndrome de Stevens-Johnson, urticaria.
- ^f Incluye prurito y prurito generalizado.
- ^g Incluye tos, tos productiva y síndrome de tos de vías respiratorias superiores.
- ^h Incluye disnea, disnea en reposo y disnea de esfuerzo.
- ⁱ Incluye tiroiditis autoinmune, aumento de la hormona estimulante de la tiroides en sangre, hipotiroidismo, tiroiditis y disminución de triiodotironina libre.
- ^j Incluye mareos, vértigo y vértigo posicional.

Tabla 16: Valores de laboratorio que empeoraron desde la condición basal^a en >20% de los pacientes tratados con OPDIVO e ipilimumab y quimioterapia con doblete de platino - CHECKMATE-9LA

Anormalidad de laboratorio	OPDIVO e ipilimumab y quimioterapia con doblete de platino		Quimioterapia con doblete de platino	
	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)
Hematología				
Anemia	70	9	74	16
Linfopenia	41	6	40	11
Neutropenia	40	15	42	15
Leucopenia	36	10	40	9
Trombocitopenia	23	4.3	24	5
Química				
Hiperglucemia	45	7	42	2.6
Hiponatremia	37	10	27	7
Aumento de ALT	34	4.3	24	1.2
Aumento de lipasa	31	12	10	2.2
Aumento de fosfatasa alcalina	31	1.2	26	0.3
Aumento de amilasa	30	7	19	1.3
Aumento de AST	30	3.5	22	0.3
Hipomagnesemia	29	1.2	33	0.6
Hipocalcemia	26	1.4	22	1.8
Aumento de creatinina	26	1.2	23	0.6
Hiperpotasemia	22	1.7	21	2.1

^a La incidencia de cada análisis se basa en el número de pacientes que tuvieron disponible una medición de laboratorio basal y al menos una durante el estudio: grupo de OPDIVO e ipilimumab y quimioterapia con doblete de platino (rango: de 197 a 347 pacientes) y grupo de quimioterapia con doblete de platino (rango: de 191 a 335 pacientes).

Tratamiento de Segunda Línea del NSCLC Metastásico

La seguridad de OPDIVO fue evaluada en el CHECKMATE-017, un ensayo multicéntrico, abierto, randomizado, realizado en pacientes con NSCLC escamoso metastásico y progresión de la enfermedad durante o después de un régimen de quimioterapia dual basado en platino previo y en el CHECKMATE-057, un ensayo randomizado, de diseño abierto, multicéntrico, realizado en pacientes con NSCLC no escamoso metastásico y progresión durante o después de un régimen de quimioterapia dual previo basado en platino [véase *Estudios Clínicos (14.3)*]. Estos ensayos excluyeron a pacientes con enfermedad autoinmune activa, con afecciones médicas que requerían inmunosupresión sistémica o con enfermedad pulmonar intersticial sintomática. Los pacientes recibieron OPDIVO 3 mg/kg durante 60 minutos por infusión intravenosa cada 2 semanas o docetaxel 75 mg/m² por vía intravenosa cada 3 semanas. La mediana de la duración de la terapia en pacientes tratados con OPDIVO en el CHECKMATE-017 fue de 3.3 meses (rango: 1 día a 21.7+ meses) y en el CHECKMATE 057 fue de 2.6 meses (rango: 0 a 24.0+meses). En el CHECKMATE-017, el 36% de los pacientes recibieron OPDIVO durante al menos 6 meses y el 18% de los pacientes recibieron OPDIVO durante al menos 1 año, y en el CHECKMATE-057, el 30% de los pacientes recibieron OPDIVO durante >6 meses, y el 20% de los pacientes recibieron OPDIVO durante >1 año.

En ambos ensayos, la mediana de la edad de los pacientes tratados con OPDIVO fue de 61 años (rango: 37 a 85); el 38% tenían ≥65 años de edad, el 61% eran de sexo masculino, y el 91% eran de raza blanca. El 10% de los pacientes tenían metástasis cerebral, y su estado funcional ECOG era de 0 (26%) o 1 (74%).

En el CHECKMATE-057, en la rama de OPDIVO, siete muertes se debieron a infección, incluido un caso de neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, cuatro muertes se debieron a embolia pulmonar, y una muerte se debió a encefalitis límbica. Se produjeron reacciones adversas serias en el 46% de los pacientes que recibieron OPDIVO. OPDIVO fue discontinuado en el 11% de los pacientes y fue demorado en el 28% de los pacientes a raíz de una reacción adversa. Las reacciones adversas serias más frecuentes informadas en ≥2% de los pacientes que recibieron OPDIVO fueron neumonía, embolia pulmonar, disnea, pirexia, derrame pleural, neumonitis e insuficiencia respiratoria. En ambos ensayos, las reacciones adversas más comunes (≥20%) fueron fatiga, dolor musculoesquelético, tos, disnea y disminución del apetito.

Las Tablas 17 y 18 sintetizan reacciones adversas y anormalidades de laboratorio seleccionadas, respectivamente, en el CHECKMATE-057.

Tabla 17: Reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 10\%$ de los pacientes tratados con OPDIVO y con mayor incidencia que con docetaxel (diferencia entre ramas de $\geq 5\%$ todos los grados o $\geq 2\%$ Grados 3-4) - CHECKMATE-017 y CHECKMATE-057

Reacción adversa	OPDIVO (n=418)		Docetaxel (n=397)	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Tos	31	0.7	24	0
Metabolismo y nutrición				
Disminución del apetito	28	1.4	23	1.5
Piel y tejido subcutáneo				
Prurito	10	0.2	2.0	0

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4.

Otras reacciones adversas clínicamente importantes observadas en pacientes tratados con OPDIVO y que se produjeron con una incidencia similar en pacientes tratados con docetaxel y que no se enumeran en otra parte de la sección 6 incluyen: fatiga/astenia (48% todos los grados, 5% de Grado 3-4), dolor musculoesquelético (33% todos los grados), derrame pleural (4.5% todos los grados), embolia pulmonar (3.3% todos los grados).

Tabla 18: Anormalidades de laboratorio de empeoramiento respecto del nivel basal^a que ocurrieron en $\geq 10\%$ de los pacientes tratados con OPDIVO para todos los grados de NCI CTCAE y con una mayor incidencia que con docetaxel (diferencia entre ramas $\geq 5\%$ todos los grados o $\geq 2\%$ Grados 3-4) - CHECKMATE-017 y CHECKMATE-057

Anormalidad de laboratorio	OPDIVO		Docetaxel	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Química				
Hiponatremia	35	7	34	4.9
Aumento de AST	27	1.9	13	0.8
Aumento de fosfatasa alcalina	26	0.7	18	0.8
Aumento de ALT	22	1.7	17	0.5
Aumento de creatinina	18	0	13	0.5
Aumento de TSH ^b	14	N/A	6	N/A

^a La incidencia de cada análisis se basa en el número de pacientes que tenían disponible una medición de laboratorio basal y al menos una medición durante el estudio: grupo de OPDIVO (rango: 405 a 417 pacientes) y grupo de docetaxel (rango: 372 a 390 pacientes), excepto por TSH: grupo de OPDIVO n=314 y grupo de docetaxel n=297.

^b No calificado según NCI CTCAE v4.

Mesotelioma Pleural Maligno

La seguridad de OPDIVO en combinación con ipilimumab fue evaluada en el CHECKMATE-743, un ensayo aleatorizado, de etiqueta abierta, en pacientes con mesotelioma pleural maligno irreseccable no tratado previamente [véase Estudios Clínicos (14.4)]. Los pacientes recibieron OPDIVO 3 mg/kg durante 30 minutos por infusión intravenosa cada 2 semanas e ipilimumab 1 mg/kg durante 30 minutos por infusión intravenosa cada 6 semanas por un máximo de 2 años; o quimioterapia con doblete de platino por una máximo de 6 ciclos. La

403

Acta No. 01 de 2025 SEMPB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

mediana de la duración de la terapia en los pacientes tratados con OPDIVO e ipilimumab fue de 5.6 meses (rango: 0 a 26.2 meses); el 48% de los pacientes recibieron OPDIVO e ipilimumab durante >6 meses, y el 24% de los pacientes recibieron OPDIVO e ipilimumab durante >1 año.

Se produjeron reacciones adversas serias en el 54% de los pacientes que fueron tratados con OPDIVO en combinación con ipilimumab. Las reacciones adversas serias más frecuentes ($\geq 2\%$) fueron neumonía, pirexia, diarrea, neumonitis, derrame pleural, disnea, lesión renal aguda, reacciones relacionadas con la infusión, dolor musculoesquelético y embolia pulmonar. Se produjeron reacciones adversas letales en 4 (1.3%) pacientes, que incluyeron neumonitis, insuficiencia cardíaca aguda, sepsis y encefalitis.

Tanto OPDIVO como ipilimumab se discontinuaron permanentemente debido a reacciones adversas en el 23% de los pacientes, y el 52% tuvo al menos una dosis suspendida debido a una reacción adversa.

Las reacciones adversas más comunes ($\geq 20\%$) fueron fatiga, dolor musculoesquelético, erupción dérmica, diarrea, disnea, náuseas, disminución del apetito, tos y prurito.

Las Tablas 19 y 20 resumen las reacciones adversas y anormalidades de laboratorio, respectivamente, en el CHECKMATE-743.

Tabla 19: Reacciones Adversas en $\geq 10\%$ de los Pacientes que Recibieron OPDIVO e Ipilimumab - CHECKMATE-743

Reacción Adversa	OPDIVO e Ipilimumab (n=300)		Quimioterapia (n=284)	
	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)
Generales				
Fatiga ^a	43	4.3	45	6
Pirexia ^b	18	1.3	4.6	0.7
Edema ^c	17	0	8	0
Musculoesqueléticas y del Tejido Conectivo				
Dolor musculoesquelético ^d	38	3.3	17	1.1
Artralgia	13	1.0	1.1	0
Piel y Tejido Subcutáneo				
Erupción dérmica ^e	34	2.7	11	0.4
Prurito ^f	21	1.0	1.4	0
Gastrointestinales				
Diarrea ^g	32	6	12	1.1
Náuseas	24	0.7	43	2.5
Constipación	19	0.3	30	0.7
Dolor abdominal ^h	15	1	10	0.7
Vómitos	14	0	18	2.1
Respiratorias, Torácicas y Mediastínicas				
Disnea ⁱ	27	2.3	16	3.2
Tos ^j	23	0.7	9	0
Metabolismo y Nutrición				
Disminución del apetito	24	1.0	25	1.4
Endocrinas				
Hipotiroidismo ^k	15	0	1.4	0
Infecciones e Infestaciones				
Infección del tracto respiratorio superior ^l	12	0.3	7	0
Neumonía ^m	10	4.0	4.2	2.1

^a Incluye fatiga y astenia.

^b Incluye pirexia y fiebre asociada con el tumor.

^c Incluye edema, edema generalizado, edema periférico e inflamación periférica.

^d Incluye dolor musculoesquelético, dolor de espalda, dolor óseo, dolor en el flanco, contracciones musculares involuntarias, espasmos musculares, temblores musculares, dolor torácico musculoesquelético, rigidez musculoesquelética, migraña, dolor de cuello, dolor torácico no cardíaco, dolor en las extremidades, polimialgia reumática y dolor espinal.

^e Incluye erupción dérmica, acné, dermatitis acneiforme, dermatitis alérgica, dermatitis atópica, dermatitis autoinmune, dermatitis ampollosa, dermatitis por contacto, dermatitis, erupción por fármacos, eccema dishidrotico, eccema, erupción eritematosa, erupción exfoliativa, dermatitis exfoliativa generalizada, erupción

generalizada, dermatitis granulomatosa, queratoderma blenorragica, erupción macular, erupción máculopapular, erupción morbiliforme, erupción nodular, erupción papular, dermatitis psoriasiforme, erupción pruriginosa, erupción pustulosa, exfoliación cutánea, reacción cutánea, toxicidad cutánea, síndrome de Stevens-Johnson, erupción cutánea tóxica y urticaria.

- ^f Incluye prurito, prurito alérgico y prurito generalizado.
- ^g Incluye diarrea, colitis, enteritis, enteritis infecciosa, enterocolitis, enterocolitis infecciosa, colitis microscópica, colitis ulcerosa y enterocolitis viral.
- ^h Incluye dolor abdominal, malestar abdominal, sensibilidad abdominal, dolor gastrointestinal, dolor abdominal inferior y dolor abdominal superior.
- ⁱ Incluye disnea, disnea en reposo y disnea de esfuerzo.
- ^j Incluye tos, tos productiva y síndrome de tos de las vías respiratorias superiores.
- ^k Incluye hipotiroidismo, tiroiditis autoinmune, disminución de triiodotironina libre, aumento de la hormona estimulante de la tiroides en sangre, hipotiroidismo primario, tiroiditis, e hipotiroidismo autoinmune.
- ^l Incluye infección del tracto respiratorio superior, nasofaringitis, faringitis y rinitis.
- ^m Incluye neumonía, infección del tracto respiratorio inferior, infección pulmonar, neumonía por aspiración y neumonía por *Pneumocystis jirovecii*.

Tabla 20: Valores de Laboratorio que Empeoraron desde la Condición Basal^a en $\geq 20\%$ de los Pacientes Tratados con OPDIVO e Ipilimumab - CHECKMATE-743

Anormalidad de Laboratorio	OPDIVO e Ipilimumab		Quimioterapia	
	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)
Química				
Hiperglucemia	53	3.7	34	1.1
Aumento de AST	38	7	17	0
Aumento de ALT	37	7	15	0.4
Aumento de lipasa	34	13	9	0.8
Hiponatremia	32	8	21	2.9
Aumento de fosfatasa alcalina	31	3.1	12	0
Hiperpotasemia	30	4.1	16	0.7
Hipocalcemia	28	0	16	0
Aumento de amilasa	26	5	13	0.9
Aumento de creatinina	20	0.3	20	0.4
Hematología				
Linfopenia	43	8	57	14
Anemia	43	2.4	75	15

^a La incidencia de cada prueba se basa en el número de pacientes que tuvieron disponible una medición de laboratorio basal y al menos una durante el estudio: grupo de OPDIVO e ipilimumab (rango: 109 a 297 pacientes) y grupo de quimioterapia (rango: 90 a 276 pacientes).

Carcinoma de Células Renales Avanzado

Primera Línea en Carcinoma de Células Renales

CHECKMATE-214

La seguridad de OPDIVO con ipilimumab se evaluó en el CHECKMATE-214, un estudio randomizado, abierto, en 1082 pacientes con RCC avanzado no tratado previamente, que recibieron OPDIVO 3 mg/kg durante 60 minutos con ipilimumab 1 mg/kg por vía intravenosa cada 3 semanas por 4 dosis, seguido de OPDIVO como monoterapia en una dosis de 3 mg/kg por infusión intravenosa cada 2 semanas (n=547) o sunitinib 50 mg administrado por vía oral diariamente durante las primeras 4 semanas de un ciclo de 6 semanas (n=535) [véase *Estudios Clínicos (14.5)*]. La mediana de la duración del tratamiento fue de 7.9 meses (rango: 1 día a 21.4+ meses) en pacientes tratados con OPDIVO e ipilimumab, y de 7.8 meses (rango: 1 día a 20.2+ meses) en pacientes tratados

406

Acta No. 01 de 2025 SEMPB Segunda parte
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

con sunitinib. En este estudio, el 57% de los pacientes de la rama de OPDIVO e ipilimumab estuvieron expuestos al tratamiento durante >6 meses, y el 38% de los pacientes estuvieron expuestos al tratamiento durante >1 año.

Se produjeron reacciones adversas serias en el 59% de los pacientes que recibieron OPDIVO e ipilimumab. La terapia del estudio fue discontinuada por reacciones adversas en el 31% de los pacientes tratados con OPDIVO e ipilimumab. El 54% de los pacientes que recibieron OPDIVO e ipilimumab tuvieron una interrupción de la dosis por una reacción adversa.

Las reacciones adversas serias más frecuentes reportadas en $\geq 2\%$ de los pacientes tratados con OPDIVO más ipilimumab fueron diarrea, pirexia, neumonía, neumonitis, hipofisitis, lesión renal aguda, disnea, insuficiencia suprarrenal y colitis; en pacientes tratados con sunitinib, fueron neumonía, derrame pleural y disnea.

Las reacciones adversas más comunes (reportadas en $\geq 20\%$ de los pacientes) fueron fatiga, erupción cutánea, diarrea, dolor musculoesquelético, prurito, náuseas, tos, pirexia, artralgia y disminución del apetito. Las anormalidades de laboratorio más comunes que empeoraron en comparación con la condición basal en $\geq 30\%$ de los pacientes tratados con OPDIVO e ipilimumab incluyen aumento de lipasa, anemia, aumento de creatinina, aumento de ALT, aumento de AST, hiponatremia, aumento de amilasa y linfopenia.

Las Tablas 21 y 22 sintetizan las reacciones adversas y anormalidades de laboratorio, respectivamente, que se produjeron en >15% de los pacientes tratados con OPDIVO e ipilimumab en el CHECKMATE-214.

Tabla 21: Reacciones Adversas en >15% de los Pacientes que Recibieron OPDIVO más Ipilimumab - CHECKMATE-214

Reacción Adversa	OPDIVO más Ipilimumab (n=547)		Sunitinib (n=535)	
	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)
Reacción Adversa	99	65	99	76
Generales				
Fatiga ^a	58	8	69	13
Pirexia	25	0,7	17	0,6
Edema ^b	16	0,5	17	0,6
Piel y Tejido Subcutáneo				
Erupción ^c	39	3,7	25	1,1
Prurito/prurito generalizado	33	0,5	11	0
Gastrointestinales				
Diarrea	38	4,6	58	6
Náuseas	30	2,0	43	1,5
Vómitos	20	0,9	28	2,1
Dolor abdominal	19	1,6	24	1,9
Estreñimiento	17	0,4	18	0
Musculoesqueléticos y Tejido Conectivo				
Dolor musculoesquelético ^d	37	4,0	40	2,6
Artralgia	23	1,3	16	0
Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos				
Tos/tos productiva	28	0,2	25	0,4
Disnea/disnea de esfuerzo	20	2,4	21	2,1
Metabolismo y Nutrición				
Disminución del apetito	21	1,8	29	0,9
Sistema Nervioso				
Cefalea	19	0,9	23	0,9
Endocrinos				
Hipotiroidismo	18	0,4	27	0,2

La toxicidad se calificó según NCI CTC/AE v4.

^a Incluye astenia.

^b Incluye edema periférico e inflamación periférica.

^c Incluye dermatitis descrita como acneiforme, bullosa y exfoliativa, erupción medicamentosa, erupción descrita como exfoliativa, eritematosa, folicular, generalizada, macular, máculopapular, papular, prurítica y pustular, y erupción fija por medicamento.

^d Incluye dolor de espalda, dolor óseo, dolor de pecho musculoesquelético, malestar musculoesquelético, mialgia, dolor de cuello, dolor de extremidades y dolor espinal.

Tabla 22: Valores de Laboratorio de Grado 1-4 que Empeoraron desde el Valor Basal^a en >15% de los Pacientes Tratados con OPDIVO más Ipilimumab - CHECKMATE-214

Anormalidad de Laboratorio	Cohorte de OPDIVO más Ipilimumab		Sunitinib	
	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)
Química				
Aumento de lipasa	48	20	51	20
Aumento de creatinina	42	2,1	46	1,7
Aumento de ALT	41	7	44	2,7
Aumento de AST	40	4,8	60	2,1
Aumento de amilasa	39	12	33	7
Hiponatremia	39	10	36	7
Aumento de fosfatasa alcalina	29	2,0	32	1,0
Hiperpotasemia	29	2,4	28	2,9
Hipocalcemia	21	0,4	35	0,6
Hipomagnesemia	16	0,4	26	1,6
Hematología				
Anemia	43	3,0	64	9
Lymphopenia	36	5	63	14

^a La incidencia de cada análisis se basa en el número de pacientes que tenían disponible una medición de laboratorio basal y al menos una medición de laboratorio durante el estudio: grupo de OPDIVO más ipilimumab (rango: 490 a 538 pacientes) y grupo de sunitinib (rango: 485 a 523 pacientes).

Además, entre los pacientes con TSH \leq ULN en condición basal, una menor proporción de pacientes experimentó una elevación de TSH emergente del tratamiento $>$ ULN en el grupo de OPDIVO más ipilimumab en comparación con el grupo de sunitinib (31% y 61%, respectivamente).

CHECKMATE-9ER

La seguridad de OPDIVO con cabozantinib fue evaluada en el CHECKMATE-9ER, un estudio aleatorizado, de etiqueta abierta, en pacientes con RCC avanzado sin tratamiento previo. Los pacientes recibieron OPDIVO 240 mg durante 30 minutos cada 2 semanas con cabozantinib 40 mg por vía oral una vez al día (n=320) o sunitinib 50 mg al día, administrado por vía oral durante 4 semanas de tratamiento seguidas por 2 semanas sin tratamiento (n=320) [véase Estudios Clínicos (14.5)]. Cabozantinib podía interrumpirse o reducirse a 20 mg por día o 20 mg día por medio. La mediana de la duración del tratamiento fue de 14 meses (rango: 0.2 a 27 meses) en pacientes tratados con OPDIVO y cabozantinib. En este ensayo, el 82% de los pacientes en el brazo de OPDIVO y cabozantinib estuvieron expuestos al tratamiento durante más de 6 meses, y el 60% de los pacientes estuvieron expuestos al tratamiento durante más de un año.

Se presentaron reacciones adversas serias en el 48% de los pacientes que recibieron OPDIVO y cabozantinib. Las reacciones adversas serias más frecuentes (\geq 2%) fueron diarrea, neumonía, neumonitis, embolia pulmonar, infección del tracto urinario e hiponatremia.

Se presentaron perforaciones intestinales mortales en 3 (0.9%) pacientes.

Se produjeron reacciones adversas que condujeron a la discontinuación de OPDIVO o cabozantinib en el 20% de los pacientes: 7% con OPDIVO solamente, 8% con cabozantinib solamente y 6% con ambos fármacos debido a la misma reacción adversa al mismo tiempo. Se produjeron reacciones adversas que condujeron a la interrupción o reducción de dosis de OPDIVO o cabozantinib en el 83% de los pacientes: 3% con OPDIVO solamente, 46% con cabozantinib solamente y 21% con ambos fármacos debido a la misma reacción adversa al mismo tiempo, y 6% con ambos fármacos secuencialmente.

Las reacciones adversas más comunes reportadas en \geq 20% de los pacientes tratados con OPDIVO y cabozantinib fueron diarrea, fatiga, hepatotoxicidad, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, estomatitis, erupción cutánea, hipertensión, hipotiroidismo, dolor musculoesquelético, disminución del apetito, náuseas, disgeusia, dolor abdominal, tos e infección del tracto respiratorio superior.

Las Tablas 23 y 24 resumen las reacciones adversas y anormalidades de laboratorio en el estudio CHECKMATE-9ER.

Tabla 23: Reacciones adversas en >15% de los pacientes que recibieron OPDIVO y cabozantinib - CHECKMATE-9ER

Reacción adversa	OPDIVO y cabozantinib (n=320)		Sunitinib (n=320)	
	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)
Gastrointestinales				
Diarrea	64	7	47	4.4
Náusea	27	0.6	31	0.3
Dolor abdominal ^b	22	1.9	15	0.3
Vómito	17	1.9	21	0.3
Dispepsia ^b	15	0	22	0.3
Generales				
Fatiga ^a	51	8	50	8
Hepatobiliares				
Hepatotoxicidad ^d	44	11	26	5
Piel y tejido subcutáneo				
Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar	40	8	41	8
Estomatitis ^c	37	3.4	46	4.4
Erupción cutánea ^f	36	3.1	14	0
Prurito	19	0.3	4.4	0
Vasculares				
Hipertensión ^e	36	13	39	14
Endocrinas				
Hipotiroidismo ^h	34	0.3	30	0.3
Musculoesqueléticas y del tejido conectivo				
Dolor musculoesquelético ^g	33	3.8	29	3.1
Artralgia	18	0.3	9	0.3
Metabolismo y nutrición				
Disminución del apetito	28	1.9	20	1.3
Sistema nervioso				
Disgeusia	24	0	22	0
Cefalea	16	0	12	0.6
Respiratorias, torácicas y mediastínicas				
Tos ^j	20	0.3	17	0
Disfonía	17	0.3	3.4	0
Infecciones e infestaciones				
Infección del tracto respiratorio superior ^k	20	0.3	8	0.3

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4.

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

^b Incluye enfermedad de reflujo gastroesofágico.

^c Incluye astenia.

^d Incluye hepatotoxicidad, aumento de ALT, aumento de AST, aumento de fosfatasa alcalina en sangre, aumento de gamma-glutamil transferasa, hepatitis autoinmune, aumento de bilirrubina en sangre, lesión hepática inducida por el fármaco, aumento de enzimas hepáticas, hepatitis, hiperbilirrubinemia, aumento en las pruebas de la función hepática, anormalidades en las pruebas de la función hepática, aumento de transaminasas e insuficiencia hepática.

- ^e Incluye inflamación de la mucosa, aftas y ulceraciones orales.
- ^f Incluye dermatitis, dermatitis acneiforme, dermatitis bullosa, erupción exfoliativa, erupción eritematosa, erupción folicular, erupción macular, erupción máculopapular, erupción papular y erupción prurítica.
- ^g Incluye aumento de la presión arterial y aumento de la presión arterial sistólica.
- ^h Incluye hipotiroidismo primario.
- ⁱ Incluye dolor de espalda, dolor óseo, dolor musculoesquelético en el pecho, malestar musculoesquelético, mialgia, dolor de cuello, dolor de extremidades y dolor espinal.
- ^j Incluye tos productiva.
- ^k Incluye nasofaringitis, faringitis y rinitis.

Tabla 24: Valores de laboratorio que empeoraron desde la condición basal^a en >20% de los pacientes tratados con OPDIVO y cabozantinib - CHECKMATE-9ER

Anormalidad de laboratorio	OPDIVO y cabozantinib		Sunitinib	
	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)
Química				
Aumento de ALT	79	9.8	39	3.5
Aumento de AST	77	7.9	57	2.6
Hipofosfatemia	69	28	48	10
Hipocalcemia	54	1.9	24	0.6
Hipomagnesemia	47	1.3	25	0.3
Hiper glucemia	44	3.5	44	1.7
Hiponatremia	43	11	36	12
Aumento de lipasa	41	14	38	13
Aumento de amilasa	41	10	28	6
Aumento de fosfatasa alcalina	41	2.8	37	1.6
Aumento de creatinina	39	1.3	42	0.6
Hiperpotasemia	35	4.7	27	1
Hipoglucemia	26	0.8	14	0.4
Hematología				
Linfopenia	42	6.6	45	10
Trombocitopenia	41	0.3	70	9.7
Anemia	37	2.5	61	4.8
Leucopenia	37	0.3	66	5.1
Neutropenia	35	3.2	67	12

^a La incidencia de cada prueba se basa en el número de pacientes que tuvieron disponible una medición basal de laboratorios y al menos una medición adicional disponible durante el estudio: grupo de OPDIVO y cabozantinib (rango: 170 a 317 pacientes) y grupo de sunitinib (rango: 173 a 311 pacientes).

Carcinoma de Células Renales Tratado Previamente

CHECKMATE-025

La seguridad de OPDIVO fue evaluada en el CHECKMATE-025, un ensayo randomizado, de diseño abierto, en 803 pacientes con RCC avanzado que habían experimentado progresión de la enfermedad durante o después de al menos un régimen de tratamiento anti-angiogénico recibieron OPDIVO 3 mg/kg durante 60 minutos por infusión intravenosa cada 2 semanas (n=406) o everolimus 10 mg/kg diariamente (n=397) [véase Estudios Clínicos (14.5)]. La mediana de la duración del tratamiento fue de 5.5 meses (rango: 1 día a 29.6+ meses) en pacientes tratados con OPDIVO y de 3.7 meses (rango: 6 días a 25.7+ meses) en pacientes tratados con everolimus.

La tasa de mortalidad durante el tratamiento o dentro de los 30 días posteriores a la última dosis fue del 4.7% en la rama de OPDIVO. Se produjeron reacciones adversas serias en el 47% de los pacientes que recibieron OPDIVO. La terapia del estudio fue discontinuada por reacciones adversas en el 16% de los pacientes tratados con OPDIVO. El 44% de los

411

Acta No. 01 de 2025 SEMPB Segunda parte
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

pacientes que recibieron OPDIVO tuvieron una interrupción de la dosis por una reacción adversa.

Las reacciones adversas más frecuentes en al menos el 2% de los pacientes fueron lesión renal aguda, derrame pleural, neumonía, diarrea e hipercalcemia. Las reacciones adversas más comunes ($\geq 20\%$) fueron fatiga, tos, náuseas, erupción, disnea, diarrea, estreñimiento, disminución del apetito, dolor de espalda y artralgia. Las anormalidades de laboratorio más comunes que empeoraron en comparación con la condición basal en $\geq 30\%$ de los pacientes incluyen aumento de creatinina, linfopenia, anemia, aumento de AST, aumento de fosfatasa alcalina, hiponatremia, aumento de triglicéridos e hiperpotasemia. Además, entre los pacientes con TSH <ULN en condición basal, una mayor proporción de pacientes experimentó una elevación emergente del tratamiento de TSH >ULN en el grupo OPDIVO en comparación con el grupo de everolimus (26% y 14%, respectivamente).

Las Tablas 25 y 26 sintetizan las reacciones adversas y anormalidades de laboratorio, respectivamente, en el CHECKMATE-025.

Tabla 25: Reacciones adversas de Grado 1-4 en >15% de los pacientes que recibieron OPDIVO CHECKMATE-025

Reacción adversa	OPDIVO (n=406)		Everolimus (n=397)	
	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)
Reacción adversa	98	56	96	62
Generales				
Fatiga ^a	56	6	57	7
Pirexia	17	0.7	20	0.8
Respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Tos/tos productiva	34	0	38	0.5
Disnea/disnea de esfuerzo	27	3.0	31	2.0
Infección respiratoria superior ^b	18	0	11	0
Gastrointestinales				
Náuseas	28	0.5	29	1
Diarrea ^c	25	2.2	32	1.8
Estreñimiento	23	0.5	18	0.5
Vómitos	16	0.5	16	0.5
Piel y tejido subcutáneo				
Erupción ^d	28	1.5	36	1.0
Prurito/prurito generalizado	19	0	14	0
Metabolismo y nutrición				
Disminución del apetito	23	1.2	30	1.5
Musculoesqueléticos y del tejido conectivo				
Artralgia	20	1.0	14	0.5
Dolor de espalda	21	3.4	16	2.8

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4.

^a Incluye astenia, disminución de la actividad, fatiga y malestar.

^b Incluye nasofaringitis, faringitis, rinitis e infección de vías respiratorias superiores de origen viral (URI).

^c Incluye colitis, enterocolitis y gastroenteritis.

^d Incluye dermatitis, dermatitis acneiforme, erupción eritematosa, erupción generalizada, erupción macular, erupción máculopapular, erupción papular, erupción prurítica, eritema multiforme y eritema.

Otras reacciones adversas clínicamente importantes en el CHECKMATE-025 fueron las siguientes:

Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración: edema periférico/edema

Trastornos gastrointestinales: dolor/malestar abdominal

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: dolor de extremidades, dolor musculoesquelético

Trastornos del sistema nerviosos: cefalea/migraña, neuropatía periférica

Investigaciones: descenso de peso

Trastornos dérmicos: Palmo-plantar eritrodisestesia

Tabla 26: Valores de laboratorio de Grado 1-4 de empeoramiento respecto del nivel basal^a en >15% de los pacientes tratados con OPDIVO CHECKMATE-025

Anormalidad de laboratorio	OPDIVO		Everolimus	
	Grados 1-4	Grados 3-4	Grados 1-4	Grados 3-4
	(%)	(%)	(%)	(%)
Hematología				
Linfopenia	42	6	53	11
Anemia	39	8	69	16
Química				
Aumento de creatinina	42	2.0	45	1.6
Aumento de AST	33	2.8	39	1.6
Aumento de fosfatasa alcalina	32	2.3	32	0.8
Hiponatremia	32	7	26	6
Hiperpotasemia	30	4.0	20	2.1
Hipocalcemia	23	0.9	26	1.3
Aumento de ALT	22	3.2	31	0.8
Hipercalemia	19	3.2	6	0.3
Lípidos				
Aumento de triglicéridos	32	1.5	67	11
Aumento de colesterol	21	0.3	55	1.4

^a La incidencia de cada análisis se basa en el número de pacientes que tenían disponible una medición de laboratorio basal y al menos una medición de laboratorio durante el estudio: grupo de OPDIVO (rango: 259 a 401 pacientes) y grupo de everolimus (rango: 257 a 376 pacientes).

Linfoma de Hodgkin Clásico

La seguridad de OPDIVO fue evaluada en 266 pacientes adultos con cHL (243 pacientes en el CHECKMATE-205 y 23 pacientes en el CHECKMATE-039) [véase *Estudios Clínicos (14.6)*]. Los pacientes recibieron OPDIVO 3 mg/kg como infusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas hasta la progresión de la enfermedad, el máximo beneficio clínico o una toxicidad inaceptable.

La mediana de la edad fue de 34 años (rango: 18 a 72), el 98% de los pacientes habían recibido HSCT autólogo, ninguno había recibido HSCT alogénico, y el 74% había recibido

413

Acta No. 01 de 2025 SEMPB Segunda parte
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

brentuximab vedotina. La mediana del número de regímenes sistémicos previos fue 4 (rango: 2 a 15). Los pacientes recibieron una mediana de 23 dosis (ciclos) de OPDIVO (rango: 1 a 48), con una mediana de la duración de la terapia de 11 meses (rango: 0 a 23 meses).

Once pacientes murieron por causas no relacionadas a la progresión de la enfermedad: 3 por reacciones adversas dentro de los 30 días posteriores a la última dosis de nivolumab, 2 por infección de 8 a 9 meses después de completar nivolumab, y 6 por complicaciones del HSCT alogénico. Se produjeron reacciones adversas serias en el 26% de los pacientes. Se produjeron retrasos de la dosis por reacciones adversas en el 34% de los pacientes. OPDIVO se suspendió debido a reacciones adversas en el 7% de los pacientes.

Las reacciones adversas serias más frecuentes informadas en $\geq 1\%$ de los pacientes fueron neumonía, reacciones relacionadas con la infusión, pirexia, colitis o diarrea, derrame pleural, neumonitis y erupción cutánea. Las reacciones adversas más comunes ($\geq 20\%$) entre todos los pacientes fueron infección del tracto respiratorio superior, fatiga, tos, diarrea, pirexia, dolor musculoesquelético, erupción cutánea, náuseas y prurito.

Las Tablas 27 y 28 sintetizan las reacciones adversas y anormalidades de laboratorio, respectivamente, en el CHECKMATE-205 y el CHECKMATE-039.

Tabla 27: Reacciones Adversas que Ocurrieron en $\geq 10\%$ de los Pacientes con cHL - CHECKMATE-205 y CHECKMATE-039

Reacción Adversa ^a	OPDIVO (n=266)	
	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)
Infecciones		
Infección del tracto respiratorio superior ^b	44	0.8
Neumonía/bronconeumonía ^c	13	3.8
Congestión nasal	11	0
Generales		
Fatiga ^d	39	1.9
Pirexia	29	<1
Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos		
Tos/tos productiva	36	0
Disnea/disnea de esfuerzo	15	1.5
Gastrointestinales		
Diarrea ^e	33	1.5
Náuseas	20	0
Vómitos	19	<1
Dolor abdominal ^f	16	<1
Estreñimiento	14	0.4
Musculoesqueléticos y Tejido Conectivo		
Dolor musculoesquelético ^g	26	1.1
Artralgia	16	<1
Piel y Tejido Subcutáneo		
Erupción ^h	24	1.5
Prurito	20	0
Sistema Nervioso		
Cefalea	17	<1
Neuropatía periférica ⁱ	12	<1
Lesiones, Intoxicación y Complicaciones de los Procedimientos		
Reacción relacionada con la infusión	14	<1
Endocrinos		
Hipotiroidismo/tiroiditis	12	0

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4.

^a Incluye eventos que ocurrieron hasta 30 días después de la última dosis de nivolumab, independientemente de la causalidad. Luego de una reacción adversa mediada por la respuesta inmune, se incluyeron las reacciones que le siguieron a la reinstauración de nivolumab si se produjeron hasta 30 días después de completado el régimen inicial de nivolumab.

^b Incluye nasofaringitis, faringitis, rinitis y sinusitis.

^c Incluye neumonía bacteriana, neumonía micoplásmica y neumonía por *Pneumocystis jirovecii*.

^d Incluye astenia.

^e Incluye colitis.

^f Incluye malestar abdominal y dolor abdominal superior.

^g Incluye dolor de espalda, dolor óseo, dolor de pecho musculoesquelético, malestar musculoesquelético, mialgia, dolor de cuello y dolor de extremidades.

^h Incluye dermatitis, dermatitis acneiforme, dermatitis exfoliativa, y erupción descrita como macular, papular, máculopapular, prurítica, exfoliativa o acneiforme.

ⁱ Incluye hiperestesia, hipoestesia, parestesia, disestesia, neuropatía motriz periférica, neuropatía sensorial periférica y polineuropatía. Estos números son específicos para eventos emergentes del tratamiento.

Información adicional sobre reacciones adversas clínicamente importantes:

Neumonitis mediada por la respuesta inmune: En los ensayos CHECKMATE-205 y CHECKMATE-039, se produjo neumonitis, incluida enfermedad pulmonar intersticial, en el 6.0% (16/266) de los pacientes que recibieron OPDIVO. Se produjo neumonitis mediada por la respuesta inmune en el 4.9% (13/266) de los pacientes que recibieron OPDIVO (un caso

415

Acta No. 01 de 2025 SEMPB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

de Grado 3 y doce casos de Grado 2). La mediana del tiempo hasta su presentación fue de 4.5 meses (rango: 5 días a 12 meses). Los trece pacientes recibieron corticosteroides sistémicos, y se observó la resolución en doce de ellos. Cuatro pacientes discontinuaron permanentemente *OPDIVO* debido a neumonitis. Ocho pacientes continuaron *OPDIVO* (tres después de un retraso de la dosis), de los cuales dos presentaron recurrencia de la neumonitis.

Neuropatía periférica: Se reportó neuropatía periférica emergente del tratamiento en el 12% (31/266) de todos los pacientes que recibieron *OPDIVO*. Veintiocho pacientes (11%) tuvieron neuropatía periférica de nuevo inicio, y 3 pacientes tuvieron empeoramiento de la neuropatía desde la condición basal. La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 50 días (rango: 1 a 309 días).

Complicaciones del HSCT Alogénico tras OPDIVO:

De los 17 pacientes con cHL de los ensayos CHECKMATE-205 y CHECKMATE-039 que se sometieron a un HSCT alogénico después del tratamiento con *OPDIVO*, 6 pacientes (35%) murieron por complicaciones relacionadas con el trasplante. Se produjeron cinco muertes en el contexto de GVHD severa (Grado 3 a 4) o refractaria. Se produjo GVHD hiperaguda en 2 pacientes (12%), y se reportó GVHD de Grado 3 o superior en 5 pacientes (29%). Se produjo VOD hepática en 1 paciente, que recibió HSCT alogénico acondicionado de intensidad reducida y falleció por GVHD y falla multiorgánica.

La Tabla 28 sintetiza las anomalías de laboratorio en pacientes con cHL. Las anomalías de laboratorio emergentes del tratamiento más frecuentes ($\geq 20\%$) incluyeron citopenias, anomalías de la función hepática y aumento de lipasa. Otros hallazgos comunes ($\geq 10\%$) incluyeron aumento de creatinina, anomalías electrolíticas y aumento de amilasa.

Tabla 28: Anormalidades de Laboratorio que Empeoraron desde la Condición Basal^a en $\geq 10\%$ de los Pacientes - CHECKMATE-205 y CHECKMATE-039

Anormalidad de Laboratorio	OPDIVO ^a (n=266)	
	Todos los Grados (<u>aa</u>) ^b	Grados 3-4 (<u>aa</u>) ^b
Hematología		
Leucopenia	38	4.5
Neutropenia	37	5
Trombocitopenia	37	3.0
Linfopenia	32	11
Anemia	26	2.6
Química^c		
Aumento de AST	33	2.6
Aumento de ALT	31	3.4
Aumento de lipasa	22	9
Aumento de fosfatasa alcalina	20	1.5
Hiponatremia	20	1.1
Hipopotasemia	16	1.9
Aumento de creatinina	16	<1
Hipocalcemia	15	<1
Hiperpotasemia	15	1.5
Hipomagnesemia	14	<1
Aumento de amilasa	13	1.5
Aumento de bilirrubina	11	1.5

^a La incidencia de cada prueba se basa en el número de pacientes que tuvieron una medición de laboratorio basal y al menos una medición de laboratorio durante el estudio; rango: 203 a 266 pacientes.

^b Incluye eventos que ocurrieron hasta 30 días después de la última dosis de nivolumab. Luego de una reacción adversa mediada por la respuesta inmune, se incluyeron las reacciones que le siguieron a la reinstauración de nivolumab si se produjeron dentro de los 30 días de completado el régimen inicial de nivolumab.

^c Además, en la población de seguridad, se reportó hiperglucemia en ayunas (todas de Grado 1-2) en 27 de 69 (39%) pacientes evaluables e hipoglucemia en ayunas (todas de Grado 1-2) en 11 de 69 (16%).

Carcinoma de Células Escamosas de Cabeza y Cuello

La seguridad de OPDIVO fue evaluada en el CHECKMATE-141, un ensayo randomizado, con control activo, abierto, multicéntrico, en pacientes con SCCHN recurrente o metastásico y progresión durante o dentro de los 6 meses después de haber recibido una terapia previa basada en platino [véase Estudios Clínicos (14.7)].

El ensayo excluyó a pacientes con enfermedad autoinmune activa, afecciones médicas que requirieran inmunosupresión sistémica, o carcinoma recurrente o metastásico de nasofaringe, carcinoma de células escamosas de histología primaria desconocida, de glándulas salivales o de histologías no escamosas (por ejemplo, melanoma de mucosa). Los pacientes recibieron OPDIVO 3 mg/kg por infusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas (n=236) o un agente a elección del investigador de cetuximab (dosis inicial intravenosa de 400 mg/m², seguida por 250 mg/m² semanalmente), o metotrexato (40 a 60 mg/m² por vía intravenosa semanalmente), o docetaxel (30 a 40 mg/m² por vía intravenosa semanalmente). La mediana de la duración de la exposición a nivolumab fue de 1.9 meses (rango: 1 día a 16.1+ meses) en pacientes tratados con OPDIVO. En este ensayo, el 18% de

los pacientes recibieron OPDIVO durante >6 meses y el 2.5% de los pacientes recibieron OPDIVO durante >1 año.

La mediana de la edad de todos los pacientes randomizados fue de 60 años (rango: 28 a 83); el 28% de los pacientes del grupo de OPDIVO tenían ≥ 65 años de edad, y el 37% del grupo comparador tenían ≥ 65 años de edad; el 83% eran de sexo masculino, y el 83% blancos, el 12% asiáticos y el 4% negros. El estado funcional ECOG en condición basal fue 0 (20%) o 1 (78%); el 45% de los pacientes recibieron una sola línea de terapia sistémica previa, mientras que el 55% restante de los pacientes recibieron dos o más líneas de terapia previas, y el 90% recibió radioterapia previa.

Se produjeron reacciones adversas serias en el 49% de los pacientes que recibieron OPDIVO. OPDIVO fue discontinuado en el 14% de los pacientes y fue demorado en el 24% de los pacientes por una reacción adversa. Las reacciones adversas y anormalidades de laboratorio ocurridas en pacientes con SCCHN generalmente fueron similares a las ocurridas en pacientes con melanoma y NSCLC.

Las reacciones adversas serias más frecuentes reportadas en $\geq 2\%$ de los pacientes que recibieron OPDIVO fueron neumonía, disnea, insuficiencia respiratoria, infección de las vías respiratorias y septicemia. Las reacciones adversas más comunes ocurridas en $>10\%$ de los pacientes tratados con OPDIVO y con mayor incidencia que con el agente a elección del investigador fueron tos y disnea.

Las anormalidades de laboratorio más comunes ocurridas en $\geq 10\%$ de los pacientes tratados con OPDIVO y con mayor incidencia que con el agente a elección del investigador fueron aumento de fosfatasa alcalina, aumento de amilasa, hipercalcemia, hiperpotasemia y aumento de TSH.

Carcinoma Urotelial

Tratamiento adyuvante del carcinoma urotelial

La seguridad de OPDIVO se evaluó en el CHECKMATE-274, un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, de OPDIVO adyuvante versus placebo en pacientes adultos que se sometieron a resección radical del UC originado en la vejiga o el tracto urinario superior (pelvis renal o uréter) y presentaron alto riesgo de recurrencia [véase Estudios Clínicos (14.8)]. Los pacientes recibieron OPDIVO 240 mg por infusión intravenosa durante 30 minutos cada 2 semanas (n=351) o placebo (n=348) hasta la recurrencia o toxicidad inaceptable durante un máximo de 1 año. La mediana de duración del tratamiento con OPDIVO fue de 8.8 meses (rango: 0 a 12.5).

Se produjeron reacciones adversas serias en el 30% de los pacientes tratados con OPDIVO. La reacción adversa seria más frecuente notificada en $\geq 2\%$ de los pacientes fue la infección del tracto urinario. Se produjeron reacciones adversas mortales en el 1% de los pacientes, que incluyeron eventos de neumonitis (0.6%). OPDIVO se discontinuó por reacciones adversas en el 18% de los pacientes. OPDIVO se retrasó por reacciones adversas en el 33% de los pacientes.

Las reacciones adversas más frecuentes (notificadas en $\geq 20\%$ de los pacientes) fueron erupción cutánea, fatiga, diarrea, prurito, dolor musculoesquelético e infección del tracto urinario.

Las Tablas 29 y 30 resumen las reacciones adversas y anomalías de laboratorio, respectivamente, en el ensayo CHECKMATE-274.

Tabla 29: Reacciones adversas reportadas en $\geq 10\%$ de los pacientes - CHECKMATE-274

Reacción adversa	OPDIVO (n=351)		Placebo (n=348)	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Piel y tejido subcutáneo				
Erupción dérmica ^a	36	1.7	19	0.3
Prurito	30	0	16	0
Generales				
Fatiga / astenia	36	1.1	32	0.3
Pirexia	10	0.3	10	0.3
Gastrointestinales				
Diarrea ^b	30	2.8	27	1.7
Náusea	16	0.6	13	0
Dolor abdominal ^c	15	0.9	15	0.6
Constipación	13	0.3	15	0.3
Musculoesqueléticas y del tejido conectivo				
Dolor musculoesquelético ^d	28	0.6	24	0.9
Artralgia	11	0.3	13	0
Infecciones				
Infección del tracto urinario ^e	22	6	23	9
Infección del tracto respiratorio superior ^f	16	0.3	16	0.6
Endocrinas				
Hipertiroidismo	11	0	1.1	0
Hipotiroidismo	11	0	2.3	0
Trastornos renales y urinarios				
Falla renal ^g	17	1.7	16	0.9
Respiratorias, torácicas y mediastínicas				
Tos ^h	14	0	11	0
Disnea ⁱ	11	0.3	6	0.3
Metabolismo y nutrición				
Disminución del apetito	13	0.9	7	0.3
Trastornos del sistema nervioso				
Mareos ^j	11	0.3	9	0
Hepatobiliares				
Hepatitis ^k	11	4	8	0.6

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4.

a Incluye acné, ampollas, dermatitis, dermatitis acneiforme, dermatitis alérgica, dermatitis contacto, eccema, eccema asteatótico, eccema numular, eritema, eritema multiforme, liquen escleroso, queratosis liquenoide, penfigoide, reacción de fotosensibilidad, trastorno de pigmentación, psoriasis, erupción cutánea, erupción eritematosa, erupción macular, erupción máculopapular, erupción papular, erupción pruriginosa, rosácea, exfoliación cutánea, lesión cutánea, reacción cutánea, erupción cutánea tóxica y urticaria.

b Incluye colitis, colitis microscópica, diarrea, duodenitis, enteritis y enterocolitis inmunomediada.

c Incluye dolor abdominal, malestar abdominal, sensibilidad abdominal, y dolor abdominal superior e inferior.

d Incluye dolor musculoesquelético, dolor de espalda, dolor óseo, dolor torácico musculoesquelético, malestar musculoesquelético, mialgia, dolor de cuello, dolor en las extremidades y dolor de columna.

e Incluye cistitis, infección del tracto urinario por *escherichia*, pielonefritis, pielonefritis aguda, pielonefritis crónica, uretritis, infección del tracto urinario, infección bacteriana del tracto urinario, infección estafilocócica del tracto urinario y urosepsis.

f Incluye infección del tracto respiratorio superior, nasofaringitis, faringitis y rinitis.

g Incluye lesión renal aguda, nefritis autoinmune, aumento de creatinina en sangre, disminución de la tasa de filtración glomerular, nefritis inmunomediada, nefritis, insuficiencia renal y deterioro renal.

h Incluye tos, tos productiva y síndrome de tos de las vías respiratorias superiores.

i Incluye disnea y disnea de esfuerzo.

j Incluye mareos, mareos posturales y vértigo.

k Incluye aumento de aspartato aminotransferasa, aumento de alanina aminotransferasa, aumento de bilirrubina en sangre, colangitis, daño hepático inducido por fármacos, insuficiencia hepática, función hepática anormal

Tabla 30: Anormalidades de laboratorio que empeoraron desde la condición basal^a en $\geq 10\%$ de los pacientes - CHECKMATE-274

Anormalidad de laboratorio	OPDIVO (n=351)		Placebo (n=348)	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Química				
Aumento de creatinina	36	1.7	36	2.6
Aumento de amilasa	34	8	23	3.2
Aumento de lipasa	33	12	31	10
Hiperpotasemia	32	5	30	6
Aumento de fosfatasa alcalina	24	2.3	15	0.6
Aumento de AST	24	3.5	16	0.9
Aumento de ALT	23	2.9	15	0.6
Hiponatremia	22	4.1	17	1.8
Hipocalcemia	17	1.2	11	0.9
Hipomagnesemia	16	0	9	0
Hipercalcemia	12	0.3	8	0.3
Hematología				
Linfopenia	33	2.9	27	1.5
Anemia	30	1.4	28	0.9
Neutropenia	11	0.6	10	0.3

a La incidencia de cada análisis se basa en el número de pacientes que tuvieron disponible una medición de laboratorio en condición basal y al menos una durante el estudio: grupo de OPDIVO (rango: 322 a 348 pacientes) y grupo de placebo (rango: 312 a 341 pacientes).

Cáncer Colorrectal Metastásico MSI-H o dMMR

420

Acta No. 01 de 2025 SEMPB Segunda parte
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

La seguridad de OPDIVO administrado como monoterapia o en combinación con ipilimumab se evaluó en el CHECKMATE-142, un ensayo multicéntrico, no randomizado, de múltiples cohortes paralelas, abierto [véase *Estudios Clínicos (14.9)*]. En el CHECKMATE-142, 74 pacientes con mCRC recibieron OPDIVO 3 mg/kg por infusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad intolerable, y 119 pacientes con mCRC recibieron OPDIVO 3 mg/kg e ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas por 4 dosis, luego OPDIVO 3 mg/kg cada 2 semanas hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable.

En la cohorte de OPDIVO con ipilimumab, se produjeron reacciones adversas serias en el 47% de los pacientes. El tratamiento fue discontinuado en el 13% de los pacientes, y demorado en el 45% de los pacientes por una reacción adversa. Las reacciones adversas serias más frecuentes reportadas en $\geq 2\%$ de los pacientes fueron colitis/diarrea, eventos hepáticos, dolor abdominal, lesión renal aguda, pirexia y deshidratación. Las reacciones adversas más frecuentes (reportadas en $\geq 20\%$ de los pacientes) fueron fatiga, diarrea, pirexia, dolor musculoesquelético, dolor abdominal, prurito, náuseas, erupción, disminución del apetito y vómitos.

Las Tablas 31 y 32 sintetizan las reacciones adversas y anormalidades de laboratorio, respectivamente, en el CHECKMATE-142. En función del diseño del CHECKMATE-142, los datos a continuación no se pueden utilizar para identificar diferencias estadísticamente significativas entre las dos cohortes resumidas a continuación para cualquier reacción adversa.

Tabla 31: Reacciones Adversas que Ocurrieron en $\geq 10\%$ de los Pacientes – CHECKMATE-142

Reacción Adversa	OPDIVO (n=74)		OPDIVO más Ipilimumab (n=119)	
	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)
Generales				
Fatiga ^a	54	5	49	6
Pirexia	24	0	36	0
Edema ^b	12	0	7	0
Gastrointestinales				
Diarrea	43	2.7	45	3.4
Dolor abdominal ^c	34	2.7	30	5
Náuseas	34	1.4	26	0.8
Vómitos	28	4.1	20	1.7
Constipación	20	0	15	0
Musculoesqueléticos y Tejido Conectivo				
Dolor musculoesquelético ^d	28	1.4	36	3.4
Artralgia	19	0	14	0.8
Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos				
Tos	26	0	19	0.8
Disnea	8	1	13	1.7
Piel y Tejido Subcutáneo				
Erupción ^e	23	1.4	25	4.2
Prurito	19	0	28	1.7
Piel seca	7	0	11	0
Infecciones				
Infección del tracto respiratorio superior ^f	20	0	9	0
Endocrinos				
Hiperglucemia	19	2.7	6	1
Hipotiroidismo	5	0	14	0.8
Hipertiroidismo	4	0	12	0
Sistema Nervioso				
Cefalea	16	0	17	1.7
Mareos	14	0	11	0
Metabolismo y Nutrición				
Disminución del apetito	14	1.4	20	1.7
Trastornos psiquiátricos				
Insomnio	9	0	13	0.8
Investigaciones				
Descenso de peso	8	0	10	0

La toxicidad se calificó según NCI CTCv4 v4.

^a Incluye astenia.

^b Incluye edema periférico e inflamación periférica.

^c Incluye dolor abdominal superior, dolor abdominal inferior y malestar abdominal.

^d Incluye dolor de espalda, dolor en extremidades, mialgia, dolor de cuello y dolor óseo.

^e Incluye dermatitis, dermatitis acneiforme, y erupción descrita como máculopapular, eritematosa y generalizada.

^f Incluye nasofaringitis y rinitis.

Reacciones adversas clínicamente importantes reportadas en $< 10\%$ de los pacientes que recibieron OPDIVO con ipilimumab fueron encefalitis (0.8%), miositis necrotizante (0.8%) y uveítis (0.8%).

Tabla 32: Anormalidades de Laboratorio que Empeoraron desde la Condición Basal^a en $\geq 10\%$ de los Pacientes - CHECKMATE-142

Anormalidad de Laboratorio	OPDIVO (n=74)		OPDIVO más Ipilimumab (n=119)	
	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)
Hematología				
Anemia	50	7	42	9
Linfopenia	36	7	25	6
Neutropenia	20	4.3	18	0
Trombocitopenia	16	1.4	26	0.9
Química				
Aumento de fosfatasa alcalina	37	2.8	28	5
Aumento de lipasa	33	19	39	12
Aumento de ALT	32	2.8	33	12
Aumento de AST	31	1.4	40	12
Hiponatremia	27	4.3	26	5
Hipocalcemia	19	0	16	0
Hipomagnesemia	17	0	18	0
Aumento de amilasa	16	4.8	36	3.4
Aumento de bilirrubina	14	4.2	21	5
Hipopotasemia	14	0	15	1.8
Aumento de creatinina	12	0	25	3.6
Hiperpotasemia	11	0	23	0.9

^a La incidencia de cada análisis se basa en el número de pacientes que tuvieron disponible una medición de laboratorio basal y al menos una durante el estudio. El número de pacientes evaluables oscila entre 62 y 71 para la cohorte de OPDIVO, y entre 87 y 114 para la cohorte de OPDIVO más ipilimumab.

Carcinoma Hepatocelular

La seguridad de OPDIVO 3 mg/kg cada 2 semanas como monoterapia se evaluó en un subgrupo de 154 pacientes con HCC y cirrosis Child-Pugh Clase A que progresaron con sorafenib o eran intolerantes a dicho fármaco. Estos pacientes se enrolaron en las Cohortes 1 y 2 del CHECKMATE-040, un ensayo multicéntrico, de cohortes múltiples y etiqueta abierta [véase *Estudios Clínicos (14.10)*]. Los pacientes debían tener un nivel de AST y ALT ≤ 5 x ULN y un nivel de bilirrubina total < 3 mg/dL. La mediana de la duración de exposición a OPDIVO fue de 5 meses (rango: de 0 a 22+ meses). Se produjeron reacciones adversas serias en el 49% de los pacientes. Las reacciones adversas serias más frecuentes reportadas en al menos el 2% de los pacientes fueron pirexia, ascitis, dolor de espalda, deterioro general de la salud física, dolor abdominal, neumonía y anemia.

El perfil de toxicidad observado en estos pacientes con HCC avanzado fue generalmente similar al observado en pacientes con otros tipos de cáncer, a excepción de una mayor incidencia de elevaciones en las transaminasas y los niveles de bilirrubina. El tratamiento con OPDIVO dio como resultado elevación de AST emergente del tratamiento de Grado 3 ó 4 en 27 pacientes (18%), ALT de Grado 3 ó 4 en 16 pacientes (11%), y bilirrubina de Grado 3 ó 4 en 11 pacientes (7%). Se produjo hepatitis mediada por la respuesta inmune que requirió corticosteroides sistémicos en 8 pacientes (5%).

423

Acta No. 01 de 2025 SEMPB Segunda parte
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

La seguridad de OPDIVO 1 mg/kg en combinación con ipilimumab 3 mg/kg se evaluó en un subgrupo que comprendía a 49 pacientes con HCC y cirrosis Child-Pugh Clase A enrolados en la Cohorte 4 del ensayo CHECKMATE-040 que progresaron con sorafenib o eran intolerantes a dicho fármaco. OPDIVO e ipilimumab se administraron cada 3 semanas por 4 dosis, seguidos de OPDIVO 240 mg como monoterapia cada 2 semanas hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable. Durante el período de combinación de OPDIVO e ipilimumab, 33 de 49 (67%) pacientes recibieron las 4 dosis planificadas de OPDIVO e ipilimumab. Durante todo el período de tratamiento, la mediana de la duración de exposición a OPDIVO fue de 5.1 meses (rango: de 0 a 35+ meses) y a ipilimumab fue de 2.1 meses (rango: de 0 a 4.5 meses). El 47% de los pacientes estuvieron expuestos al tratamiento durante >6 meses, y el 35% de los pacientes estuvieron expuestos al tratamiento durante >1 año. Se produjeron reacciones adversas serias en el 59% de los pacientes. El tratamiento fue discontinuado en el 29% de los pacientes y demorado en el 65% de los pacientes por una reacción adversa.

Las reacciones adversas serias más frecuentes (reportadas en $\geq 4\%$ de los pacientes) fueron pirexia, diarrea, anemia, aumento de AST, insuficiencia adrenal, ascitis, hemorragia de várices esofágicas, hiponatremia, aumento de bilirrubina en sangre y neumonitis.

Las Tablas 33 y 34 resumen las reacciones adversas y anormalidades de laboratorio, respectivamente, en el CHECKMATE-040. En función del diseño del estudio, los datos a continuación no se pueden utilizar para identificar diferencias estadísticamente significativas entre las cohortes resumidas a continuación para cualquier reacción adversa.

Tabla 33: Reacciones Adversas Ocurridas en $\geq 10\%$ de los Pacientes Que Recibieron OPDIVO en Combinación con Ipilimumab en la Cohorte 4 u OPDIVO en las Cohortes 1 y 2 del CHECKMATE-040

Reacción Adversa	OPDIVO e Ipilimumab (n=49)		OPDIVO (n=154)	
	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)
Trastornos de la Piel y el Tejido Subcutáneo				
Erupción cutánea	53	8	26	0.6
Prurito	53	4	27	0.6
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo				
Dolor musculoesquelético	41	2	36	1.9
Artralgia	10	0	8	0.6
Trastornos Gastrointestinales				
Diarrea	39	4	27	1.3
Dolor abdominal	22	6	34	3.9
Náuseas	20	0	16	0
Ascitis	14	6	9	2.6
Constipación	14	0	16	0
Boca seca	12	0	9	0
Dispepsia	12	2	8	0
Vómitos	12	2	14	0
Estomatitis	10	0	7	0
Distensión abdominal	8	0	11	0
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos				
Tos	37	0	23	0
Disma	14	0	13	1.9
Neumonitis	10	2	1.3	0.6
Trastornos del Metabolismo y la Nutrición				
Disminución del apetito	35	2	22	1.3
Trastornos Generales				
Fatiga	27	2	38	3.2
Pirexia	27	0	18	0.6
Malestar	18	2	6.5	0
Edema	16	2	12	0
Enfermedad tipo influenza	14	0	9	0
Escalofríos	10	0	3.9	0
Trastornos del Sistema Nervioso				
Cefalea	22	0	11	0.6
Mareos	20	0	9	0
Trastornos Endocrinos				
Hipotiroidismo	20	0	4.5	0
Insuficiencia adrenal	18	4	0.6	0
Investigaciones				
Disminución de peso	20	0	7	0
Trastornos Psiquiátricos				
Insomnio	18	0	10	0
Trastornos de la Sangre y el Sistema Linfático				
Anemia	10	4	19	2.6
Infecciones				
Influenza	10	2	1.9	0

Tabla 33: Reacciones Adversas Ocurridas en $\geq 10\%$ de los Pacientes Que Recibieron OPDIVO en Combinación con Ipilimumab en la Cohorte 4 u OPDIVO en las Cohortes 1 y 2 del CHECKMATE-040

Reacción Adversa	OPDIVO e Ipilimumab (n=49)		OPDIVO (n=154)	
	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)
Infección del tracto respiratorio superior	6	0	12	0
Trastornos Vasculares				
Hipotensión	10	0	0.6	0

Las reacciones adversas clínicamente importantes reportadas en <10% de los pacientes que recibieron OPDIVO con ipilimumab fueron hiperglucemia (8%), colitis (4%) y aumento de creatina fosfocinasa en sangre (2%).

Tabla 34: Anormalidades de Laboratorio Que Empeoraron Desde la Condición Basal en $\geq 10\%$ de los Pacientes Que Recibieron OPDIVO en Combinación con Ipilimumab en la Cohorte 4 u OPDIVO como Monoterapia en las Cohortes 1 y 2 del CHECKMATE-040

Anormalidad de Laboratorio	OPDIVO e Ipilimumab (n=47)		OPDIVO*	
	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)
Hematología				
Linfopenia	53	13	59	15
Anemia	43	4.3	49	4.6
Neutropenia	43	9	19	1.3
Leucopenia	40	2.1	26	3.3
Trombocitopenia	34	4.3	36	7
Química				
Aumento de AST	66	40	58	18
Aumento de ALT	66	21	48	11
Aumento de bilirrubina	55	11	36	7
Aumento de lipasa	51	26	37	14
Hiponatremia	49	32	40	11
Hipocalcemia	47	0	28	0
Aumento de fosfatasa alcalina	40	4.3	44	7
Aumento de amilasa	38	1.5	31	6
Hipopotasemia	26	2.1	12	0.7
Hiperpotasemia	23	4.3	20	2.6
Aumento de creatinina	21	0	17	1.3
Hipomagnesemia	11	0	13	0

* El denominador usado para calcular la tasa vario de 140 a 152 en función del número de pacientes con un valor basal y al menos un valor luego del tratamiento.

En pacientes que recibieron OPDIVO con ipilimumab, se produjo rebrote virológico en 4 de 28 (14%) pacientes y en 2 de 4 (50%) pacientes con infección activa por VHB o VHC en condición basal, respectivamente. En pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, se produjo rebrote virológico en 5 de 47 (11%) pacientes y en 1 de 32 (3%) pacientes con infección activa por VHB o VHC en condición basal, respectivamente. El rebrote virológico del VHB se definió como un aumento de al menos 1 log en el ADN del VHB para aquellos pacientes con ADN del VHB detectable en condición basal. El rebrote virológico del VHC se definió como un aumento de 1 log en el ARN del VHC respecto de la condición basal.

Cáncer Esofágico

Tratamiento Adyuvante del Cáncer Esofágico o de la Unión Gastroesofágica Resecado

La seguridad de OPDIVO fue evaluada en el CHECKMATE-577, un ensayo aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego, multicéntrico, en 792 pacientes tratados con cáncer esofágico o de la unión gastroesofágica completamente resecado (márgenes negativos) que tenían enfermedad patológica residual luego de la quimiorradioterapia (CRT) [véase *Estudios Clínicos (14.11)*]. El ensayo excluyó a pacientes que no recibieron CRT concurrente antes de la cirugía, que tenían enfermedad resecable en estadio IV,

426

Acta No. 01 de 2025 SEMPB Segunda parte
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

enfermedad autoinmune o cualquier afección que requiriera tratamiento sistémico con corticosteroides (>10 mg diarios de prednisona o equivalente) u otros medicamentos inmunosupresores. Los pacientes recibieron OPDIVO 240 mg o placebo por infusión intravenosa durante 30 minutos cada 2 semanas por 16 semanas, seguido de 480 mg o placebo por infusión intravenosa durante 30 minutos cada 4 semanas comenzando en la Semana 17. Los pacientes fueron tratados hasta la recurrencia de la enfermedad, una toxicidad inaceptable o durante un plazo total de 1 año. La mediana de la duración de la exposición fue de 10.1 meses (rango: <0.1 a 14 meses) en los pacientes tratados con OPDIVO y de 9 meses (rango: <0.1 a 15 meses) en los pacientes tratados con placebo. Entre los pacientes que recibieron OPDIVO, el 61% estuvieron expuestos durante >6 meses, y el 54% estuvieron expuestos durante >9 meses.

Se produjeron reacciones adversas serias en el 33% de los pacientes que recibieron OPDIVO. Una reacción adversa seria reportada en $\geq 2\%$ de los pacientes que recibieron OPDIVO fue la neumonitis. Se produjo una reacción adversa mortal de infarto de miocardio en un paciente que recibió OPDIVO.

OPDIVO fue discontinuado en el 12% de los pacientes y fue demorado en el 28% de los pacientes por una reacción adversa.

Las Tablas 35 y 36 sintetizan las reacciones adversas y anormalidades de laboratorio, respectivamente, en el CHECKMATE-577.

Tabla 35: Reacciones Adversas Ocurridas en $\geq 10\%$ de los Pacientes que Recibieron OPDIVO - CHECKMATE-577

Reacción Adversa	OPDIVO (n=532)		Placebo (n=260)	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Reacciones Adversas	96	34	93	32
Gastrointestinales				
Diarrea	29	0.9	29	0.8
Náuseas	23	0.8	21	0
Dolor abdominal ^a	17	0.8	20	1.5
Vómitos	15	0.6	16	1.2
Disfagia	13	0.8	17	3.5
Dispepsia ^b	12	0.2	16	0.4
Constipación	11	0	12	0
Generales				
Fatiga ^c	34	1.3	29	1.5
Respiratorias, Torácicas y Mediastínicas				
Tos ^d	20	0.2	21	0.4
Disnea ^e	12	0.8	12	0.4
Dérmicas y del Tejido Subcutáneo				
Erupción cutánea ^f	21	0.9	10	0.4
Prurito	13	0.4	6	0
Investigaciones				
Disminución de peso	13	0.4	9	0
Musculoesqueléticas y del Tejido Conectivo				
Dolor musculoesquelético ^g	21	0.6	20	0.8
Artralgia	10	0.2	8	0
Metabolismo y Nutrición				
Disminución del apetito	15	0.9	10	0.8
Endocrinas				
Hipotiroidismo	11	0	1.5	0

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

^b Incluye reflujo gastroesofágico.

^c Incluye astenia.

^d Incluye tos productiva.

^e Incluye disnea de esfuerzo.

^f Incluye erupción pustular, dermatitis, dermatitis acneiforme, dermatitis alérgica, dermatitis ampollosa, erupción exfoliativa, erupción eritematosa, erupción macular, erupción máculopapular, erupción papular, erupción prurítica.

^g Incluye dolor de espalda, dolor óseo, dolor de pecho musculoesquelético, malestar musculoesquelético, mialgia, mialgia intercostal, dolor de cuello, dolor de extremidades, dolor espinal.

Tabla 36: Anormalidades de Laboratorio que Empeoraron desde la Condición Basal^a Ocurridas en $\geq 10\%$ de los Pacientes - CHECKMATE-577

Anormalidad de Laboratorio	OPDIVO (n=532)		Placebo (n=260)	
	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)
Química				
Aumento de AST	27	2.1	22	0.8
Aumento de fosfatasa alcalina	25	0.8	18	0.8
Aumento de albúmina	21	0.2	18	0
Aumento de ALT	20	1.9	16	1.2
Aumento de amilasa	20	3.9	13	1.3
Hiponatremia	19	1.7	12	1.2
Hiperpotasemia	17	0.8	15	1.6
Hipopotasemia	12	1	11	1.2
Aumento de transaminasas ^b	11	1.5	6	1.2
Hematología				
Linfopenia	44	1.7	35	1.2
Anemia	27	0.8	21	0.4
Neutropenia	24	1.5	23	0.4

^a La incidencia de cada análisis se basa en el número de pacientes que tuvieron disponible una medición de laboratorio basal y al menos una durante el estudio: grupo de OPDIVO (rango: 163 a 526 pacientes) y grupo de placebo (rango: 86 a 256 pacientes).

^b Incluye aumento de alanina aminotransferasa y aumento de aspartato aminotransferasa.

La seguridad de OPDIVO en combinación con quimioterapia o en combinación con ipilimumab se evaluó en el CHECKMATE-648, un ensayo aleatorizado, con control activo, multicéntrico, abierto, en pacientes con CCEE irsecable avanzado, recurrente o metastásico, sin tratamiento previo. Los pacientes recibieron uno de los siguientes tratamientos:

- OPDIVO 240 mg los días 1 y 15, 5-FU (fluorouracilo) 800 mg/m²/día por vía intravenosa los días 1 a 5 (durante 5 días) y cisplatino 80 mg/m² por vía intravenosa el día 1 (de un ciclo de 4 semanas).
- OPDIVO 3 mg/kg cada 2 semanas en combinación con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas.
- 5-FU (fluorouracilo) 800 mg/m²/día por vía intravenosa los días 1 a 5 (durante 5 días) y cisplatino 80 mg/m² por vía intravenosa el día 1 (de un ciclo de 4 semanas).

Entre los pacientes que recibieron OPDIVO con quimioterapia, la mediana de duración de tratamiento fue de 5.7 meses (rango: 0.1 a 30.6 meses). Entre los pacientes que recibieron OPDIVO e ipilimumab, la mediana de duración de tratamiento fue de 2.8 meses (rango: 0 a 24 meses).

Se produjeron reacciones adversas serias en el 62% de los pacientes que recibieron OPDIVO en combinación con quimioterapia, y en el 69% de los pacientes que recibieron OPDIVO en combinación con ipilimumab. Las reacciones adversas serias más frecuentes notificadas en $\geq 2\%$ de los pacientes que recibieron OPDIVO con quimioterapia fueron neumonía (11%), disfagia (7%), estenosis esofágica (2.9%), insuficiencia renal aguda (2.9%) y pirexia (2.3%). Las reacciones adversas serias más frecuentes notificadas en $\geq 2\%$ de los pacientes que recibieron OPDIVO con ipilimumab fueron neumonía (10%), pirexia (4.3%), neumonitis (4%), neumonía por aspiración (3.7%), disfagia (3.7%), función hepática anormal (2.5%) y deshidratación (2.5%).

Se produjeron reacciones adversas mortales en 5 (1.6%) pacientes que recibieron OPDIVO en combinación con quimioterapia; estas incluyeron neumonitis, neumatosis intestinal, neumonía e insuficiencia renal aguda, y en 5 (1.6%) pacientes que recibieron OPDIVO en combinación con ipilimumab; estas incluyeron neumonitis, enfermedad pulmonar intersticial, embolia pulmonar y síndrome de distrés respiratorio agudo.

OPDIVO y/o la quimioterapia se discontinuaron en el 39% de los pacientes y se retrasaron en el 71% de los pacientes debido a una reacción adversa. OPDIVO y/o ipilimumab se discontinuaron en el 23% de los pacientes y se retrasaron en el 46% de los pacientes debido a una reacción adversa.

Las reacciones adversas más comunes informadas en $\geq 20\%$ de los pacientes tratados con OPDIVO en combinación con quimioterapia fueron náuseas, disminución del apetito, fatiga, constipación, estomatitis, diarrea y vómitos. Las reacciones adversas más comunes informadas en $\geq 20\%$ de los pacientes tratados con OPDIVO en combinación con ipilimumab fueron sarpullido, fatiga, pirexia, náuseas, diarrea y constipación.

Las Tablas 37 y 38 resumen las reacciones adversas y las anomalías de laboratorio, respectivamente, en el CHECKMATE-648.

Tabla 1: Reacciones adversas en $\geq 10\%$ de los pacientes - CHECKMATE-648

Reacción adversa	OPDIVO con cisplatino y 5-FU (n=310)		OPDIVO e ipilimumab (n=322)		Cisplatino y 5-FU (n=304)	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Gastrointestinales						
Náuseas	65	4.2	22	0.6	56	2.6
Constipación	44	1.0	20	0.3	43	1.0
Estomatitis ^a	44	9	11	0.6	35	3.0
Diarrea	29	2.9	22	1.9	20	2.0
Vómitos	23	2.3	15	1.6	19	3.0
Disfagia	14	7	12	5	12	4.9
Dolor abdominal ^b	13	1.9	10	0.9	11	0.7
Metabolismo y nutrición						
Disminución del apetito	51	7	17	4.0	50	6
Generales						
Fatiga ^c	47	3.5	28	2.5	41	4.9
Pirexia ^d	19	0.3	23	0.9	12	0.3
Edema ^e	16	0	7	0	13	0
Sistema nervioso						
Neuropatía periférica ^f	18	1.3	2.8	0	13	1.0
Psiquiátricas						
Insomnio	16	0	8	0	10	0.3
Piel y tejido subcutáneo						
Erupción ^g	16	0.6	31	3.1	7	0
Prurito	11	0	17	0.9	3.6	0
Alopecia	10	0			11	0
Respiratorias, torácicas y mediastínicas						
Tos ^h	16	0.3	13	0.3	13	0.3
Infecciones e infestaciones						
Neumonía ⁱ	13	5	14	8	10	2.6
Endocrinas						
Hipotiroidismo	7	0	14	0	0.3	0
Investigaciones						
Disminución de peso	12	0.6	12	1.9	11	1.0
Musculoesqueléticas y del tejido conjuntivo						
Dolor musculoesquelético ^j	11	0.3	14	0.6	8	0.3

La toxicidad se calificó según los criterios CTCAE del NCI v4.

a Incluye úlcera aftosa, ulceración de la boca e inflamación de mucosas.

b Incluye malestar abdominal, dolor abdominal inferior y dolor abdominal superior.

c Incluye astenia y malestar general.

d Incluye fiebre asociada con el tumor.

e Incluye inflamación, edema generalizado, edema periférico e inflamación periférica.

f Incluye hiperestesia, hipoestesia, neuropatía motora periférica, neuropatía sensitivomotora periférica y neuropatía sensitiva periférica.

g Incluye dermatitis, dermatitis acneiforme, dermatitis alérgica, dermatitis ampollosa, erupción medicamentosa, erupción exfoliativa, erupción eritematosa, erupción folicular, erupción macular, erupción máculopapular, erupción papular y erupción prurítica.

h Incluye tos productiva.

i Incluye neumonía organizada, neumonía bacteriana y neumonía por *Pseudomonas*.

j Incluye dolor de espalda, dolor óseo, dolor de pecho musculoesquelético, mialgia, dolor de cuello, dolor de extremidades y dolor espinal.

Tabla 2: Valores de laboratorio que empeoraron desde la condición basal^a en $\geq 10\%$ de los pacientes - CHECKMATE-648

Anormalidad de laboratorio	OPDIVO con cisplatino y 5-FU (n=310)		OPDIVO e ipilimumab (n=322)		Cisplatino y 5-FU (n=304)	
	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)
Hematología						
Anemia	81	21	52	7	66	14
Linfopenia	67	23	50	13	44	8
Neutropenia	61	18	13	1.3	48	13
Leucopenia	53	11			39	5
Trombocitopenia	43	3.3	12	1.0	29	2.8
Química						
Hiponatremia	52	15	45	11	40	8
Hipocalcemia	43	3.0	32	0	23	0.7
Aumento de creatinina	41	2.3	15	0.7	31	0.7
Hipomagnesemia	35	1.7	15	0	25	1.8
Hiperglucemia	34	0	43	4.3	36	0.8
Hiperpotasemia	33	2.3	23	1.6	24	0.7
Hipopotasemia	29	9	19	5	17	6
Aumento de fosfatasa alcalina	26	1.3	31	3.3	15	0
Aumento de AST	23	3.3	39	6	11	1.4
Aumento de ALT	23	2.3	33	6	8	0.7
Hipoglucemia	18	0.4	15	1.2	7	0
Hipercalcemia	11	2.6	15	2.0	8	0

^a La incidencia de cada análisis se basa en el número de pacientes que tuvieron disponible una medición de laboratorio basal y al menos una durante el estudio: grupo de OPDIVO con cisplatino y 5-FU (rango: 60 a 305 pacientes), grupo de OPDIVO e ipilimumab (rango: 59 a 307 pacientes) o grupo de cisplatino y 5-FU (rango: 56 a 283 pacientes).

Cáncer Gástrico, Cáncer de la Unión Gastroesofágica y Adenocarcinoma Esofágico

La seguridad de OPDIVO en combinación con quimioterapia se evaluó en el CHECKMATE-649, un ensayo aleatorizado, multicéntrico, de etiqueta abierta, en pacientes con cáncer gástrico, cáncer de la unión gastroesofágica y adenocarcinoma esofágico avanzado o metastásico no tratado previamente [véase *Estudios Clínicos (14.12)*]. El ensayo excluyó a los pacientes que eran positivos para el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico

humano (HER2) o que tenían metástasis en el SNC no tratadas. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir OPDIVO en combinación con quimioterapia o quimioterapia solamente. Los pacientes recibieron uno de los siguientes tratamientos:

- OPDIVO 240 mg en combinación con mFOLFOX6 (fluorouracilo, leucovorina y oxaliplatino) cada 2 semanas o mFOLFOX6 cada 2 semanas.
- OPDIVO 360 mg en combinación con CapeOX (capecitabina y oxaliplatino) cada 3 semanas o CapeOX cada 3 semanas.

Los pacientes fueron tratados con OPDIVO en combinación con quimioterapia o quimioterapia solamente hasta la progresión de la enfermedad, una toxicidad inaceptable o un máximo de 2 años. La mediana de la duración de la exposición fue de 6.8 meses (rango: 0 a 33.5 meses) en los pacientes tratados con OPDIVO y quimioterapia. Entre los pacientes que recibieron OPDIVO y quimioterapia, el 54% estuvo expuesto durante > 6 meses y el 28% estuvo expuesto durante > 1 año.

Se produjeron reacciones adversas mortales en 16 (2.0%) pacientes que fueron tratados con OPDIVO en combinación con quimioterapia; estas incluyeron neumonitis (4 pacientes), neutropenia febril (2 pacientes), accidente cerebrovascular (2 pacientes), toxicidad gastrointestinal, mucositis intestinal, choque séptico, neumonía, infección, hemorragia gastrointestinal, trombosis de vasos mesentéricos y coagulación intravascular diseminada. Se produjeron reacciones adversas serias en el 52% de los pacientes tratados con OPDIVO en combinación con quimioterapia. Se discontinuó OPDIVO y/o la quimioterapia en el 44% de los pacientes, y se suspendió al menos una dosis en el 76% de los pacientes debido a una reacción adversa.

Las reacciones adversas serias más frecuentes notificadas en $\geq 2\%$ de los pacientes tratados con OPDIVO en combinación con quimioterapia fueron vómitos (3.7%), neumonía (3.6%), anemia (3.6%), pirexia (2.8%), diarrea (2.7%), neutropenia febril (2.6%) y neumonitis (2.4%). Las reacciones adversas más comunes notificadas en $\geq 20\%$ de los pacientes tratados con OPDIVO en combinación con quimioterapia fueron neuropatía periférica, náuseas, fatiga, diarrea, vómitos, disminución del apetito, dolor abdominal, constipación y dolor musculoesquelético.

Las Tablas 39 y 40 resumen las reacciones adversas y las anomalías de laboratorio, respectivamente, en el CHECKMATE-649.

Tabla 39: Reacciones adversas en $\geq 10\%$ de los pacientes que recibieron OPDIVO y quimioterapia - CHECKMATE-649

Reacción adversa	OPDIVO y mFOLFOX6 o CapeOX (n=782)		mFOLFOX6 o CapeOX (n=767)	
	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)
Reacción adversa	99	69	98	59
Sistema nervioso				
Neuropatía periférica ^a	53	7	46	4.8
Cefalea	11	0.8	6	0.3
Gastrointestinales				
Náuseas	48	3.2	44	3.7
Diarrea	39	5	34	3.7
Vómitos	31	4.2	29	4.2
Dolor abdominal ^b	27	2.8	24	2.6
Constipación	25	0.6	21	0.4
Estomatitis ^c	17	1.8	13	0.8
Generales				
Fatiga ^d	44	7	40	5
Pirexia ^e	19	1.0	11	0.4
Edema ^f	12	0.5	8	0.1
Metabolismo y nutrición				
Disminución del apetito	29	3.6	26	2.5
Hipoalbuminemia ^g	14	0.3	9	0.3
Investigaciones				
Disminución del peso	17	1.3	15	0.7
Aumento de lipasa	14	7	8	3.7
Aumento de amilasa	12	3.1	5	0.4
Musculoesqueléticas y del tejido conectivo				
Dolor musculoesquelético ^h	20	1.3	14	2.0
Piel y tejido subcutáneo				
Erupción cutánea ⁱ	18	1.7	4.4	0.1
Síndrome de eritrodismestesia palmo-plantar	13	1.5	12	0.8
Respiratorias, torácicas y mediastínicas				
Tos ^j	13	0.1	9	0
Infecciones e infestaciones				
Infección de las vías respiratorias superiores ^k	10	0.1	7	0.1

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4.

^a Incluye disestesia, hipoestesia, neuropatía motora periférica, neuropatía sensoriomotora periférica y neuropatía sensorial periférica.

^b Incluye malestar abdominal, dolor abdominal inferior y dolor abdominal superior.

^c Incluye úlcera aftosa, ulceración de boca e inflamación mucosal.

^d Incluye astenia.

^e Incluye fiebre asociada a tumor.

^f Incluye inflamación, edema generalizado, edema periférico e inflamación periférica.

^g Incluye disminución de albúmina en sangre.

^h Incluye dolor de espalda, dolor óseo, dolor de pecho musculoesquelético, malestar musculoesquelético, mialgia, dolor de cuello, dolor de extremidades y dolor espinal.

ⁱ Incluye dermatitis, dermatitis acneiforme, dermatitis alérgica, dermatitis ampollosa, erupción medicamentosa, erupción exfoliativa, erupción nodular, erupción eritematosa, erupción macular, erupción máculopapular, erupción papular, erupción prurítica y erupción vesicular.

^j Incluye tos productiva.

^k Incluye nasofaringitis, faringitis y rinitis.

Tabla 40: Valores de laboratorio que empeoraron desde la condición basal^a en $\geq 10\%$ de los pacientes - CHECKMATE-649

Anormalidad de laboratorio	OPDIVO y mFOLFOX6 o CapeOX (n=782)		mFOLFOX6 o CapeOX (n=767)	
	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)
Hematología				
Neutropenia	73	29	62	23
Leucopenia	69	12	59	9
Trombocitopenia	68	7	63	4.4
Anemia	59	14	60	10
Linfopenia	59	12	49	9
Química				
Aumento de AST	52	4.6	47	1.9
Hipocalcemia	42	1.6	37	1.0
Hiperglucemia	41	3.9	38	2.7
Aumento de ALT	37	3.4	30	1.9
Hiponatremia	34	6	24	5
Hipopotasemia	27	7	24	4.8
Hiperbilirrubinemia	24	2.8	21	2.0
Aumento de creatinina	15	1.0	9	0.5
Hiperpotasemia	14	1.4	11	0.7
Hipoglucemia	12	0.7	9	0.2
Hipernatremia	11	0.5	7.1	0

^a La incidencia de cada análisis se basa en el número de pacientes que tuvieron disponible una medición de laboratorio basal y al menos una medición de laboratorio durante el estudio: grupo de OPDIVO y mFOLFOX6 o CapeOX (rango: 407 a 767 pacientes) o grupo de mFOLFOX6 o CapeOX (rango: 405 a 735 pacientes).

Inmunogenicidad

Al igual que con todas las proteínas terapéuticas, existe la posibilidad de inmunogenicidad. La detección de la formación de anticuerpos es altamente dependiente de la sensibilidad y especificidad del ensayo. Además, la incidencia observada de positividad de anticuerpos (incluidos anticuerpos neutralizantes) en un ensayo puede ser influenciada por varios factores, que incluyen la metodología del ensayo, la manipulación de muestras, el cronograma de muestreo, las medicaciones concomitantes y la enfermedad subyacente. Por estos motivos, la comparación de la incidencia de anticuerpos contra OPDIVO con la incidencia de anticuerpos contra otros productos puede ser engañosa.

De los 2085 pacientes que fueron tratados con OPDIVO como monoterapia en una dosis de 3 mg/kg cada 2 semanas y que fueron evaluables en cuanto a la presencia de anticuerpos anti-nivolumab, el 11% dio positivo para anticuerpos anti-nivolumab emergentes del tratamiento mediante un ensayo de electroquimioluminiscencia (ECL), y el 0.7% tuvo anticuerpos neutralizantes contra nivolumab. No hubo evidencia de una alteración en el perfil de farmacocinética ni un aumento de la incidencia de reacciones relacionadas con la infusión con desarrollo de anticuerpos anti-nivolumab.

De los pacientes con melanoma, carcinoma de células renales avanzado, cáncer colorrectal metastásico, cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico o recurrente, y mesotelioma pleural maligno que fueron tratados con OPDIVO e ipilimumab y que fueron evaluables en cuanto a la presencia de anticuerpos anti-nivolumab, la incidencia de anticuerpos antinivolumab fue del 26% (132/516) con OPDIVO 3 mg/kg

435

Acta No. 01 de 2025 SEMPB Segunda parte
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

seguido por ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas, 36.7% (180/491) y 25.7% (69/269) con OPDIVO 3 mg/kg cada 2 semanas e ipilimumab 1 mg cada 6 semanas en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas y mesotelioma pleural maligno, respectivamente, y del 38% (149/394) con OPDIVO 1 mg/kg seguido por ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas. La incidencia de anticuerpos neutralizantes contra nivolumab fue del 0.8% (4/516) con OPDIVO 3 mg/kg seguido por ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas, 1.4% (7/491) y 0.7% (2/269) con OPDIVO 3 mg/kg cada 2 semanas e ipilimumab 1 mg cada 6 semanas en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas y mesotelioma pleural maligno, respectivamente, y del 4.6% (18/394) con OPDIVO 1 mg/kg seguido por ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas.

De los pacientes con carcinoma hepatocelular que fueron tratados con OPDIVO e ipilimumab cada 3 semanas por 4 dosis, seguido por OPDIVO cada 2 semanas, y que fueron evaluables en cuanto a la presencia de anticuerpos antinivolumab, la incidencia de anticuerpos antinivolumab fue del 45% (20/44) con OPDIVO 3 mg/kg seguido por ipilimumab 1 mg/kg y del 56% (27/48) con OPDIVO 1 mg/kg seguido por ipilimumab 3 mg/kg; la correspondiente incidencia de anticuerpos neutralizantes contra nivolumab fue del 14% (6/44) y 23% (11/48), respectivamente.

De los pacientes con NSCLC que fueron tratados con OPDIVO 360 mg cada 3 semanas en combinación con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas y quimioterapia con doblete de platino, y fueron evaluables en cuanto a la presencia de anticuerpos antinivolumab, la incidencia de anticuerpo antinivolumab fue del 34% (104/308); la incidencia de anticuerpos neutralizantes contra nivolumab fue del 2.6% (8/308).

No hubo evidencia de una mayor incidencia de reacciones relacionadas con la infusión con el desarrollo de anticuerpos anti-nivolumab.

Experiencia Posterior a la Comercialización

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

Oculares: Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (VKH)

Complicaciones del tratamiento con OPDIVO luego del HSCT alogénico: GVHD aguda y crónica severa, refractaria al tratamiento

Trastornos de la sangre y el sistema linfático: linfocitosis hemofagocítica (HLH) (incluidos casos mortales), anemia hemolítica autoinmune (incluidos casos mortales).

436

Uso en poblaciones específicas:

Embarazo

Resumen del Riesgo

Sobre la base de los datos recogidos en estudios con animales y su mecanismo de acción [véase *Farmacología Clínica (12.1)*], OPDIVO puede causar daño fetal cuando es administrado a una mujer embarazada. En los estudios de reproducción animal, la administración de nivolumab a monos cynomolgus desde el inicio de la organogénesis hasta el parto dio como resultado un aumento de los abortos y las muertes prematuras de la cría [véase *Datos*]. Se sabe que la IgG4 humana atraviesa la barrera placentaria, y el nivolumab es una inmunoglobulina G4 (IgG4); por lo tanto, nivolumab tiene el potencial de ser transmitido de la madre al feto en desarrollo. Los efectos de OPDIVO probablemente sean mayores durante el segundo y el tercer trimestre del embarazo. No se dispone de datos sobre el uso de OPDIVO en mujeres embarazadas para poder evaluar el riesgo asociado con el fármaco. Advertir a las mujeres en edad fértil sobre el riesgo potencial para el feto.

El riesgo de referencia en la población general de EE.UU. de defectos graves del nacimiento es del 2% a 4% y de aborto espontáneo es del 15% a 20% de los embarazos clínicamente reconocidos.

Datos

Datos en Animales

Una función central de la vía PD-1/PD-L1 es preservar el embarazo, manteniendo la tolerancia inmune materna al feto. Se ha demostrado en modelos murinos de embarazo que el bloqueo de la señalización de PD-L1 altera la tolerancia al feto y aumenta los casos de pérdida del feto. Los efectos de nivolumab sobre el desarrollo prenatal y postnatal fueron evaluados en monos que recibieron nivolumab dos veces por semana desde el inicio de la organogénesis hasta el parto, a niveles de exposición entre 9 y 42 veces mayores que aquellos observados con la dosis clínica de 3 mg/kg (sobre la base del AUC). La administración de nivolumab dio como resultado un aumento no relacionado con la dosis de los abortos espontáneos y un aumento de las muertes neonatales. Sobre la base de su mecanismo de acción, la exposición fetal a nivolumab puede aumentar el riesgo de desarrollar trastornos mediados por la respuesta inmune o de alterar la respuesta inmune normal, y se han informado trastornos mediados por la respuesta inmune en ratones PD-1 knockout. En las crías sobrevivientes de monos cynomolgus tratados con nivolumab (18 de 32, en comparación con 11 de 16 crías expuestas al vehículo), no hubo malformaciones

evidentes ni efectos sobre los parámetros de neuroconducta, inmunológicos o de patología clínica durante el período postnatal de 6 meses.

Mujeres en Período de Lactancia

Resumen del Riesgo

No hay datos sobre la presencia de nivolumab en la leche materna humana, los efectos en el lactante o los efectos en la producción de leche. Debido al potencial de reacciones adversas serias en el lactante, aconsejar a las mujeres que no amamenten a sus hijos durante el tratamiento ni durante 5 meses después de la última dosis de OPDIVO.

Hombres y Mujeres en Edad Fértil

Pruebas de Embarazo

Verificar que las mujeres en edad fértil no estén embarazadas al momento de iniciar OPDIVO [véase *Uso en Poblaciones Específicas (8.1)*].

Anticoncepción

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.

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 CHECKMATE-275 (carcinoma urotelial), el 55% de los pacientes tenía 65 años de edad o más, y el 14% tenía 75 años o más. No se reportaron diferencias generales en la seguridad ni la efectividad entre pacientes geriátricos y pacientes más jóvenes.

En el estudio CHECKMATE-238 (tratamiento adyuvante del melanoma), el 26% de los pacientes tenían 65 años de edad o más, y el 3% tenían 75 años de edad o más. No se

438

informaron diferencias generales en la seguridad o la efectividad entre pacientes geriátricos y pacientes más jóvenes.

En el ATTRACTION-3 (carcinoma esofágico de células escamosas), el 53% de los pacientes tenían 65 años o más, y el 10% tenían 75 años o más. No se reportaron diferencias generales en la seguridad o la eficacia entre pacientes geriátricos y pacientes más jóvenes.

En el CHECKMATE-577 (tratamiento adyuvante del cáncer esofágico o de la unión gastroesofágica), el 36% de los pacientes tenían 65 años o más, y el 5% tenían 75 años o más. No se informaron diferencias generales en la seguridad o la eficacia entre los pacientes ancianos (65 años o más) y los pacientes más jóvenes.

Los ensayos CHECKMATE-037, CHECKMATE-205, CHECKMATE-039 y CHECKMATE- 141, CHECKMATE-142, y CHECKMATE-040 no incluyeron suficiente cantidad de pacientes de 65 años de edad o más para determinar si responden de manera diferente a los pacientes más jóvenes.

De los 314 pacientes randomizados para recibir OPDIVO administrado con ipilimumab en el CHECKMATE-067, el 41% tenía 65 años de edad o más, y el 11% tenía 75 años de edad o más. No se reportaron diferencias generales en la seguridad ni la efectividad entre pacientes geriátricos y pacientes más jóvenes.

De los 550 pacientes randomizados a OPDIVO 3 mg/kg administrado junto con ipilimumab 1 mg/kg en el estudio CHECKMATE-214 (carcinoma de células renales), el 38% tenía 65 años o más y el 8% tenía 75 años o más. No se informaron diferencias generales en la seguridad entre pacientes ancianos y pacientes más jóvenes. En pacientes ancianos con riesgo intermedio o alto, no se informaron diferencias generales en la efectividad.

De los 49 pacientes que recibieron OPDIVO 1 mg/kg en combinación con ipilimumab 3 mg/kg en el CHECKMATE-040 (carcinoma hepatocelular), el 29% tenían entre 65 y 74 años de edad, y el 8% tenían 75 años o más. Los estudios clínicos de OPDIVO en combinación con ipilimumab no incluyeron suficiente cantidad de pacientes con carcinoma hepatocelular de 65 años o más para determinar si responden de manera diferente de los pacientes más jóvenes.

De los 576 pacientes aleatorizados a OPDIVO 3 mg/kg cada 2 semanas con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas en el estudio CHECKMATE-227 (NSCLC), el 48% tenían 65 años o más, y el 10% tenían 75 años o más. No se informó una diferencia general en la seguridad entre los pacientes de edad más avanzada y los más jóvenes; sin embargo, hubo una mayor tasa de discontinuación debido a reacciones adversas en pacientes de 75 años o más (29%) en relación con todos los pacientes que recibieron OPDIVO con ipilimumab

(18%). De los 396 pacientes en la población de eficacia primaria (PD-L1 $\geq 1\%$) aleatorizados a OPDIVO 3 mg/kg cada 2 semanas con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas en el estudio CHECKMATE-227, el cociente de riesgo para la sobrevida global fue de 0.70 (IC del 95%: 0.55, 0.89) en los 199 pacientes de menos de 65 años en comparación con 0.91 (IC del 95%: 0.72, 1.15) en los 197 pacientes de 65 años o más [véase Estudios Clínicos (14.3)].

De los 361 pacientes aleatorizados a OPDIVO 360 mg cada 3 semanas en combinación con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas y quimioterapia con doblete de platino cada 3 semanas (durante 2 ciclos) en el CHECKMATE-9LA (NSCLC), el 51% tenían 65 años o más, y el 10% tenían 75 años o más. No se informaron diferencias generales en la seguridad entre pacientes mayores y pacientes más jóvenes; sin embargo, hubo una mayor tasa de discontinuación debido a reacciones adversas en pacientes de 75 años o más (43%) en relación con todos los pacientes que recibieron OPDIVO con ipilimumab y quimioterapia (24%). Para los pacientes de 75 años o más que recibieron quimioterapia solamente, la tasa de discontinuación debido a reacciones adversas fue del 16% en relación con todos los pacientes que tuvieron una tasa de discontinuación del 13%. Según un análisis actualizado para la sobrevida global, de los 361 pacientes aleatorizados a OPDIVO en combinación con ipilimumab y quimioterapia con doblete de platino en el CHECKMATE-9LA, el cociente de riesgo (HR) para la sobrevida global fue de 0.61 (IC del 95%: 0.47, 0.80) en 176 pacientes menores de 65 años en comparación con 0.73 (IC del 95%: 0.56, 0.95) en los 185 pacientes de 65 años o más.

De los 303 pacientes aleatorizados a OPDIVO 3 mg/kg cada 2 semanas en combinación con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas en el CHECKMATE-743 (mesotelioma pleural maligno), el 77% tenía 65 años o más y el 26% tenía 75 años o más. No se informó ninguna diferencia general en la seguridad entre los pacientes mayores y los pacientes más jóvenes; sin embargo, hubo tasas más altas de reacciones adversas serias y discontinuación debido a reacciones adversas en pacientes de 75 años o más (68% y 35%, respectivamente) en comparación con todos los pacientes que recibieron OPDIVO con ipilimumab (54% y 28%, respectivamente). Para los pacientes de 75 años o más que recibieron quimioterapia, la tasa de reacciones adversas serias fue del 34%, y la tasa de discontinuación debido a reacciones adversas fue del 26% en relación con el 28% y el 19%, respectivamente, para todos los pacientes. El cociente de riesgo (HR) para la sobrevida global fue de 0.76 (IC del 95%: 0.52, 1.11) en los 71 pacientes menores de 65 años en comparación con 0.74 (IC del 95%: 0.59, 0.93) en los 232 pacientes de 65 años o más aleatorizados a OPDIVO en combinación con ipilimumab.

De los 320 pacientes que recibieron OPDIVO en combinación con cabozantinib en el CHECKMATE 9ER (carcinoma de células renales), el 41% tenía 65 años o más de edad, y el

9% tenía 75 años o más de edad. No se informaron diferencias generales en la seguridad entre pacientes de edad avanzada y pacientes más jóvenes.

De los 1581 pacientes aleatorizados a OPDIVO 240 mg cada 2 semanas o 360 mg cada 3 semanas administrado en combinación con quimioterapia que contiene fluoropirimidina y platino en el CHECKMATE-649 (GC, GEJC o EAC), el 39% tenía 65 años o más, y el 10% tenía 75 años o más. No se informó ninguna diferencia general en la seguridad entre los pacientes de edad avanzada y los pacientes más jóvenes.

De los 303 pacientes aleatorizados a OPDIVO 3 mg/kg cada 2 semanas en combinación con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas en el CHECKMATE-743 (mesotelioma pleural maligno), el 77% tenía 65 años o más y el 26% tenía 75 años o más. No se informó ninguna diferencia general en la seguridad entre los pacientes mayores y los pacientes más jóvenes; sin embargo, hubo tasas más altas de reacciones adversas serias y discontinuación debido a reacciones adversas en pacientes de 75 años o más (68% y 35%, respectivamente) en comparación con todos los pacientes que recibieron OPDIVO con ipilimumab (54% y 28%, respectivamente). Para los pacientes de 75 años o más que recibieron quimioterapia, la tasa de reacciones adversas serias fue del 34%, y la tasa de discontinuación debido a reacciones adversas fue del 26% en relación con el 28% y el 19%, respectivamente, para todos los pacientes. El cociente de riesgo (HR) para la sobrevida global fue de 0.76 (IC del 95%: 0.52, 1.11) en los 71 pacientes menores de 65 años en comparación con 0.74 (IC del 95%: 0.59, 0.93) en los 232 pacientes de 65 años o más aleatorizados a OPDIVO en combinación con ipilimumab.

Sobredosis:

No se notificaron casos de sobredosis en los ensayos clínicos. En caso de sobredosis, los pacientes se deben vigilar estrechamente para signos y síntomas de reacciones adversas y se debe instaurar tratamiento sintomático adecuado de forma inmediata.

3.4.2.3 Blincyto® 38,5 mcg/Vial

Expediente : 20112074
Radicado : 20241080491
Fecha : 05/04/2024
Interesado : AMGEN MANUFACTURING LIMITED

Composición: Cada 3,08 mL / VIAL RECONSTITUIDO. Contiene BLINATUMOMAB 38,5mcg

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable.

Indicaciones:

Adultos:

Blincyto está indicado para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) de precursores de células B, CD19 positivo en pacientes adultos en recaída o refractaria.

Blincyto está indicado para el tratamiento de leucemia linfoblástica aguda (LLA) de precursores de células B, CD19 positivo con enfermedad mínima residual (EMR) positiva igual o superior al 0.1%

Pediatría:

Blincyto está indicado para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) de precursores de células B, CD19 positivo en pacientes pediátricos a partir de 1 año de edad con una segunda recaída o refractarios a la terapia convencional.

Blincyto está indicado para el tratamiento de pacientes pediátricos a partir de 1 año de edad en monoterapia con LLA de precursores B con cromosoma Filadelfia negativo, CD19 positivo en primera recaída de alto riesgo como parte del tratamiento de consolidación.

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 (Decreto 334 de 2022):

- Modificación de indicaciones.
- Modificación de dosificación.
- Modificación de reacciones adversas.
- Aprobación de Información para Prescribir e Inserto versión RPI_CDSv18 de marzo de 2024.

CONCEPTO: Revisada la información allegada en el Radicado 20241080491 referente al producto Blincyto®, principio activo blinatumomab, polvo liofilizado que contiene 38,5 mcg/vial, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita la aprobación para modificar las indicaciones, proponiendo las siguientes nuevas indicaciones:

- a. **Blinicyto está indicado para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) de precursores de células B, CD19 positivo en pacientes adultos en recaída o refractaria.**
- b. **Blinicyto está indicado para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) de precursores de células B, CD19 positivo en pacientes pediátricos a partir de 1 año de edad con una segunda recaída o refractarios a la terapia convencional.**
- c. **Blinicyto está indicado para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) de precursores de células B, CD19 positivo con enfermedad mínima residual (EMR) positiva igual o superior al 0,1% en pacientes adultos y pediátricos.**
- d. **Blinicyto está indicado para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) de precursores de células B, CD19 positivo como parte de la fase de consolidación en pacientes adultos y pediátricos.**

Además, solicita aprobación de modificación de dosificación, reacciones adversas, información para prescribir e inserto versión RPI_CDSv18 de marzo de 2024.

En relación con las indicaciones de los literales a y b, estas ya cuentan con registro sanitario y no presentan modificaciones en la solicitud.

La indicación descrita en el literal c, cuenta con registro sanitario; sin embargo, el interesado solicita ampliar el grupo etario para incluir a pacientes pediátricos, lo cual será evaluado en este trámite.

Con respecto a la descrita en el literal d, la indicación actualmente con registro sanitario es:

“Blinicyto está indicado para el tratamiento de pacientes pediátricos a partir de 1 año de edad en monoterapia con LLA de precursores B con cromosoma Filadelfia negativo, CD19 positivo en primera recaída de alto riesgo como parte del tratamiento de consolidación”. En esta solicitud la modifica para ampliar el grupo etario a todos los pacientes pediátricos sin consideración de la expresión del cromosoma Filadelfia negativo o positivo.

El peticionario argumenta que “el antígeno dirigido de blinatumomab, CD19, se expresa en el 90% de todos los tipos de Leucemias Linfoblástica Agudas de precursores B e independientemente si es LLA con cromosoma Filadelfia positivo o negativo”, además, indica que “el mecanismo de acción y la eficacia de blinatumomab son independientes de la edad, los tratamientos con quimioterapia previamente recibidos y la presencia de características citogenéticas de alto riesgo como el cromosoma Filadelfia”. Por otra parte, describe la necesidad de contar con terapias de consolidación más efectivas y menos tóxicas.

Como soporte clínico para las modificaciones de grupo etario y la eliminación de la expresión del cromosoma filadelfia, presenta los estudios que sustentaron las indicaciones actualmente aprobadas en INVIMA, tales como: Estudio E1910 (Estudio 20129152 / NCT02003222), estudio 20120215 (NCT02393859), estudio AALL1331 (20139021 / NCT02101853), estudio 20190360 (Estudio Golden Gate). Además, otros análisis que evaluaron la relación de la eficacia/exposición y seguridad/exposición en pacientes pediátricos con alto riesgo de recaída para LLA-B incluidos en el estudio 20120215, así como el análisis de exposición-respuesta asociado al estudio AALL1331.

Adicionalmente el reporte 158016 sobre la farmacocinética de blinatumomab en pacientes adultos y pediátricos con enfermedades malignas hematológicas, con fecha 27 de septiembre de 2023. En análisis incluyó los estudios MT103-104, MT103-202, MT103-203, MT103-206, MT103- 211, 20120216, MT103-205, 00103311, 20120215, 20130265, and 20130316, AALL1331. El modelo farmacocinético (PK) de un compartimento abierto con eliminación lineal evaluó la concentración sérica de blinatumomab tras infusión intravenosa continua (cIV) en pacientes pediátricos y adultos con LLA en recaída/refractaria, LLA de precursores B en primera recaída, LLA positiva para EMR y LNH. El volumen de distribución (V) estimado fue de 6,52 L, cercano al volumen de suero. La depuración sistémica (CL) se estimó en 2,11 L/h. La superficie corporal afectó significativamente la CL y se incluyó como covariable. Sin embargo, las diferencias de CL asociadas al área de superficie corporal dentro del rango de 1,40 m² a 2,32 m² (para pacientes \geq 45 kg) son menores al 30%, lo que está dentro de la variabilidad intersujetos (50%). Por ello, el investigador consideró que no se necesitan ajustes de dosis basados en BSA para esta población. Otras covariables como etnia, edad, sexo, bilirrubina, albúmina, AST, ALT, LDH, CrCL, estado de cromosoma Filadelfia, disfunción hepática y hemoglobina no explicaron significativamente la variabilidad intersujetos. A manera de conclusión principal, se estableció que los ajustes de dosis basados en covariables como BSA, peso corporal u otros parámetros clínicos no son necesarios para pacientes \geq 45 kg debido a la alta variabilidad intersujetos en las concentraciones de blinatumomab.

Con respecto al cromosoma filadelfia, allega estudio MT103-202 (NCT00560794) de fase 2, multicéntrico, abierto en pacientes con enfermedad mínima residual (EMR) de LLA de precursores de células B positiva que recibieron blinatumomab como terapia de consolidación. Los pacientes incluidos fueron aquellos mayores de 18 años, con respuesta hematológica completa, pero con falla molecular establecida por la detección de células leucémicas menor del 5%, iniciando en cualquier momento después de la consolidación. No se tuvo en cuenta el estatus de cromosoma filadelfia. Los pacientes recibieron blinatumomab en infusión intravenosa continua durante 4 semanas seguido de 2 semanas libre de tratamiento (definido como un ciclo), por un máximo de 10 ciclos. La

dosis inicial fue de 15 µg/m²/día, con incremento hasta de 30 µg/m²/día en pacientes con evidencia de respuesta insuficiente al tratamiento blinatumomab. Iniciaron el tratamiento 21 pacientes, completaron 1 ciclo 1 paciente, completaron el estudio 10 pacientes, no lo completaron 11 pacientes. No completaron el estudio, 2 por eventos adversos, 1 porque el paciente no cumplió las recomendaciones, 1 por recaída de enfermedad mínima residual, 1 por recaída hematológica y 6 porque recibieron trasplante de médula ósea.

Los resultados de eficacia tuvieron el siguiente criterio:

- Si el cromosoma Filadelfia (Ph) es positivo (+) o hay una translocación t(4;11), se considera que se logra una respuesta cuando el Ph o la t(4;11) están por debajo del límite de detección y los reordenamientos individuales de genes de inmunoglobulina o del receptor de células T están por debajo de 10⁻⁴.
- Si el Ph y la t(4;11) son negativos, se considera que se logra una respuesta cuando los reordenamientos individuales de genes de inmunoglobulina o del receptor de células T están por debajo de 10⁻⁴.

Porcentaje de pacientes con enfermedad residual mínima con respuesta dentro de los 4 ciclos de tratamiento, fue del 80% (IC 95%: 56,3; 94,3). Porcentaje de pacientes con enfermedad residual mínima con respuesta después de cada ciclo de tratamiento: Ciclo 1: 80%; Ciclo 2: 80%; Ciclo 3: 80%, Ciclo 4: 80%. Tiempo de recaída hematológica 20%, no se ha alcanzado la mediana. Tiempo de progresión de la enfermedad mínima residual 20%. Mediana de 221 días, (IC 95%: 170; NA). Tiempo de recaída de la enfermedad mínima residual, mediana no alcanzada.

Con base en la información analizada, la Sala considera que es viable recomendar la ampliación del grupo etario en la indicación *“Blinatumomab está indicado para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) de precursores de células B, CD19 positivo con enfermedad mínima residual (EMR) positiva igual o superior al 0,1% en pacientes adultos y pediátricos”*.

Para la indicación *“tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) de precursores de células B, CD19 positivo como parte de la fase de consolidación en pacientes adultos y pediátricos”*, y teniendo en cuenta que el estudio allegado MT103-202 (NCT00560794) es de fase 2, sin comparador y con limitada casuística, los datos son insuficientes para demostrar la utilidad del medicamento blinatumomab independientemente del estatus del cromosoma filadelfia. En contraste, los estudios fase 3 enunciados y realizados en pacientes que expresaron cromosoma filadelfia negativo durante la etapa de consolidación han evidenciado resultados que favorecen al medicamento. En consecuencia, la Sala recomienda requerir al interesado para que allegue estudios clínicos que justifiquen la

utilidad de blinatumomab en pacientes con leucemia linfoblástica aguda (LLA) de precursores de células B, CD19 positivo, filadelfia positivo.

Asimismo, la Sala recomienda aprobar las modificaciones de reacciones adversas, con la siguiente información:

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, 00103311).

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 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)
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)

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 (%)
Disminución de inmunoglobulinas 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 ¹⁹	Muy Frecuente	77 (28,8)	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	32 (29,4)	3 (2,8)	0 (0)	0 (0)
Temblo ¹⁹	Frecuente	26 (9,7)	1 (0,4)	0 (0)	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Mareo ¹⁹	Frecuente	18 (6,7)	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	8 (7,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Somnolencia ¹⁹	Frecuente	14 (5,2)	3 (1,1)	0 (0)	1 (0,4)	1 (0,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Parestesia ¹⁹	Frecuente	13 (4,9)	0 (0)	0 (0)	1 (0,4)	1 (0,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hipoestesia ¹⁹	Frecuente	7 (2,6)	0 (0)	0 (0)	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Deterioro de la memoria ¹⁹	Frecuente	5 (1,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Convulsiones ¹⁹	Frecuente	5 (1,9)	2 (0,7)	0 (0)	1 (0,4)	4 (3,7)	3 (2,8)	0 (0)	1 (0,9)
Afasia ¹⁹	Frecuente	4 (1,5)	1 (0,4)	0 (0)	3 (1,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Trastorno cognitivo ¹⁹	Frecuente	4 (1,5)	2 (0,7)	0 (0)	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Encefalopatía ¹⁹	Frecuente	4 (1,5)	4 (1,5)	0 (0)	4 (1,5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Trastorno del habla ¹⁹	No frecuente	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Trastornos psiquiátricos									
Insomnio ¹⁹	Muy Frecuente	28 (10,5)	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	10 (9,2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Estado de confusión ¹⁹	Frecuente	9 (3,4)	3 (1,1)	0 (0)	0 (0)	3 (2,8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Desorientación ¹⁹	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.

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.
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.
19. Los eventos pueden representar un ICANS.

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, MT103-211).

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, 20120216) y LLA con EMR positiva (Estudio 5, MT103-203) tratados con Blincyto fue similar en su tipo a las observadas en el estudio Fase III, aleatorizado, etiqueta abierta (Estudio 1, 00103311).

Leucemia Linfoblástica Aguda de Precursores de células B en Recaída o Refractaria en Pacientes Pediátricos

Las reacciones adversas en pacientes pediátricos tratados con Blincyto [en los Estudios 6 (20120215) y 7 (MT103-205)] fueron similares en tipo a los que se observaron en pacientes adultos. Además, los tipos y las frecuencias de los eventos adversos para los pacientes pediátricos con LLA de precursores de células B con EMR positiva en el Estudio 6 (20120215) fueron similares a los informados en este estudio para la población general con LLA de precursores de células B pediátrica de alto riesgo en la primera recaída.

Las reacciones adversas que fueron observadas más frecuentemente en la población pediátrica (Estudio 7, MT103-205) comparados con la población adulta ($\geq 10\%$ de diferencia) (Estudio 1, 00103311) fueron:

Reacción Adversa	Blincyto (N = 70)	
	Frecuencia CIOMS	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.

Leucemia Linfoblástica Aguda de Precursores de Células B en la Fase de Consolidación

Los resultados de seguridad del Estudio 6 (20120215), el Estudio 8 (AALL1331) y el Estudio 9 (E1910) para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos con LLA de precursores de células B en la fase de consolidación coincidieron con el perfil de seguridad conocido de Blincyto.

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 ($< 0,01\%$)].

En el Estudio 9 (E1910), las reacciones adversas que ocurrieron con una diferencia de incidencia $\geq 10\%$ para cualquier grado o con una diferencia de incidencia $\geq 5\%$ para el Grado 3 o superior en el brazo con Blincyto y el brazo con el SOC se resumen en la siguiente tabla [ver Datos Clínicos (5.1.1)].

Reacción Adversa ^a	Brazo con Blincyto (N = 147)		
	Frecuencia CIOMS (de cualquier grado)	Cualquier grado ^b n (%)	\geq Grado 3 ^b n (%)
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>			
Temblores	Muy frecuente	30 (20,4)	5 (3,4) ^c
Encefalopatía	Muy frecuente	17 (11,6)	9 (6,1)
<i>Trastornos del sistema inmunitario</i>			
Síndrome de liberación de citoquinas	Muy frecuente	23 (15,6)	6 (4,1) ^c
<i>Lesiones, intoxicación y complicaciones derivadas del procedimiento</i>			
Reacciones asociadas a la infusión	Muy frecuente	60 (40,8)	30 (20,4)
<i>Desórdenes vasculares</i>			
Hipertensión	Muy frecuente	16 (10,9) ^d	12 (8,2)
<i>Infecciones e infestaciones</i>			
Infecciones: patógenos no especificados	Muy frecuente	49 (33,3) ^d	42 (28,6)

N = número de pacientes que tomaron, al menos, 1 dosis de las terapias especificadas en el protocolo en el brazo con Blincyto.
n = número de pacientes con reacciones adversas observadas.

^a Del período de la terapia de consolidación, incluidos los ciclos con Blincyto, los ciclos de consolidación, un TCM alogénico o eventos adversos tardíos con aparición hasta 30 días después de la última dosis de consolidación.

^b Calificación basada en los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos (CTCAE) del NCI, versión 4.0.

^c Los eventos se informaron con una diferencia del tratamiento inferior al 5%.

^d Los eventos se informaron con una diferencia del tratamiento inferior al 10%.

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 ($< 0,01\%$), y No Conocido (no se puede estimar con los datos disponibles)].

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.
Síndrome de Neurotoxicidad Asociada a Células Inmunoefectoras	No conocido	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 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 Blincyto, 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 Blincyto.

En general, la totalidad de la evidencia clínica respalda el hallazgo de que la presencia de anticuerpos anti-*blinatumomab* no sugiere que Blincyto tenga un efecto clínico sobre la seguridad ni la efectividad.

No se detectaron anticuerpos anti-*blinatumomab* en estudios clínicos de pacientes pediátricos con LLA en recaída o refractaria tratados con Blincyto.

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.

3.4.2.4 KEYTRUDA® 100 mg

Expediente : 20085509
Radicado : 20241082035
Fecha : 08/04/2024
Interesado : Merck Sharp & Dohme Corp

Composición: Cada Vial por 4mL contiene PEMBROLIZUMAB 100,0 mg

Forma farmacéutica: Solución para infusión

Indicaciones:

Melanoma

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

Keytruda (pembrolizumab) está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con melanoma estadio IIB o IIC que han sido sometidos a resección completa.

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

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

Carcinoma de pulmón de células no pequeñas

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

Keytruda (pembrolizumab) 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 (pembrolizumab) como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con NSCLC avanzado, cuyos tumores expresan PD-L1 con un $\geq 1\%$ TPS, determinado mediante una prueba validada y que han recibido quimioterapia con platino. Los pacientes con aberraciones

tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber recibido la terapia previa para estas aberraciones antes de recibir keytruda.

Cáncer de cabeza y cuello

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

Linfoma de hodgkin clásico (CLH)

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

Carcinoma urotelial

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

Cáncer esofágico

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

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

Carcinoma de células renales

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

Keytruda (pembrolizumab) en combinación con lenvatinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de células renales avanzado (RCC)

Cáncer colorrectal

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

Cáncer de mama triple negativo

Keytruda (pembrolizumab), en combinación con quimioterapia, está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama triple negativo (TNBC, por sus siglas en inglés) localmente recurrente no resecable o metastásico cuyos tumores expresan PD-L1 [puntuación positiva combinada (CPS) ≥ 10] según lo determinado por una prueba validada.

Cáncer de cérvix

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

Carcinoma Endometrial

Pembrolizumab (Keytruda®), en combinación con lenvatinib, está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma endometrial avanzado que tienen progresión de la enfermedad después de un tratamiento sistémico previo en cualquier escenario y que no son candidatos a radiación o cirugía curativa.

Cáncer gástrico o de la unión gastroesofágica (UGE)

Pembrolizumab (Keytruda®), en combinación con quimioterapia que contiene fluoropirimidina y platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica (UGE) no resecable o metastásico localmente avanzado HER2 negativo cuyos tumores expresen PD-L1 con una CPS ≥ 1 .

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20241082035 se solicita modificación de indicaciones, dosificación, reacciones adversas y aprobación de inserto e información para prescribir versión 012024 fecha de revisión 13 de marzo del 2024 para pembrolizumab solución para infusión 100 mg por vial de 4 mL (Keytruda®). La modificación de indicaciones incluye “pembrolizumab, como monoterapia, está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de células renales (CCR) con riesgo intermedio-alto o alto de recurrencia después de nefrectomía, o después de nefrectomía y resección de lesiones metastásicas”, indicación previamente evaluada por la Sala en que se recomendó esperar datos de mayor tiempo de seguimiento del estudio Keynote-564. Las modificaciones en posología y reacciones adversas adicionan la información relacionada con la nueva indicación solicitada.

Como soporte presenta el tercer análisis intermedio del estudio clínico NCT03142334 (Keynote 564, A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial of Pembrolizumab as Monotherapy in the Adjuvant Treatment of Renal Cell Carcinoma Post Nephrectomy) de fase 3, doble ciego, con asignación aleatoria de tratamientos, que incluyó 994 pacientes con cáncer de células renales (CCR) sometidos a nefrectomía y que tienen riesgo intermedio-alto, riesgo alto o M1 sin evidencia de enfermedad, 496 de los cuales recibieron pembrolizumab (200 mg por vía intravenosa [IV] el día 1 de cada ciclo de tres semanas durante un máximo de 17 ciclos) y 498 recibieron placebo. Presenta datos con corte de septiembre 15 de 2023 que informan que después de una mediana de seguimiento de 57.2 meses la mediana de sobrevida libre de enfermedad no es calculable para el grupo que recibió pembrolizumab y el límite inferior del intervalo de confianza para los que recibieron placebo es de 54.9 meses, se han presentado 174 y 224 eventos respectivamente, HR 0.72 (IC 95% 0.59-0.87). Con la misma fecha de corte de datos presenta análisis de sobrevida global (SG) en el que reporta que han fallecido 55 pacientes que recibieron pembrolizumab vs 86 que recibieron placebo, HR 0.62 (IC 95% 0.44-0.87; P=.002). En el subgrupo de pacientes con expresión PLD-1 <1% fallecieron 12 de 124 pacientes que recibieron pembrolizumab vs 16 de 113 entre quienes recibieron placebo, HR 0.65 (IC 95% 0.31-1.38); en los pacientes con expresión de PDL-1 igual o mayor a 1% fallecieron 42 de 365 versus 69 de 383 respectivamente, HR 0.62 (IC 95%: 0.42-0.91).

Se presentaron eventos adversos (EA) grado 3 a 5 en el 32% de quienes recibieron pembrolizumab vs 17.7% entre los que recibieron placebo; descontinuaron tratamiento por EA 20.5 vs 2%, descontinuaron por EA serios 10% vs 1% respectivamente; los EA con mayor diferencia de frecuencia entre los que recibieron pembrolizumab vs placebo fueron fatiga 29.7 vs 24.2 %, prurito 22.7% vs 13.1%, hipotiroidismo 21.1% vs 3.6%, rash 20.1% vs 10.7%, náuseas 16.4% vs 9.7%, tos 15.6% vs 10.1% e hipertiroidismo 11.9% vs 0.2% respectivamente.

En las evaluaciones de calidad de vida se encuentran ligeras diferencias en favor del grupo que recibió placebo, que no superan la mínima de importancia clínica.

Con base en lo anterior, la Sala considera que evidencia derivada de un estudio clínico en curso sugiere que la administración de pembrolizumab a pacientes con cáncer de células renales (CCR) sometidos a nefrectomía y que tienen riesgo intermedio-alto, riesgo alto o M1 sin evidencia de enfermedad, incrementa la sobrevida libre de enfermedad, muestra tendencia a incrementar SG (especialmente en pacientes cuyas células tumorales expresan PDL-1 > 1%, la diferencia en el grupo con expresión <1% no fue estadísticamente significativa), produce una mayor proporción de EA grado mayor a 3 y no parece afectar negativamente la calidad de vida; por tanto, recomienda aprobar la evaluación farmacológica con la siguiente información:

456

Acta No. 01 de 2025 SEMPB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Composición:

Cada vial por 4 mL contiene 100 mg de Pembrolizumab

Forma farmacéutica:

Solución para infusión

Nuevas Indicaciones:

Melanoma

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

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

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

Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas (NSCLC)

- Pembrolizumab (Keytruda®), en combinación con quimioterapia con pemetrexed y platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC no escamoso, metastásico sin aberraciones genómicas tumorales de EGFR o ALK.
- Pembrolizumab (Keytruda®), en combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC escamoso metastásico.
- Pembrolizumab (Keytruda®) como monoterapia está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC localmente avanzado o metastásico, cuyos tumores expresan PD-L1 mayor o igual a 1% de puntuación de proporción de células tumorales (PPT), determinado por una prueba validada, sin aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK.

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

Cáncer de Cabeza y Cuello (HNSCC)

- Pembrolizumab (Keytruda®), en combinación con platino y fluorouracilo (FU), está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma metastásico o con carcinoma no resecable, de células escamosas de cabeza y cuello recurrente (HNSCC) que expresan PD-L1 [Puntuación positiva combinada (CPS) mayor o igual a 1] determinado por una prueba validada.
- Pembrolizumab (Keytruda®), como monoterapia, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con HNSCC recurrente, metastásico o no resecable y cuyos tumores expresan PD-L1 [Puntuación positiva combinada (CPS) mayor o igual a 1] determinado por una prueba validada.

Linfoma de Hodgkin clásico (cLH)

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

Carcinoma Urotelial

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

Cáncer Esofágico

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

con carcinoma de esófago localmente avanzado irresecable o metastásico en adultos cuyos tumores expresen PD-L1 con una CPS mayor o igual a 10.

Carcinoma de células renales (RCC)

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

Cáncer Colorrectal (CRC)

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

Cáncer de mama triple negativo (TNBC)

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

Cáncer de Cérvix

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

459

Acta No. 01 de 2025 SEMPB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Carcinoma Endometrial

- **Pembrolizumab (Keytruda®), en combinación con lenvatinib, está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma endometrial avanzado que tienen progresión de la enfermedad después de un tratamiento sistémico previo en cualquier escenario y que no son candidatos a radiación o cirugía curativa.**

Cáncer gástrico o de la unión gastroesofágica (UGE)

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

Carcinoma del tracto biliar (BTC):

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

Dosificación / grupo etario:

Dosis y administración

General

Selección de Pacientes

Si está especificado en la indicación, seleccione a los pacientes para recibir el tratamiento con KEYTRUDA® con base en la presencia de expresión positiva de PD-L1, o estado tumoral de elevada inestabilidad de microsátélites (MSI-H) o reparación deficiente de errores del emparejamiento (dMMR) evaluados usando una prueba validada (ver *Indicaciones*).

Dosis Recomendada

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

La dosis recomendada de KEYTRUDA® en adultos es:

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

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

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

Para pacientes con carcinoma endometrial y RCC tratados con KEYTRUDA® en combinación con lenvatinib, la dosis inicial recomendada de lenvatinib es de 20 mg por vía oral una vez al día hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

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

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

Para el tratamiento neoadyuvante y adyuvante del TNBC en estadio temprano de alto riesgo, los pacientes deben ser tratados con KEYTRUDA® neoadyuvante en combinación con quimioterapia durante 8 dosis de 200 mg cada 3 semanas o 4 dosis de 400 mg cada 6 semanas o hasta progresión de la enfermedad que impida la cirugía definitiva o toxicidad inaceptable, seguido por tratamiento adyuvante con KEYTRUDA® como monoterapia en quienes no hayan tenido respuesta patológica completa, con 9 dosis de 200 mg cada 3 semanas o 5 dosis de 400 mg cada 6 semanas o hasta recurrencia de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Los pacientes que experimenten progresión de la enfermedad que impida la cirugía definitiva o con toxicidad inaceptable relacionada con KEYTRUDA® como

tratamiento neoadyuvante en combinación con quimioterapia no deben recibir monoterapia con KEYTRUDA® como tratamiento adyuvante.

Modificaciones de la dosis

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

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

Reacciones Adversas	Severidad	Modificación de la dosis
Neumonitis Inmunomediada	Moderada (Grado 2)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4) o moderada recurrente (Grado 2)	Descontinuar permanentemente
Colitis Inmunomediada	Moderada o grave (Grados 2 o 3)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Que amenaza la vida (Grado 4) o grave recurrente (Grado 3)	Descontinuar permanentemente
Nefritis Inmunomediada	Moderada (Grado 2)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4)	Descontinuar permanentemente
Endocrinopatías Inmunomediadas	Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1* Para pacientes Con endocrinopatía grave (Grado 3) o que amenaza la vida

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

	Miocarditis, encefalitis, o síndrome de Guillain-Barré graves o que amenazan la vida (Grados 3 o 4)	Descontinuar permanentemente
	Que amenaza la vida (Grado 4) o grave recurrente (Grado 3)	Descontinuar permanentemente
Reacciones relacionadas con la infusión	Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4)	Descontinuar permanentemente

Nota: los grados de toxicidad están de acuerdo con los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer, Versión 4.0 (NCI CTCAE v.4)

* Si la dosis de los corticosteroides no puede ser reducida a ≤ 10 mg de prednisona o equivalente por día dentro de 12 semanas o la toxicidad relacionada Con el tratamiento no se resuelve a Grados 0-1 dentro de 12 semanas después de la última dosis de KEYTRUDA®, entonces KEYTRUDA® debe discontinuarse permanentemente.

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

En pacientes con RCC tratados con KEYTRUDA® en combinación con axitinib:

Si la ALT o la AST se incrementan ≥ 3 veces el LSN pero < 10 veces el LSN sin bilirrubina total concurrente ≥ 2 veces el LSN, suspender tanto KEYTRUDA® como axitinib hasta que estas reacciones adversas se recuperen hasta los Grados 0-1. Considerar la posibilidad de un tratamiento con corticosteroides. Considerar la reexposición del paciente con uno solo de los medicamentos o una reexposición secuencial con ambos medicamentos después de la recuperación. Si va a haber una reexposición de axitinib, considerar la reducción de la dosis según la información de prescripción de axitinib.

- Si ALT o AST ≥ 10 veces el LSN o > 3 veces el LSN con una bilirrubina total concurrente ≥ 2 veces el LSN, discontinuar permanentemente tanto KEYTRUDA® como axitinib y considerar la terapia con corticosteroides.

Para pacientes con carcinoma endometrial o RCC tratados con KEYTRUDA® en combinación con lenvatinib, la dosis inicial recomendada de lenvatinib es de 20 mg por vía oral una vez al día hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Cuando se administre KEYTRUDA® en combinación con lenvatinib, interrumpir uno o ambos o reducir la dosis o discontinuar lenvatinib para manejar las reacciones adversas según corresponda. No se recomiendan reducciones de dosis para KEYTRUDA®.

Para obtener recomendaciones para el manejo de las reacciones adversas de lenvatinib, consulte la información para prescribir de lenvatinib. Las reducciones de dosis recomendadas para lenvatinib cuando se usa para tratar el carcinoma endometrial o RCC se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2: Reducciones de Dosis Recomendadas de Lenvatinib para las Reacciones Adversas

Indicación	Dosis Inicial	Primera Reducción de Dosis a	Segunda Reducción de Dosis a	Tercera Reducción de Dosis a
Carcinoma Endometrial	20 mg oral una vez al día	14 mg oral una vez al día	10 mg oral una vez al día	8 mg oral una vez al día
RCC	20 mg oral una vez al día	14 mg oral una vez al día	10 mg oral una vez al día	8 mg oral una vez al día

Modificaciones de Dosis de Lenvatinib para Insuficiencia Renal Grave

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

Modificaciones de Dosis de Lenvatinib para Insuficiencia Hepática Grave

La dosis recomendada de lenvatinib para pacientes con carcinoma endometrial o RCC e insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C) es de 10 mg por vía oral una vez al día. Para información adicional sobre hepatotoxicidad con lenvatinib, consulte la información para prescribir de lenvatinib.

Preparación y Administración:

- Proteger de la luz. No congelar. No agitar.
- Espere a que el vial de KEYTRUDA® alcance la temperatura ambiente.

- Antes de la dilución, la solución del vial del líquido puede mantenerse sin refrigerar (a temperatura de 25° C o menor) hasta por 24 horas.
- Los medicamentos parenterales deben ser inspeccionados visualmente para detectar partículas extrañas y decoloración antes de su administración. KEYTRUDA® es una solución transparente a ligeramente opalescente, incolora a ligeramente amarilla. Desechar el vial si se observan partículas.
- Retirar el volumen requerido hasta 4 mL (100 mg) de KEYTRUDA® y transferir a una bolsa intravenosa que contenga cloruro de sodio al 0.9% o glucosa (dextrosa) al 5%, para preparar una solución diluida con una concentración final que oscile de 1 a 10 mg/mL. Mezclar la solución diluida invirtiendo suavemente.
- No congelar la solución para infusión.
- El producto no contiene conservantes. El producto diluido debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, las soluciones diluidas de KEYTRUDA® se pueden conservar a temperatura ambiente por un periodo acumulativo de hasta 6 horas. Las soluciones diluidas de KEYTRUDA® también se pueden conservar en refrigeración a una temperatura entre 2°C y 8°C; sin embargo, el tiempo total desde la dilución de KEYTRUDA® hasta terminar la infusión no debe exceder 96 horas. Si se refrigera, permita que los viales y/o bolsas IV alcancen la temperatura ambiente antes de utilizarlos.
- Se pueden ver partículas proteicas translúcidas a blancas en la solución diluida. Administrar la solución para infusión por vía intravenosa durante 30 minutos, utilizando un filtro de 0.2 a 5 µm, estéril, no pirógeno, de baja unión a proteínas, conectado en línea o añadido.
- No administrar concomitantemente otros medicamentos a través de la misma línea de infusión.
- Desechar cualquier porción no utilizada del vial.

Pacientes Pediátricos

No se ha establecido todavía la seguridad, y eficacia de KEYTRUDA en niños menores de 18 años de edad.

Pacientes Geriátricos

No se reportaron diferencias generales, en la seguridad o eficacia, entre pacientes de edad avanzada (65 años y más) y pacientes más jóvenes (menos de 65 años). No es necesario ajustar la dosis en esta población.

Insuficiencia Renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. KEYTRUDA® no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia renal grave.

Insuficiencia Hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. KEYTRUDA® no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Contraindicaciones:

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

Advertencias y Precauciones:

Reacciones adversas inmunomediadas

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

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

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

Neumonitis inmunomediada

Se ha reportado neumonitis (incluyendo los casos fatales) en pacientes que recibieron KEYTRUDA® (*ver Reacciones Adversas*). Monitorear a los pacientes para detectar signos

y síntomas de neumonitis. Si se sospecha neumonitis, evaluar con imágenes radiográficas y excluir otras causas. Administrar corticosteroides para eventos de Grado 2 o mayores (dosis inicial de prednisona de 1-2 mg/Kg/día o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender KEYTRUDA® en caso de neumonitis moderada (Grado 2) y discontinuar permanentemente KEYTRUDA® en neumonitis grave (Grado 3), que amenace la vida (Grado 4) o moderada recurrente (Grado 2) (*ver Dosis y Administración y Reacciones adversas inmunomediadas, anteriormente*).

Colitis inmunomediada

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

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

Hepatitis inmunomediada

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

Nefritis inmunomediada

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

(Grado 4) (*Ver Dosis y Administración y Reacciones adversas inmunomediadas, anteriormente*).

Endocrinopatías inmunomediadas

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

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

Se han reportado trastornos de la tiroides, incluyendo hipertiroidismo, hipotiroidismo y tiroiditis, en pacientes que reciben KEYTRUDA® y pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento; por tanto, se debe monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función tiroidea (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y según lo indicado con base en la evaluación clínica) y signos y síntomas clínicos de trastornos de la tiroides. El hipotiroidismo se puede manejar con terapia de reemplazo sin interrupción del tratamiento y sin corticosteroides. El hipertiroidismo se puede manejar sintomáticamente. Suspender o discontinuar KEYTRUDA® en caso de hipertiroidismo grave (Grado 3) o que amenace la vida (Grado 4) (*ver Dosis y Administración, Reacciones Adversas y Reacciones adversas inmunomediadas, anteriormente*).

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

Reacciones cutáneas graves

Se han reportado reacciones cutáneas graves inmunomediadas en pacientes tratados con KEYTRUDA®. Monitorear a los pacientes con sospecha de reacciones cutáneas graves y excluir otras causas. Basándose en la severidad de la reacción adversa, suspender o

descontinuar permanentemente KEYTRUDA® y administrar corticosteroides (ver *Dosis y Administración*).

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

Otras reacciones adversas inmunomediadas

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

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

Reacciones adversas relacionadas con trasplantes

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

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

Elevación de enzimas hepáticas cuando KEYTRUDA® se administra en combinación con axitinib para RCC

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

Aumento de la mortalidad en pacientes con mieloma múltiple cuando KEYTRUDA® se agrega a un análogo de Talidomida y Dexametasona

En dos estudios clínicos aleatorizados, en pacientes con mieloma múltiple, la adición de KEYTRUDA® a un análogo de la Talidomida más Dexametasona, un uso para el cual no están indicados los anticuerpos bloqueadores de PD-1 o PD-L1, resultó en un aumento de la mortalidad. No se recomienda el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple con un anticuerpo bloqueador de PD-1 o PD-L1 en combinación con un análogo de la Talidomida más Dexametasona fuera de los estudios clínicos controlados.

Reacciones relacionadas con la infusión

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

Interacciones:

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

Se debe evitar el uso de corticosteroides sistémicos o inmunosupresores antes de iniciar el tratamiento con KEYTRUDA® debido a su potencial interferencia con la actividad farmacodinámica y la eficacia de KEYTRUDA®. Sin embargo, los corticosteroides sistémicos y otros inmunosupresores pueden utilizarse después de iniciar KEYTRUDA® para el tratamiento de reacciones adversas inmunomediadas (ver *Advertencias y Precauciones*). Los corticosteroides también pueden ser usados como pre-medicación,

cuando KEYTRUDA® se utiliza en combinación con quimioterapia, como profilaxis antiemética y/o para mitigar las reacciones adversas relacionadas con la quimioterapia.

Uso en poblaciones específicas:

Embarazo

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

Madres Lactantes

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

Nuevas reacciones adversas:

Experiencia en los Estudios Clínicos

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

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

472

Acta No. 01 de 2025 SEMPB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Reacciones adversas inmunomediadas [ver Advertencias y Precauciones]:

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

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

Tabla 3: Reacciones Adversas Inmunomediadas

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

* En estudios individuales de pacientes Con HNSCC tratados con KEYTRUDA® como monoterapia (n=909) la incidencia de hipotiroidismo fue de 16.1% (todos los Grados) Con 0.3% de Grado 3. En pacientes con HNSCC tratados con KEYTRUDA® en combinación con quimioterapia de platino y 5-FU (n=276), la incidencia de hipotiroidismo fue de 15.2%, todos los casos fueron Grados 1 o 2. En pacientes Con cHL (n=389) la incidencia de hipotiroidismo fue de 17%, todos los casos fueron de Grado 1 o 2. En el estudio adyuvante de pacientes con RCC resecaado tratados con KEYTRUDA® como monoterapia (n=488) la incidencia de hipotiroidismo fue de 21% (todos los Grados) con 0.2% de Grado 3.

† En el estudio adyuvante de pacientes con RCC resecaado tratados con KEYTRUDA® como monoterapia (n=488) la incidencia de hipertiroidismo fue de 12% (todos los Grados) con 0.2% de Grado 3.

473

‡ En pacientes con cHL tratados con KEYTRUDA® como monoterapia, la incidencia de neumonitis (todos los Grados) varió de 5.2% a 10.8% para pacientes con CHL en KEYNOTE-087 (n=210) y en KEYNOTE-204 (n=148), respectivamente.

§ En pacientes con NSCLC no escamoso tratados con KEYTRUDA® 200 mg en combinación con pemetrexed y quimioterapia basada en platino (n = 405) la incidencia de nefritis fue del 1.7% (todos los grados) con 1.0% Grado 3 y 0.5% Grado 4.

Endocrinopatías: La mediana de tiempo de inicio de la insuficiencia suprarrenal fue de 5.3 meses (rango 26 días a 16.6 meses). No se alcanzó la mediana de la duración (rango 4 días a 1.9+ años). La insuficiencia suprarrenal llevó a la discontinuación de KEYTRUDA® en 1 (<0.1%) paciente. La insuficiencia suprarrenal se resolvió en 5 pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición de la hipofisitis fue de 3.7 meses (rango 1 día a 11.9 meses). La mediana de la duración fue de 4.7 meses (rango 8+ días a 12.7 + meses). La hipofisitis condujo a la discontinuación de KEYTRUDA® en 4 (0.1%) pacientes. La hipofisitis se resolvió en 7 pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición del hipertiroidismo fue de 1.4 meses (rango 1 día a 21.9 meses). La mediana de la duración fue de 2.1 meses (rango 3 días a 15.0+ meses). El hipertiroidismo provocó discontinuación de KEYTRUDA® en 2 (<0.1%) pacientes. El hipertiroidismo se resolvió en 71 pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición del hipotiroidismo fue de 3.5 meses (rango 1 día a 18.9 meses). La mediana de la duración no se alcanzó (rango 2 días a 27.7+ meses). Un paciente (<0.1%) discontinuó KEYTRUDA® debido a hipotiroidismo.

Neumonitis: La mediana de tiempo hasta la aparición de neumonitis fue de 3.3 meses (rango 2 días a 19.3 meses). La mediana de la duración fue de 1.5 meses (rango 1 día a 17.2+ meses). La neumonitis condujo a la discontinuación de KEYTRUDA® en 36 (1.3%) pacientes. La neumonitis se resolvió en 55 pacientes.

Colitis: La mediana de tiempo hasta la aparición de colitis fue de 3.5 meses (rango 10 días a 16.2 meses). La mediana de la duración fue de 1.3 meses (rango 1 día a 8.7+ meses). La colitis condujo a la discontinuación de KEYTRUDA® en 15 (0.5%) pacientes. La colitis se resolvió en 41 pacientes.

Hepatitis: La mediana de tiempo hasta la aparición de hepatitis fue de 1.3 meses (rango 8 días a 21.4 meses). La mediana de la duración fue de 1.8 meses (rango 8 días a 20.9+ meses). La hepatitis condujo a la discontinuación de KEYTRUDA® en 6 (0.2%) pacientes. La hepatitis se resolvió en 15 pacientes.

Nefritis: La mediana del tiempo hasta la aparición de la nefritis fue de 5.1 meses (rango 12 días a 12.8 meses). La mediana de duración fue de 3.3 meses (rango 12 días a 8.9+ meses). La nefritis condujo a la discontinuación de KEYTRUDA® en 3 (0.1%) pacientes. La nefritis se resolvió en 5 pacientes.

Otros eventos adversos

Melanoma

La tabla 4 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes con melanoma tratados con KEYTRUDA® en KEYNOTE-006. Los eventos adversos más comunes (reportados en al menos el 15% de los pacientes) fueron artralgias y tos.

Tabla 4: Eventos Adversos que ocurrieron en $\geq 10\%$ de los pacientes tratados con KEYTRUDA® y con una Incidencia mayor que en el brazo de Ipilimumab (Diferencia entre brazos de $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grado 3]) (KEYNOTE-006)

	KEYTRUDA® 10 mg/Kg cada 2 o 3 semanas n=555		Ipilimumab 3 mg/Kg cada 3 semanas n=256	
	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo				
Artralgia	18	0	10	1
Dolor de espalda	12	1	7	1
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos				
Tos	17	0	7	0
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo				
Vitiligo	11	0	2	0

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

La Tabla 5 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes con melanoma tratados con KEYTRUDA® a una dosis de 2 mg/Kg en KEYNOTE-002. El evento adverso más común (reportado en al menos el 20% de los pacientes) fue prurito.

Tabla 5: Eventos Adversos que ocurren en $\geq 10\%$ de los pacientes con Melanoma tratados con KEYTRUDA® y con una Incidencia mayor que en el brazo de Quimioterapia (Diferencia entre brazos de $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grados 3-4]) (KEYNOTE-002)

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

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

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

Melanoma Resecado

Entre los 969 pacientes con melanoma resecaado incluidos en KEYNOTE-716 y los 1019 pacientes con melanoma resecaado incluidos en KEYNOTE-054, las reacciones adversas

fueron generalmente similares a las que ocurrieron en pacientes con melanoma no reseccable o metastásico o NSCLC.

Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas

Monoterapia

La Tabla 6 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes sin tratamiento previo con NSCLC que recibieron KEYTRUDA® en KEYNOTE-042. Los eventos adversos más comunes (reportados en al menos el 15% de los pacientes) fueron disnea y tos. Los eventos adversos que ocurrieron en pacientes con NSCLC no tratados previamente que recibieron KEYTRUDA® en KEYNOTE-024 y pacientes tratados previamente en KEYNOTE-010 fueron generalmente similares a aquellos que ocurrieron en los pacientes en KEYNOTE-042.

Tabla 6: Eventos Adversos que Ocurrieron en $\geq 10\%$ de los Pacientes con NSCLC Tratados con KEYTRUDA® y con una Incidencia Mayor que en el Brazo de Quimioterapia (Diferencia Entre Brazos de $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grado 3]) (KEYNOTE-042)

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

*Clasificado por NCI CTCAE v4.03

Terapia Combinada

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

Tabla 7: Eventos Adversos que ocurrieron en $\geq 20\%$ de los pacientes que recibieron KEYTRUDA® con Pemetrexed y Quimioterapia basada en Platino y con una Incidencia mayor que en pacientes que recibieron Placebo con Pemetrexed y Quimioterapia basada en Platino (Diferencia entre los brazos $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grados 3-4]) (KEYNOTE-189)

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

Erupción	20	1.7	11	1.5
----------	----	-----	----	-----

*Clasificado por NCI CTCAE v4.03

Otros tipos de Cáncer

Monoterapia

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

Terapia de Combinación

Cáncer de Cabeza y Cuello

En pacientes con HNSCC que recibieron KEYTRUDA® más quimioterapia (platino y 5-FU), los eventos adversos que ocurrieron con una mayor severidad (Grados 3-4) y con una mayor incidencia (diferencia $\geq 2\%$) comparado con cetuximab más quimioterapia (platino y 5-FU) fueron: fatiga (7% versus 4.9%), inflamación de la mucosa (10% versus 5%) y estomatitis (8% versus 3.5%).

Cáncer gástrico

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

Cáncer de Cérvix

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

Cáncer Esofágico

En pacientes con cáncer esofágico, los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 20% de los pacientes y con una incidencia mayor ($\geq 2\%$ de diferencia) de reacciones con severidad Grado 3-5 para el brazo de KEYTRUDA® en combinación con quimioterapia

(cisplatino y 5-FU) en comparación con el brazo de placebo más quimioterapia (cisplatino y 5-FU) fueron: vómito (7% vs 5%), estomatitis (6% vs 3.8%), disminución en el recuento de neutrófilos (24.1% versus 17.3%), y disminución en el recuento de leucocitos (9.2% vs 4.9%).

Carcinoma de Células Renales

En combinación con Axitinib (KEYNOTE-426)

Los eventos adversos más comunes que ocurrieron en al menos el 20% de los pacientes con RCC no tratados previamente que recibieron KEYTRUDA® y axitinib en KEYNOTE-426 fueron diarrea, hipertensión, fatiga, hipotiroidismo, disminución del apetito, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, náuseas, ALT aumentada, AST aumentada, disfonía, tos y estreñimiento.

En KEYNOTE-426, se observó una incidencia mayor a la esperada de incremento de ALT (20%) e incremento de AST (13%) de Grados 3 y 4 en pacientes con RCC sin tratamiento previo que recibieron KEYTRUDA® en combinación con axitinib. La mediana de tiempo para el inicio del incremento de ALT fue de 2.3 meses (rango: 7 días a 19.8 meses). En pacientes con ALT ≥ 3 veces el LSN (Grados 2-4, n= 116), la elevación de ALT se resolvió a Grados 0-1 en el 94%. El cincuenta y nueve por ciento de los pacientes con aumento de ALT recibieron corticosteroides sistémicos. De los pacientes que se recuperaron, 92 (84%) fueron expuestos nuevamente ya sea a monoterapia con KEYTRUDA® (3%) o axitinib (31%) o con ambos (50%). De estos pacientes, el 55% no tuvo recurrencia de ALT >3 veces el LSN, y de aquellos pacientes con recurrencia de ALT >3 veces el LSN, todos se recuperaron. No hubo eventos adversos hepáticos de Grado 5. [Ver Dosis y Administración y Advertencias y Precauciones]

En Combinación con Lenvatinib (KEYNOTE-581)

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

Tabla 8: Eventos Adversos que ocurrieron en $\geq 20\%$ de pacientes que recibieron KEYTRUDA® con Lenvatinib y con una incidencia mayor que en pacientes que recibieron Sunitinib (Diferencia entre Brazos $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grados 3-4]) (KEYNOTE-581)

Eventos Adversos	KEYTRUDA® + lenvatinib n=352		Sunitinib n=340	
	Todos los Grados* (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)
Trastornos Gastrointestinales				
Diarrea	61	10	49	5
Náusea	36	2.6	33	0.6
Vómito	26	3.4	20	1.5
Estreñimiento	25	0.9	19	0
Dolor abdominal	21	2.0	8	0.9
Trastornos Vasculares				
Hipertensión	55	28	41	19
Trastornos Endocrinos				
Hipotiroidismo	47	1.4	26	0
Trastornos del Metabolismo y Nutricionales				
Disminución del apetito	40	4.0	31	1.5
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastinales				
Disfonía	30	0	4.1	0
Exámenes				
Disminución de peso	30	8	9	0.3
Trastornos Renales y Urinarios				
Proteinuria	30	8	13	2.9
Trastornos de Piel y Tejido Subcutáneo				
Erupción	27	3.7	14	0.6

Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo				
Artralgia	28	1.4	15	0.3
Trastornos del Sistema Nervioso				
Cefalea	23	0.6	16	0.9

*Calificado por NCI CTCAE v4.03

Carcinoma Endometrial

La tabla 9 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 20% de los pacientes tratados con KEYTRUDA y lenvatinib en KEYNOTE-775.

Tabla 9: Eventos Adversos que Ocurrieron en $\geq 20\%$ de Pacientes que Recibieron KEYTRUDA con Lenvatinib y con una Incidencia Mayor que en Pacientes que Recibieron Doxorubicina o Paclitaxel (Diferencia Entre Brazos de $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grados 3-4]) (KEYNOTE-775)

Eventos Adversos*	KEYTRUDA + lenvatinib n=406		Doxorubicina o paclitaxel n=388	
	Todos los Grados† (%)	Grado 3-4 (%)	Todos los Grados† (%)	Grado 3-4 (%)
Trastornos Vasculares				
Hipertensión	64	37.9	5.2	2.3
Trastornos Endocrinos				
Hipotiroidismo	57	1.2	0.8	0
Trastornos Gastrointestinales				
Diarrea	54	8	20	2.1
Náusea	50	3.4	46	1.3
Vómito	37	2.7	21	2.3
Dolor abdominal	20	2.5	14	1.3
Trastornos del Metabolismo y Nutrición				
Disminución del apetito	45	8*	21	0.5
Análisis				
Disminución de peso	34	10	6	0.3
Incremento en ALT	21	4.6	5	0.8
Trastornos Generales y Condiciones en el Sitio de Administración				
Fatiga	33	5	28	3.1

<u>Astenia</u>	<u>24</u>	<u>6</u>	<u>24</u>	<u>3.9</u>
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo				
<u>Artralgia</u>	<u>31</u>	<u>1.7</u>	<u>8</u>	<u>0</u>
Trastornos Renales y Urinarios				
<u>Proteinuria</u>	<u>29</u>	<u>5</u>	<u>2.8</u>	<u>0.3</u>
Infecciones				
<u>Infección del tracto urinario</u>	<u>26</u>	<u>3.9</u>	<u>10</u>	<u>1.0</u>
Trastornos del Sistema Nervioso				
<u>Cefalea</u>	<u>25</u>	<u>0.5</u>	<u>9</u>	<u>0.3</u>
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastinales				
<u>Disfonia</u>	<u>23</u>	<u>0</u>	<u>0.5</u>	<u>0</u>
Trastornos de Piel y Tejido Subcutáneo				
<u>Síndrome de eritrodismestesia palmo-plantar</u>	<u>21</u>	<u>2.7</u>	<u>0.8</u>	<u>0</u>

* La mediana de duración del tratamiento del estudio fue de 7.6 meses (rango: 1 día a 26.8 meses). La mediana de duración de la exposición a KEYTRUDA fue de 6.9 meses (rango: 1 día a 25.8 meses) en comparación con 3.4 meses (rango: 1 día a 25.8 meses) para quimioterapia.

† Graduado por NCI CTCAE v4.03

‡ Se reportó un Grado 5 (0.2%).

Ocurrió discontinuación de KEYTRUDA, lenvatinib o ambos debido a una reacción adversa (Grados 1-4) en el 30% de los pacientes, 15% KEYTRUDA y 11% ambos medicamentos. Las reacciones adversas más comunes que llevaron a la discontinuación de KEYTRUDA fueron diarrea, incremento en ALT y obstrucción intestinal (cada uno 1.0%). Referirse a la información para prescribir de lenvatinib para información sobre discontinuación de lenvatinib.

Ocurrieron interrupciones de la dosis de KEYTRUDA, lenvatinib o ambos debido a una reacción adversa en el 69% de los pacientes; se interrumpió KEYTRUDA en el 50% y ambos medicamentos fueron interrumpidos en el 31% de los pacientes. Las reacciones adversas más comunes que llevaron a la interrupción de KEYTRUDA ($\geq 2\%$) fueron diarrea (8%), incremento en ALT (3.9%), hipertensión (3.4%), incremento en AST (3.2%), disminución del apetito (2.2%), fatiga (2.2%) infección del tracto urinario (2.2%), proteinuria (2.0%), y astenia (2.0%). Referirse a la información para prescribir de lenvatinib para información sobre interrupción de lenvatinib.

Cáncer de Mama Triple Negativo

483

Acta No. 01 de 2025 SEMPB Segunda parte
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

KEYNOTE 522: Estudio controlado de tratamiento neoadyuvante y adyuvante de pacientes con TNBC en estadio temprano de alto riesgo.

En pacientes con TNBC en estadio temprano de alto riesgo que reciben KEYTRUDA® en combinación con quimioterapia (carboplatino y paclitaxel seguido por doxorrubicina o epirrubicina y ciclofosfamida), administrado como tratamiento neoadyuvante y continuado como tratamiento adyuvante en monoterapia, las reacciones adversas que ocurrieron en al menos el 20% de pacientes y con una incidencia más alta ($\geq 5\%$ de diferencia) en comparación con los pacientes con TNBC que recibieron placebo en combinación con quimioterapia (carboplatino y paclitaxel seguido por doxorrubicina o epirrubicina y ciclofosfamida), administrado como tratamiento neoadyuvante y continuado solo como tratamiento adyuvante fueron diarrea (41% versus 34%), erupción (30% versus 24%), pirexia (28% versus 19%) y disminución del apetito (23% versus 17%). De estas reacciones adversas, los eventos de Grado 3-4 fueron diarrea (3.2% versus 1.8%), erupción (1.8% versus 0.3%), pirexia (1.3% versus 0.3%) y disminución del apetito (0.9% versus 0.3%).

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

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

En pacientes con TNBC en estadio temprano de alto riesgo que reciben KEYTRUDA® en combinación con quimioterapia (carboplatino y paclitaxel seguido por doxorrubicina o epirrubicina y ciclofosfamida), administrado como tratamiento neoadyuvante y continuado como tratamiento adyuvante en monoterapia, las reacciones adversas que ocurrieron en al menos el 20% de pacientes y con una incidencia más alta ($\geq 5\%$ de diferencia) en comparación con los pacientes con TNBC que recibieron placebo en combinación con quimioterapia (carboplatino y paclitaxel seguido por doxorrubicina o epirrubicina y ciclofosfamida), administrado como tratamiento neoadyuvante y continuado solo como tratamiento adyuvante fueron diarrea (41% versus 34%), erupción (30% versus 24%), pirexia (28% versus 19%) y disminución del apetito (23% versus 17%). De estas reacciones adversas, los eventos de Grado 3-4 fueron diarrea (3.2% versus 1.8%), erupción (1.8% versus 0.3%), pirexia (1.3% versus 0.3%) y disminución del apetito (0.9% versus 0.3%).

En el adyuvante de pacientes con RCC resecao tratados con KEYTRUDA® como monoterapia (n=488) la incidencia de hipotiroidismo fue de 21% (todos los Grados) con 0.2% de Grado 3.

† En el estudio adyuvante de pacientes con RCC resecao tratados con KEYTRUDA® como monoterapia (n=488) la incidencia de hipertiroidismo fue de 12% (todos los Grados) con 0.2% de Grado 3.

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

† En estudios individuales de pacientes con NSCLC tratados con KEYTRUDA como monoterapia (n total = 2022), la incidencia de neumonitis (todos los grados) varió de 3.8% a 8.3%.

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

Tabla 10: Eventos Adversos que Ocurrieron en $\geq 10\%$ de los Pacientes con NSCLC Tratados con KEYTRUDA® y con una Incidencia Mayor que en el Brazo de Quimioterapia (Diferencia Entre Brazos de $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grado 3]) (KEYNOTE-042)

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

* Clasificado por NCI CTCAE v4.03

Carcinoma del tracto biliar

485

Acta No. 01 de 2025 SEMPB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

Experiencia postcomercialización

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

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: artritis

Trastornos oculares: Síndrome Vogt-Koyanagi-Harada

Trastornos del sistema inmune: linfocitosis hemofagocítica

Trastornos del sistema Nervioso: neuritis óptica

Sobredosis:

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

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

3.4.2.5 KEYTRUDA® 100 mg

Expediente : 20085509
Radicado : 20241079175
Fecha : 18/06/2024
Interesado : Merck Sharp & Dohme Corp

Composición: Cada Vial por 4 mL contiene pembrolizumab 100,0 mg

Forma farmacéutica: Solución para infusión

Indicaciones:

Melanoma

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

Keytruda (pembrolizumab) está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con melanoma estadio IIB o IIC que han sido sometidos a resección completa.

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

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

Carcinoma de pulmón de células no pequeñas

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

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

Cáncer de cabeza y cuello

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

Linfoma de hodgkin clásico (CLH)

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

Carcinoma urotelial

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

Cáncer esofágico

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

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

Carcinoma de células renales

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

Keytruda (pembrolizumab) en combinación con lenvatinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de células renales avanzado (RCC)

Cáncer colorrectal

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

Cáncer de mama triple negativo

Keytruda (pembrolizumab), en combinación con quimioterapia, está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama triple negativo (TNBC, por sus siglas en inglés) localmente recurrente no resecable o metastásico cuyos tumores expresan PD-L1 [puntuación positiva combinada (CPS) ≥ 10] según lo determinado por una prueba validada.

Cáncer de cérvix

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

Carcinoma Endometrial

Pembrolizumab (Keytruda®), en combinación con lenvatinib, está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma endometrial avanzado que tienen progresión de la enfermedad después de un tratamiento sistémico previo en cualquier escenario y que no son candidatos a radiación o cirugía curativa.

Cáncer gástrico o de la unión gastroesofágica (UGE)

Pembrolizumab (Keytruda®), en combinación con quimioterapia que contiene fluoropirimidina y platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica (UGE) no resecable o metastásico localmente avanzado HER2 negativo cuyos tumores expresen PD-L1 con una CPS ≥ 1 .

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.
- Nueva dosificación
- Modificación de reacciones adversas.
- Inserto versión 122023 A fecha de revisión 13 de marzo del 2024 allegado mediante radicado 20241079175.
- Información para prescribir versión 122023 A fecha de revisión 13 de marzo del 2024 allegado mediante radicado 20241079175.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita modificación de indicaciones, dosificación y reacciones adversas, y aprobación de inserto e información para prescribir versión 122023 con fecha de revisión 13 de marzo del 2024 allegado mediante Radicado 20241079175, para el medicamento Keytruda® 100 mg, principio activo Pembrolizumab, en la nueva indicación: *“Carcinoma Endometrial: KEYTRUDA®, en combinación con quimioterapia, seguido de KEYTRUDA® como monoterapia, está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma endometrial primario avanzado o recurrente”*.

Como evidencia de eficacia y seguridad el interesado allega el estudio clínico Pembrolizumab más Quimioterapia en Cáncer Endometrial Avanzado (NCT03914612-KEYNOTE-868 / NRG-GY018), en el cual se evaluó la eficacia de pembrolizumab en

489

Acta No. 01 de 2025 SEMPB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

combinación con quimioterapia (paclitaxel + carboplatino) en 810 pacientes, divididos en dos cohortes según el estado de reparación de errores de emparejamiento: dMMR y pMMR (deficiente y competente, respectivamente).

Para el punto de corte (16 de diciembre de 2022 para los participantes dMMR y 06 de diciembre de 2022 para los participantes pMMR):

- En la cohorte pMMR, la mediana de SLP fue de 13,1 meses (IC del 95%: 10,6 - 19,5) para el grupo de pembrolizumab más quimioterapia y de 8,7 meses (IC del 95%: 8,4 - 11,0) para el grupo de placebo más quimioterapia. El cociente de riesgo HR fue 0,57 (IC del 95%: 0,44 - 0,74; valor $p < 0,0001$).
- En la cohorte dMMR, no se alcanzó la mediana de SLP (NR) (IC del 95%: 30,7 - NR) en el grupo de pembrolizumab más quimioterapia y 8,3 meses (IC del 95%: 6,5 - 12,3) en el grupo de placebo más quimioterapia. El cociente de riesgo HR fue 0,34 (IC del 95%: 0,22 - 0,53; valor $p < 0,0001$).
- En la cohorte pMMR, la mediana de supervivencia global fue de 27,96 meses (IC del 95%: 21,42 - NR) para el grupo de pembrolizumab más quimioterapia y de 27,37 meses (IC del 95%: 19,52 - NR) para el grupo de placebo más quimioterapia. El cociente de riesgo HR fue 0,79 (IC del 95%: 0,53 - 1,17; valor $p = 0,1157$).
- En la cohorte dMMR, la mediana de supervivencia global no se alcanzó en ninguno de los grupos de tratamiento y con el 18% de los eventos requeridos (27 de los 150 necesarios para el análisis final), el HR fue de 0,55 (IC del 95%: 0,25 - 1,19; valor $p = 0,0617$).

Con respecto a la seguridad, los eventos adversos relacionados con el fármaco de grado 3-5:

- En la cohorte pMMR fueron del 44% en el grupo de pembrolizumab más quimioterapia y del 31,6% en el grupo de placebo más quimioterapia
- En la cohorte dMMR fueron del 47,7% en el grupo de pembrolizumab más quimioterapia y del 32,4% en el grupo de placebo más quimioterapia

Las muertes debido a eventos adversos fueron poco frecuentes y ocurrieron en 5 participantes en el grupo de pembrolizumab más quimioterapia y 2 participantes en el grupo de placebo más quimioterapia en la población pMMR, y 1 participante en el grupo de pembrolizumab más quimioterapia y 2 participantes en el grupo de placebo más quimioterapia en la población dMMR. Se informaron un total de 3 muertes relacionadas con la intervención del estudio por parte del investigador (paro cardíaco en el grupo de

490

pembrolizumab más quimioterapia en la cohorte pMMR; sepsis y choque séptico en el grupo de placebo más quimioterapia, uno en cada cohorte).

En lo atinente a la calidad de vida, se utilizaron herramientas como el EORTC QLQ-C30 y el EQ-5D, sin que se evidenciara un impacto negativo en las medidas de HRQoL atribuible a pembrolizumab.

Analizada la información presentada, la Sala considera que, tratándose de una indicación para una fase avanzada o recurrente de cáncer endometrial, es necesario conocer datos que muestren una clara tendencia en el desenlace de supervivencia global. Esta información es indispensable para despejar la incertidumbre residual al hacer el balance de beneficio/riesgo del producto de la referencia en la indicación propuesta. Por lo anterior, la Sala recomienda requerir al interesado para que presente información más actualizada del estudio en curso KEYNOTE-868.

3.4.2.6 KEYTRUDA® 100 mg

Expediente : 20085509
Radicado : 20241079166
Fecha : 04/04/2024
Interesado : Merck Sharp & Dohme Corp

Composición: Cada Vial por 4mL contiene pembrolizumab 100,0 mg

Forma farmacéutica: Solución para infusión

Indicaciones:

Melanoma

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

Keytruda (pembrolizumab) está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con melanoma estadio IIB o IIC que han sido sometidos a resección completa.

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

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

Carcinoma de pulmón de células no pequeñas

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

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

Cáncer de cabeza y cuello

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

Linfoma de hodgkin clásico (CLH)

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

Carcinoma urotelial

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

Cáncer esofágico

Keytruda (pembrolizumab) está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer esofágico localmente avanzado recurrente o metastásico cuyos tumores expresan PD-L1 [puntuación

positiva combinada (CPS) ≥ 10] según lo determinado por una prueba validada, y que han recibido una línea de terapia sistémica previa.

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

Carcinoma de células renales

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

Keytruda (pembrolizumab) en combinación con lenvatinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de células renales avanzado (RCC)

Cáncer colorrectal

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

Cáncer de mama triple negativo

Keytruda (pembrolizumab), en combinación con quimioterapia, está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama triple negativo (TNBC, por sus siglas en inglés) localmente recurrente no resecable o metastásico cuyos tumores expresan PD-L1 [puntuación positiva combinada (CPS) ≥ 10] según lo determinado por una prueba validada.

Cáncer de cérvix

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

Carcinoma Endometrial

Pembrolizumab (Keytruda®), en combinación con lenvatinib, está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma endometrial avanzado que tienen progresión de la enfermedad después de un tratamiento sistémico previo en cualquier escenario y que no son candidatos a radiación o cirugía curativa.

Cáncer gástrico o de la unión gastroesofágica (UGE)

Pembrolizumab (Keytruda®), en combinación con quimioterapia que contiene fluoropirimidina y platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica (UGE) no resecable o metastásico localmente avanzado HER2 negativo cuyos tumores expresen PD-L1 con una CPS ≥ 1 .

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

- Modificación de indicaciones.
- Modificación de dosificación.
- Modificación de reacciones adversas.
- Información para prescribir versión 112023 fecha de revisión 13 de marzo del 2024 allegada mediante radicado 20241079166.
- Inserto versión 112023 fecha de revisión 13 de marzo del 2024 allegada mediante radicado 20241079166.

CONCEPTO: Revisada la información allegada en el Radicado 20241079166 referente al producto Keytruda®, principio activo pembrolizumab, solución para infusión que contiene 100 mg/4 mL por vial, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita la aprobación de nueva indicación: "... en combinación con quimio-radioterapia (CRT), está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de cérvix localmente avanzado, de alto riesgo". Además, solicita aprobación de modificación, dosificación, reacciones adversas, información para prescribir e inserto, ambos con versión 112023 fecha de revisión 13 de marzo de 2024.

Como sustento científico de la nueva indicación, allega estudio clínico fase 3 (KEYNOTE-A18/ENGOT-cx11/GOG-30 / NCT04221945), aleatorizado, doble ciego, que evaluó pembrolizumab o placebo con quimio-radioterapia seguido de pembrolizumab o placebo en pacientes con diagnóstico nuevo de cáncer cervical localmente avanzado de alto riesgo. Como criterios de inclusión principales se eligieron pacientes con cáncer cervical localmente avanzado de alto riesgo (LACC) en etapas IB2-IIB (con enfermedad con afectación ganglionar) o etapas III-IVA, de la clasificación de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) 2014 y carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma o carcinoma adenoescamoso del cuello uterino confirmado histológicamente, entre otros. Las participantes fueron asignadas aleatoriamente (1:1) mediante un sistema de respuesta interactiva por voz con respuesta web integrada para recibir 5 ciclos de pembrolizumab (200 mg) o placebo cada 3 semanas junto con quimio-radioterapia, seguido de 15 ciclos de pembrolizumab (400 mg) o placebo cada 6 semanas. Presenta resultados interinos a fecha de corte del 9 de enero de 2023 en el que se informa que se aleatorizaron 1060 pacientes, 529 fueron asignadas al brazo pembrolizumab + quimio-radioterapia y 531 al brazo placebo + quimio-radioterapia. La edad promedio de las pacientes fue de 49 años en el brazo de pembrolizumab y 50 años en el brazo de placebo.

494

Acta No. 01 de 2025 SEMPB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

En la población por intención de tratar, el 44,6% de las pacientes en el grupo de terapia de prueba presentaban tumores en estadio IB2 a IIB, mientras que el 55,5% estaban en estadio III a IVA según la clasificación FIGO; en el grupo de comparación, estos porcentajes fueron del 42,7% y 57,3%, respectivamente. Según el subtipo histológico, en la población tratada con pembrolizumab + CRT, el 81,9% presentó tumores escamosos y el 18,1% tumores no escamosos; en el grupo tratado con placebo + CRT, estos porcentajes fueron del 84,9% y 15,1%, respectivamente. Con respecto a la expresión de PDL-1, en el grupo pembrolizumab + CRT, el 4,2% de las pacientes presentó CPS < 1, el 94,9% CPS ≥ 1 y en el 0,9% no se pudo determinar; en el grupo control, los valores fueron del 4,2%, 93,8% y 0,9%, respectivamente.

Como desenlace principal la supervivencia libre de progresión a 24 meses fue de 67,8% en el brazo pembrolizumab + CRT vs 57,3% en el grupo placebo + CRT, HR 0,70 (IC 95%: 0,55; 0,89. p=0,002). La mediana de sobrevida global (SG) no se alcanzó en ninguno de los dos brazos de tratamiento; se calculó para sobrevida global un HR 0,73 (IC 95%: 0,49; 1,07. p=0,0541); se prevén resultados a los 3 años de seguimiento.

El análisis de subgrupo de sobrevida libre de progresión (SLP) según clasificación FIGO informa que para tumores IB2 a IIB (n=113/462) el HR fue de 0,91 (IC 95%: 0,63; 1,31) y para tumores III a IVA (n=156/598) el HR fue de 0,58 (IC 95%: 0,42; 0,80). Para la tasa de respuesta global (ORR) se obtuvo un resultado del 79,3% para el brazo pembrolizumab + CRT vs 75,9% para el brazo placebo + CRT, sin diferencia estadísticamente significativa.

Los eventos adversos (EA) (incidencia ≥10%) que tuvieron una mayor diferencia de riesgo para pembrolizumab más quimio-radioterapia en comparación con placebo más quimio-radioterapia fueron leucopenia (24,4% vs. 18,3%), hipocalemia (21,6% vs. 16,2%), aumento de AST (17,6% vs. 12,5%), hipotiroidismo (19,1% vs. 4,5%) e hipertiroidismo (11,4% vs. 2,1%). El hipotiroidismo y el hipertiroidismo son EA mediados por el sistema inmunológico asociados con pembrolizumab, generalmente fueron Grado 1 o 2 sin que conllevaran a la interrupción del tratamiento. Con respecto a calidad de vida a la semana 36 no se observaron diferencias en los dos brazos de tratamiento. Los eventos grado 3 a 5 con mayor incidencia (anemia, disminución del recuento de leucocitos, disminución del recuento de neutrófilos, disminución del recuento de linfocitos, leucopenia y neutropenia) fueron consistentes con el perfil de seguridad bien establecido de la quimio-radioterapia basada en cisplatino y no representan un nuevo problema de seguridad.

Con base en la información analizada, la Sala encuentra que la evidencia presentada corresponde a resultados interinos a fecha de corte del 9 de enero de 2023 del estudio KEYNOTE-A18, que muestran respuestas favorables en la supervivencia libre de progresión; sin embargo, los datos de sobrevida global no son concluyentes y tampoco

se observa hasta el momento respuesta favorable en ORR, ni hay datos que justifiquen el uso del medicamento en pacientes que expresen PDL-1 menor al 1%, ni en aquellos en estadio de IB2 a IIB de la clasificación FIGO.

Por lo anterior, la Sala considera que el interesado debe allegar resultados con mayor tiempo de seguimiento del estudio KEYNOTE-A18 que permitan confirmar una tendencia favorable en sobrevida global y seguridad; adicionalmente, justificar la indicación en los subgrupos de tumores en estadios IB2 a IIB y pacientes con expresión de PDL-1 menor del 1%, ya que este grupo estuvo poco representado en el estudio.

3.4.2.7 BRINEURA®

Expediente : 20142418
Radicado : 20241079812
Fecha : 04/04/2024
Interesado : BioMarin Colombia LTDA.

Composición: Cada mL de solución de Brineura contiene 30 mg de cerliponasa alfa. Cada vial contiene 150 mg de cerliponasa alfa en 5 mL de solución.

Forma farmacéutica: Solución para infusión intracerebroventricular

Indicaciones:

Cerliponasa alfa está indicado para el tratamiento de la enfermedad Lipofuscinosis neuronal ceroide tipo 2 (neuronal ceroid lipofuscinosis TYPE 2, CLN2) en pacientes hasta los 15 años de edad, con diagnóstico confirmado por actividad enzimática TPP1 y/o análisis de genotipo CLN2 y en quienes la suma de los puntajes de los dominios motor y lenguaje de la escala de Hamburg sea igual o mayor que 3, con al menos un punto en cada uno de ellos.

No hay información disponible sobre la eficacia de este medicamento a largo plazo. Se debe revisar periódicamente la necesidad de continuar con el tratamiento, incluyendo parámetros como la escala Hamburg y se debe considerar de forma individualizada en función de las manifestaciones clínicas y de la respuesta al tratamiento del paciente.

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 (Decreto 334 de 2022):

- Modificación de indicaciones
- Modificación de posología / grupo etario
- Modificación de reacciones adversas

- Inserto/IPP Versión Feb2024 versión 6 allegado mediante radicado 20241079812
- Inserto/IPP Versión Feb2024 versión 6, en versión abreviada para uso interno en el desarrollo de materiales médicos allegado mediante radicado 20241079812

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20241079812 se solicita modificación de indicación para el principio activo cerliponasa alfa 150 mg/5 ml solución para infusión intracerebroventricular (Brineura®). Así mismo, solicita aprobación de modificación de posología / grupo etario, reacciones adversas y aprobación de inserto/IPP Versión Feb2024 versión 6 allegado mediante Radicado 20241079812.

El interesado solicita la actualización de información farmacológica e inserto/IPP del producto, en el marco de la finalización del estudio clínico 190-203, un estudio de fase 2, de etiqueta abierta y multicéntrico que evalúa la seguridad, tolerabilidad y eficacia en pacientes pediátricos de < 18 años con la enfermedad CLN2.

Los resultados comprenden más de 3 años de tratamiento con BMN 190 en una población de 14 participantes con la enfermedad CLN2, incluidos 8 participantes < 3 años de edad y 5 participantes < 2 años de edad al inicio del tratamiento. Los 14 participantes fueron evaluados en las escalas CLN2 durante una duración media (DE) de 166 (5,9) semanas (rango 146 – 170 semanas). BMN 190 se administró cada 14 días mediante infusión ICV durante una media (DE) de 138,0 (6,80) semanas (rango 119,7 - 142,6 semanas) con la dosis de 300 mg.

La eficacia se midió utilizando el puntaje ML de 0 a 6 puntos en la escala de calificación clínica CLN2 como criterio de valoración principal. En el análisis del criterio de valoración principal, tasa de disminución cada 48 semanas en la puntuación ML de 0 a 6 puntos, hubo una atenuación estadísticamente significativa de la tasa de disminución en la escala ML para los participantes ITT emparejados del estudio 190-203 en comparación con la tasa de disminución para los participantes evaluables no tratados del estudio 190-901, como lo demuestra una diferencia media entre grupos (901-203) de 1,15 puntos (SE 0,174); IC del 95 %, 0,80 - 1,50 puntos; $p < 0,0001$. Estos resultados muestran un beneficio significativo del tratamiento para los participantes tratados con BMN 190 en comparación con los participantes de historia natural emparejados.

Se observó una atenuación significativa de la progresión de la enfermedad en los participantes tratados (tasa de disminución = 0,15 puntos por 48 semanas) en comparación con los participantes no tratados (1,30 puntos por 48 semanas).

Por lo anterior, la Sala recomienda aprobar las modificaciones como solicita el interesado con la siguiente información:

Nuevas indicaciones

Cerliponasa alfa está indicado para el tratamiento de la enfermedad lipofuscinosis neuronal ceroid tipo 2 (neuronal ceroid lipofuscinosis type 2, CLN2) en pacientes hasta los 15 años de edad, con diagnóstico confirmado por actividad enzimática TPP1 y/o análisis de genotipo CLN2 y en quienes la suma de los puntajes de los dominios motor y lenguaje en la escala de Hamburg sea igual o mayor que 3, con al menos un punto en cada uno de ellos.

Se debe revisar periódicamente la necesidad de continuar con el tratamiento, incluyendo parámetros como la escala de Hamburg y se debe considerar de forma individualizada en función de las manifestaciones clínicas y de la respuesta al tratamiento del paciente.

Nueva posología y grupo etario

La dosis recomendada es 300 mg de cerliponasa alfa una vez cada dos semanas mediante infusión intracerebroventricular.

En pacientes de menos de 2 años de edad se recomienda usar dosis más bajas (ver la sección Población pediátrica).

Se recomienda el pretratamiento con antihistamínicos con o sin antipiréticos o corticosteroides, entre 30 y 60 minutos antes de comenzar la infusión.

Ajustes de la dosis

Es posible que se deban considerar ajustes de la dosis para los pacientes que tal vez no toleren la infusión. La velocidad de infusión puede ser disminuida a una menor velocidad y/o la dosis puede ser reducida en un 50%.

Si la infusión se interrumpe por una reacción de hipersensibilidad, se la debe reiniciar a aproximadamente la mitad de la velocidad de infusión inicial con la que se produjo la reacción de hipersensibilidad.

Se debe interrumpir la infusión y/o reducir la velocidad en pacientes que, a criterio del médico tratante, tengan un posible aumento de la presión intracraneal durante la infusión, según lo sugieran síntomas como cefalea, náuseas, vómitos o estado mental disminuido.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de Brineura en pacientes de edad avanzada.

Poblaciones pediátricas

Se inició el tratamiento de Brineura en niños de 1 a 9 años de edad en estudios clínicos; no hay información clínica disponible para niños menores de 1 año (consulte la sección 5.2). La posología propuesta en niños menores de 2 años se ha calculado en función de la masa cerebral. El tratamiento debe basarse en los beneficios y riesgos para el paciente individual según lo evaluado por el médico. Es importante comenzar el tratamiento en los pacientes lo antes posible.

La posología seleccionada para los pacientes se basa en la edad al momento del tratamiento y se debe ajustar en consecuencia (consulte la Tabla 1). En pacientes menores de 3 años, la dosis recomendada concuerda con la posología usada en el estudio clínico 190-203. Los pacientes que hayan tenido una respuesta favorable podrán continuar el tratamiento después de los 15 años de edad. Criterios de interrupción 1. Los pacientes deben ser evaluados cada 24 semanas para comprobar los cambios en la función motora y del lenguaje utilizando la Escala de Calificación Clínica CLN2. 2. El tratamiento debe interrumpirse si: 2.1 se produce una reducción de ≥ 2 puntos en la puntuación agregada de los dominios motor y lenguaje de la Escala de Calificación Clínica CLN2 que se mantiene durante dos evaluaciones consecutivas de 24 semanas; o 2.2 la puntuación agregada del lenguaje motor de la Escala de Calificación Clínica CLN2 llega a cero en dos evaluaciones consecutivas de 24 semanas.

Nuevas reacciones adversas

Reacciones adversas informadas en sujetos tratados con BMN 190 en estudios clínicos

Las reacciones adversas descritas en esta sección se evaluaron en 38 pacientes con la enfermedad CLN2 que recibieron al menos una dosis de Brineura en estudios clínicos de hasta 309 semanas o en el uso pos-comercialización. Las reacciones adversas más frecuentes ($>20\%$) observadas durante los estudios clínicos con Brineura incluyen pirexia, convulsiones, vómitos, problemas con la aguja e infecciones asociadas al dispositivo. Ningún paciente debió interrumpir su tratamiento debido a eventos adversos.

Lista tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas observadas se enumeran a continuación, por aparatos y sistemas, y frecuencia, siguiendo la convención de frecuencia del MedDRA, definida como: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), infrecuente ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$), muy infrecuente ($< 1/10.000$), desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Complicaciones relacionadas con el dispositivo

499

Acta No. 01 de 2025 SEMPB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

En los estudios clínicos, se observaron reacciones adversas relacionadas con el dispositivo en 26 de 38 (68 %) de los pacientes. Las reacciones adversas relacionadas con el dispositivo incluyeron infección, complicaciones relacionadas con el sistema de administración y pleocitosis. 7 de 38 (18 %) de los pacientes experimentaron un total de 14 eventos relacionados con el dispositivo que condujeron a un reemplazo del dispositivo. Estos incluyeron 9 eventos de infección relacionada con el dispositivo, 2 eventos de fuga del dispositivo, 2 eventos de problemas en la implantación del dispositivo y 1 funcionamiento defectuoso del dispositivo. Durante el estudio clínico 190-201/202 hasta las 309 semanas, se informaron un total de 15 infecciones sobre 3142 infusiones (0,5 %). En el estudio clínico 190-203 no se informaron infecciones sobre 988 infusiones, y no hubo reemplazos del dispositivo.

Convulsiones

Las convulsiones son una manifestación común de la enfermedad por CLN2 y se espera que ocurran en esta población. En el estudio clínico, el 4 % de todos los eventos de convulsiones se consideró relacionado con la cerliponasa alfa, y fueron de leves a graves. Las convulsiones fueron controladas con terapias anticonvulsivantes estándar y no llevaron a la interrupción del tratamiento con Brineura.

Hipersensibilidad

Se produjeron reacciones por hipersensibilidad graves (grado 3 según los Criterios de terminología común para eventos adversos [Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE]) en 6 pacientes y ningún paciente suspendió el tratamiento. Se informaron reacciones de hipersensibilidad en 5 de 8 (63 %) de los pacientes de < 3 años comparado con 14 de 30 (47 %) de los pacientes \geq 3 años. Las manifestaciones más frecuentes incluyeron pirexia con vómitos, pleocitosis o irritabilidad, que son incompatibles con la hipersensibilidad clásica mediada por inmunidad. Estas reacciones adversas se observaron durante la infusión o el plazo de 24 horas posterior a la finalización de la infusión de Brineura y no interfirieron con el tratamiento. Los síntomas se resolvieron con el tiempo o con la administración de antipiréticos, antihistamínicos y/o glucocorticosteroides.

Inmunogenicidad

Se detectaron anticuerpos contra el fármaco (anti-drug antibodies, ADA) tanto en suero como en LCR en 79 % y 42 % respectivamente, de los pacientes tratados con cerliponasa alfa durante un período de observación de hasta 309 semanas. Se detectaron anticuerpos neutralizantes transitorios (neutralizing antibodies, NAb) específicos contra el fármaco capaces de inhibir la captación celular mediada por receptores de cerliponasa alfa en el LCR del 13 % de pacientes en una sola visita y fueron indetectables en todas las otras muestras de LCR analizadas. En un estudio separado en pacientes tratados con

cerliponasa alfa por hasta 144 semanas, se detectaron ADA tanto en suero como en LCR en 100 % y 21 % de los pacientes, respectivamente. No se detectaron respuestas de NAb en el LCR de pacientes positivos para ADA. No se halló una asociación entre los títulos de ADA en suero y la incidencia o la gravedad de la hipersensibilidad. Los pacientes que experimentaron eventos adversos moderados de hipersensibilidad fueron evaluados para detectar IgE específica contra el fármaco y se halló que el resultado fue negativo. No se halló asociación entre títulos más altos de ADA y reducciones en las mediciones de eficacia. No hubo un efecto evidente de los ADA en suero o LCR sobre la farmacocinética en plasma o LCR, respectivamente.

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto/IPP Versión Feb2024 versión 6 y la información para prescribir Versión Feb2024 versión 6 allegados mediante Radicado 20241079812.

3.4.2.8 DARZALEX® SC 120 MG/ML SOLUCIÓN INYECTABLE

Expediente : 20202939
Radicado : 20241095454
Fecha : 22/04/2024
Interesado : JANSSEN CILAG S.A.

Composición:

Vial de 15 mL: Cada vial de dosis única contiene 1800 mg de daratumumab (120 mg/mL).

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

- 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.
- En combinación con lenalidomida y dexametasona o con bortezomib, melfalán y prednisona para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple recientemente diagnosticado que no son aptos para trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.
- En monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple en recaída y refractario al tratamiento, que hayan recibido previamente un inhibidor del proteasoma y un agente inmunomodulador y que hayan presentado progresión de la enfermedad en el último tratamiento.

- En combinación con lenalidomida y dexametasona, o bortezomib y dexametasona, para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple que han recibido al menos un tratamiento previo.

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 (Decreto 334 de 2022):

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto Versión CCDS 12 enero 2024 allegado mediante radicado 20241095454
- IPP Versión CCDS 12 enero 2024 allegado mediante radicado 20241095454

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita modificación de indicaciones, dosificación / grupo etario y reacciones adversas; y aprobación de información de inserto e IPP Versión CCDS 12 enero 2024 allegados mediante Radicado 20241095454, para el medicamento Darzalex® SC 120 mg/ml solución inyectable, principio activo Daratumumab, en las nuevas indicaciones: *“Darzalex® SC, en combinación con bortezomib, lenalidomida y dexametasona para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple recientemente diagnosticado que son candidatos a un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos”*.

Como evidencia de eficacia y seguridad, el interesado allega resumen de tres ensayos clínicos:

Estudio NCT03710603 (EMN17/54767414 MMY3014 - PERSEUS): Estudio fundamental fase 3, en el que fueron asignados aleatoriamente 709 pacientes adultos con mieloma múltiple recientemente diagnosticado, candidatos a un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos y elegibles a altas dosis de quimioterapia, en una proporción 1:1 a recibir daratumumab subcutáneo + bortezomib + lenalidomida + dexametasona (D-VRd: 355 participantes) o bortezomib + lenalidomida + dexametasona (VRd: 354 participantes). Los pacientes del grupo D-VRd fueron asignados aleatoriamente a recibir terapia de inducción (4 ciclos de 28 días donde se administró daratumumab sc 1.800mg semanalmente en los ciclos 1 y 2, y cada dos semanas en los ciclos 3 y 4) y consolidación (2 ciclos de 28 días cada uno en donde para el grupo D-VRd se administró daratumumab sc 1.800mg cada dos semanas en los ciclos 5 y 6) y con lenalidomida como terapia de mantenimiento (Del ciclo 7 en adelante se administró al grupo D-VRd daratumumab sc 1.800mg mensualmente junto con lenalidomida 10mg vía oral de forma diaria. Tras un mínimo de 24 meses de

502

Acta No. 01 de 2025 SEMPB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

tratamiento, si la enfermedad mínima residual – MRD era negativa, se suspendía daratumumab y se continuaba lenalidomida hasta progresión de la enfermedad). Los pacientes del grupo VRd fueron asignados aleatoriamente a recibir el tratamiento de inducción y consolidación VRd y el tratamiento de mantenimiento solo con lenalidomida (10 mg vo día). La población por intención de tratar incluyó a todos los pacientes que habían sido aleatorizados. El criterio de valoración principal fue la supervivencia libre de progresión (SLP). Los criterios de valoración secundarios clave fueron una respuesta completa o mejor y un estado negativo de enfermedad residual mínima (ERM).

Con una mediana de seguimiento de 47,5 meses (rango 0 - 54,4), se había producido progresión de la enfermedad o muerte en 50 de 355 pacientes (14,1%) del grupo D-VRd y en 103 de 354 pacientes (29,1%) del grupo VRd. Tras 48 meses de seguimiento la mediana de la SLP no fue alcanzada en ningún brazo de tratamiento: 84.3% en el grupo D-VRd y 67.7% en el grupo de VRd (HR 0.42; IC 95% 0.3-0.59, P<0.001). El porcentaje de pacientes con una respuesta completa fue del 87.9% en el grupo D-VRd vs 70.1% en el grupo VRd, p<0.001; el porcentaje de pacientes con estado MRD-negativo fue del 75,2% en el grupo D-VRd frente a 47,5% en el grupo VRd, P < 0,001). Para la etapa de mantenimiento se realizó un análisis incluyendo los pacientes que no tuvieron algún evento de SLP hasta el momento de recibir tratamiento (DVRd 321, VRd 299): HR=0.35; IC95%: 0.23 - 0.53; P<0.0001 bilateral. Asimismo, debido a que al tiempo de seguimiento no se había obtenido la mediana de sobrevida global para ningún brazo, se realizó un análisis descriptivo: 34 pacientes murieron en el grupo DVRd y 44 pacientes en el grupo VRd (HR estimado de 0.73; IC 95% = 0,47 - 1,14). La incidencia de reacciones adversas emergente del tratamiento grado 3 o 4 fue superior en el grupo D-VRd con respecto al grupo VRd (D-VRd: 91.5%; VRd: 85.6%), siendo la neutropenia la más común (62.1% D-VRd vs 51.0% con VRd) y trombocitopenia (29.1% y 17.3%, respectivamente). La incidencia de reacciones adversas serias fue mayor en el grupo D-VRd respecto al grupo VRd (D-VRd: 57.0%; VRd: 49.3%), las más comunes fueron neumonía (DVRd: 11.4%; VRd: 6.1%), COVID-19 (D-VRd: 3.7%; VRd: 1.7%), y fibrilación atrial (D-VRd: 2.6%; VRd: 0.6%). Y las reacciones adversas que conllevaron a la muerte (grado 5) en el grupo D-VRd fueron 13 (3.7%) respecto al grupo VRd: 16 (4.6%).

Estudio NCT02874742 (54767414MMY20 04 - GRIFFIN): Estudio de soporte fase 2, aleatorizado, de etiqueta abierta que comparó daratumumab + lenalidomida + bortezomib + dexametasona (D-VRd = 104 participantes) versus lenalidomida + bortezomib + dexametasona (VRd = 103 participantes) en sujetos con nuevo diagnóstico de mieloma múltiple elegibles para altas dosis de quimioterapia y trasplante autólogo de células madre. La sCR (respuesta completa estricta) al final y post consolidación del trasplante autólogo de células madre (ASTC) fue 42.4% en el grupo DVRd vs 32.0% en el grupo de VRd.

Estudio 54767414MMY20 40 (PLEIADES cohorte D-VRd): Estudio de soporte multicéntrico fase 2 que evaluó daratumumab subcutáneo en combinación con regímenes de tratamiento estándar para el mieloma múltiple: Para la Cohorte D-VRd (67 participantes), daratumumab SC administrado en combinación con un régimen estándar para el tratamiento del mieloma múltiple (VRd) en pacientes con nuevo diagnóstico elegibles a trasplante presentó una VGPR del 71.6% (IC90%:62.1 - 80.6).

La Sala recomienda requerir al interesado para que presente resultados de sobrevida libre de progresión del estudio NCT03710603 (EMN17/54767414 MMY3014 - PERSEUS) discriminados de manera detallada para cada fase de tratamiento y según nivel de riesgo citogénico y allegar resultados de supervivencia global que contribuyan a disminuir la incertidumbre relacionada con el balance beneficio-riesgo de DVRd en la fase de mantenimiento.

Adicionalmente, la Sala recomienda al interesado incluir en la Tabla No.9 la totalidad de reacciones adversas identificadas en el estudio fundamental como neuropatía sensorial periférica, parestesia, fatiga, edema, pirexia, estreñimiento, náusea, dolor abdominal, dolor musculoesquelético, dolor de espalda, edema periférico, erupción cutánea, rash, hepatotoxicidad, tos.

Finalmente, la Sala le recuerda al interesado no incluir en la información para prescribir indicaciones aún no aprobadas.

3.5. MODIFICACIÓN DE DOSIFICACIÓN DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

3.5.1 KANUMA® 2 mg/mL CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA INFUSION.

Expediente : 20109797
Radicado : 20241009970
Fecha : 18/01/2024
Interesado : Alexion Pharma Colombia S.A.S

Composición: Cada vial contiene SEBELIPASA ALFA 20 mg

Forma farmacéutica: Solución concentrada para infusión

Indicaciones: Kanuma está indicado para iniciar terapia de sustitución enzimática (TSE) en pacientes hasta de 6 meses con deficiencia de lipasa ácida lisosomal (LAL) rápidamente progresiva demostrada por diagnóstico clínico y paraclínico (prueba de LAL y/o genética).

Este producto debe ser supervisado por un especialista en el manejo de pacientes con enfermedades metabólicas y hepáticas. se debe realizar un seguimiento periódico de la evolución del paciente que permita establecer la calidad de la respuesta para establecer su continuidad.

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 (Decreto 334 de 2022):

- Modificación de posología
- Información para prescribir CCDS V5.0 diciembre 2023 allegada mediante radicado No. 20241009970.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita modificación de posología y aprobación de información para prescribir CCDS V5.0 diciembre 2023 allegada mediante Radicado No. 20241009970, para el medicamento Kanuma® 2 mg/mL concentrado para solución para infusión, principio activo sebelipasa alfa.

La Sala recomienda aprobar la solicitud del interesado con la siguiente información así:

Composición: Cada vial de 10 mL contiene Sebelipasa Alfa 20 mg

Forma farmacéutica: Solución concentrada para infusión

Indicaciones

Sebelipasa Alfa (Kanuma®) está indicado para la terapia de sustitución enzimática (TSE) en pacientes con deficiencia de lipasa ácida lisosomal (LAL) demostrada por diagnóstico clínico y paraclínico (prueba de LAL y/o genética).

Este producto debe ser supervisado por un especialista en el manejo de pacientes con enfermedades metabólicas y hepáticas. se debe realizar un seguimiento periódico de la evolución del paciente que permita establecer la calidad de la respuesta para establecer su continuidad.

Nueva dosificación

Posología

Es importante que se inicie tratamiento lo antes posible tras el diagnóstico de deficiencia de LAL.

Pacientes que presentan deficiencia de LAL de Progresión Rápida dentro de los Primeros 6 Meses de Vida – Lactantes (<6 meses de edad)

La dosis inicial recomendada en lactantes (< 6 meses de edad) con deficiencia de LAL de progresión rápida es de 1 mg/kg o 3 mg/kg, administrada una vez a la semana como infusión intravenosa (IV), dependiendo del estado clínico del paciente. Se debe considerar una dosis inicial más alta de 3 mg/kg, en función de la gravedad y de la rápida progresión de la enfermedad.

Se deben considerar aumentos de la dosis con base en una respuesta insuficiente a criterios clínicos y bioquímicos, que incluyen, por ejemplo, crecimiento deficiente (en especial, de la circunferencia de la parte media superior del brazo [CPMSB]), deterioro de los marcadores bioquímicos (por ejemplo, transaminasas hepáticas, ferritina, proteína C reactiva, y parámetros de coagulación), organomegalia persistente o que empeora, aumento de la frecuencia de infecciones intercurrentes, y empeoramiento persistente de otros síntomas (por ejemplo, síntomas gastrointestinales).

- Se debe considerar el aumento de la dosis a 3 mg/kg en caso de respuesta clínica insuficiente.
- Se debe considerar un aumento adicional de la dosis hasta 5 mg/kg en caso de respuesta clínica insuficiente persistente.

Se pueden realizar ajustes de dosis adicionales de manera individual, para reducir la dosis o para ampliar el intervalo de administración, dependiendo del logro y mantenimiento de los objetivos terapéuticos. En los estudios clínicos se evaluaron dosis en un rango de 1 a 5 mg/kg una vez a la semana, un paciente recibió una dosis más alta, de 7,5 mg/kg una vez a la semana. No se han estudiado dosis superiores a 7,5 mg/kg.

Pacientes Pediátricos y Adultos con Deficiencia de LAL

La dosis recomendada en niños y adultos con deficiencia de LAL es 1 mg/kg, administrada una vez cada dos semanas como infusión IV. Se debe considerar el aumento de la dosis a 3 mg/kg una vez cada dos semanas con base en una respuesta insuficiente a criterios clínicos y bioquímicos, que incluyen, por ejemplo, crecimiento deficiente persistente o deterioro de los marcadores bioquímicos (por ejemplo, parámetros de daño hepático [ALT, AST], parámetros del metabolismo de los lípidos [TC, LDL-c, HDL-c, TG]), organomegalia persistente o que empeora, y empeoramiento persistente de otros síntomas (por ejemplo, síntomas gastrointestinales).

Precauciones Especiales de Almacenamiento

Mantener refrigerado (entre 2 °C y 8 °C).

No congelar.

Mantener el producto en el empaque original para protegerlo de la luz.

Instrucciones de Uso, Manipulación y Disposición

Cada vial de KANUMA está diseñado exclusivamente para un solo uso. KANUMA debe diluirse en una solución para infusión de cloruro sódico de 9 mg/ml (0,9 %) mediante técnica aséptica.

La solución diluida debe administrarse a los pacientes por medio de un equipo de infusión con baja un área superficial mayor de 4,5 cm² según esté disponible para evitar la oclusión del filtro.

Preparación de la infusión de sebelipasa alfa

KANUMA se debe preparar y usar siguiendo los pasos que se indican a continuación.

Se debe utilizar una técnica aséptica.

- a. El número de viales que se diluirán para la infusión se determinará a partir del peso del paciente y de la dosis prescrita.
- b. Se recomienda dejar que los viales de KANUMA alcancen una temperatura entre 15 °C (59°F) y 25 °C (77 °F) antes de su reconstitución para reducir al mínimo la posibilidad de que se formen partículas proteicas de sebelipasa alfa en la solución. No se deben dejar los viales fuera de la nevera más de 24 horas antes de la dilución para la infusión. Los viales no se deben congelar ni calentar (tampoco en el microondas) y deben protegerse de la luz.
- c. Los viales no se deben agitar. Antes de la dilución se debe inspeccionar visualmente la solución en los viales; la solución debe ser entre clara y ligeramente opalescente, entre incolora y ligeramente coloreada (amarillenta). Debido a la naturaleza proteica del producto es posible que se observen partículas finas (por ejemplo, delgadas fibras traslúcidas) en la solución contenida en el vial, lo cual se considera aceptable para el uso.
- d. No se debe usar la solución si aparece turbia o con materias extrañas.
- e. Se deben extraer lentamente hasta 10 ml de solución de cada vial y diluirse en una solución para infusión de cloruro sódico de 9 mg/ml (0,9 %). En la Tabla 8 se pueden ver los volúmenes totales recomendados de infusión por intervalo de peso. La solución se debe mezclar con cuidado, sin agitarla.

Tabla 8: Volúmenes de infusión Recomendados*

Rango de peso (kg)	Dosis de 1 mg/kg	Dosis de 3 mg/kg**	Dosis de 5 mg/kg***
	Total infusion volume (ml)	Total Infusion Volume (mL)	Total Infusion Volume (mL)
1-2.9	4	8	12
3-5.9	6	12	20
6-10.9	10	25	50
11-24.9	25	50	150
25-49.9	50	100	250
50-99.9	100	250	500
100-120.9	250	500	600

* El volumen de la infusión debe basarse en la dosis prescrita y debe prepararse para alcanzar una concentración final de sebelipasa alfa de 0,1-1,5mg/ml.

** Para los pacientes que no logran una respuesta clínica óptima con una dosis de 1 mg/kg.

*** Para los pacientes con deficiencia de LAL en los 6 primeros meses de vida que no logran una respuesta clínica óptima con una dosis de 3 mg/kg.

Poblaciones especiales

Población de adultos mayores (≥ 65 años)

No se ha evaluado la seguridad y la eficacia de KANUMA en pacientes mayores de 65 años y no se pueden recomendar pautas posológicas alternativas para estos pacientes.

Insuficiencia renal o hepática

No se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal o hepática, de acuerdo a los conocimientos actuales sobre la farmacocinética y la farmacodinamia de la Sebelipasa alfa.

Población pediátrica

Ochenta y ocho de los 125 pacientes (70 %) que recibieron KANUMA durante los ensayos clínicos se encontraban dentro del rango de edad pediátrica y adolescente (1 mes a 18 años) en el momento de la primera dosis.

Método de administración

KANUMA solo se debe administrar por vía intravenosa (IV).

El volumen total de la infusión debe administrarse a lo largo de unas 2 horas. Se puede considerar una infusión de 1 hora para aquellos pacientes que reciben 1 mg/kg tras haber comprobado la tolerabilidad del paciente. Se podrá ampliar el periodo de infusión en el supuesto de un aumento progresivo de la dosis.

Se debe administrar KANUMA a través de un filtro de 0,2 µm.

Contraindicaciones

Ninguna.

Precauciones y advertencias

Reacciones de hipersensibilidad, incluidas reacciones anafilácticas o anafilaxia

Se han observado reacciones de hipersensibilidad, incluidas reacciones anafilácticas o anafilaxia, en pacientes tratados con KANUMA (ver Sección 3.7). Por consiguiente, se debe disponer de asistencia médica adecuada cuando se administre Sebelipasa alfa. Si se producen dichas reacciones, se debe interrumpir de inmediato la infusión de KANUMA e iniciarse el tratamiento médico pertinente. Se deben seguir los estándares médicos vigentes para el tratamiento de emergencia.

Se deben considerar los riesgos y beneficios de volver a administrar KANUMA tras una reacción grave. En el caso de los pacientes que hayan experimentado reacciones alérgicas durante la infusión, se debe tener precaución cuando se administre nuevamente el medicamento.

El tratamiento de las reacciones de hipersensibilidad puede incluir la interrupción temporal de la infusión, la reducción de la velocidad de infusión, y/o el tratamiento con antihistamínicos, antipiréticos, y/o corticoesteroides.

Si se interrumpe, se puede retomar la infusión a una velocidad más lenta, aumentándola en la medida en que el paciente la tolere. El tratamiento previo con antipiréticos y/o antihistamínicos puede evitar reacciones posteriores en aquellos casos en los que fue necesario el tratamiento sintomático.

Este medicamento puede contener trazas de proteínas de huevo. Los pacientes con alergias conocidas al huevo fueron excluidos de los ensayos clínicos. Se deben considerar los riesgos y beneficios del tratamiento con KANUMA para los pacientes con alergias conocidas al huevo.

Inmunogenicidad

Como ocurre con todas las proteínas terapéuticas, existe potencial de inmunogenicidad. En el programa clínico de sebelipasa alfa, los pacientes se sometieron a pruebas de rutina para detectar la presencia de anticuerpos antifármaco (AAF) contra sebelipasa alfa con el fin de determinar el potencial de inmunogenicidad de sebelipasa alfa. Los pacientes con un resultado positivo en la prueba de AAF también se sometieron a una prueba de actividad inhibitoria de anticuerpos. Se ha detectado la presencia de actividad inhibitoria de anticuerpos en algunos puntos del tiempo posteriores a la línea de base en estudios clínicos (ver Sección 3.7). En general, no existe ninguna relación clara entre el desarrollo de AAF/actividad inhibitoria de anticuerpos y las reacciones de hipersensibilidad asociadas o la respuesta clínica insuficiente.

Durante los ensayos clínicos, se observó disminución en la respuesta clínica asociada con el desarrollo de actividad inhibitoria de anticuerpos sólo en 3 pacientes homocigotos para una delección que afectaba a los dos alelos de los genes lipasa A, ácido lisosomal (LIPA) y colesterol 25-hidroxilasa.

Interacciones

No se han realizado estudios de interacciones

Fertilidad, Embarazo y Lactancia

Embarazo

No existen datos suficientes sobre el uso de sebelipasa alfa en mujeres embarazadas para determinar si la exposición a sebelipasa alfa durante el embarazo representa algún riesgo para la madre o el feto.

Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales ni directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción. Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de KANUMA durante el embarazo.

Lactancia

No se dispone de datos de estudios con mujeres en fase de lactancia. Se desconoce si la sebelipasa alfa se excreta en la leche materna. Se debe tomar una decisión acerca de si interrumpir la lactancia o interrumpir/abstenerse del tratamiento con KANUMA tomando en consideración el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

No se dispone de datos clínicos acerca de los efectos de sebelipasa alfa sobre la fertilidad. Los estudios con animales no han mostrado signos de que la fertilidad se viera afectada.

Efectos sobre la Capacidad para Conducir Vehículos y utilizar Máquinas

No se han realizado estudios específicos para evaluar el efecto directo de sebelipasa alfa sobre la capacidad para conducir vehículos y operar máquinas. Sin embargo, los efectos adversos de sebelipasa alfa incluyen mareos, que podrían afectar la capacidad para conducir vehículos u operar máquinas.

Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a KANUMA en 125 pacientes que recibieron dosis de KANUMA entre 0,35 mg/kg una vez cada dos semanas y 7,5 mg/kg una vez a la semana en estudios clínicos, con una duración de tratamiento en un rango de 0,03 a 60,48 meses (5,04 años). Los pacientes tenían entre 0,5 meses y 59 años (el 70 % era menor de 18 años) al momento del primer tratamiento con KANUMA, e incluyeron 68 hombres y 57 mujeres. En lactantes, la seguridad de KANUMA se evaluó en un estudio Fase 2/3 abierto, de un solo grupo (Estudio LAL- CL03; dosis de 0,35, 1, 3 y 5 mg/kg una vez a la semana) y en un estudio Fase 2 abierto (Estudio LAL-CL08; dosis inicial de 1 mg/kg una vez a la semana con posibles aumentos de dosis secuenciales a 3 mg/kg, 5 mg/kg, y 7,5 mg/kg una vez a la semana). En niños y adultos, la seguridad de KANUMA se evaluó en un estudio Fase 3 aleatorizado, controlado con placebo (Estudio LAL-CL02; dosis de 1 y 3 mg/kg una vez cada dos semanas); un estudio Fase 2 abierto, de un solo grupo, realizado en adultos (LAL-CL01/LAL-CL04; dosis de 0,35, 1, y 3 mg/kg una vez a la semana, durante 4 semanas, seguidas de un período en el que los pacientes dejaron de recibir tratamiento con KANUMA antes de entrar a un período de extensión durante el cual los pacientes reanudaron la dosis anterior por 4 semanas más y después cambiaron a una pauta posológica de 1 o 3 mg/kg una vez cada dos semanas); y un estudio Fase 2 abierto, de un solo grupo, en niños y adultos (≥ 8 meses de edad) (LAL-CL06; dosis 1 mg/kg una vez cada dos semanas con un posible aumento de la dosis hasta 3 mg/kg una vez a la semana para la progresión clínica).

En general, 102 de los 106 (96,2 %) pacientes niños y adultos han recibido sebelipasa alfa a una pauta posológica de 1 mg/kg una vez cada dos semanas, con una mediana de la duración de la exposición de 33,199 meses (5,98, 59,14 meses). La mayoría de estos 102 pacientes pertenecían al estudio LAL- CL02 (66 de los 102, 64,7 %). La mediana de la duración de la exposición de los 19 lactantes inscritos en los ensayos clínicos fue 35,614

meses (0,03, 60,19 meses). La mayoría (17 de los 19, 89,5 %) de los lactantes recibió sebelipasa alfa a una pauta posológica de 1 mg/kg una vez a la semana.

Las reacciones adversas más graves experimentadas por el 4 % de los pacientes de los estudios clínicos fueron signos y síntomas compatibles con anafilaxia. Entre los signos y síntomas se incluyen molestia en el pecho, hiperemia conjuntival, disnea, hiperemia, edema palpebral, dificultad respiratoria intensa, taquicardia, taquipnea, irritabilidad, rubefacción, prurito, urticaria, rinorrea, estridor, hipoxia, palidez y diarrea.

Reporte de sospechas de reacciones adversas

El reporte de sospechas de reacciones adversas después de la autorización del medicamento es importante. Permite supervisar de manera continua el balance riesgo/beneficio del medicamento. Se solicita a los profesionales de la salud reportar todas las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de reporte.

Lista tabulada de reacciones adversas

Los datos de la Tabla 3 describen las reacciones adversas descritas en lactantes tratados con KANUMA en ensayos clínicos. Los datos de la Tabla 4 describen las reacciones adversas descritas en niños y adultos que recibieron KANUMA en ensayos clínicos.

Las reacciones adversas con KANUMA se listan según la clasificación por órganos y sistemas y término preferente utilizando la convención de frecuencia de MedDRA: 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 ($< 1/10.000$), y de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Debido a la pequeña población de pacientes, una reacción adversa reportada en 2 o más pacientes se clasifica como frecuente (niños y adultos) o muy frecuente (lactantes).

Tabla 3: Reacciones Adversas Reportadas en Lactantes que Recibieron KANUMA (N = 19 pacientes)

Clasificación por Órganos y Sistemas según MedDRA	Muy Frecuentes ($\geq 1/10$)	Frecuentes ($\geq 1/100$ a < 10)	Poco Frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$)	Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$)	Muy Raras ($< 1/10.000$)	Frecuencia Desconocida **
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad ^a Reacción anafiláctica ^b					
Trastornos oculares	Edema palpebral					
Trastornos cardiacos	Taquicardia					
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Dificultad respiratoria					
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, vómito					
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción cutánea, erupción maculopapular					
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Hipertermia, pirexia					
Exploraciones complementarias	Temperatura corporal elevada, disminución de la saturación de oxígeno, aumento de la presión arterial, aumento de la frecuencia cardiaca, aumento de la frecuencia respiratoria, Presencia de anticuerpos farmacoespecíficos.					

^aPuede incluir: irritabilidad, agitación, vómito, urticaria, eccema, prurito, palidez, e hipersensibilidad al medicamento.

^b Se produjo en 3 pacientes lactantes tratados en ensayos clínicos. Con base en el término preferente 'reacción anafiláctica' y la aplicación de los criterios de Sampson para identificar signos/síntomas compatibles con anafilaxia.

**No se puede estimar a partir de los datos disponibles.

Tabla 4: Reacciones Adversas Reportadas en Niños y Adultos que Recibieron KANUMA (N =106 pacientes)

Clasificación por Órganos y Sistemas según MedDRA	Muy Frecuentes (≥ 1/10)	Frecuentes (≥ 1/100 a < 10)	Poco Frecuentes (≥ 1/1000 a < 1/100)	Raras (≥ 1/10.000 a < 1/1000)	Muy Raras (< 1/10.000)	Frecuencia Desconocida ^{*,*}
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad ^a	Reacción anafiláctica ^b				
Trastornos del sistema nervioso	Mareos					
Trastornos cardiacos		Taquicardia				
Trastornos vasculares		Hiperemia, hipotensión				
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Disnea				
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal, diarrea	Distensión abdominal				
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción cutánea, erupción papular				
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga, pirexia	Molestia torácica, reacción en el lugar de la infusión ^c				
Exploraciones complementarias		Temperatura corporal elevada				

^aPuede incluir: escalofríos, eccema, edema laríngeo, náuseas, prurito, urticaria.

^bSe produjo en 2 pacientes tratados en ensayos clínicos. Con base en el término preferente 'reacción anafiláctica' y la aplicación de los criterios de Sampson para identificar signos/síntomas compatibles con anafilaxia.

^cIncluye: extravasación en el lugar de la infusión, dolor en el lugar de la infusión y urticaria en el lugar de la infusión.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Hipersensibilidad

Cinco de los 125 (4 %) pacientes tratados con KANUMA en ensayos clínicos presentaron signos y síntomas graves compatibles con anafilaxia a KANUMA. La anafilaxia se produjo durante la infusión incluso hasta 1 año después del inicio del tratamiento.

En los estudios clínicos, 59 de los 125 (47 %) pacientes tratados con KANUMA, incluidos 13 de los 19 (68 %) lactantes y 46 de los 106 (43 %) niños y adultos, experimentaron al menos 1 reacción de hipersensibilidad (seleccionada utilizando un conjunto validado y predeterminado de términos agrupados para identificar posibles reacciones de

hipersensibilidad). Los signos y síntomas compatibles o que pudieran estar relacionados con una reacción de hipersensibilidad que se produjeron en dos o más pacientes incluyeron dolor abdominal, agitación, broncoespasmo, escalofríos, diarrea, edema palpebral, eczema, edema facial, hipertensión, irritabilidad, edema laríngeo, inflamación labial, náuseas, edema, palidez, prurito, pirexia/temperatura corporal elevada, erupción cutánea, taquicardia, urticaria, y vómito, entre otros. La mayoría de las reacciones se produjeron durante la infusión o en las 4 horas posteriores.

Hiperlipidemia transitoria

De acuerdo con su mecanismo de acción conocido, se han observado aumentos asintomáticos del colesterol y los triglicéridos circulantes tras el inicio del tratamiento con KANUMA. Por lo general, estos aumentos se han producido en las primeras 2 a 4 semanas y han mejorado durante las 8 semanas siguientes de tratamiento con KANUMA.

Inmunogenicidad

Existe potencial de inmunogenicidad. De los 125 pacientes con deficiencia de LAL incluidos en los estudios clínicos, 19 de los 125 (15,0 %) presentaron un resultado positivo en la prueba de anticuerpos antifármaco (AAF) en algún punto del tiempo posterior al inicio del tratamiento con KANUMA. De esos 19 pacientes, 11 (58 %) también mostraron presencia de actividad inhibitoria de anticuerpos (anticuerpos neutralizantes [AcN]) en algún punto del tiempo posterior a la línea de base.

En general, no existe una relación clara entre el desarrollo de AAF/AcN y reacciones de hipersensibilidad asociadas o respuesta clínica insuficiente. En los estudios clínicos, 3 pacientes homocigotos para una delección que afectaba a los dos alelos de los genes lipasa A, ácido lisosomal (LIPA) y colesterol 25-hidroxilasa desarrollaron actividad inhibitoria de anticuerpos asociada con una respuesta clínica insuficiente (ver Sección 3.3). Dichos pacientes se sometieron a una terapia inmunomoduladora sola o en combinación con un trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH) o un trasplante de médula ósea (TMO), lo que produjo una mejoría en la respuesta clínica a KANUMA.

Sobredosis

No existe experiencia con sobredosis de KANUMA.

Adicionalmente, la Sala le recuerda al interesado que la indicación aprobada para el producto de la referencia es la siguiente de acuerdo con el concepto emitido en el Acta No. 25 de 2024 SEMNNIMB numeral 3.5.2:

Indicaciones

Sebelipasa Alfa (Kanuma®) está indicado para la terapia de sustitución enzimática (TSE) en pacientes con deficiencia de lipasa ácida lisosomal (LAL) demostrada por diagnóstico clínico y paraclínico (prueba de LAL y/o genética).

Este producto debe ser supervisado por un especialista en el manejo de pacientes con enfermedades metabólicas y hepáticas. se debe realizar un seguimiento periódico de la evolución del paciente que permita establecer la calidad de la respuesta para establecer su continuidad.

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

3.5.2 ABRILADA®

Expediente : 20169597
Radicado : 20241079222
Fecha : 04/04/2024
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición: Cada mL contiene ADALIMUMAB 50 mg

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Adultos:

Artritis reumatoide:

Indicado para reducir los signos y síntomas e inhibir la progresión del daño estructural en pacientes adultos con artritis reumatoide moderada a severamente activa que no han respondido satisfactoriamente a uno o más agentes antirreumáticos modificadores de enfermedad (ARME). Puede emplearse solo o en combinación con metotrexato y otros agentes ARME.

Artritis psoriásica:

Indicado en la inhibición de la progresión del daño estructural y mejora en la función física en pacientes con artritis psoriásica.

Psoriasis:

Indicado para el tratamiento de pacientes adultos con psoriasis crónica en placa, de moderada a severa, que no han respondido a terapia sistémica o fototerapia.

Espondilitis anquilosante:

Espondiloartritis axial no radiográfica: (espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de Espondilitis anquilosante (EA)):

Está indicado para reducir los signos y síntomas en pacientes con espondiloartritis axial activa, no radiográfica, quienes tienen respuesta inadecuada, son intolerantes o tienen contraindicación para recibir AINEs.

Enfermedad de Crohn:

En pacientes con enfermedad de Crohn que no han respondido a la terapia convencional o han perdido respuesta o son intolerantes al infliximab. Adalimumab ha demostrado curación de la mucosa y cierre de la fístula en forma completa en pacientes con enfermedad de Crohn moderada a severa ileocolónica.

Adalimumab induce y mantiene la respuesta clínica a largo plazo y la remisión en pacientes con la enfermedad de Crohn moderada a severa, adalimumab reduce el riesgo de re-hospitalización y cirugía relacionada con la enfermedad de Crohn.

Colitis ulcerativa:

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 (HS):

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:

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: 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: 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.

Crohn pediátrico:

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:

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.

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 (Decreto 334 de 2022):

- Modificación de posología
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones advertencias
- Inserto Versión EU SmPC 12 de julio de 2021 v1.0 allegado mediante radicado 20241079222
- IPP Versión EU SmPC 12 de julio de 2021 v1.0 allegado mediante radicado 20241079222

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que, mediante Radicado 20241079222, se solicita modificación de posología, precauciones o advertencias, reacciones adversas y aprobación de inserto e información para prescribir versión EU SmPC 12 de julio de 2021 v1.0 para el medicamento ABRILADA®, solución inyectable cuyo principio activo es Adalimumab 50 mg.

La Sala encuentra que las modificaciones corresponden a ajuste de redacción y edición y actualización de información en los apartados solicitados, por tanto, recomienda aprobar como solicita el interesado con la siguiente información:

Nueva posología:

Posología y método de administración

El inicio y supervisión del tratamiento con ABRILADA® deben estar a cargo de médicos especialistas con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de las afecciones para las que se indica ABRILADA®. Se aconseja a los oftalmólogos consultar con un especialista apropiado antes de iniciar el tratamiento con ABRILADA®

Después de un adecuado entrenamiento de la técnica de inyección, los pacientes se pueden inyectar ellos mismos ABRILADA® si es que su médico lo determina como adecuado y con seguimiento médico según sea necesario.

Durante el tratamiento con ABRILADA®, se debe supervisar la conveniencia de otros tratamientos concomitantes (p. ej., corticosteroides y/o agentes inmunomoduladores).

Posología

Artritis reumatoide

La dosis recomendada de ABRILADA® para pacientes adultos con artritis reumatoide es de 40 mg de adalimumab administrados cada dos semanas como dosis única por medio de inyección subcutánea. Se debe seguir administrando el metotrexato durante el tratamiento con ABRILADA®.

Se puede continuar con el consumo de glucocorticoides, salicilatos, medicamentos antiinflamatorios no esteroideos o analgésicos durante el tratamiento con ABRILADA®.

En monoterapia, es posible que algunos pacientes que presenten disminución de la respuesta a los 40 mg de ABRILADA® cada dos semanas se beneficien de un aumento en la dosificación a 40 mg de adalimumab cada semana u 80 mg cada dos semanas.

Los datos disponibles señalan que normalmente se alcanza una respuesta clínica en un plazo de 12 semanas de tratamiento. Se debe reconsiderar cuidadosamente continuar con el tratamiento en pacientes que no respondan durante este período. ABRILADA® puede estar disponible en otras concentraciones y/o presentaciones dependiendo de las necesidades de tratamiento individual.

Interrupción de la dosis

Puede haber necesidad de interrumpir la administración, por ejemplo, antes de cirugía o si se produce una infección seria.

Los datos disponibles señalan que al reanudar la administración de adalimumab luego de una interrupción de 70 días o más, se produjeron las mismas magnitudes de respuesta clínica y un perfil de seguridad similar al que se obtuvo antes de interrumpir la administración de la dosis.

Espondilitis anquilosante, espondiloartritis axial no radiográfica y artritis psoriásica

La dosis recomendada de ABRILADA® para pacientes con espondilitis anquilosante, espondiloartritis axial no radiográfica y pacientes con artritis psoriásica es de 40 mg de adalimumab administrados cada dos semanas como dosis única por medio de inyección subcutánea.

Los datos disponibles señalan que usualmente se alcanza respuesta clínica dentro de las primeras 12 semanas de tratamiento. Se debe reconsiderar continuar con el tratamiento en los pacientes que no respondan durante este período.

Psoriasis

La dosis recomendada de ABRILADA® para pacientes adultos consiste en una dosis inicial de 80 mg administrada por vía subcutánea, seguida de 40 mg administrados por vía subcutánea cada dos semanas, comenzando una semana después de la dosis inicial. Se debe reconsiderar cuidadosamente continuar con el tratamiento más allá de las 16 semanas en pacientes que no respondan durante este período.

Luego de las 16 semanas, los pacientes con respuesta inadecuada a 40 mg de ABRILADA® cada dos semanas, se pueden beneficiar de un aumento de la dosis a 40 mg de ABRILADA® cada semana u 80 mg cada dos semanas. Se deben reconsiderar cuidadosamente los beneficios y los riesgos del tratamiento continuo con 40 mg cada semana u 80 mg cada dos semanas en pacientes con una respuesta inadecuada luego del aumento de la dosificación. Si se alcanza respuesta adecuada con una dosis de 40 mg cada semana u 80 mg cada dos semanas, es posible reducir posteriormente la dosificación a 40 mg cada dos semanas.

ABRILADA® puede estar disponible en otras concentraciones y/o presentaciones dependiendo de las necesidades de tratamiento individual.

Hidradenitis supurativa

El régimen de dosificación recomendado de ABRILADA® en pacientes adultos con hidradenitis supurativa (HS) es de una dosis inicial de 160 mg en el día 1 (administrada en cuatro inyecciones de 40 mg en un día o en dos inyecciones de 40 mg al día por dos días consecutivos), seguida de 80 mg dos semanas después en el día 15 (administrada en dos inyecciones de 40 mg en un día). Dos semanas después (día 29), se debe continuar con una dosis de 40 mg cada semana u 80 mg cada dos semanas (administrada en dos inyecciones de 40 mg en un día). Si es necesario, es posible continuar con la administración de antibióticos durante el tratamiento con ABRILADA®. Se recomienda que el paciente aplique diariamente una loción tópica antiséptica en las lesiones causadas por la HS durante el tratamiento con ABRILADA®.

Se debe reconsiderar cuidadosamente continuar con el tratamiento después de las 12 semanas en pacientes que no demuestran una mejoría en este periodo.

En caso de que se interrumpa el tratamiento, es posible retomar el tratamiento con 40 mg de ABRILADA® cada semana u 80 mg cada dos semanas.

Se debe evaluar periódicamente el beneficio y el riesgo del tratamiento continuo a largo plazo.

ABRILADA® puede estar disponible en otras concentraciones y/o presentaciones dependiendo de las necesidades de tratamiento individual.

Enfermedad de Crohn

El régimen de dosis de inducción recomendado de ABRILADA® en pacientes adultos con enfermedad de Crohn activa de moderada a grave es de 80 mg en la Semana 0, seguida de 40 mg en la Semana 2. En caso de que sea necesaria una respuesta más rápida al tratamiento, se puede implementar el régimen de dosis de 160 mg en la Semana 0 (administrado en cuatro inyecciones de 40 mg en un día o dos inyecciones de 40 mg al día por dos días consecutivos), seguido de 80 mg en la Semana 2 (administrado en dos inyecciones de 40 mg en un día), si se tiene en cuenta que es mayor el riesgo de eventos adversos durante la inducción.

Después del tratamiento de inducción, la dosis recomendada es de 40 mg cada dos semanas, administrada por medio de inyección subcutánea.

Como alternativa, si a un paciente se le interrumpe el tratamiento con ABRILADA® y vuelve a manifestar signos y síntomas de la enfermedad, se puede reanudar la administración de ABRILADA®. Hay poca experiencia sobre la reanudación del tratamiento luego de más de 8 semanas desde la última dosis.

Durante el tratamiento de mantenimiento, es posible ajustar la dosis de corticosteroides según los lineamientos de la práctica clínica.

Es posible que algunos pacientes que presenten una disminución de la respuesta al tratamiento con 40 mg de ABRILADA® cada dos semanas se beneficien de un aumento de la dosis a 40 mg de ABRILADA® cada semana u 80 mg cada dos semanas.

Es posible que algunos pacientes que no hayan respondido antes de la Semana 4 se beneficien de la continuación del tratamiento de mantenimiento hasta la Semana 12. Se debe reconsiderar cuidadosamente el tratamiento continuado en pacientes que no respondan durante este período.

ABRILADA® puede estar disponible en otras concentraciones y/o presentaciones dependiendo de las necesidades de tratamiento individual.

Colitis ulcerativa

El régimen de inducción recomendado de ABRILADA® para los pacientes adultos con colitis ulcerativa moderada a severa es de 160 mg en la Semana 0 (administrado en cuatro inyecciones de 40 mg en un día o dos inyecciones de 40 mg al día por dos días consecutivos) y 80 mg en la Semana 2 (administrados en dos inyecciones de 40 mg en un día). Después del tratamiento de inducción, la dosis recomendada es de 40 mg cada dos semanas, administrada por medio de inyección subcutánea.

Durante el tratamiento de mantenimiento, es posible ajustar la dosis de corticosteroides según los lineamientos de la práctica clínica.

Es posible que algunos pacientes que presenten una disminución de la respuesta al tratamiento con 40 mg de ABRILADA® cada dos semanas se beneficien de un aumento de la dosis a 40 mg de ABRILADA® cada semana u 80 mg cada dos semanas.

Los datos disponibles señalan que usualmente se alcanza una respuesta clínica en el plazo de 2 a 8 semanas de tratamiento. No se debe continuar el tratamiento con ABRILADA® en pacientes que no respondan durante este período.

ABRILADA® puede estar disponible en otras concentraciones y/o presentaciones dependiendo de las necesidades de tratamiento individual.

Uveítis

La dosis recomendada de ABRILADA® en pacientes adultos que padezcan uveítis es una dosis inicial de 80 mg, seguida de 40 mg administrados cada dos semanas a partir de una semana después de la dosis inicial. Se tiene experiencia limitada en el inicio del tratamiento con ABRILADA® en monoterapia. Es posible iniciar el tratamiento con ABRILADA® en combinación con corticosteroides y/u otros agentes inmunomoduladores no biológicos. Es posible ajustar la dosis de los corticosteroides administrados de manera concomitante, de conformidad con la práctica clínica comenzando dos semanas después del inicio del tratamiento con ABRILADA®.

Se recomienda evaluar anualmente el beneficio y el riesgo del tratamiento continuo a largo plazo.

ABRILADA® puede estar disponible en otras concentraciones y/o presentaciones dependiendo de las necesidades de tratamiento individual.

Poblaciones especiales

Adultos mayores

No es necesario ajustar la dosis.

Deterioro renal y/o hepático

Adalimumab no se ha estudiado en estas poblaciones de pacientes. No se pueden hacer recomendaciones de dosis.

Población pediátrica

Artritis idiopática juvenil

Artritis idiopática juvenil poliarticular desde los 2 años de edad

La dosis recomendada de ABRILADA® para los pacientes que padecen artritis idiopática juvenil poliarticular desde los 2 años se basa en el peso corporal (Tabla 1). La dosis de ABRILADA® se administra cada dos semanas por medio de inyección subcutánea.

Tabla 1. Dosis de ABRILADA® para pacientes que padecen artritis idiopática juvenil poliarticular

Peso del Paciente	Régimen de Dosificación
De 10 kg a <30 kg	20 mg cada dos semanas
≥30 kg	40 mg cada dos semanas

Los datos disponibles señalan que usualmente se alcanza respuesta clínica en el plazo de 12 semanas de tratamiento. Se debe reconsiderar cuidadosamente continuar el tratamiento en pacientes que no respondan durante este período.

Adalimumab no tiene ningún uso relevante en pacientes menores de 2 años de edad para esta indicación.

ABRILADA® puede estar disponible en otras concentraciones y/o presentaciones dependiendo de las necesidades de tratamiento individual.

Artritis relacionada con entesitis

La dosis recomendada de ABRILADA® para los pacientes que padecen artritis relacionada con entesitis desde los 6 años se basa en el peso corporal (Tabla 2). La dosis de ABRILADA® se administra cada dos semanas por medio de inyección subcutánea.

Tabla 2. Dosis de ABRILADA® para pacientes que padecen artritis relacionada con entesitis

Peso del Paciente	Régimen de Dosificación
De 15 kg a <30 kg	20 mg cada dos semanas
≥30 kg	40 mg cada dos semanas

Adalimumab no se ha estudiado en pacientes menores de 6 años que padecen artritis relacionada con entesitis.

ABRILADA® puede estar disponible en otras concentraciones y/o presentaciones dependiendo de las necesidades de tratamiento individual.

Psoriasis pediátrica en placas

La dosis recomendada de ABRILADA® para pacientes que padecen psoriasis en placa desde los 4 hasta los 17 años se basa en el peso corporal (Tabla 3). ABRILADA® se administra por medio de inyección subcutánea.

Tabla 3. Dosis de ABRILADA® para pacientes pediátricos que padezcan psoriasis en placa

Peso del Paciente	Régimen de Dosificación
De 15 kg a <30 kg	Dosis inicial de 20 mg, seguida de 20 mg administrados cada dos semanas a partir de una semana después de la dosis inicial
≥30 kg	Dosis inicial de 40 mg, seguida de 40 mg administrados cada dos semanas a partir de una semana después de la dosis inicial

Se debe analizar cuidadosamente continuar con el tratamiento más allá de las 16 semanas en pacientes que no responden en este período.

Si se indica retratamiento con ABRILADA®, se deben seguir las instrucciones anteriores sobre la dosis y la duración del tratamiento.

Se evaluó la seguridad de adalimumab en pacientes pediátricos con psoriasis en placa durante una media de 13 meses.

Adalimumab no tiene ningún uso relevante en niños menores de 4 años para esta indicación.

ABRILADA® puede estar disponible en otras concentraciones y/o presentaciones dependiendo de las necesidades de tratamiento individual.

Enfermedad de Crohn pediátrica

La dosis recomendada de ABRILADA® para los pacientes con enfermedad de Crohn de los 6 a los 17 años se determina en función del peso corporal (Tabla 4). ABRILADA® se administra por medio de inyección subcutánea.

Tabla 4. Dosis de ABRILADA® para pacientes pediátricos que padecen enfermedad de Crohn

Peso del Paciente	Dosis de Inducción	Dosis de mantenimiento con Inicio en la semana 4
<40	<ul style="list-style-type: none"> 40 mg en la Semana 0 y 20 mg en la Semana 2 <p>En caso de que sea necesaria una respuesta más rápida al tratamiento, teniendo en cuenta que el riesgo de eventos adversos puede ser mayor con la administración de una dosis de inducción más alta, se puede administrar la dosis siguiente:</p> <ul style="list-style-type: none"> 80 mg en la Semana 0 y 40 mg en la Semana 2 	20 mg cada dos semanas
≥40 kg	<ul style="list-style-type: none"> 80 mg en la Semana 0 y kg 40 mg en la Semana 2 <p>En caso de que sea necesaria una respuesta más rápida al tratamiento, teniendo en cuenta que el riesgo de eventos adversos puede ser mayor con la administración de una dosis de inducción</p>	40 mg cada dos semanas

	<p>más alta, se puede administrar la dosis siguiente:</p> <ul style="list-style-type: none">• 160 mg en la Semana 0 y 80 mg en la Semana 2	
--	--	--

Es posible que los pacientes con respuesta insuficiente se beneficien de un aumento en la dosificación:

- <40 kg: 20 mg por semana
- ≥40 kg: 40 mg por semana u 80 mg cada dos semanas

Se debe considerar cuidadosamente el tratamiento continuado en los sujetos sin respuesta hasta la Semana 12.

Adalimumab no tiene ningún uso relevante en niños menores de 6 años para esta indicación.

ABRILADA® puede estar disponible en otras concentraciones y/o presentaciones dependiendo de las necesidades de tratamiento individual.

Método de Administración

ABRILADA® se administra por medio de inyección subcutánea. Al final de este documento se proporcionan las instrucciones de administración completas.

NUEVAS PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

Advertencias y precauciones especiales de administración:

Trazabilidad

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

Los pacientes que están en tratamiento con antagonistas del TNF son más susceptibles de padecer infecciones serias. La función pulmonar alterada puede incrementar el riesgo de desarrollar infecciones. Los pacientes deben ser, por lo tanto, estrechamente monitoreados para la detección de infecciones (incluyendo tuberculosis), antes, durante y después del tratamiento con ABRILADA®. Dado que la eliminación de adalimumab puede tardar hasta cuatro meses, el monitoreo se debería continuar durante este periodo.

El tratamiento con ABRILADA® no se debe iniciar en pacientes con infecciones activas, incluyendo infecciones crónicas o localizadas, hasta que las infecciones estén controladas. Se debe considerar el riesgo y el beneficio del tratamiento con ABRILADA®

526

antes de iniciar la terapia en pacientes que hayan estado expuestos a tuberculosis y en pacientes que hayan viajado a áreas con alto riesgo de tuberculosis o que sean endémicas para enfermedades micóticas, tales como histoplasmosis, coccidioidomicosis o blastomicosis (ver “Otras infecciones oportunistas”).

Los pacientes que desarrollen una infección nueva mientras reciben tratamiento con ABRILADA® deben ser monitoreados estrechamente y recibir una evaluación diagnóstica completa. La administración de ABRILADA® se debe suspender si un paciente presenta una nueva infección seria o septicemia, y se debe iniciar la terapia antimicrobiana o antimicótica apropiada, hasta que la infección esté controlada.

Los médicos deben tener precaución al considerar el uso de ABRILADA® en pacientes con antecedentes de infecciones recurrentes o con condiciones subyacentes que puedan predisponer a los pacientes a infecciones, incluyendo el uso concomitante de medicamentos inmunosupresores.

Infecciones serias

Se han notificado infecciones serias, incluyendo septicemia, de origen bacteriano, micobacteriano, micóticas invasivas, parasitarias, virales u otras infecciones oportunistas como listeriosis, legionelosis y neumocistis en pacientes en tratamiento con adalimumab. Otras infecciones serias observadas en los ensayos clínicos incluyen neumonía, pielonefritis, artritis séptica y septicemia. Se han notificado casos de hospitalizaciones o desenlaces mortales asociados a estas infecciones.

Tuberculosis

Se ha reportado tuberculosis, incluyendo reactivación y nuevos brotes de tuberculosis, en pacientes bajo tratamiento con ABRILADA®. Los reportes incluyen casos de tuberculosis pulmonar y extrapulmonar (es decir, diseminada).

Antes de iniciar la terapia con ABRILADA®, se debe evaluar en todos los pacientes la existencia de tuberculosis tanto activa como 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 en todos los pacientes (p. ej., radiografía de tórax y prueba cutánea de tuberculina) (aplicando las recomendaciones locales). Se recuerda a los médicos el riesgo de falsos negativos en la prueba cutánea de la tuberculina, especialmente en pacientes que están gravemente enfermos o inmunodeprimidos.

Si se diagnostica tuberculosis activa no se debe iniciar la terapia con ABRILADA®.

En todas las situaciones descritas a continuación, el balance beneficio/riesgo del tratamiento con adalimumab debe ser cuidadosamente considerado.

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 tienen sospechas de tuberculosis latente, se debe consultar con un médico con experiencia en el tratamiento de la tuberculosis.

Si se diagnostica tuberculosis latente, se debe iniciar el tratamiento profiláctico antituberculoso adecuado antes de iniciar el tratamiento con ABRILADA®, de acuerdo con las recomendaciones locales.

Se debe considerar también el uso del tratamiento profiláctico antituberculoso antes de iniciar el tratamiento con ABRILADA® en los pacientes con factores de riesgo múltiples o significativos de tuberculosis, a pesar de que presenten una prueba negativa para tuberculosis, y en pacientes con antecedentes de tuberculosis latente o activa en los cuales no se puede confirmar que haya un curso adecuado del tratamiento.

A pesar del tratamiento profiláctico para tuberculosis, han ocurrido casos de reactivación de tuberculosis en pacientes bajo tratamiento con adalimumab.

Algunos pacientes que habían recibido un tratamiento satisfactorio para la tuberculosis activa han vuelto a desarrollar tuberculosis mientras estaban en tratamiento con adalimumab.

Se debe instruir a los pacientes que deben buscar la asesoría médica si se presentan signos/síntomas que sugieran una infección de tuberculosis (p. ej., tos persistente, pérdida de peso, febrícula, adinamia) durante o después de la terapia con ABRILADA®.

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 antagonistas del TNF, lo cual ha resultado en retrasos del tratamiento apropiado, resultando algunas veces en desenlaces fatales.

Se tendrá en cuenta la posibilidad de una infección micótica invasiva en aquellos pacientes que desarrollen signos y síntomas tales como fiebre, malestar, pérdida de peso, sudoración, tos, disnea y/o infiltrados pulmonares u otras enfermedades sistémicas serias, con o sin choque concomitante. En estos pacientes se debe suspender inmediatamente la administración de ABRILADA®. El diagnóstico y la administración de tratamiento antimicótico empírico en estos pacientes se debe realizar de acuerdo con un médico con experiencia en el cuidado de pacientes con infecciones micóticas invasivas.

Reactivación de la hepatitis B

Se han producido casos de reactivación de la hepatitis B en pacientes que estaban recibiendo antagonistas del TNF incluyendo adalimumab, los cuales son portadores crónicos del virus (es decir, positivos para el antígeno de superficie).

Algunos casos tuvieron un desenlace mortal. Se debe hacer una prueba de infección por el virus de la hepatitis B (VHB) antes de iniciar el tratamiento con ABRILADA®. Para aquellos pacientes con análisis positivo para la infección por hepatitis B, se recomienda consultar con un médico especialista en el tratamiento de la hepatitis B.

Los pacientes que son portadores del VHB y que requieren tratamiento con ABRILADA® 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 adecuada disponible sobre los pacientes tratados que son portadores del VHB, con terapia antiviral en conjunto con terapia antagonista del TNF para prevenir la reactivación del VHB.

En pacientes que desarrollan reactivación del VHB debe suspenderse la administración de ABRILADA® y se debe iniciar una terapia antiviral efectiva con tratamiento de soporte apropiado.

Efectos 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 ABRILADA® en pacientes con trastornos desmielinizantes del sistema nervioso central o periférico, preexistentes o de reciente aparición; se debe considerar la discontinuación de ABRILADA® si se desarrolla alguno de estos trastornos. Hay una asociación conocida entre la uveítis intermedia y trastornos centrales desmielinizantes. Se debe llevar a cabo una evaluación neurológica en pacientes con uveítis intermedia no infecciosa antes de la iniciación de la terapia con ABRILADA® y de forma regular durante la terapia para evaluar trastornos centrales desmielinizantes preexistentes o en desarrollo.

Reacciones alérgicas

Las reacciones alérgicas serias asociadas con adalimumab fueron raras durante los estudios clínicos. Las reacciones alérgicas no serias asociadas con adalimumab fueron poco frecuentes durante los estudios clínicos. 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 ABRILADA® e iniciarse la terapia apropiada.

Inmunosupresión

En un estudio que incorporó a 64 pacientes con artritis reumatoide tratados con adalimumab, no hubo evidencia de depresión de la reacción de hipersensibilidad retardada, disminución de los niveles de inmunoglobulina, ni cambio en los recuentos de células B, células T efectoras, células NK, monocitos/macrófagos y neutrófilos.

Neoplasias malignas y trastornos linfoproliferativos

En las secciones controladas de los ensayos clínicos de los antagonistas del TNF, se han observado más casos de neoplasias malignas incluyendo linfoma entre los pacientes que reciben un antagonista del TNF en comparación con los pacientes del grupo control. Sin embargo, la incidencia fue rara. En el entorno poscomercialización se han notificado casos de leucemia en pacientes tratados con antagonistas del TNF.

Existe un mayor riesgo basal de linfoma y leucemia en los pacientes con artritis reumatoide con enfermedad inflamatoria altamente activa, de duración prolongada, lo que complica la estimación de riesgo. Con el conocimiento actual, no puede excluirse un posible riesgo de

desarrollo de linfomas, leucemia u otras neoplasias malignas en pacientes tratados con un antagonista del TNF.

Se ha reportado la aparición de neoplasias malignas, algunas fatales, entre niños, adolescentes y adultos jóvenes (hasta 22 años) tratados con antagonistas del TNF (inicio del tratamiento ≤ 18 años), incluyendo adalimumab en el entorno poscomercialización. Aproximadamente la mitad de los casos fueron linfomas. Los otros casos representaban una variedad de diferentes neoplasias malignas e incluían neoplasias malignas raras usualmente asociadas con la inmunosupresión. No se puede excluir el riesgo de desarrollar neoplasias malignas en niños y adolescentes tratados con antagonistas del TNF.

Después de la comercialización, se han identificado casos raros de linfoma hepatoesplénico de células T (HSTCL, por sus siglas en inglés) en pacientes tratados con adalimumab. Este tipo raro de linfoma de células T cursa con una progresión muy agresiva y por lo general mortal. Algunos de estos linfomas hepatoesplénicos de células T con adalimumab se han presentado en pacientes adultos jóvenes en tratamiento concomitante con azatioprina o 6-mercaptopurina, para la enfermedad inflamatoria intestinal. Se debe considerar cuidadosamente el riesgo potencial con la combinación de azatioprina o 6-mercaptopurina y ABRILADA®. No se puede descartar el riesgo de desarrollar HSTCL en pacientes tratados con ABRILADA®).

No se han realizado estudios que incluyan pacientes con antecedentes de neoplasias malignas ni en pacientes en los que el tratamiento con adalimumab continúe tras desarrollar una neoplasia maligna. Por consiguiente, se debe ejercer precaución adicional al considerar el tratamiento de estos pacientes con ABRILADA®.

En todos los pacientes, y en particular aquellos con una historia médica de terapia inmunosupresora extensa o pacientes con psoriasis y tratamiento previo con psoraleno y rayos UV-A (PUVA), debería examinarse la presencia de cáncer de piel de tipo no melanoma antes y durante el tratamiento con ABRILADA®. Se han notificado también casos de melanoma y carcinoma de células de Merkel en pacientes en tratamiento con antagonistas del TNF incluyendo adalimumab

En un ensayo clínico exploratorio que evaluaba el uso de otro antagonista del TNF, infliximab, en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) de moderada a grave, se notificaron más casos de neoplasias malignas, la mayoría en el pulmón, o cabeza y cuello, en pacientes en tratamiento con infliximab en comparación con el grupo control. Todos los pacientes presentaban antecedentes de tabaquismo importante. Por tanto, se debe tener especial cuidado cuando se utilice cualquier antagonista del TNF en pacientes con EPOC, así como en pacientes con un elevado riesgo de sufrir neoplasias malignas por tener un tabaquismo importante.

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 tienen un riesgo aumentado de displasia o carcinoma de colon (p. ej., pacientes que han padecido colitis ulcerativa de larga duración 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.

Reacciones hematológicas

Se ha reportado raramente pancitopenia, incluyendo anemia aplásica, con los antagonistas del TNF. Se han reportado con adalimumab eventos adversos del sistema hematológico, incluyendo citopenias significativas desde el punto de vista médico (p. ej., trombocitopenia, leucopenia). A todos los pacientes se les debe aconsejar solicitar atención médica inmediata si desarrollan signos o síntomas que sugieran discrasias sanguíneas (p. ej., fiebre persistente, hematoma, sangrado, palidez) mientras reciben ABRILADA®. Se debe considerar la discontinuación de la terapia con ABRILADA® en pacientes con anormalidades hematológicas significativas confirmadas.

Vacunas

En un ensayo con 226 pacientes adultos con artritis reumatoide tratados con adalimumab o placebo, se observó una respuesta de anticuerpos similar frente a la vacuna estándar neumocócica 23-valente y la vacuna trivalente para el virus de la influenza. No se dispone de datos sobre la transmisión secundaria de infecciones por vacunas vivas en pacientes tratados con adalimumab.

Se recomienda que los pacientes pediátricos, si es posible, se encuentren al día con el esquema de vacunación según las directrices actuales, antes de comenzar la terapia con ABRILADA®.

Los pacientes que se tratan con ABRILADA® pueden recibir simultáneamente vacunas exceptuando las vacunas vivas. No se recomienda la administración de vacunas vivas (p. ej., vacuna BCG) a lactantes que estuvieron expuestos a adalimumab en el útero durante los 5 meses siguientes a la última inyección de adalimumab administrada a la madre durante el embarazo.

Insuficiencia cardiaca congestiva

En un ensayo clínico con otro antagonista del TNF se ha observado empeoramiento de la insuficiencia cardiaca congestiva y aumento de la mortalidad debida a esta patología. También se han reportado casos de empeoramiento de la insuficiencia cardiaca congestiva en pacientes que reciben adalimumab. ABRILADA® debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia cardiaca leve (NYHA clases I/II). ABRILADA® está contraindicado en insuficiencia cardiaca moderada a severa (ver sección 4.3). El tratamiento con ABRILADA® debe interrumpirse en pacientes que desarrollen insuficiencia cardiaca congestiva nueva o presenten empeoramiento de los síntomas.

Procesos autoinmunes

El tratamiento con ABRILADA® puede resultar en formación de anticuerpos autoinmunes. Se desconoce el impacto del tratamiento con ABRILADA® a largo plazo en el desarrollo de enfermedades autoinmunes. Si un paciente desarrolla síntomas sugestivos de un síndrome similar al lupus después del tratamiento con ABRILADA® y es positivo para anticuerpos frente al ADN bicatenario, el tratamiento con ABRILADA® no debe continuarse.

Administración concurrente de agentes antirreumáticos modificadores de la enfermedad (ARMEs) biológicos o antagonistas del TNF

Durante estudios clínicos se observaron infecciones serias debidas al uso concurrente de anakinra y otro antagonista del TNF, etanercept, con ningún beneficio clínico adicional comparado con etanercept en monoterapia. Debido a la naturaleza de los eventos adversos observados con la terapia que combina etanercept y anakinra, la combinación de anakinra con otros antagonistas del TNF puede producir una toxicidad similar. Por tanto, la combinación de adalimumab y anakinra no es recomendada.

La administración concomitante de adalimumab con otros ARMEs biológicos (p. ej., anakinra y abatacept) u otros antagonistas del TNF no es recomendada, debido al posible aumento en el riesgo de infecciones, incluyendo infecciones serias y otras interacciones farmacológicas potenciales.

Cirugía

La experiencia en seguridad de intervenciones quirúrgicas en pacientes tratados con adalimumab es limitada. Si se planifica una intervención quirúrgica se debe considerar la larga vida media de adalimumab. El paciente que requiere cirugía mientras está siendo tratado con ABRILADA® debe monitorearse de cerca para detectar la aparición de infecciones y tomar las medidas apropiadas. La experiencia en seguridad en los pacientes sometidos a una artroplastia mientras recibían tratamiento con adalimumab es limitada.

Obstrucción del intestino delgado

Un fallo en la respuesta al tratamiento para la enfermedad de Crohn puede indicar la presencia de estenosis fibróticas establecidas que pueden requerir tratamiento quirúrgico. Los datos disponibles sugieren que adalimumab no empeora ni causa las estenosis.

Pacientes de edad avanzada

La frecuencia de infecciones serias entre individuos mayores de 65 años de edad tratados con adalimumab (3,7%) fue más alta que para los individuos menores de 65 años de edad (1,5%). Algunas de estas infecciones tuvieron un resultado mortal. Se debe prestar una atención particular en relación al riesgo de infecciones cuando se trate a pacientes de edad avanzada.

Población pediátrica

Ver “Vacunas” mencionadas anteriormente.

Excipiente con efectos conocidos

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis de 0,8 mL; esto es, esencialmente, “exento de sodio”.

Fertilidad, Embarazo y Lactancia

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben considerar utilizar un método anticonceptivo adecuado para prevenir el embarazo y continuar su uso durante al menos cinco meses tras el último tratamiento con ABRILADA®.

Embarazo

Un gran número de embarazos (aproximadamente 2100) seguidos de forma prospectiva y expuestos a adalimumab, resultando en nacimientos con vida conocidos, incluyendo más de 1500 expuestos durante el primer trimestre, no indican un aumento en la tasa de malformación en el recién nacido.

En un registro de cohortes prospectivo, se incluyó a 257 mujeres con artritis reumatoide (AR) o enfermedad de Crohn (EC) tratadas con adalimumab al menos durante el primer trimestre, y 120 mujeres con AR o EC no tratadas con adalimumab. La variable principal fue la prevalencia de las principales anomalías congénitas que se dan al nacer. La tasa de embarazos que terminaron con al menos un recién nacido vivo con un defecto congénito grave fue de 6/69 (8,7 %) en mujeres con AR tratadas con adalimumab y 5/74 (6,8 %) en mujeres con AR sin tratamiento (OR no ajustada 1,31, IC del 95% 0,38-4,52), y 16/152 (10,5 %) en mujeres con EC tratadas con adalimumab y 3/32 (9,4 %) en mujeres con EC no tratadas (OR no ajustada 1,14, IC del 95 % 0,31- 4,16). La OR ajustada (teniendo en cuenta las diferencias basales) fue de 1,10 (IC del 95 % 0,45-2,73) para AR y EC combinadas. No hubo diferencias claras entre las mujeres tratadas con adalimumab y las no tratadas para las variables secundarias de abortos espontáneos, defectos congénitos menores, parto prematuro, tamaño al nacer e infecciones serias u oportunistas, y no se notificaron nacimientos de niños muertos o neoplasias malignas. La interpretación de los datos puede verse afectada debido a las limitaciones metodológicas del estudio, incluyendo el pequeño tamaño de la muestra y el diseño no aleatorizado.

En un estudio de toxicidad para el desarrollo realizado en monos, no hubo indicios de toxicidad maternal, embriotoxicidad o teratogenicidad. No se dispone de datos preclínicos sobre toxicidad posnatal de adalimumab (ver sección 5.3).

Debido a la inhibición del TNF α , la administración de adalimumab durante el embarazo podría afectar a la respuesta inmune normal en el recién nacido. Adalimumab solo debe usarse durante el embarazo en caso de ser claramente necesario.

Adalimumab puede cruzar la placenta hacia el suero de los infantes nacidos de mujeres bajo tratamiento con adalimumab durante el embarazo.

Por consiguiente, estos infantes pueden tener mayor riesgo de infecciones. No se recomienda la administración de vacunas vivas (p. ej., vacuna BCG) a lactantes que estuvieron expuestos a adalimumab en el útero hasta 5 meses después de la última inyección de adalimumab administrada a la madre durante el embarazo.

Lactancia

La información limitada incluida en literatura publicada indica que adalimumab es excretado en la leche materna a muy bajas concentraciones, con presencia de adalimumab en leche humana a concentraciones de 0,1% a 1% del nivel de suero materno. Dada la proteólisis intestinal a la que se someten y la baja biodisponibilidad de las inmunoglobulinas G ingeridas por vía oral, no se prevén efectos en el infante/recién nacido amamantado. En consecuencia, ABRILADA® puede usarse durante la lactancia.

Fertilidad

No hay datos preclínicos disponibles sobre el efecto de adalimumab en la fertilidad.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Adalimumab puede tener una influencia menor en la capacidad de conducir y utilizar máquinas. Es posible experimentar vértigo y problemas visuales tras la administración de ABRILADA®

NUEVAS REACCIONES ADVERSAS

Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Adalimumab se estudió en 9506 pacientes en ensayos pivotaes controlados y abiertos por hasta 60 meses o más. Estos ensayos incluyeron pacientes con artritis reumatoide con enfermedad a corto plazo y de larga duración, artritis idiopática juvenil (artritis idiopática juvenil poliarticular y artritis relacionada con entesitis), así como pacientes con espondiloartritis axial (espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de EA), artritis psoriásica, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, psoriasis, hidrosadenitis supurativa y uveítis. Los estudios pivotaes controlados incluyeron a 6089 pacientes que recibieron adalimumab y 3801 pacientes que recibieron placebo o un comparador activo durante el período controlado.

La proporción de pacientes que interrumpieron el tratamiento debido a eventos adversos durante la parte doble ciega y controlada de los estudios pivotaes fue del 5,9% en los pacientes que recibieron adalimumab y del 5,4% en los pacientes con el tratamiento de control.

Las reacciones adversas informadas con mayor frecuencia son infecciones (como nasofaringitis, infección de las vías respiratorias superiores y sinusitis), reacciones en el lugar de la inyección (eritema, picazón, hemorragia, dolor o hinchazón), cefalea y dolor musculoesquelético.

También se han informado reacciones adversas serias con adalimumab. Los antagonistas del TNF, como adalimumab, afectan el sistema inmunitario y su uso puede afectar la defensa del cuerpo contra infecciones y cáncer.

También se informaron con la administración de adalimumab infecciones mortales y potencialmente mortales (incluyendo septicemia, infecciones oportunistas y TB), reactivación del VHB y varias neoplasias malignas (incluyendo leucemia, linfoma y linfoma hepatoesplénico de linfocitos T [HSTCL]).

Además, se han informado reacciones hematológicas, neurológicas y autoinmunitarias serias. Entre ellas, se incluyen informes raros de pancitopenia, anemia aplásica, eventos desmielinizantes centrales y periféricos, informes de lupus, afecciones relacionadas con el lupus y síndrome de Stevens-Johnson.

Población pediátrica

En general, los eventos adversos en pacientes pediátricos fueron similares en frecuencia y tipo a aquellos observados en pacientes adultos.

Lista tabulada de reacciones adversas

La siguiente lista de reacciones adversas se basa en la experiencia de ensayos clínicos y en la experiencia poscomercialización, y se muestran por clasificación por órganos y sistemas (SOC) y frecuencia en la Tabla 5 a continuación: 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 $< 1/1000$) y desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles). En cada agrupación de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de seriedad. Se incluyó la frecuencia más alta observada entre las múltiples indicaciones. Aparece un asterisco (*) en la columna de la SOC si hay información adicional en alguna otra parte en las secciones 4.3, 4.4 y 4.8.

Hidradenitis supurativa (HS)

El perfil de seguridad para los pacientes con HS tratados con adalimumab semanalmente fue coherente con el perfil de seguridad conocido de adalimumab.

Uveítis

El perfil de seguridad para los pacientes con uveítis tratados con adalimumab cada dos semanas fue coherente con el perfil de seguridad conocido de adalimumab.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Reacciones en el lugar de la inyección

En los ensayos pivotaes controlados en adultos y niños, el 12,9% de los pacientes tratados con adalimumab desarrollaron reacciones en el lugar de la inyección (eritema y/o picazón, hemorragia, dolor o hinchazón), en comparación con el 7,2% de los pacientes que recibieron el placebo o control activo. Por lo general, las reacciones en el lugar de la inyección no requirieron la interrupción del medicamento.

Infecciones

En los ensayos pivotaes controlados en adultos y niños, la tasa de infección fue de 1,51 por paciente/año en los pacientes tratados con adalimumab y de 1,46 por paciente/año en los pacientes tratados con placebo y control activo. Las infecciones constaron

principalmente de nasofaringitis, infección de las vías respiratorias superiores y sinusitis. La mayoría de los pacientes retomaron adalimumab una vez resuelta la infección.

La incidencia de infecciones serias fue de 0,04 por paciente/año en los pacientes tratados con adalimumab y de 0,03 por paciente/año en los pacientes tratados con placebo y control activo.

En los estudios controlados y abiertos en adultos y niños con adalimumab, se informaron infecciones serias (incluidas infecciones mortales, con poca frecuencia), entre las que se incluyen informes de tuberculosis (miliar y extrapulmonar) e infecciones oportunistas invasivas (p. ej., histoplasmosis diseminada o extrapulmonar, blastomycosis, coccidioidomycosis, neumocistis, candidiasis, aspergilosis y listeriosis).

La mayoría de los casos de tuberculosis se presentaron en el plazo de los primeros ocho meses después del inicio del tratamiento y pueden reflejar el agravamiento de la enfermedad latente.

Neoplasias malignas y trastornos linfoproliferativos

No se observaron neoplasias malignas en 249 pacientes pediátricos con una exposición de 655,6 pacientes-año durante los ensayos con adalimumab en pacientes con artritis idiopática juvenil (artritis idiopática juvenil poliarticular y artritis relacionada con entesitis).

Además, no se observaron neoplasias malignas en 192 pacientes pediátricos con una exposición de 498,1 pacientes-año durante los ensayos con adalimumab en pacientes pediátricos con la enfermedad de Crohn. No se observaron neoplasias malignas en 77 pacientes pediátricos con una exposición de 80,0 pacientes-año durante un ensayo con adalimumab en pacientes pediátricos con psoriasis en placa crónica. No se observaron neoplasias malignas en 60 pacientes pediátricos con una exposición de 58,4 pacientes-año durante un ensayo con adalimumab en pacientes pediátricos con uveítis.

Durante las etapas controladas de los ensayos pivotaes de adalimumab de al menos 12 semanas de duración en pacientes adultos con artritis reumatoide moderada a severamente activa, espondilitis anquilosante, espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de EA, artritis psoriásica, psoriasis, hidradenitis supurativa, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa y uveítis, se observaron neoplasias malignas, diferentes del linfoma y el cáncer de piel no melanoma, con una tasa (intervalo de confianza del 95%) de 6,8 (4,4; 10,5) por 1000 pacientes-año entre 5291 pacientes tratados con adalimumab, en comparación con una tasa de 6,3 (3,4; 11,8) por 1000 pacientes-año entre 3444 pacientes del grupo de control (la mediana de la duración del tratamiento fue de 4,0 meses para el tratamiento con adalimumab y de 3,8 meses para los pacientes que recibieron el tratamiento de control). La tasa (intervalo de confianza del 95%) de cánceres de piel no melanoma fue de 8,8 (6,0; 13,0) por 1000 pacientes-año entre los pacientes tratados con adalimumab y 3,2 (1,3; 7,6) por 1000 pacientes-año entre los pacientes de control. Entre estos cánceres de piel, se produjeron carcinomas de células escamosas en tasas (intervalo de confianza del 95%) de 2,7 (1,4; 5,4) por 1000 pacientes-año entre los pacientes tratados con adalimumab y 0,6 (0,1; 4,5) por 1000 pacientes-año entre los pacientes de

536

control. La tasa (intervalo de confianza del 95%) de linfomas fue de 0,7 (0,2; 2,7) por 1000 pacientes-año entre los pacientes tratados con adalimumab y 0,6 (0,1; 4,5) por 1000 pacientes-año entre los pacientes de control.

Al combinar las etapas controladas de estos ensayos con los estudios de extensión abiertos en curso y finalizados con una mediana de duración de aproximadamente 3,3 años, que incluyeron 6427 pacientes y más de 26439 pacientes-año de tratamiento, la tasa observada de neoplasias malignas, diferentes de linfoma y cánceres de piel no melanoma es de aproximadamente 8,5 por 1000 pacientes-año. La tasa observada de cánceres de piel no melanoma es de aproximadamente 9,6 por 1000 pacientes-año y la tasa observada de linfomas es de aproximadamente 1,3 por 1000 pacientes-año.

En la experiencia poscomercialización desde enero de 2003 hasta diciembre de 2010, principalmente en pacientes con artritis reumatoide, la tasa informada de neoplasias malignas es de aproximadamente 2,7 por 1000 pacientes-año de tratamiento. Las tasas que se informaron para cánceres de piel no melanoma y linfomas son de aproximadamente 0,2 y 0,3 por 1000 pacientes-año de tratamiento, respectivamente (ver sección 4.4).

Se han informado casos raros poscomercialización de linfoma hepatoesplénico de células T en pacientes tratados con adalimumab (ver sección 4.4).

Autoanticuerpos

Se analizaron muestras séricas de pacientes para detectar autoanticuerpos en múltiples puntos temporales en los estudios I-V de artritis reumatoide. En estos ensayos, el 11,9% de los pacientes tratados con adalimumab y el 8,1% de los pacientes de control activo y tratados con placebo, que exhibieron títulos iniciales negativos de anticuerpos antinucleares, informaron títulos positivos en la Semana 24.

Dos pacientes de 3441 tratados con adalimumab en todos los estudios de artritis reumatoide y artritis psoriásica desarrollaron signos clínicos indicativos de una nueva aparición del síndrome similar al lupus. Los pacientes mejoraron después de la interrupción del tratamiento. Ningún paciente presentó nefritis lúpica o síntomas relacionados con el sistema nervioso central.

Eventos hepatobiliares

En ensayos controlados de Fase 3 con adalimumab en pacientes con artritis reumatoide y artritis psoriásica con un período de control de 4 a 104 semanas, se produjeron aumentos en la ALT de ≥ 3 veces el LSN en 3,7% de los pacientes tratados con adalimumab y en 1,6% de los pacientes con el tratamiento de control.

En ensayos controlados de Fase 3 con adalimumab en pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular que tenían de 4 a 17 años y pacientes con artritis relacionada con entesitis que tenían de 6 a 17 años, se produjeron aumentos de ALT ≥ 3 veces el LSN en 6,1% de los pacientes tratados con adalimumab y en 1,3% de los pacientes del tratamiento de control. La mayoría de los aumentos en la ALT se produjeron con la administración concomitante de metotrexato. No se produjeron aumentos en la ALT de ≥ 3 veces el LSN

en los pacientes del ensayo de Fase 3 con adalimumab que padecían artritis idiopática juvenil poliarticular y que tenían de 2 a <4 años.

En los ensayos controlados de Fase 3 con adalimumab en pacientes con enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa con un período de control de 4 a 52 semanas, se produjeron aumentos en la ALT de ≥ 3 veces el LSN en 0,9% de los pacientes tratados con adalimumab y en 0,9% de los pacientes con el tratamiento de control.

En el ensayo de Fase 3 con adalimumab en pacientes con enfermedad de Crohn pediátrica que evaluó la eficacia y la seguridad de dos regímenes de dosis de mantenimiento ajustados según el peso corporal luego del tratamiento de inducción ajustado según el peso corporal de hasta 52 semanas, se produjeron aumentos en la ALT de ≥ 3 veces el LSN en 2,6% (5/192) pacientes de los cuales 4 recibían inmunosupresores de manera concomitante en el período inicial.

En ensayos controlados de Fase 3 con adalimumab en pacientes con psoriasis en placa con un período de control de una duración de 12 a 24 semanas, se produjeron aumentos de ALT ≥ 3 veces el LSN en 1,8% de los pacientes tratados con adalimumab y en 1,8% de los pacientes del tratamiento de control.

No se produjeron aumentos de ALT ≥ 3 veces el LSN en el ensayo de Fase 3 con adalimumab en pacientes pediátricos con psoriasis en placa.

En ensayos controlados de adalimumab (dosis iniciales de 160 mg en la Semana 0 y 80 mg en la Semana 2, seguidas de 40 mg por semana a partir de la Semana 4) en pacientes con hidradenitis supurativa con un período de control de 12 a 16 semanas, se produjeron aumentos en la ALT de ≥ 3 veces el LSN en 0,3% de los pacientes tratados con adalimumab y en 0,6% de los pacientes con el tratamiento de control.

En ensayos controlados de adalimumab (dosis iniciales de 80 mg en la Semana 0 y 40 mg cada dos semanas a partir de la Semana 1) en pacientes adultos con uveítis hasta 80 semanas con una mediana de la exposición de 166,5 días y 105,0 días en los pacientes tratados con adalimumab y los pacientes con el tratamiento de control, respectivamente, se produjeron aumentos en la ALT de ≥ 3 veces el LSN en un 2,4% de los pacientes tratados con adalimumab y en un 2,4% de los pacientes con el tratamiento de control.

En los ensayos clínicos de todas las indicaciones, los pacientes que presentaron aumentos de la ALT fueron asintomáticos y, en la mayoría de los casos, los aumentos fueron transitorios y se resolvieron mientras se continuaba con el tratamiento. Sin embargo, se han generado informes poscomercialización sobre insuficiencia hepática y sobre trastornos hepáticos de menor severidad que pueden preceder a la insuficiencia hepática, tales como la hepatitis que incluye hepatitis autoinmune en pacientes tratados con adalimumab.

Tratamiento concurrente con azatioprina/6-mercaptopurina

538

Acta No. 01 de 2025 SEMPB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

En estudios sobre la enfermedad de Crohn en adultos, se observaron mayores incidencias de eventos adversos de neoplasias malignas e infecciones serias con la combinación de adalimumab y azatioprina/6-mercaptopurina, en comparación con adalimumab en monoterapia.

Informe de sospecha de reacciones adversas

Es importante informar la sospecha de reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Esto permite realizar un monitoreo continuo del equilibrio entre el beneficio y el riesgo del medicamento. Los profesionales de la salud deben informar cualquier sospecha de reacciones adversas a través del sistema nacional de informes.

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto Versión EU SmPC 12 de julio de 2021 v1.0 y la información para prescribir Versión EU SmPC 12 de julio de 2021 v1.0 allegado mediante Radicado 20241079222

3.6. MODIFICACIONES POR CAMBIOS NORMATIVOS EN MEDICAMENTOS BIOLÓGICO

3.6.1. VECTIBIX® 20 mg/mL

Expediente : 20025916
Radicado : 20211283396 / 20241070294
Fecha : 24/03/2024
Interesado : Amgen Europe B.V.

Composición:

Cada ml contiene 20 mg de Panitumumab

Forma farmacéutica: Solución concentrada para infusión

Indicaciones:

Para ser usado en terapia combinada de quimioterapia, en pacientes con carcinoma colorrectal metastásico que expresa EGFR con RAS no mutado (tipo silvestre), de primera línea o después de falla de regímenes de quimioterapia que contienen fluoropirimidina, oxaliplatino e irinotecan.

Se recomienda que todos los pacientes con cáncer colorrectal metastásico (CCRm), que pueden recibir tratamiento anti-EGFR (panitumumab), se realicen pruebas para detectar mutaciones del gen RAS (KRAS y NRAS). El estado mutacional debe determinarse en un laboratorio experimentado con métodos de análisis validados para la detección de mutaciones KRAS (exones 2, 3 y 4) y NRAS (exones 2, 3 y 4). Si el tumor muestra una forma mutada de dicho gen RAS, se contraindica el uso de panitumumab en combinación con oxaliplatino.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. emitido mediante Acta No.10 de 2022 SEMNNIMB, numeral 3.6.4 con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitario para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto Versión 9 allegado mediante radicado inicial No. 20211283396.
- IPP Versión 9 allegado mediante radicado inicial No. 20211283396.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 10 de 2022, numeral 3.6.4., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el proceso de actualización 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 ml contiene 20 mg de Panitumumab

Forma farmacéutica: Solución concentrada para infusión

Indicaciones:

Para ser usado en terapia combinada de quimioterapia, en pacientes con carcinoma colorrectal metastásico que expresa EGFR con RAS no mutado (tipo silvestre), de primera línea o después de falla de regímenes de quimioterapia que contienen fluoropirimidina, oxaliplatino e irinotecan.

Se recomienda que todos los pacientes con cáncer colorrectal metastásico (CCRm), que pueden recibir tratamiento anti-EGFR (panitumumab), se realicen pruebas para detectar mutaciones del gen RAS (KRAS y NRAS). El estado mutacional debe determinarse en un laboratorio experimentado con métodos de análisis validados para la detección de mutaciones KRAS (exones 2, 3 y 4) y NRAS (exones 2, 3 y 4). Si el tumor muestra una forma mutada de dicho gen RAS, se contraindica el uso de panitumumab en combinación con oxaliplatino.

Contraindicaciones:

Vectibix está contraindicado en pacientes con antecedentes de reacciones de hipersensibilidad severas o con riesgo de muerte a panitumumab o a alguno de los excipientes.

540

Acta No. 01 de 2025 SEMPB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

La combinación de panitumumab con quimioterapia que contenga oxaliplatino está contraindicada en pacientes con cáncer colorrectal metastático RAS mutado o para los que se desconoce el estado RAS (ver Precauciones). Vectibix está contraindicado en pacientes con neumonía intersticial o fibrosis pulmonar.

Precauciones y advertencias:

Advertencias

Trazabilidad

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

Toxicidad dermatológica y del tejido blando

Las reacciones dermatológicas relacionadas, un efecto farmacológico observado con los inhibidores del receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGFR), se experimentan en casi todos los pacientes (aproximadamente 94%) tratados con Vectibix. Se reportaron reacciones cutáneas graves (NCI-CTC grado 3) en el 23% y reacciones cutáneas que ponen en peligro la vida (NCI-CTC grado 4) en < 1% de los pacientes que recibieron monoterapia de Vectibix en combinación con quimioterapia (n = 2.224) (ver Reacciones adversas). Si un paciente desarrolla reacciones dermatológicas grado 3 (CTCAE v 4.0) o mayores, o que se consideran intolerables, ver las recomendaciones de ajuste de dosis en Dosis y administración.

En los estudios clínicos, posteriormente al desarrollo de reacciones dermatológicas severas (incluida estomatitis), se informaron complicaciones de infecciones incluida la sepsis, que en casos aislados puede llevar a la muerte, y abscesos locales que requieren incisiones o drenaje. Los pacientes que tienen toxicidades dermatológicas o del tejido blando severas o que desarrollan reacciones que empeoran mientras reciben Vectibix deben ser monitoreados debido a secuelas inflamatorias o infecciosas (incluida la celulitis) y se debe iniciar de forma inmediata un tratamiento adecuado. Se han observado complicaciones infecciosas con riesgo de muerte y fatales, incluidos los eventos de fascitis necrotizante y/o sepsis en pacientes tratados con Vectibix. En la etapa de post-comercialización se han reportado casos raros de síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica en pacientes tratados con Vectibix. Se debe suspender o discontinuar Vectibix en caso de toxicidad dermatológica o del tejido blando asociada a complicaciones inflamatorias o infecciosas severas o con riesgo de muerte.

El tratamiento y manejo de las reacciones dermatológicas debe basarse en la severidad y puede incluir un humectante, protector solar (FPS > 15 UVA y UVB), y crema tópica esteroide (con hidrocortisona no mayor al 1%) aplicados en las zonas afectadas, y/o antibióticos orales (p. ej., doxiciclina). También se recomienda a los pacientes que experimenten toxicidades dermatológicas/rash, que utilicen protector solar y sombreros y limiten su exposición al sol, ya que el sol puede exacerbar cualquier reacción de la piel

541

que pudiera ocurrir. A los pacientes se los debe advertir para que se apliquen humectante y protector solar en la cara, las manos, los pies, el cuello, la espalda y el pecho todas las mañanas durante el tratamiento, y se apliquen el esteroide tópico en la cara, las manos, los pies, el cuello, la espalda y el pecho todas las noches durante el tratamiento.

Complicaciones pulmonares

Los pacientes con antecedentes, o evidencia de neumonitis intersticial o fibrosis pulmonar fueron excluidos de los estudios clínicos. Se han observado casos de Enfermedad Pulmonar Intersticial (EPI) fatal y no fatal con inhibidores EGFR, incluido Vectibix. En el evento de comienzo agudo o en síntomas pulmonares que empeoran, se debe interrumpir el tratamiento con Vectibix y se debe realizar una rápida investigación de estos síntomas. Si se diagnostica EPI, Vectibix, se debe discontinuar permanentemente y el paciente se debe tratar de forma adecuada. En los pacientes con antecedentes o evidencia de neumonitis intersticial o fibrosis pulmonar, se deben considerar cuidadosamente los beneficios de la terapia con Vectibix versus el riesgo de complicaciones pulmonares.

Trastornos de los electrolitos

Se ha observado en algunos pacientes una disminución progresiva de los niveles de magnesio en sangre que resultan en hipomagnesemia severa (grado 4). Los pacientes deben ser monitoreados periódicamente por hipomagnesemia e hipocalcemia acompañante, antes de comenzar el tratamiento con Vectibix, y de ahí en adelante de forma periódica y hasta 8 semanas luego de completar el tratamiento (ver Reacciones adversas). Se recomienda suplementar el magnesio, según corresponda.

También se han observado otros trastornos de los electrolitos, incluida la hipocalcemia. También se recomienda el monitoreo, como se menciona anteriormente, y la suplementación de estos electrolitos.

Reacciones relacionadas con la infusión

En los estudios clínicos de CCRm en monoterapia o terapia combinada (n = 2.224), las reacciones relacionadas con la infusión (que suceden dentro de las 24 horas de cualquier infusión) se informaron en los pacientes tratados con Vectibix, incluidas reacciones graves relacionadas con la infusión (NCI-CTC grado 3 y grado 4).

Dentro del contexto de post-comercialización, se han informado serias reacciones relacionadas con la infusión, en las que están incluidos los informes raros de post-comercialización con un resultado fatal. Si aparece una reacción severa o con riesgo de muerte durante la infusión o en cualquier momento después de la misma [p.ej., presencia de broncoespasmo, angioedema, hipotensión, necesidad de medicación parenteral o

anafilaxis], Vectibix deberá discontinuarse permanentemente (ver las secciones de Reacciones adversas y Contraindicaciones).

En pacientes que experimentan reacciones leves a moderadas (CTCAE grados 1 y 2) que se relacionan con la infusión, se debe reducir la velocidad de infusión. Se recomienda mantener esta velocidad de infusión baja en todas las infusiones posteriores.

Se han informado reacciones por hipersensibilidad que ocurren pasadas las 24 horas posteriores a la infusión, en las que se incluye un caso fatal de angioedema que sucedió pasadas las 24 horas de la infusión. Se les debe informar a los pacientes acerca de la posibilidad de una reacción de inicio tardío y se los debe instruir para contactar al médico si aparecen síntomas de una reacción por hipersensibilidad.

Toxicidades oculares

Se han informado casos serios de queratitis, queratitis ulcerativa y perforación corneal. Los pacientes que presenten signos y síntomas agudos o empeoramiento de los mismos, que sugieran queratitis tales como: inflamación ocular, lagrimeo, sensibilidad a la luz, visión borrosa, dolor ocular y/o ojos rojos, deben ser remitidos rápidamente a un especialista en oftalmología.

Si se confirma el diagnóstico de queratitis ulcerativa, debe interrumpirse o suspenderse el tratamiento con Vectibix. Si se diagnostica queratitis, se deben considerar cuidadosamente los beneficios y riesgos de continuar el tratamiento.

Vectibix debe usarse con precaución en pacientes con antecedentes de queratitis, queratitis ulcerativa u ojo seco severo. El uso de lentes de contacto también es un factor de riesgo para la queratitis y la ulceración.

Precauciones

Análisis del RAS

El estado mutacional del RAS debe determinarse en un laboratorio con experiencia utilizando un método de análisis validado (ver Contraindicaciones).

Advertencias de excipientes

Este medicamento contiene 3,45 mg de sodio por mL, equivalente al 0,17% de la ingesta diaria máxima de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto. Vectibix en combinación con quimioterapia de irinotecan, 5-fluorouracilo en bolo y leucovorina (IFL)

Los pacientes que recibían Vectibix en combinación con el régimen IFL [5-fluorouracil en bolo (500 mg/m²), leucovorina (20 mg/m²) e irinotecan (125 mg/m²)] experimentaron una incidencia alta de diarrea severa. Por lo tanto, la administración de Vectibix en combinación con IFL debe evitarse.

Vectibix en combinación con regímenes de quimioterapia y bevacizumab

Un estudio aleatorizado, abierto, multicéntrico de 1.053 pacientes evaluó la eficacia y seguridad de bevacizumab y regímenes quimioterapéuticos que contienen oxaliplatino o irinotecan con y sin Vectibix en el tratamiento de primera línea de cáncer colorrectal metastático.

En ambos grupos de tratamiento de quimioterapia, se observó más toxicidad en el grupo de Vectibix, manifestándose como una incidencia mayor de grado 3 y eventos adversos más frecuentes, una incidencia mayor de eventos adversos serios, y más muertes en general en relación con el grupo de control. Se observaron tendencias similares de seguridad para los grupos de tratamiento con oxaliplatino e irinotecan por separado.

Se experimentaron eventos adversos serios en un 59% en el grupo de Vectibix versus un 37% en el grupo de control, con incidencias más altas en el grupo de Vectibix de deshidratación, diarrea, embolia pulmonar, náuseas y vómito. Las infecciones serias en general demostraron una diferencia en el tratamiento (15% versus 9%); sin embargo, no ocurrió ninguna infección específica de ningún tipo en una alta frecuencia. El 19% de los pacientes que recibían Vectibix experimentaron un evento serio que fue considerado como relacionado a Vectibix, los más comunes fueron diarrea, deshidratación y vómito.

Este estudio no demostró una mejora en la sobrevida libre de progresión (criterio de valoración primario) al agregar Vectibix a la quimioterapia basada en bevacizumab y oxaliplatino. No está indicado agregar Vectibix a la combinación de bevacizumab y quimioterapia en el tratamiento de primera línea del cáncer metastático colorrectal.

Vectibix en combinación con quimioterapia basada en oxaliplatino en pacientes con CCRm con RAS mutado o para quienes el estado del tumor RAS es desconocido.

No se debe administrar Vectibix en combinación con quimioterapia que contiene oxaliplatino a pacientes con CCRm con tumores RAS mutados o para quienes el estado del tumor RAS es desconocido (ver Contraindicaciones). En el análisis primario de un estudio (n = 1.183, 656 sujetos con KRAS [exón 2] del tipo silvestre y 440 sujetos con tumores KRAS mutados) que evaluaba Vectibix en combinación con 5-fluorouracilo, leucovorina y oxaliplatino infusional (FOLFOX) en comparación con FOLFOX solo como terapia de primera línea para CCRm, se observó una sobrevida libre de progresión (SLP) y un tiempo de sobrevida global (SG) disminuido en pacientes con tumores KRAS mutados que recibieron Vectibix y FOLFOX (n = 221) versus FOLFOX solo (n = 219). También se

observó una tendencia hacia la reducción del tiempo de supervivencia global en la población con CCRm con KRAS mutado.

Un análisis predefinido, retrospectivo de un subgrupo de 641 pacientes de los 656 pacientes con tumores KRAS (exón 2) del tipo silvestre de este estudio identificó mutaciones adicionales de RAS (KRAS [exones 3 y 4] o NRAS [exones 2, 3 y 4]) en el 17% (n = 108) de los pacientes. Se observó una reducción de SLP y SG en pacientes con tumores RAS mutados que recibieron Vectibix y FOLFOX (n = 51) versus FOLFOX solo (n = 57).

Los pacientes con estado funcional según el Eastern Cooperative Oncology Group 2 (ECOG 2) con Vectibix en combinación con quimioterapia

En un estudio de fase 3 (N = 1.183; 656 pacientes con KRAS del tipo silvestre y 440 pacientes con CCRm KRAS mutado) que evaluaba Vectibix en combinación con 5-fluorouracilo, leucovorina y oxaliplatino infusional (FOLFOX) en comparación con FOLFOX solo como terapia de primera línea, se observó que en los pacientes con CCRm KRAS tipo silvestre con estado funcional ECOG 2 (Eastern Cooperative Oncology Group 2) (n = 37; n = 19 [Vectibix más FOLFOX], n = 18 [FOLFOX solo]) había aumentado la toxicidad y presentaban disminución significativa de la supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG) en relación con el estado funcional ECOG 0 o 1 (n = 611). En pacientes con CCRm KRAS tipo silvestre, los eventos adversos con una diferencia > 20% entre los brazos de tratamiento en cada grupo ECOG, y una diferencia > 5% entre los grupos ECOG en el brazo de Vectibix más FOLFOX fueron hipomagnesemia, hipocalemia, anemia y pérdida de peso. Se observaron hallazgos similares de seguridad en los pacientes con CCRm RAS tipo silvestre. Para los pacientes con un estado funcional ECOG 2, se recomienda una evaluación riesgo-beneficio previa al comienzo de Vectibix en combinación con quimioterapia para el tratamiento de CCRm.

Falla renal aguda

Se ha observado falla renal aguda en pacientes que desarrollan diarrea severa y deshidratación.

Interacciones

Los datos de un estudio de interacción que involucró Vectibix e irinotecan en pacientes con CCRm indicaron que la farmacocinética de irinotecan y su metabolito activo, SN-38, no se alteran cuando se co-administran los fármacos.

Los resultados de una comparación de estudios cruzados indicaron que los regímenes que contienen irinotecan (IFL o FOLFIRI) no tienen efecto sobre la farmacocinética de panitumumab.

No se debe administrar Vectibix en combinación con quimioterapia IFL o con quimioterapia que contiene bevacizumab. Se observó una gran incidencia de diarrea severa cuando se administró Vectibix en combinación con IFL, y una toxicidad y muertes en aumento cuando Vectibix se combinó con bevacizumab y quimioterapia. La combinación de Vectibix con quimioterapia basada en oxaliplatino está contraindicada para pacientes con cáncer colorrectal metastático RAS mutado o para los que el estado RAS es desconocido. Se observó una disminución de la sobrevida libre de progresión y un tiempo de sobrevida global en un estudio clínico en sujetos con tumores RAS mutados que recibieron Vectibix y FOLFOX.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Vectibix puede tener una pequeña influencia sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Si los pacientes experimentan síntomas relacionados con el tratamiento que afectan su visión y/o la capacidad para concentrarse y reaccionar, se recomienda que no conduzcan o utilicen máquinas o hasta que el efecto disminuya.

Carcinogénesis, mutagénesis y fertilidad

No se han realizado estudios para evaluar el potencial mutagénico y carcinogénico de panitumumab.

No hay datos disponibles del efecto de Vectibix sobre la fertilidad humana. No se llevaron a cabo estudios formales de fertilidad masculina; sin embargo, la evaluación microscópica de los órganos de reproducción masculinos de estudios de toxicidad por dosis repetidas en monos cynomolgus en dosis de hasta aproximadamente 5 veces la dosis humana en una base de mg/kg no reveló diferencias en comparación con los monos macho control. Los estudios de fertilidad que se llevaron a cabo en monos cynomolgus hembras mostraron que panitumumab podría provocar un ciclo menstrual prolongado y/o amenorrea e índice de embarazo reducido que ocurrió en todas las dosis evaluadas.

Embarazo

No se dispone de datos adecuados sobre el uso de Vectibix en mujeres embarazadas. En mujeres en edad reproductiva se debe aconsejar evitar el embarazo. Panitumumab ha demostrado que provoca abortos y/o muertes fetales en monos cynomolgus cuando se administra durante el período de organogénesis en dosis aproximadamente equivalentes a la dosis humana recomendada. Se desconoce el riesgo potencial en humanos. El EGFR ha estado implicado en el control del desarrollo prenatal y podría ser esencial para una organogénesis normal, proliferación y diferenciación en el desarrollo embrionario. Por lo tanto, Vectibix puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas.

Es sabido que la IgG humana puede cruzar la barrera placentaria, y por lo tanto panitumumab podría transmitirse desde la madre hacia el feto en desarrollo. En mujeres

546

en edad reproductiva, se deben utilizar las medidas anticonceptivas efectivas durante el tratamiento con Vectibix y durante 2 meses después de la última dosis. Si se utiliza Vectibix durante el embarazo o si la paciente queda embarazada mientras recibe el producto medicinal, se la debe asesorar respecto del riesgo potencial de pérdida del embarazo o el potencial peligro hacia el feto.

Lactancia

Se desconoce si panitumumab se secreta en la leche materna humana. Debido a que la IgG humana se secreta en la leche materna, panitumumab también puede secretarse. Se desconoce el potencial de absorción y daño hacia el bebé luego de la ingestión. Se recomienda que la mujer no lacte durante el tratamiento con Vectibix ni tampoco durante los 2 meses posteriores a la última dosis.

Otros datos de seguridad preclínicos

Las reacciones adversas observadas en animales a niveles de exposición similares a los niveles de exposición clínica y con una posible relevancia al uso clínico, fueron las siguientes:

Rash cutáneo y diarrea fueron los hallazgos más importantes observados en los estudios de toxicidad por dosis repetidas de hasta 26 semanas de duración en monos cynomolgus. Estos hallazgos se observaron en dosis aproximadamente equivalentes a la dosis humana recomendada y fueron reversibles al finalizar la administración de panitumumab. El rash cutáneo y la diarrea observados en monos se consideran relacionados con la acción farmacológica de panitumumab y son consistentes con las toxicidades observadas con otros inhibidores anti-EGFR.

Interacciones:

Los datos de un estudio de interacción que involucró Vectibix e irinotecan en pacientes con CCRm indicaron que la farmacocinética de irinotecan y su metabolito activo, SN-38, no se alteran cuando se co-administran los fármacos. Los resultados de una comparación de estudios cruzados indicaron que los regímenes que contienen irinotecan (IFL o FOLFIRI) no tienen efecto sobre la farmacocinética de panitumumab.

No se debe administrar Vectibix en combinación con quimioterapia IFL o con quimioterapia que contiene bevacizumab. Se observó una gran incidencia de diarrea severa cuando se administró Vectibix en combinación con IFL, y una toxicidad y muertes en aumento cuando Vectibix se combinó con bevacizumab y quimioterapia. La combinación de Vectibix con quimioterapia basada en oxaliplatino está contraindicada para pacientes con cáncer colorrectal metastático RAS mutado o para los que el estado RAS es desconocido. Se observó una disminución de la sobrevida libre de progresión y un tiempo de sobrevida

global en un estudio clínico en sujetos con tumores RAS mutados que recibieron Vectibix y FOLFOX.

Reacciones adversas:

Basándose en un análisis de todos los pacientes de ensayos clínicos con CCRm que reciben monoterapia de Vectibix y en combinación con quimioterapia (n = 2.224), las reacciones adversas más comunes que se han informado, son reacciones en la piel en aproximadamente 94% de los pacientes. Estas reacciones se relacionan con los efectos farmacológicos de Vectibix y la mayoría son leves a moderadas con un 23% severas (NCI-CTC grado 3 o más) y < 1% que ponen en riesgo la vida del paciente (NCI-CTC grado 4).

Las reacciones adversas comúnmente informadas que se manifestaron en $\geq 20\%$ de los pacientes fueron trastornos gastrointestinales (diarrea [46%], náuseas [39%], vómito [26%], estreñimiento [23%] y dolor abdominal [23%]); trastornos generales (fatiga [35%], pirexia [21%]); trastornos del metabolismo y nutrición (disminución del apetito [30%]); infecciones e infestaciones (paroniquia [20%]); y trastornos en la piel y tejido subcutáneo (rash [47%], dermatitis acneiforme [39%], prurito [36%], eritema [33%] y piel seca [21%]).

Excepto donde se indique, los datos en la tabla a continuación describen las reacciones adversas informadas en los estudios clínicos en pacientes con CCRm que recibieron Vectibix como único agente o en combinación con quimioterapia (n = 2.224). Dentro de cada agrupamiento de frecuencia, se presentan las reacciones adversas en orden decreciente con respecto a la gravedad.

Clasificación por sistema y órgano según MedDRA	Reacciones Adversas			
	Muy frecuente ($\geq 1/10$)	Frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)	Desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles)
Infecciones e infestaciones	Conjuntivitis Paroniquia 1	Rash pustular Celulitis1 Infección de las vías urinarias Foliculitis Infección localizada	Infección ocular Infección del párpado	
Trastornos del sistema linfático y	Anemia	Leucopenia		

548

Acta No. 01 de 2025 SEMPB Segunda parte
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

de la sangre				
Trastornos del sistema inmune		Hipersensibilida d 1	Reacción anafiláctica²	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipocalemia Hipomagnesemi a Disminución del apetito	Hipocalcemia Deshidratación Hiperglucemia Hipofosfatemia		
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	Ansiedad		
Trastornos del sistema nervioso		Dolor de cabeza Mareos		
Trastornos oculares		Blefaritis Crecimiento de las pestañas Aumento del lagrimeo Hiperemia ocular Ojo seco Prurito ocular Irritación ocular	Queratitis¹ Irritación del párpado	Queratitis ulcerativa^{1,4} Perforación corneal^{1,4,5}
Trastornos cardíacos		Taquicardia	Cianosis	
Trastornos vasculares		Trombosis venosa profunda Hipotensión Hipertensión Enrojecimiento		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea Tos	Embolia pulmonar Epistaxis	Enfermedad pulmonar intersticial³ Broncoespasm o Sequedad nasal	
Trastornos gastrointestinales	Diarrea¹ Náuseas Vómito Dolor abdominal Estomatitis Estreñimiento	Hemorragia rectal Boca seca Dispepsia Úlcera aftosa Queilitis	Labios agrietados Labios secos	

		Enfermedad por reflujo gastroesofágico		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo¹	Dermatitis acneiforme Rash Eritema Prurito Piel seca Fisuras en la piel Acné Alopecia	Úlcera de la piel Reacción descamativa de la piel Rash descamativo Dermatitis Rash papular Rash pruriginoso Rash eritematoso Rash generalizado Rash macular Rash maculopapular Lesión cutánea Toxicidad cutánea Escaras Hipertricosis Onicoclasia Trastornos en las uñas Hiperhidrosis Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	Angioedema ¹ Hirsutismo Uña encarnada Onicolisis	Necrólisis epidérmica tóxica^{1,4} Síndrome de Stevens-Johnson^{1,4} Necrosis de la piel^{1,4}
Trastornos músculo-esqueléticos y del tejido conectivo	Dolor de espalda	Dolor en las extremidades		
Trastornos generales y condiciones en la zona de la administración	Fatiga Pirexia Astenia Inflamación de la mucosa Edema periférico	Dolor en el pecho Dolor Escalofríos		

Lesiones, envenenamiento y complicaciones procedimentales			Reacción relacionada con la infusión 1	
Investigaciones	Disminución del peso	Magnesio en sangre disminuido		

- 1 Ver “Descripción de reacciones adversas seleccionadas” abajo.
- 2 Ver Advertencias: Reacciones relacionadas con la infusión.
- 3 Ver Advertencias: Complicaciones pulmonares.
- 4 Perforación corneal, necrosis en la piel, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica y queratitis ulcerativa son RAMs (Reacciones Adversas a Medicamentos) a panitumumab que fueron reportadas en el ámbito post-comercialización con una frecuencia desconocida.
- 5 La perforación corneal incluye la queratorrexia y la perforación corneal.

El perfil de seguridad de Vectibix en combinación con quimioterapia consistía en las reacciones adversas informadas de Vectibix (como monoterapia) y las toxicidades del régimen de quimioterapia de base. No se observaron nuevas toxicidades o empeoramiento de las toxicidades previamente reconocidas más allá de los efectos aditivos esperados. Las reacciones de la piel fueron las reacciones adversas que aparecieron más frecuentemente en pacientes que recibieron Vectibix en combinación con quimioterapia. Otras toxicidades que se observaron con una frecuencia mayor en relación con la monoterapia incluyeron hipomagnesemia, diarrea y estomatitis. Estas toxicidades con poca frecuencia generaron la discontinuación de Vectibix o de la quimioterapia.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Trastornos gastrointestinales

La diarrea se informó principalmente como leve o moderada en severidad. La diarrea severa (NCI-CTC grado 3 y grado 4) fue informada en 2% de los pacientes tratados con Vectibix como monoterapia y en un 16% de pacientes tratados con Vectibix en combinación con quimioterapia. Hubo informes de falla renal aguda en pacientes que desarrollan diarrea y deshidratación.

Reacciones relacionadas con la infusión

En todos los estudios clínicos sobre CCRm con monoterapia y terapia combinada (n = 2.224), las reacciones relacionadas con la infusión (que ocurren dentro de las 24 horas de cualquier infusión), que podrían incluir síntomas/signos tales como escalofríos, fiebre o

disnea, fueron informadas en aproximadamente el 5% de los pacientes tratados con Vectibix, de los cuales 1% fueron severos (NCI-CTC grado 3 y grado 4).

Tuvo lugar un caso fatal de angioedema en un paciente con carcinoma metastático y recurrente de células escamosas de cabeza y cuello que fue tratado con Vectibix en un ensayo clínico. El episodio fatal ocurrió después de la re-exposición luego de un episodio previo de angioedema; ambos episodios tuvieron lugar luego de más de 24 horas después de la administración. También se han informado, en los estudios post-comercialización, reacciones de hipersensibilidad que ocurrieron pasadas las 24 horas desde que se administró la infusión.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

El rash cutáneo se manifestó principalmente en la cara, en la parte superior de pecho y en la espalda, pero también en las extremidades. Como complicaciones al desarrollo de reacciones severas de la piel y del tejido subcutáneo, se informaron infecciones incluyendo sepsis, que en casos aislados llevó a la muerte del paciente, celulitis y abscesos locales que requirieron incisiones o drenaje. El tiempo promedio de aparición del primer síntoma de reacciones dermatológicas fue de 10 días, y el tiempo promedio de resolución luego de la última dosis de Vectibix fue de 31 días.

La inflamación paroniquial se asoció con la inflamación de los bordes laterales de las uñas de los dedos de los pies y de las manos.

A las reacciones dermatológicas (incluidos los efectos de las uñas) observadas en pacientes tratados con Vectibix u otros inhibidores de EGFR se las asocia con los efectos farmacológicos de la terapia.

En todos los estudios clínicos, las reacciones de la piel ocurrieron en aproximadamente el 94% de los pacientes que recibieron Vectibix como monoterapia o en combinación con quimioterapia (n = 2.224). Estos eventos consistieron fundamentalmente en rash y dermatitis acneiforme y en general fueron de leves a moderadas en severidad. Las reacciones severas de la piel (NCI- CTC grado 3) fueron informadas en un 23% y las reacciones de la piel que ponen en riesgo la vida (NCI-CTC grado 4) en < 1% de los pacientes. Se han observado complicaciones infecciosas mortales y potencialmente mortales, incluyendo fascitis necrotizante y sepsis, en pacientes tratados con Vectibix (ver Advertencias).

Para el manejo clínico de las reacciones dermatológicas, incluyendo las recomendaciones del ajuste de la dosis, ver Advertencias.

En la experiencia post-comercialización se han reportado casos raros de necrosis de la piel, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica (ver Advertencias).

Toxicidades oculares

Se han informado casos serios de queratitis, queratitis ulcerativa y perforación corneal.

Sobredosis y tratamiento

Las dosis de hasta 9 mg/kg se han evaluado en los estudios clínicos. Se ha informado que hubo casos de sobredosis con dosis de aproximadamente el doble de la dosis terapéutica recomendada (12 mg/kg). Los eventos adversos observados incluyen toxicidad de la piel, diarrea, deshidratación y fatiga, y fueron consistentes con el perfil de seguridad en la dosis recomendada.

Incompatibilidades

Este producto farmacéutico no se debe mezclar con otros medicamentos a excepción de aquellos mencionados en Método de administración.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario: Pacientes mayores de 18 años de edad.

Posología

Grupo etario: Pacientes mayores de 18 años de edad.

El tratamiento de Vectibix debe estar supervisado por un médico experimentado en el uso de la terapia anticancerosa.

La dosis recomendada de Vectibix es 6 mg/kg de peso corporal administrada una vez cada dos semanas.

La dosis debe mantenerse hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Ver Método de administración para tiempos de infusión.

Una reducción en la velocidad de infusión de Vectibix podría ser necesaria en los casos que surjan reacciones relacionadas con la infusión (ver Advertencias y Método de administración).

Si un paciente desarrolla reacciones dermatológicas de grado 3 (NCI-CTC/CTCAE) o mayor, o que se consideran intolerables (ver Advertencias), se recomiendan las siguientes modificaciones de dosis:

Aparición de síntoma(s) en la piel: ≥ grado 3 ¹	Administración de Vectibix	Resultado	Regulación de la dosis
Aparición inicial	Suspenda 1 o 2 dosis	Mejoría (< grado 3)	Se continúa con la infusión al 100% de la dosis original
		Sin mejoría	Descontinuar
Segunda aparición	Suspenda 1 o 2 dosis	Mejoría (< grado 3)	Se continúa con la infusión al 80% de la dosis original
		Sin mejoría	Descontinuar
Tercera aparición	Suspenda 1 o 2 dosis	Mejoría (< grado 3)	Se continúa con la infusión al 60% de la dosis original
		Sin mejoría	Descontinuar
Cuarta aparición	Descontinuar	-	-

¹ Mayor o igual a grado 3 se define como severo o que ponga en riesgo la vida.

Método de administración

Vectibix se debe administrar como una infusión intravenosa (IV) a través de una bomba de infusión.

Antes de la infusión, Vectibix debe diluirse en una solución inyectable de cloruro de sodio de 9 mg/mL (0,9%) hasta obtener una concentración final que no exceda los 10 mg/mL.

Vectibix se debe administrar utilizando un filtro de baja fijación a proteínas de 0,2 o 0,22 micrómetros dispuesto en línea, a través de una vía periférica o de un catéter permanente. El tiempo de infusión recomendado es de aproximadamente 60 minutos. Si la primera infusión es tolerada, entonces las siguientes infusiones pueden administrarse durante 30 a 60 minutos. Las dosis superiores a los 1.000 mg se deben infundir durante aproximadamente 90 minutos.

La vía de infusión se debe purgar con solución de cloruro de sodio antes y después de la administración de Vectibix para evitar la mezcla con otros productos medicinales o soluciones IV.

No se debe administrar vectibix como inyección iv directa o en bolo.

Vectibix debe inspeccionarse visualmente antes de la administración. La solución debe ser incolora y puede contener partículas proteináceas visibles translúcidas a blancas, amorfas (las cuales serán removidas por filtración en línea). No administre Vectibix si su apariencia no es como fue descrito.

No usar una aguja hipodérmica con un calibre menor a 21 gauge para retirar la cantidad necesaria de Vectibix para una dosis de 6 mg/kg. No use dispositivos libres de aguja (p.ej., adaptadores de vial) para retirar el contenido del frasco ampolla.

Previo a la administración, Vectibix debe diluirse en cloruro de sodio al 0,9% por un profesional de la salud usando una técnica aséptica. Diluir a una concentración máxima de ≤ 10 mg/mL y un volumen total de 100 mL. Las dosis mayores a los 1.000 mg se deben diluir en 150 mL con una inyección de cloruro de sodio al 0,9%. La solución diluida se debe mezclar invirtiendo suavemente el frasco. No agitar.

No se han observado incompatibilidades entre Vectibix y cloruro de sodio al 0,9% en bolsas de cloruro de polivinilo o bolsas de poliolefina.

Descarte el frasco ampolla y cualquier líquido remanente después de su uso único.

Cualquier producto sin utilizar o material residual se debe desechar de acuerdo con los requerimientos locales.

Poblaciones especiales

La seguridad y eficacia de Vectibix aún no se han estudiado en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

No existen datos clínicos para dar soporte al ajuste de dosis en los pacientes de edad avanzada. No se observaron diferencias generales en los estudios clínicos con monoterapia de Vectibix con respecto a la seguridad y eficacia entre pacientes de 65 años o más y pacientes jóvenes. Sin embargo, se informó un número aumentado de reacciones adversas serias en pacientes de edad avanzada tratados con Vectibix en combinación con quimioterapia basada en irinotecan u oxaliplatino en comparación con quimioterapia sola.

No existe un uso relevante de Vectibix en la población pediátrica en el tratamiento de indicación de cáncer colorrectal.

Condición de venta: Venta con formula medica

555

Acta No. 01 de 2025 SEMPB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Norma Farmacológica: 6.0.0.0N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto Versión 9 y la información para prescribir Versión 9 allegados mediante Radicado No. 20211283396.

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 7 del producto VECTIBIX se considera que:

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

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

3.6.2. SURVANTA® 4 ML

Expediente : 19915281
Radicado : 20221251006/ 20241180972
Fecha : 19/07/2024
Interesado : Abbvie S.A.S.

Composición: Cada mL contiene 25 mg de Fosfolípidos Totales (Lípidos de Pulmón Bovino)

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable

Indicaciones:

Survanta está indicado para la prevención y el tratamiento ("rescate") del síndrome de dificultad respiratoria (SDR) (enfermedad de la membrana hialina) en recién nacidos prematuros.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2024008136 emitido mediante Acta No. 14 de 2023 numeral 3.6.3 SEMNNIMB, con el fin de

continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia con fines de obtención de registro sanitario:

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión CCDS0110220, allegado mediante radicado No.20221251006
- Información para prescribir versión No. CCDS0110220 allegada mediante radicado No. 20221251006.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado presenta respuesta al Auto No. 2024008136 emitido mediante Acta No. 14 de 2023 numeral 3.6.3 SEMNNIMB, con el fin de continuar con la aprobación de la modificación por cambios normativos y la aprobación de inserto e información para prescribir versión No. CCDS0110220 allegados mediante Radicado No. 20221251006, para el medicamento **Survanta® 4 mL**, principio activo fosfolípidos totales (lípidos de pulmón bovino), en la indicación: *“Survanta está indicado para la prevención y el tratamiento (“rescate”) del síndrome de dificultad respiratoria (SDR) (enfermedad de la membrana hialina) en recién nacidos prematuros”*.

El interesado allega el Informe Periódico Actualizado de Seguridad (Periodic Safety Update Report - PSUR) del 02 de octubre de 2020 al 01 de octubre de 2021. La exposición estimada de los pacientes al medicamento después de la comercialización desde el 1 de enero de 1991 es de 5.412.456 tratamientos de pacientes. Según los 10 ensayos clínicos controlados patrocinados por la empresa que se llevaron a cabo para demostrar la seguridad y eficacia de la suspensión intratraqueal de beractant®, el perfil de seguridad de la suspensión intratraqueal de beractant® está bien caracterizado en la población indicada. No existen contraindicaciones conocidas para la suspensión intratraqueal de beractant®. Los riesgos identificados a partir de los ensayos clínicos y los datos de seguridad posteriores a la comercialización son: Técnica inadecuada durante la administración, efectos sobre la oxigenación y la distensibilidad pulmonar, bradicardia transitoria, aumento de las secreciones pulmonares después de la administración, sepsis posterior al tratamiento. Durante el intervalo del informe, no se identificaron nuevas señales de seguridad que justifiquen algún cambio en el CCDS del medicamento. Los riesgos identificados se mitigan mediante estrategias especificadas en la etiqueta que incluyen precauciones de dosificación, requisitos de monitoreo, y la restricción del uso de la suspensión intratraqueal del medicamento a un entorno clínico altamente supervisado donde los médicos expertos en atención neonatal estén disponibles inmediatamente para administrar el tratamiento intratraqueal en recién nacidos con SDR. De manera que, la relación beneficio-riesgo para **Survanta®** continúa siendo favorable en la indicación aprobada.

En consecuencia, la Sala recomienda aprobar la modificación por cambios normativos para el producto de la referencia, así como la aprobación del inserto y la información para prescribir versión No. CCDS0110220. Con la siguiente información:

557

Acta No. 01 de 2025 SEMPB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Composición: Cada mL contiene 25 mg de Fosfolípidos Totales (Lípidos de Pulmón Bovino)

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable

Indicaciones:

Survanta está indicado para la prevención y el tratamiento ("rescate") del síndrome de dificultad respiratoria (SDR) (enfermedad de la membrana hialina) en recién nacidos prematuros.

Contraindicaciones:

Ninguna conocida.

Precauciones y advertencias:

Survanta está previsto solo para uso intratraqueal.

Survanta puede afectar rápidamente la oxigenación y distensibilidad pulmonar. Por lo tanto, su uso se debe restringir a un entorno clínico muy supervisado con disponibilidad inmediata de médicos experimentados en intubación, manejo del respirador y cuidado general de recién nacidos prematuros. Los recién nacidos a quienes se les administra Survanta deben vigilarse con frecuencia con mediciones transcutáneas o arteriales de oxígeno y dióxido de carbono sistémicos.

Durante el procedimiento de dosificación, se ha informado sobre episodios transitorios de bradicardia y disminución de la saturación de oxígeno. Si alguno de estos ocurre, detenga el procedimiento de dosificación e inicie las medidas adecuadas para aliviar la afección. Después de la estabilización, retome el procedimiento de dosificación.

Si alguno de estos ocurre, detenga el procedimiento de dosificación e inicie las medidas adecuadas para aliviar la afección. Después de la estabilización, retome el procedimiento de dosificación.

Generalidades

Se pueden presentar estertores y ruidos respiratorios húmedos de forma transitoria después de la administración. No se necesita aspiración endotraqueal ni otras medidas correctivas a menos que se presenten signos concluyentes de obstrucción de la vía aérea.

En los ensayos clínicos controlados se observó un aumento de la posibilidad de sepsis hospitalaria después del tratamiento en los recién nacidos tratados con Survanta (tabla 3). El riesgo mayor de sepsis entre los recién nacidos tratados con Survanta no se asoció con un incremento en la mortalidad en estos. Los organismos causantes fueron similares en recién nacidos tratados y en el grupo de control. No existieron diferencias significativas entre los grupos en cuanto a la tasa de infecciones después del tratamiento aparte de sepsis.

El uso de Survanta en recién nacidos con peso al nacer menor de 600 g o mayor de 1750 g no se ha evaluado en ensayos controlados. No existen experimentos controlados con el uso de Survanta junto con terapias experimentales para el SDR (por ejemplo, ventilación de alta frecuencia u oxigenación por membrana extracorpórea).

No existe información disponible sobre los efectos de la dosis aparte de 100 mg de fosfolípidos/kg, más de 4 dosis, dosificación más frecuente que cada 6 horas o administración después de 48 horas de vida.

Interacciones:

N/A

Reacciones adversas:

Ensayos clínicos

Pacientes con ventilación mecánica

Los efectos adversos informados con mayor frecuencia se asociaron con el procedimiento de dosificación.

En los ensayos clínicos controlados con dosis múltiples, cada dosis de Survanta se dividió en cuatro cuartos. Cada cuarto se instiló a través de un catéter insertado en la cánula endotraqueal desconectándola por corto tiempo del respirador. Se produjo bradicardia transitoria con el 11.9 % de las dosis. Se produjo desaturación de oxígeno con el 9.8 % de las dosis.

Se produjeron otras reacciones durante el procedimiento de dosificación con menos del 1 % de las dosis, entre las cuales se incluyeron reflujo por la cánula endotraqueal, palidez, vasoconstricción, hipotensión, bloqueo de la cánula endotraqueal, hipertensión, hipocarbica, hipercarbica y apnea. No se presentaron muertes durante el procedimiento de dosificación y todas las reacciones se resolvieron con el tratamiento sintomático.

Un estudio clínico comparó el esquema de administración de dosis de cuatro cuartos indicado anteriormente, con la administración en dosis de 2 mitades con ventilación interrumpida, tal como se describió previamente, y la administración de dosis en 2 mitades

559

pasando el catéter a través de una válvula de aspiración neonatal en la cánula endotraqueal, con ventilación ininterrumpida. Con la primera dosis, se observó que el reflujo por cánula fue considerablemente menor en el grupo con el esquema de dosis de cuatro cuartos ($p= 0.007$) que en el grupo con ventilación ininterrumpida. Con la primera dosis, se observó que la desaturación de oxígeno fue significativamente menor en el grupo con ventilación ininterrumpida ($p= 0.008$) que en el otro grupo al que se le administró dosis de dos mitades. No hubo diferencias en estos eventos después de las dosis posteriores ni diferencias en la frecuencia cardíaca después de ninguna dosis (véase procedimientos de dosificación).

La aparición de enfermedades concurrentes comunes en recién nacidos prematuros se evaluó en los ensayos controlados.

Cuando se agruparon todos los estudios controlados, no hubo diferencia en cuanto a la hemorragia intracraneal. Sin embargo, en uno de los estudios de rescate con monodosis y uno de los estudios de prevención con dosis múltiples, la tasa de hemorragia intracraneal significativamente mayor en los pacientes a quienes se les administró Survanta que en los pacientes del grupo de control (63.3 % versus 30.8 %, $P=0.001$; y 48.8 % versus 34.2 %, $P=0.047$, respectivamente). La tasa con un tratamiento con medicamento en investigación (IND) que involucró aproximadamente 8100 recién nacidos fue menor que en los ensayos controlados.

En los ensayos clínicos controlados, Survanta no afectó los resultados de las pruebas de laboratorio habituales: recuento de leucocitos, y nivel de sodio, potasio, bilirrubina y creatinina en suero.

Se analizaron más de 4300 muestras de sangre antes y después del tratamiento, de aproximadamente 1500 pacientes, mediante el inmunoensayo Western Blot con el fin de detectar anti- cuerpos de las proteínas surfactantes SP-B y SP-C. No se detectaron anticuerpos IgG ni IgM.

Se sabe que otras complicaciones severas se producen en los recién nacidos prematuros. Se informaron las siguientes afecciones en los estudios clínicos controlados. Las tasas de complicaciones no fueron diferentes en los recién nacidos tratados ni en los del grupo de control, y ninguna de las complicaciones se atribuyeron a Survanta.

Trastornos del sistema circulatorio y linfático
Coagulopatía, trombocitopenia, coagulación intravascular diseminada
Trastornos endocrinos
Hemorragia suprarrenal, secreción inadecuada de hormona antidiurética (ADH)
Trastornos del metabolismo y nutrición

560

Acta No. 01 de 2025 SEMPB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Hiperfosfatemia, intolerancia alimentaria

Trastornos del sistema nervioso

Convulsiones

Trastornos cardíacos

Taquicardia, taquicardia ventricular, insuficiencia cardíaca, paro cardiorrespiratorio, pulso apical incrementado, circulación fetal persistente, retorno venopulmonar anómalo

Trastornos vasculares

Hipotensión, hipertensión, trombosis aórtica, embolia aérea.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Consolidación pulmonar, sangre proveniente de la cánula endotraqueal, deterioro luego de la desconexión del respirador, descompensación respiratoria, estenosis subglótica, parálisis del diafragma, insuficiencia respiratoria.

Trastornos gastrointestinales

Distensión abdominal, hemorragia gastrointestinal, perforaciones intestinales, vólvulo, infarto intestinal, úlcera por estrés, hernia inguinal.

Trastornos hepato biliares

Insuficiencia hepática

Trastornos renales y urinarios

Insuficiencia renal, hematuria

Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración

Fiebre, deterioro

Embarazo y Lactancia:

N/A

Efectos en la habilidad de manejar y usar maquinaria:

N/A

Vía de administración: Intratraqueal

Dosificación y Grupo etario:

Dosificación y administración

Instrucciones importantes de administración

Únicamente para administración intratraqueal.

Survanta se debe administrar por o bajo la supervisión de médicos expertos en intubación, manejo de respirador y cuidado general de recién nacidos prematuros. El procedimiento de dosificación se facilita si una persona administra la dosis mientras que otra ubica y monitorea al recién nacido.

Dosificación

Cada dosis de Survanta equivale a 100 mg de fosfolípidos por kilogramo de peso al nacer (4 ml/kg) Como estrategia de prevención, administre la dosis lo antes posible después del nacimiento, preferiblemente dentro de los 15 minutos de este.)

Como estrategia de rescate, la primera dosis se debe administrar lo antes posible después de SDR es confirmado por radiografía o hallazgos clínicos preferiblemente hasta ocho horas de edad.

Se puede administrar cuatro dosis de Survanta en las primeras 48 horas de vida. Las dosis no se deben administrar con una frecuencia mayor a cada 6 horas.

Los indicios de dificultad respiratoria continua determinan si se necesitan dosis adicionales de Survanta. Se debe obtener confirmación del SDR mediante radiografía antes de la administración de dosis adicionales a aquellos recién nacidos que recibieron una dosis de prevención.

Preparación de la suspensión de SURVANTA

Antes de la administración, Survanta se debe inspeccionar de manera visual para comprobar que no haya cambios de coloración. El color de este es de blanquecino a pardo claro.

Si durante el almacenamiento el contenido se asienta, agite suavemente el vial con movimientos circulares (NO LO AGITE) para volverlo a dispersar. No filtre el contenido de Survanta. Durante el manejo, es posible encontrar un poco de espuma en la superficie lo cual es una característica inherente del producto.

Survanta se almacena refrigerado (de 2 °C a 8 °C). Antes de la administración, Survanta se debe atemperar hasta alcanzar temperatura ambiente como mínimo 20 minutos o calentar en las manos como mínimo ocho minutos. No se deben utilizar métodos de calefacción artificial. Si se debe administrar una dosis de prevención, la preparación de Survanta debe iniciarse antes del nacimiento del recién nacido.

Los viales sin abrir ni utilizar que se han calentado a temperatura ambiente se pueden regresar al refrigerador dentro de las 24 horas de haberlos calentado; y se pueden almacenar para su uso a futuro. Survanta no se debe calentar y regresar al refrigerador más de una vez. Cada vial de Survanta de uso único se debe punzar solo una vez. Los viales usados con residuos de medicamento se deben desechar.

562

Acta No. 01 de 2025 SEMPB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

No es necesario someter Survanta a reconstitución ni ultrasonido antes de su uso.

Procedimientos generales de dosificación

Según el procedimiento seleccionado, cada dosis se puede suministrar como una sola inyección en bolo o se pueden dividir en dosis fraccionadas.

Cada dosis fraccionada se puede administrar en dos mitades o en cuatro cuartos colocando al recién nacido en una posición distinta.

Para administrar Survanta en dosis de dos mitades, las posiciones que se recomiendan son:

- Cabeza y cuerpo rotados aproximadamente 45° hacia la derecha
- Cabeza y cuerpo rotados aproximadamente 45° hacia la izquierda

Para administrar Survanta en dosis de cuatro cuartos, las posiciones que se recomiendan son:

- Cabeza y cuerpo inclinados 5°-10° hacia abajo, con cabeza volteada hacia la derecha
- Cabeza y cuerpo inclinados 5°-10° hacia abajo, con cabeza volteada hacia la izquierda
- Cabeza y cuerpo inclinados 5°-10° hacia arriba, con cabeza volteada hacia la derecha
- Cabeza y cuerpo inclinados 5°-10° hacia arriba, con cabeza volteada hacia la izquierda

Las siguientes ilustraciones muestran las posiciones recomendadas para las dosis de cuatro cuartos:

Administración

Instilación a través de catéter de orificio terminal en pacientes con ventilación mecánica

Retire lentamente todo el contenido del vial en una jeringa plástica mediante una aguja de calibre grueso (p.ej., mínimo calibre 20).

Conecte el catéter de orificio terminal de 5 French, medido con anterioridad, a la jeringa. Llene el catéter con Survanta. Deseche el exceso de Survanta mediante el catéter, de manera que solo quede en la jeringa la dosis total que se debe suministrar.

Antes de administrar Survanta, asegúrese de que el tubo endotraqueal tiene la colocación y permeabilidad correcta. Según el criterio del médico, el tubo endotraqueal se puede aspirar antes de la administración de Survanta. Se debe permitir al recién nacido estabilizarse antes de proceder con la dosificación.

Ubique de manera adecuada al recién nacido en una de las posiciones recomendadas.

Inserte el catéter de orificio terminal de 5 French en el tubo endotraqueal. La longitud del catéter se debe acortar de forma que la punta de este sobresalga solo un poco del tubo endotraqueal por encima de la carina del recién nacido. Survanta no se debe instilar en un bronquio principal.

Inyecte de manera suave la primera dosis fraccionada a través del catéter durante dos o tres segundos. Después de la administración de la primera dosis fraccionada, quite el catéter del tubo endotraqueal y ventile al recién nacido de forma manual con bolsa durante 30 segundos o hasta que esté clínicamente estable. Ventile con suficiente oxígeno para evitar la cianosis y con suficiente presión positiva para proporcionar un intercambio de aire adecuado y movimiento de la pared torácica.

Cuando el recién nacido esté estable, vuelva a ubicarlo para realizar la instilación de la siguiente dosis fraccionada.

Instile las dosis fraccionadas que hacen falta empleando los mismos procedimientos. Después de la instilación de la última dosis fraccionada, quite el catéter sin lavarlo. No realice aspiración al recién nacido durante una hora después de la dosificación a menos que se produzcan signos significativos de obstrucción de la vía aérea.

Instilación a través de la luz secundaria de un tubo endotraqueal de doble vía en pacientes con ventilación mecánica

Asegúrese de que el recién nacido esté intubado con el tubo endotraqueal de doble vía de tamaño adecuado. Retire lentamente la dosis total del vial en una jeringa plástica mediante una aguja de calibre grueso (p.ej., mínimo calibre 20).

Antes de administrar Survanta, asegúrese de que el tubo endotraqueal tiene la colocación y permeabilidad correcta. Según el criterio del médico, el tubo endotraqueal se puede aspirar antes de la administración de Survanta. Se debe permitir al recién nacido estabilizarse antes de proceder con la dosificación.

Conecte la jeringa con Survanta a la luz secundaria.

Coloque al recién nacido de manera adecuada en una de las posiciones recomendadas e inyecte suavemente la primera dosis fraccionada a través de la luz secundaria durante dos o tres segundos sin interrumpir la ventilación. Si la ventilación es manual con bolsa, hágalo mínimo 30 segundos o hasta que el recién nacido se estabilice. Ventile con suficiente oxígeno para evitar la cianosis y con suficiente presión positiva para proporcionar un intercambio de aire adecuado y movimiento de la pared torácica.

Vuelva a ubicar al recién nacido para proceder con la instilación de la siguiente dosis fraccionada.

Instile las dosis fraccionadas que hacen falta empleando los mismos procedimientos. Después de la instilación de la dosis final fraccionada, quite la jeringa de la luz secundaria, inyecte 0.5 ml de aire para lavar la luz secundaria y tápela.

Instilación en pacientes con respiración espontánea Intubación, surfactante, extubación (INSURE)

Después de la intubación y cateterismo tal como se describió anteriormente, ubique al recién nacido en una posición neutral e inyecte suavemente la dosis como una sola inyección en bolo durante 1 o 3 minutos en la sala de partos o luego, después del ingreso a la unidad neonatal. Después de la instilación, utilice la técnica de ventilación manual con bolsa para proceder con la extubación y la CPAP tal como se indica de manera clínica.

Administración de surfactante mediante técnica menos invasiva (LISA)

Se puede utilizar un catéter de diámetro más pequeño para administrar la dosis sin necesidad de intubación. En tales casos, ponga el catéter directamente en la tráquea de manera que pueda visualizar las cuerdas vocales mediante una laringoscopia e inyecte la dosis suavemente como una sola inyección en bolo durante 1 a 3 minutos. Después de la instilación, quite el catéter de inmediato. Asegúrese de que el recién nacido respira de manera espontánea y continua y siga con el tratamiento CPAP durante todo el proceso.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 16.7.0.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto CCDS0110220 y la información para prescribir CCDS0110220 allegados mediante radicado No. 20221251006.

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

565

Acta No. 01 de 2025 SEMPB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

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

3.6.3. PRAXBIND®

Expediente : 20102557
Radicado : 20221058828 / 20241118368
Fecha : 03/04/2024
Interesado : Boehringer Ingelheim International GMBH

Composición: Cada mL contiene 50 mg de Idarucizumab

Forma farmacéutica: Solución concentrada para infusión

Indicaciones:

Praxbind® es un agente reversor específico de dabigatrán, cuyo uso está indicado en pacientes tratados con Pradaxa® (Dabigatrán etexilato) cuando se requiere una reversión rápida de los efectos anticoagulantes de dabigatrán:

- Para cirugías de emergencia y/o procedimientos de urgencia.
- En cuadros de sangrado no controlado o potencialmente fatal.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2024002997 emitido mediante Acta No. 14 de 2022 numeral 3.6.8 SEMNNIMB, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia con fines de obtención de registro sanitario:

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión inserto NRO. 2018MAY29_V03 del 29/05/2018 bajo radicado 20221058828.
- Información para prescribir versión V_03 29 DE MAYO DE 2018 allegada mediante radicado No. 20221058828.

566

Acta No. 01 de 2025 SEMPB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 14 de 2022, numeral 3.6.8., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el proceso de actualización 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 mL contiene 50 mg de Idarucizumab

Forma farmacéutica: Solución concentrada para infusión

Indicaciones:

Praxbind® es un agente reversor específico de dabigatrán, cuyo uso está indicado en pacientes tratados con Pradaxa® (Dabigatrán etexilato) cuando se requiere una reversión rápida de los efectos anticoagulantes de dabigatrán:

- Para cirugías de emergencia y/o procedimientos de urgencia.
- En cuadros de sangrado no controlado o potencialmente fatal.

Contraindicaciones:

Ninguna

Precauciones y advertencias:

Idarucizumab se une específicamente al dabigatrán y revierte su efecto anticoagulante. Carece de todo efecto de reversión sobre los demás anticoagulantes.

El tratamiento con Praxbind® puede usarse junto a las medidas de soporte estándar, las cuales deben considerarse en función de lo que sea médicamente apropiado.

Hipersensibilidad

El riesgo del uso de Praxbind® en pacientes con hipersensibilidad (p. ej., reacción anafilactoide) conocida al idarucizumab o a cualquiera de sus excipientes debe sopesarse con precaución frente al potencial beneficio de un tratamiento de emergencia con este producto. En el caso de producirse una reacción anafiláctica u otra reacción alérgica grave, debe suspenderse de inmediato la administración de Praxbind® e iniciarse el tratamiento apropiado.

Intolerancia hereditaria a la fructosa

La dosis recomendada de Praxbind® contiene 4 g de sorbitol entre sus excipientes. En los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, la administración parenteral de sorbitol se ha asociado con cuadros reportados de hipoglucemia, hipofosfatemia, acidosis

567

metabólica, elevación del ácido úrico, insuficiencia hepática aguda con colapso de la función de excreción y de síntesis, y muerte. Por lo tanto, en los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, el riesgo del tratamiento con Praxbind® debe sopesarse frente al potencial beneficio de un tratamiento de emergencia con este producto.

Eventos tromboembólicos

Los pacientes tratados con dabigatrán padecen enfermedades subyacentes que los predisponen a padecer eventos tromboembólicos. Al revertir los efectos del dabigatrán, los pacientes vuelven a quedar expuestos al riesgo de trombosis propio de la enfermedad subyacente. Para reducir este riesgo, hay que considerar la posibilidad de reanudar el tratamiento anticoagulante lo más pronto posible, siempre que sea aconsejable desde un punto de vista médico.

Uso en poblaciones específicas

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existen datos sobre el uso de Praxbind® en mujeres embarazadas. No se han llevado a cabo estudios de toxicidad para la reproducción y el desarrollo, dada la naturaleza del producto medicinal y el uso clínico previsto. Praxbind® puede usarse durante el embarazo en tanto el beneficio clínico previsto supere los riesgos potenciales.

Lactancia

Se desconoce si idarucizumab se excreta en la leche humana.

Fertilidad

No existen datos sobre el efecto de Praxbin d® en la fertilidad.

Insuficiencia renal

No se requieren ajustes de la dosis en los pacientes con insuficiencia renal. La insuficiencia renal no repercutió sobre el efecto de reversión de idarucizumab.

En los estudios de Fase I, Praxbind® se ha investigado en sujetos con una depuración de creatinina de entre 44 y 213 ml/min. No se han estudiado sujetos con una depuración de creatinina inferior a 44 ml/min en la Fase I.

Dependiendo del grado de insuficiencia renal, se observó una reducción de la depuración total, en comparación con los sujetos sanos, que condujo a una mayor exposición al idarucizumab.

Según datos farmacocinéticos de 347 pacientes con diferentes grados de funcionamiento renal (mediana de la depuración de creatinina 21-99 ml/min), se estima que la exposición media al idarucizumab (ABC₀- 24h) aumenta 38% en pacientes con alteración leve de la función renal (depuración de creatinina: 50- ml/min), 90% en pacientes con alteración moderada (depuración de la creatinina: 30-<50 ml/mi 146% en pacientes con alteración grave (depuración de la creatinina: 0-<30 ml/min). Dado que dabigatrán también se excreta

568

principalmente por vía renal, con el empeoramiento de la función renal también se observa un aumento en la exposición a dabigatrán.

En base a esta información y al grado de reversión del efecto anticoagulante de dabigatrán observado en los pacientes, la alteración renal no influye en el efecto reversor del idarucizumab.

Insuficiencia hepática

No se ha observado que la insuficiencia hepática, evaluada en función del daño hepático determinado por resultados elevados en las pruebas de función hepática, repercute sobre la farmacocinética de idarucizumab. No se requieren ajustes de la dosis en los pacientes con daño hepático.

Idarucizumab se ha estudiado en 58 pacientes con diferentes grados de insuficiencia hepática. En comparación con 272 pacientes sin insuficiencia hepática, la mediana del AUC de idarucizumab se alteró en un -6%, un 37% y un 10% en pacientes con elevaciones de AST/ALT de 1 a <2x ULN (N=34), 2 a <3x ULN (N=3) y >3x ULN (N=21), respectivamente. Según datos farmacocinéticos de 12 pacientes con enfermedad hepática, el AUC de idarucizumab se incrementó en un 10% en comparación con pacientes sin enfermedad hepática.

Pacientes geriátricos/sexo/raza

Sobre la base de lo determinado a partir de los análisis de farmacocinética población al, el sexo, la edad y la raza no tienen ninguna influencia clínicamente significativa sobre la farmacocinética de idarucizumab.

Pacientes pediátricos

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Praxbind® en la población pediátrica.

Interacciones:

No se han llevado a cabo estudios formales de interacción entre Praxbind® y otros productos medicinales. Sobre la base de sus propiedades farmacocinéticas y la alta especificidad de su unión al dabigatrán, se considera improbable que se produzcan interacciones clínicamente relevantes con otros productos medicinales.

Las investigaciones preclínicas no han indicado ninguna interacción con los expansores de volumen, los concentrados de factor de coagulación y otros anticoagulantes fuera del dabigatrán

Reacciones adversas:

En un estudio de Fase III, se ha evaluado la seguridad de Praxbind® en 503 pacientes que se presentaron con un sangrado no controlado o que requerían un procedimiento o cirugía

569

de emergencia y estaban recibiendo tratamiento con Pradaxa® (Dabigatrán etexilato), así como en 224 voluntarios en estudios de Fase I.

No se han identificado reacciones adversas.

Vía de administración: Infusión intravenosa (i.v.)

Dosificación y Grupo etario:

Posología y administración

La dosis recomendada de Praxbind® es 5 g. Dos viales de 50 ml (2 x 2,5 g) conforman una dosis completa.

La dosis completa de 5 g se administra por vía intravenosa, como dos infusiones consecutivas de 5 a 10 minutos de duración cada una, o como una inyección en bolo.

Reanudación del tratamiento antitrombótico

El tratamiento con Pradaxa® (Dabigatrán etexilato) puede reiniciarse 24 horas después de la administración de Praxbind®, en tanto el paciente esté clínicamente estable y se haya logrado una hemostasia adecuada.

Tras la administración de Praxbind®, puede iniciarse otro tratamiento antitrombótico (p. ej., heparina de bajo peso molecular) en cualquier momento, en tanto el paciente esté clínicamente estable y se haya logrado una hemostasia adecuada.

La ausencia de un tratamiento antitrombótico expone al paciente al riesgo de trombosis de su afección o enfermedad de base.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 17.4.0.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto versión inserto NRO. 2018MAY29_V03 del 29/05/2018 y la información para prescribir versión V_03 29 DE MAYO DE 2018 allegados mediante Radicado No. 20221058828.

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

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

570

Acta No. 01 de 2025 SEMPB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

3.6.4. SIAX® 50 U

Expediente : 20051747
Radicado : 20201209902 / 20241112128 / 20241194571
Fecha : 08/05/2024
Interesado : GLOBAL SKIN LTDA

Composición:

Tóxina Botulínica Tipo A (Toxina de Clostridium botulinum tipo A - 50 unidades).

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable.

Indicaciones:

Blefaroespasma esencial benigno en pacientes mayores de 18 años, tratamiento de la deformidad de pie equino debida a la espasticidad en pacientes pediátricos con parálisis cerebral, mayores de 2 años, mejoramiento temporal de la apariencia de las arrugas glabellares moderadas a severas asociadas con las actividades del músculo corrugador y / o del músculo prócer en adultos a partir de los 18 y hasta los 65 años.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021014425 emitido mediante Acta No. 4 de 2021 numeral 3.6.11 SEMNNIMB, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia con fines de obtención de registro sanitario:

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión 12 junio 2020 allegado mediante radicado No. 20201209902

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 04 de 2021, numeral 3.6.11., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el proceso de actualización 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:

571

Acta No. 01 de 2025 SEMPB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Composición:

Tóxina Botulínica Tipo A (Toxina de Clostridium botulinum tipo A - 50 unidades).

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable.

Indicaciones:

Blefaroespasmos esenciales benignos en pacientes mayores de 18 años, tratamiento de la deformidad de pie equino debida a la espasticidad en pacientes pediátricos con parálisis cerebral, mayores de 2 años, mejoramiento temporal de la apariencia de las arrugas glabellares moderadas a severas asociadas con las actividades del músculo corrugador y / o del músculo prócer en adultos a partir de los 18 y hasta los 65 años.

Contraindicaciones:

- Pacientes con hipersensibilidad a cualquiera de los ingredientes del producto.
- Pacientes con alteración neuromuscular sistémica (miastenia grave aguda, síndrome de Lambert-Eaton, esclerosis lateral amiotrófica, etc.), el efecto de relajación muscular de este medicamento puede empeorar la enfermedad.
- Pacientes con disfunción respiratoria grave cuando se utilizan para la distonía cervical.
- Mujeres embarazadas o que pueden estarlo y madres en lactancia.

Precauciones y advertencias:

Como el ingrediente activo del Siax® es la Toxina Botulínica Tipo A de Clostridium botulinum (neurotoxina derivada del Clostridium botulinum), la dosis y la frecuencia de administración recomendadas deben observarse con total precaución.

La seguridad y el uso efectivo de Siax® depende del almacenamiento adecuado para el producto, de la selección de una dosis recomendada, y de la ejecución de técnicas apropiadas de reconstitución y aplicación de técnicas de administración.

Los médicos que administren Siax® deben conocer la anatomía neuromuscular del área involucrada, así como las alteraciones anatómicas causadas por procedimientos quirúrgicos previos. Deben evitarse las inyecciones de Siax® en estructuras anatómicas vulnerables.

Se requiere el conocimiento de las técnicas electromiográficas estándares para la administración del Siax®. No deben excederse ni la dosis ni la frecuencia de administración recomendadas para Siax®.

Debe tenerse precaución cuando Siax® se utiliza en presencia de inflamación en el sitio de inyección propuesto o cuando existe debilidad o atrofia excesiva en el músculo objetivo.

Como se espera con cualquier procedimiento que involucra inyecciones, se han reportado eventos de dolor localizado, inflamación, parestesia, hipoestesia, sensibilidad, hinchazón/edema, eritema, infección localizada, sangrado y/o formación de hematoma

572

asociado con la inyección de Toxina Botulínica, incluyendo Siaux®. Igualmente, el dolor y/o la ansiedad asociados con la aguja han resultado en respuesta vasovagal, incluyendo hipotensión sintomática temporal y síncope.

El Siaux® debe ser administrado cuidadosamente en pacientes que estén bajo tratamiento con relajantes musculares (espectinomina HCl, baclofeno, etc.), aminoglicósidos (sulfato de gentamicina, sulfato de neomicina, etc.), antibióticos polipéptidos (sulfato de polimixina B, etc.), antibióticos a base de tetraciclina, antibióticos a base de lincomicina (lincosamidas), agentes anticolinérgicos (butilbromuro de escopolamina, trihexifenidilo HCl, etc.), benzodiazepinas y medicamentos similares (diazepam, etizolam, etc.), medicamentos a base de benzamida (trapiada HCl, sulpirida, etc.). Se puede aumentar la relajación muscular o se puede aumentar el riesgo de disfagia.

En algunos casos, se puede observar el efecto de la Toxina Botulínica, incluyendo Siaux®, más allá del sitio de inyección.

Se han reportado síntomas consistentes con el mecanismo de acción de la Toxina Botulínica, algunas horas o semanas posteriores a la inyección, incluyendo: astenia, debilidad muscular general, diplopía, ptosis, disfagia, disartria, debilidad facial, dificultad para hablar y deglutir, constipación, incontinencia urinaria, neumonía por aspiración y dificultad respiratoria. Estas reacciones pueden ser factores que atenten contra la vida, aunque también pueden ocurrir en pacientes con enfermedades de base y co-morbilidades que pudieran hacerlos susceptibles a sufrir dichos síntomas y en pacientes tratados contra la espasticidad y otras condiciones, a los que se les han administrado altas dosis. Los pacientes (o sus cuidadores) deben ser advertidos de que deben buscar ayuda médica inmediata, en caso de presentarse alguna alteración en la deglución, el habla, la respiración o alguna otra condición asociada al uso de Siaux®.

Eventos adversos serios, incluyendo resultados fatales, fueron reportados en pacientes que utilizaron otras Toxinas Botulínicas, cuando se inyectaron directamente en las glándulas salivares, región orofaríngea, esófago y estómago.

No se han establecido la seguridad y eficacia para las indicaciones relacionadas con estos sitios de inyección.

Algunos pacientes mostraron disfagia preexistente o debilidad significativa. El neumotórax asociado al proceso de inyección fue reportado luego de la administración de Toxina Botulínica cerca al tórax. Debe tenerse precaución cuando el Siaux® es inyectado cerca a los pulmones, especialmente en los ápices.

No se han comprobado aún, ni la seguridad ni la eficacia de Siaux® para el tratamiento de blefaroespasma, espasmo hemifacial y distonía cervical idiopática en niños menores de 12 años. No se han evaluado aún, ni la seguridad ni la eficacia de Siaux® para el tratamiento de hiperhidrosis primaria de axila en niños menores de 18 años.

La disminución del parpadeo, luego de la inyección de Toxina Botulínica en el músculo orbicular, puede resultar en exposición de la córnea, defecto epitelial persistente y úlceras de la córnea, especialmente en pacientes con desórdenes del nervio craneal VII. Se debe realizar un examen meticuloso de la sensación de la córnea en ojos con cirugías previas; la inyección en el área del párpado inferior no debe aplicarse para evitar ectropión; y debe administrarse un tratamiento efectivo para cualquier defecto epitelial, incluyendo gotas

para protección ocular, ungüentos, lentes de contacto, geles o cobertura del ojo con gasa u otros medios. Debido a la actividad anticolinérgica de la Toxina Botulínica, se debe tener precaución durante el tratamiento a pacientes con riesgo de glaucoma por el cierre angular, incluyendo pacientes con ángulos anatómicamente estrechos.

El tratamiento con Toxina Botulínica, no es eficaz para el estrabismo paralítico crónico, excepto para reducir la contractura del antagonista en conjunto con la reparación quirúrgica. Además, todavía existen dudas con la eficacia de la terapia con la Toxina Botulínica en desviaciones de más de 50 dioptrías de prisma, en estrabismo restrictivo, en el síndrome de Duane con debilidad del recto lateral y en el estrabismo secundario, causado por excesiva resección quirúrgica del antagonista. Es posible que se requieran varias inyecciones a lo largo del tiempo, para incrementar la eficacia.

Durante la administración de otra Toxina Botulínica para el tratamiento del estrabismo, se presentaron varios casos de hemorragia retrobulbar, comprometiendo la circulación retinal, debido a la penetración de la aguja en la órbita. También se ha presentado la penetración del globo ocular con agujas. Es necesario realizar una oftalmoscopia, para poder diagnosticar apropiadamente esta condición. Luego de inducir la parálisis en los músculos extraoculares, se puede presentar desorientación espacial, visión doble o desequilibrio postural.

Estos síntomas pueden mejorar cubriendo el ojo afectado. En raras ocasiones, se han reportado reacciones serias y/o inmediatas de hipersensibilidad, incluyendo anafilaxia y enfermedad del suero, pero se han reportado algunas otras manifestaciones de hipersensibilidad como sarpullido, edema de tejidos blandos y disnea, luego del uso de Toxina Botulínica, ya sea como medicamento único o en combinación con productos asociados a reacciones similares. En caso de una reacción similar, no se deben aplicar inyecciones adicionales y debe implementarse inmediatamente una terapia médica apropiada.

Las personas con enfermedades neuropáticas del sistema nervioso periférico (como la esclerosis lateral amiotrófica o la neuropatía motora) o trastornos de las uniones neuromusculares (como la miastenia gravis o el síndrome de Lambert-Eaton), pueden estar en mayor riesgo de experimentar efectos sistémicos clínicamente significativos, incluyendo disfagia grave y compromiso respiratorio, por dosis típicas de Toxina Botulínica. La literatura médica publicada sobre inyección de otras Toxinas Botulínicas indica muy pocos casos de administración de Toxina Botulínica en pacientes con enfermedades neuromusculares conocidas o desconocidas, en las que los pacientes muestran extrema sensibilidad a los efectos sistémicos de las dosis clínicas típicas. En algunos de esos casos, la disfagia tuvo una duración de varios meses y dicha condición requirió la colocación de un tubo de alimentación gástrica.

La disfagia es un evento adverso frecuentemente reportado, luego de tratar pacientes con distonía cervical, con todos los tipos de Toxinas Botulínicas. En esos pacientes, existen pocos reportes de casos de disfagia grave, suficientes para justificar la inserción de un tubo de alimentación gástrica. Existen pocos reportes de casos en los que, luego de presentarse un diagnóstico de disfagia, el paciente haya desarrollado neumonía por aspiración y finalmente muriera. Las inyecciones en el músculo elevador de la escápula pueden asociarse a un riesgo aumentado de infección de vías aéreas y disfagia. Al mismo

574

tiempo, la disfagia ha resultado en una menor ingestión de comida sólida y líquidos y con esto, en la pérdida de peso y deshidratación. Estos pacientes con disfagia subclínica pueden tener un mayor riesgo de sufrir disfagia severa luego de la inyección de Toxina Botulínica.

Han existido muy pocos informes de eventos adversos que afecten el sistema cardiovascular, incluyendo arritmia y ataque cardíaco; algunos de ellos con consecuencias fatales. Algunos de estos pacientes muestran un riesgo cardíaco preexistente o enfermedad cardiovascular. La relación exacta de estos eventos con la inyección de Toxina Botulínica no ha sido establecida. Debe tenerse precaución cuando se administre el producto a pacientes con alguna enfermedad cardiovascular preexistente. En pacientes con compromiso de la función respiratoria y que han sido tratados con otra Toxina Botulínica para la espasticidad de miembros superiores, se presentaron informes de disminución de la función pulmonar e infección del tracto respiratorio superior y bronquitis. En pacientes con hiperactividad del detrusor, asociada con alguna condición neurológica tratada con Toxina Botulínica, se reportó una disminución de la función pulmonar.

Se han reportado crisis convulsivas nuevas o recurrentes, generalmente en pacientes susceptibles a presentar esta clase de eventos, aunque su relación exacta con la inyección de Toxina Botulínica sigue siendo desconocida.

El uso de Toxina Botulínica para el tratamiento de la espasticidad focal solamente ha sido estudiado en asociación con los regímenes de atención usuales y no pretende reemplazar dichas opciones de tratamiento. La Toxina Botulínica probablemente no es eficiente para mejorar el rango de movimiento de articulaciones con una contractura fija. La Toxina Botulínica no debe ser usada para el tratamiento de la espasticidad focal en extremidades inferiores o en pacientes luego de un ataque cerebrovascular, si no se espera que la reducción del tono muscular mejore la función (marcha) o los síntomas (alivio del dolor). Se debe tener precaución cuando se use la Toxina Botulínica para el tratamiento de pacientes con espasticidad causada por un ataque cerebrovascular, ya que existe un mayor riesgo de caída. El tratamiento con Toxina Botulínica debe ser iniciado en pacientes ancianos con antecedentes de ataque cerebrovascular y co-morbilidades significativas, solamente cuando se espere que los beneficios superen los posibles riesgos. En raras ocasiones, se han presentado reportes espontáneos de muerte, ocasionalmente asociados a neumonía por aspiración, en niños con parálisis cerebral severa, luego de un tratamiento con Toxina Botulínica. Se debe tener precaución cuando se traten pacientes pediátricos con debilidad neurológica significativa, disfagia o historia reciente de neumonía por aspiración o enfermedad pulmonar.

En pacientes con distonía espasmódica, que deban ser sometidos a cirugía electiva con anestesia general, debe evitarse el tratamiento con Toxina Botulínica, dado que dicha toxina relaja las cuerdas vocales e incrementa potencialmente, el riesgo de aspiración perioperatoria. Se recomienda que este procedimiento lo realicen médicos experimentados y en instalaciones debidamente preparadas para el manejo de posibles complicaciones.

En pacientes con hiperhidrosis primaria de axila, se deben evaluar posibles causas de hiperhidrosis secundaria, con el fin de evitar el tratamiento sintomático sin haber hecho un diagnóstico exacto o haber sido tratada la causa subyacente.

En pacientes con hiperactividad del músculo detrusor de la vejiga, tratados con Toxina Botulínica, se deben tomar todas las precauciones para realizar una cistoscopia. A los pacientes sin cateterismo, se les debe evaluar la orina residual luego de hacer micción, dos semanas después del tratamiento y en forma periódica de ahí en adelante, hasta alcanzar 12 semanas. A los pacientes se les debe indicar que consulten al médico, en caso de presentar dificultades urinarias, ya que pueden necesitar cateterismo. Debido al riesgo de retención urinaria, solamente deben ser considerados para el tratamiento, los pacientes que estén dispuestos o sean aptos para iniciar la cateterización post-tratamiento, en caso de ser necesario. Los pacientes con hiperactividad neurogénica del músculo detrusor pueden presentar disreflexia autonómica asociada al procedimiento y esta condición puede requerir terapia médica inmediata.

Debe tenerse precaución cuando se utilice Toxina Botulínica en pacientes con inflamación en el sitio de inyección, asimetría facial pronunciada, ptosis, dermatocalasis excesiva, cicatrices dérmicas profundas, piel sebácea gruesa o imposibilidad de disminuir significativamente las arrugas glabellares, con estiramiento físico.

A pesar de que los factores que predisponen la formación de anticuerpos neutralizantes de la Toxina Botulínica no han sido bien caracterizados, se sabe que dichos factores pueden reducir la efectividad del tratamiento con Siax®, inhibiendo la actividad biológica de la toxina. La posibilidad de formación de anticuerpos puede ser minimizada inyectando menores dosis efectivas, debidamente administradas con el intervalo más alto posible, entre una inyección y otra.

Siax® contiene albúmina sérica humana, un derivado de la sangre o el suero humano. La transmisión de enfermedades infecciosas por medio de agentes infecciosos no debe ser excluida totalmente; sin embargo, y teniendo en cuenta la apropiada selección del donante y el proceso de manufactura del producto, existe un riesgo extremadamente bajo de transmisión de enfermedades virales.

Interacciones:

Generales

Han sido raros los reportes espontáneos de muerte, en ocasiones asociadas a la disfagia, neumonía y/u otras debilidades significativas o anafilaxis, después del tratamiento con toxina botulínica. También han sido raros los reportes de eventos adversos asociados al sistema cardiovascular, incluyendo arritmia e infarto del miocardio, algunos de los cuales fueron casos fatales. La relación entre estos eventos adversos y la toxina botulínica no está confirmada. Los siguientes eventos adversos se han reportado en asociación con otros productos de toxina botulínica, pero se desconocen las relaciones exactas: erupción cutánea (incluido eritema multiforme, urticaria y erupción psoriasisiforme), escozor y reacciones alérgicas; en general, estos eventos ocurren durante la primera semana después de la inyección del medicamento y generalmente son transitorios, pero pueden durar meses. Después de la inyección puede aparecer dolor local, sensibilidad y/o

576

moretones, contracción, hinchazón, sensación de calor o hipertonia en el sitio de inyección o en los músculos adyacentes. Se notificaron síntomas seudogripales después del tratamiento (es decir, náuseas, fiebre, dolor muscular, etc.). El dolor o la ansiedad asociados a la inyección pueden dar lugar a reacciones vasovagales (es decir, hipotensión y desmayo) que requieren atención médica adecuada. La debilidad local del(los) músculo(s) inyectado(s) representa la acción farmacológica esperada de la toxina botulínica. Sin embargo, pueden también debilitarse los músculos adyacentes debido a la propagación de la toxina.

Después de inyectar este medicamento en pacientes con blefaroespasm o distonía cervical, algunos músculos distantes del sitio de inyección pueden mostrar un mayor temblor electrofisiológico (variación rápida en una forma de onda) que no está asociado a la debilidad muscular u otros tipos de anomalías electrofisiológicas.

Blefaroespasm o

Se realizó un ensayo clínico de fase 3, aleatorizado, a doble ciego y controlado con tratamiento activo en pacientes de entre 18 y 75 años de edad con blefaroespasm o. La proporción de pacientes que había experimentado al menos un evento adverso fue del 16,13 % en el grupo de SIAX y del 27,59 % en el grupo de control. Se consideró que un total de 12 casos notificados eran posiblemente reacciones adversas al medicamento. La tasa de incidencia de las reacciones adversas al medicamento fue del 16,13 % en el grupo de SIAX y del 24,14 % en el grupo de control. Las reacciones adversas al medicamento más frecuentes fueron la ptosis del párpado y la sensación de cuerpo extraño en el ojo en el grupo de SIAX.

Las reacciones adversas al medicamento notificadas en cada grupo de tratamiento son las siguientes:

<Tabla> Reacciones adversas al medicamento en los ensayos clínicos de fase 3 a doble ciego, controlados con tratamiento activo en pacientes con blefaroespasm o.

SOC/PT	SIAX (N = 31)	CONTROL (N = 29)
Trastornos oculares		
Ptosis palpebral	2 (6,45%)	3 (10,34%)
Sensación de cuerpo extraño en los ojos	2 (6,45%)	-
Prurito en el ojo	1 (3,23%)	-
Edema palpebral	-	2 (6,90%)
Ojo seco	-	1 (3,45%)
Dolor ocular	-	1 (3,45%)

Parálisis cerebral (infantil)

En un ensayo clínico de fase 3, se evaluó la seguridad de SIAX para el tratamiento de la deformidad del pie equino provocada por la espasticidad en pacientes con parálisis cerebral infantil. Se incluyó un total de 119 pacientes de entre 2 y 10 años en el estudio a doble ciego controlado con tratamiento activo. Nueve pacientes en el grupo de SIAX (15,00

% y 9 pacientes en el grupo de control (15,25 %) notificaron eventos adversos. Se notificó una reacción adversa al medicamento de intensidad leve en el grupo de control.

<Tabla> Reacciones adversas al medicamento en los ensayos clínicos de fase 3 a doble ciego, controlados con tratamiento activo en pacientes pediátricos con espasticidad de las extremidades inferiores

SOC/PT	SIAX (N = 60)	CONTROL (N = 59)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	-	1 (1,69%)
Debilidad muscular		

Líneas glabellares

En un ensayo clínico de fase 3, aleatorizado, a doble ciego y controlado con tratamiento activo, se incluyó un total de 313 sujetos de entre 20 y 65 años de edad que recibieron 20 unidades de SIAX u otra toxina botulínica para el tratamiento de las líneas glabellares. La proporción de sujetos que había experimentado al menos un evento adverso fue del 26,92 % en el grupo de SIAX y del 22,29 % en el grupo de control.

La tasa de incidencia de las reacciones adversas al medicamento fue del 10,90 % en el grupo de SIAX y del 7,64 % en el grupo de control. La reacción adversa al medicamento más frecuente fue la ptosis del párpado en el grupo de SIAX.

Las reacciones adversas al medicamento notificadas en cada grupo de tratamiento son las siguientes.

<Tabla> Reacciones adversas al medicamento en los ensayos clínicos de fase 3 a doble ciego, controlados con tratamiento activo en sujetos con líneas glabellares.

SOC / PT	Siax* (N=156)	CONTROL (N=157)
Trastornos oculares		
Ptosis palpebral	5 (3,21%)	3 (1,91%)
Conjuntivitis	1 (0,64%)	-
Ojo seco	1 (0,64%)	-
Alteración muscular extraocular	1 (0,64%)	4 (2,55%)
Dolor ocular	1 (0,64%)	-
Trastorno del párpado	1 (0,64%)	1 (0,64%)
Edema palpebral	1 (0,64%)	-
Visión borrosa	1 (0,64%)	-
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
Molestia en la zona de inyección	1 (0,64%)	-
Prurito en la zona de inyección	1 (0,64%)	-
Hinchazón local	1 (0,64%)	1 (0,64%)
Edema de cara	-	1 (0,64%)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Edema periorbitario	1 (0,64%)	-
Prurito	-	1 (0,64%)
Trastornos gastrointestinales		
Sensibilidad de los dientes	-	1 (0,64%)
Infecciones e infestaciones		
Faringitis	-	1 (0,64%)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Estenosis de la columna vertebral	-	1 (0,64%)
Trastornos psiquiátricos		
Insomnio	1 (0,64%)	-
Trastornos renales y urinarios		
Secreción uretral	1 (0,64%)	-
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Tos	1 (0,64%)	-
Tos productiva	1 (0,64%)	-

Espasticidad de las extremidades superiores después de un accidente cerebrovascular.

Se incluyó un total de 196 pacientes de 20 años o más en el ensayo clínico de fase 3, a doble ciego, controlado con tratamiento activo y recibieron hasta 360 unidades de SIAx u otra toxina botulínica para el tratamiento de la espasticidad de las extremidades superiores. Se encontró que la tasa de incidencia de eventos adversos fue del 39,80 % en el grupo de SIAx y del 41,84 % en el grupo de control.

Se notificaron reacciones adversas al medicamento en el 4,08 % del grupo de SIAx y en el 8,16 % del grupo de control. La reacción adversa al medicamento más frecuente fue el hematoma en el sitio de inyección en el grupo de SIAx. Las reacciones adversas al medicamento notificadas en cada grupo de tratamiento son las siguientes.

<Tabla> Reacciones adversas al medicamento en los ensayos clínicos de fase 3, a doble ciego, controlados con tratamiento activo en pacientes con espasticidad de las extremidades superiores

SOC / PT	Siax* (N = 98)	CONTROL (N = 98)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
Hematoma en la zona de inyección	2 (2,04%)	1 (1,02%)
Edema periférico	1 (1,02%)	-
Pirexia	-	1 (1,02%)
Trastornos del sistema nervioso		
Convulsión	-	1 (1,02%)
Cefalea	-	2 (2,04%)
Hemiparesia	-	1 (1,02%)
Crisis parciales	-	1 (1,02%)
Exploraciones complementarias		
Alanina aminotransferasa elevada	-	1 (1,02%)
Prueba de función hepática anormal	-	1 (1,02%)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Tendinitis	1 (1,02%)	-
Debilidad muscular	-	1 (1,02%)

Líneas cantales laterales (Líneas patas de gallo)

Se realizó un ensayo clínico de fase 3 multicéntrico, doble ciego, controlado activamente en un total de 220 pacientes de 20 a 65 años con líneas cantales laterales. La proporción de pacientes que había experimentado al menos un evento adverso fue del 30,00 % en el grupo de SIAX y del 24,55 % en el grupo de control. La tasa de incidencia de las reacciones adversas al medicamento fue tres pacientes (2,73 %) de ambos grupos. Las reacciones adversas al SIAX fueron Cefalea cervicogénica, migraña, neuralgia occipital, ptosis palpebral, fibromialgia, dolor musculoesquelético y mialgia.

Las reacciones adversas al medicamento notificadas en cada grupo de tratamiento son las siguientes.

<Tabla> Reacciones adversas al medicamento en los ensayos clínicos de fase 3 a doble ciego, controlados con tratamiento activo en pacientes con líneas cantales laterales

SOC/PT	SIAX (N = 110)	CONTROL (N = 110)
Trastornos del sistema nervioso		
Cefalea cervicogénica	1 (0,91)%	-
Migraña	1 (0,91)%	-
Neuralgia occipital	1 (0,91)%	-
Cefalea	-	1 (0,91)%
Trastornos oculares		
Ptosia palpebral	1 (0,91)%	-
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Fibromialgia	1 (0,91)%	-
Dolor musculoesquelético	1 (0,91)%	-
Mialgia	1 (0,91)%	-
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
Cardenales en la zona de inyección	-	1 (0,91)%
Infecciones e infestaciones		
Herpes simple	-	1 (0,91)%

Distonia cervical

La seguridad de dos ensayos clínicos de fase 3, aleatorizados, a doble ciego se evaluó mediante un análisis integrado. Un total de 108 pacientes había recibido SIAX para el tratamiento de la distonía cervical. La tasa de incidencia de eventos adversos para SIAX fue del 31,48 % y las reacciones adversas al medicamento para SIAX fueron del 25,00 %. Las reacciones adversas al medicamento notificadas en cada grupo de tratamiento son las siguientes.

<Tabla> Reacciones adversas al medicamento en dos ensayos clínicos de fase 3, aleatorizados, a doble ciego, en pacientes con distonía cervical

SOC / PT	Siax® (N=108)	CONTROL (N = 76)	Placebo (N = 34)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Debilidad muscular	9 (8,33%)	5 (6,58%)	-
Dolor musculoesquelético	2 (1,85%)	2 (2,63%)	-
Dolor de cuello	2 (1,85%)	1 (1,32%)	1 (2,94%)
Mialgia	1 (0,93%)	-	1 (2,94%)
Tismas	1 (0,93%)	3 (3,95%)	-
Hernia discal intervertebral	-	-	1 (2,94%)
Rigidez musculoesquelética	-	1 (1,32%)	-
Rigidez de la nuca	-	1 (1,32%)	-
Torticois	1 (0,93%)	1 (1,32%)	-
Trastornos gastrointestinales			
Disfagia	9 (8,33%)	6 (7,89%)	-
Malestar epigástrico	1 (0,93%)	-	-
Náusea	1 (0,93%)	-	-
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
Dolor	4 (3,70%)	5 (6,58%)	-
Dolor en la zona de inyección	2 (1,85%)	1 (1,32%)	-
Dolor axilar	1 (0,93%)	-	-
Trastornos del sistema nervioso			
Cefalea	3 (2,78%)	4 (5,26%)	-
Tembor cefálico en reposo	2 (1,85%)	-	-
Mareo	-	2 (2,63%)	1 (2,94%)
Infecciones e infestaciones			
Nasofaringitis	2 (1,85%)	-	1 (2,94%)
Herpes zóster	1 (0,93%)	-	-
Trastornos psiquiátricos			
Depresión	1 (0,93%)	-	-
Insomnio	1 (0,93%)	-	-
Alteración del humor	1 (0,93%)	-	-
Trastorno de ansiedad	-	1 (1,32%)	-
Trastornos oculares			
Agudeza visual disminuida	1 (0,93%)	-	-
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Disfonía	1 (0,93%)	-	-
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
Prurito	1 (0,93%)	-	-
Reacción cutánea	-	1 (1,32%)	-
Trastornos del oído y del laberinto			
Efusión del oído medio	-	-	1 (2,94%)

Interacciones:

- 1) La eficacia de los productos de toxina botulínica puede potenciarse cuando estos se administran de forma conjunta con antibióticos aminoglucósidos u otros fármacos que interfieren con la transmisión neuromuscular, como los relajantes musculares de tipo tubocurarina. La administración continua de SIAX en combinación con antibióticos aminoglucósidos o espectinomina está contraindicada. Los pacientes tratados con SIAX deben usar con cautela la polimixina, la tetraciclina o la lincomicina.
- 2) Se desconoce el efecto de la administración de varios serotipos de neurotoxina botulínica en forma simultánea o dentro de un periodo de varios meses. La administración de Siax® puede empeorar la debilidad neuromuscular excesiva.

Poblaciones Especiales: N.D.

Vía de administración: IM

Dosificación y Grupo etario:

- Parálisis cerebral

Siax® reconstituido (ver la tabla de dilución) se debe inyectar utilizando una aguja estéril calibre 26 - 30 cuando se administra para la parálisis cerebral pediátrica. Se recomienda inyectarlo en cada una de las cabezas media y lateral de los músculos gastrocnemios. Se recomienda una dosis total de 4 U/kg de peso corporal para los músculos gastrocnemios afectados en pacientes con hemiplejía y la dosis máxima administrada no debe exceder las 200 U/paciente por vez. En pacientes con diplejía, se debe administrar una dosis total de 6 U/kg de peso corporal dividida entre ambas piernas. Después de la inyección, los

582

Acta No. 01 de 2025 SEMPB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

pacientes deben ser vigilados por al menos 30 minutos para identificar la aparición de eventos adversos agudos.

- Líneas glabellares

Siax® debe reconstituirse con solución salina estéril (cloruro de sodio al 0,9%) hasta alcanzar 4 U/0,1 ml. Usando una aguja calibre 30 para inyección, se inyectan 20 U de Siax® en dos sitios sobre cada músculo corrugador y un sitio sobre el músculo prócer, lo que da un total de 5 sitios con 0,1 ml por sitio. Para reducir las complicaciones asociadas a los párpados caídos (ptosis), evite las inyecciones cerca del músculo elevador del párpado superior, especialmente en pacientes con músculos corrugadores grandes. Al inyectar el extremo medio del músculo corrugador y en el punto medio entre cada ceja, se debe elegir un sitio alejado de al menos 1 cm del borde supraorbital. Siax® debe inyectarse con cuidado de forma que no entre en los vasos sanguíneos.

Para prevenir la efusión de las áreas debajo del borde orbital coloque el dedo pulgar o índice firmemente en esta área antes de la inyección. Durante la inyección, la aguja debe dirigirse hacia arriba y hacia el centro, y la dosis inyectada tiene que ser medida con precisión. El músculo corrugador y el músculo orbicular son los que mueven el centro de la frente y producen arrugas faciales. Los músculos prócer y depresor superciliar empujan la frente hacia abajo. El ceño fruncido o las arrugas glabellares son producidas por estos músculos.

Debido a que la posición, el tamaño y el uso de estos músculos difieren entre una persona y otra, la dosis eficaz se determina según observaciones generales de la capacidad del paciente para mover los músculos superficiales inyectados.

El efecto del tratamiento con Siax® para las arrugas glabellares dura aproximadamente de 3 a 4 meses. La seguridad y la eficacia de dosis frecuentes de este medicamento no se han evaluado clínicamente y, por lo tanto, no se recomienda su uso frecuente. La primera administración de este medicamento generalmente induce la denervación química en los músculos inyectados 1 a 2 días después de la inyección y la intensidad de este efecto aumenta durante la primera semana.

- Espasticidad en extremidades superiores

La dosis exacta y cantidad de sitios de inyección deben adaptarse a cada persona según el tamaño, la cantidad y la ubicación de los músculos involucrados, la gravedad de la espasticidad, la presencia de debilidad muscular a nivel local y las respuestas del paciente a tratamientos previos. La mejoría clínica en el tono muscular se observó dentro de 4 a 6 semanas después del tratamiento. En un ensayo clínico se administraron las siguientes dosis:

Músculo	Dosis total: cantidad de sitios
Biceps braquial	100 – 200 U: hasta 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 cubital del carpo	10 – 50 U: 1 – 2 sitios
Flexor radial del carpo	15 – 60 U: 1 – 2 sitios

En un ensayo clínico, la dosis no excedió el máximo de 360 U y se inyectó dividiendo la dosis para cada músculo.

Siax® reconstituido se inyectó usando una aguja estéril de calibre 24 – 30 en los músculos superficiales. En músculos más profundos puede administrarse con agujas de mayor longitud. La inducción de electromiografía y las técnicas de estimulación nerviosa son útiles para localizar los músculos.

- Líneas cantales laterales

Las líneas cantales laterales surgen en gran medida de la actividad de los músculos orbicularis oculi alrededor del ojo, responsables del parpadeo y del cierre de los párpados. La contracción forzada de la orbicularis oculi produce pliegues laterales y radiales (líneas patas de gallo), que se originan en el canto lateral. La distribución de estas líneas radiales difiere entre los pacientes. Las inyecciones deben administrarse con la punta biselada de la aguja hacia arriba y orientada hacia afuera del ojo. Inyectar 4 unidades de **Siax®** reconstituido en 3 sitios por lado (6 puntos de inyección en total) en el músculo orbicularis oculi lateral para un total de 24 unidades (12 unidades por lado). No se ha evaluado la seguridad y eficacia de este producto con respecto al periodo de retratamiento para las líneas cantales laterales.

- Distonía cervical

Con una jeringa de calibre 25-30 y del tamaño adecuado, administre el producto diluido (consulte la Tabla de dilución). Utilice agujas de una longitud adecuada según la profundidad del tejido muscular.

Administre el producto donde sea necesario (es decir, el esternocleidomastoideo, el elevador de la escápula, el grupo de los escalenos, el esplenio del cuello, el trapecio, etc.) para el tratamiento de la distonía cervical. (Por favor, referirse a 'Información para el médico')

En caso de dificultad para distinguir entre los diferentes músculos, se puede administrar la inyección con guía electromiográfica (EMG). La dosis para un sitio no debe superar las 50 U. Al administrar el producto en la región del músculo esternocleidomastoideo, la dosis no debe superar las 100 U. Para minimizar la incidencia del trastorno del habla, no se debe realizar la administración a ambos lados de los músculos del cuello. En la primera etapa del tratamiento, la dosis total no debe superar las 200 U, y las dosis posteriores a la dosis inicial se ajustan según el grado de respuesta a la primera administración del producto. La dosis por tratamiento no debe superar las 300 U.

La evaluación de la eficacia y la seguridad de Siax® en relación con la distonía cervical se realizaron durante 12 semanas después de la administración de una dosis única para los pacientes con trastorno neurológico del movimiento.

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

Norma Farmacológica: 19.18.0.0.N150, 11.3.14.0.N10, 13.1.1.6.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto versión 12 junio 2020 allegado mediante Radicado No. 20201209902

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 3 del producto SIAX se considera que:

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

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

3.6.5. VAQTA® 50 U VACUNA CONTRA LA HEPATITIS A (PURIFICADA E INACTIVADA)

Expediente : 20019145
Radicado : 20211175916 / 20231225514 /20241194426.
Fecha : 23/08/2023
Interesado : Merck Sharp & Dohme Corp.

Composición: Cada mL contiene 50 U de Virus de Hepatitis A purificado e inactivado.

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable.

Indicaciones: Vaqta® está indicado para la vacunación contra la infección causada por el virus de la Hepatitis A.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 585

Acta No. 01 de 2025 SEMPB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

2023005470 emitido mediante Acta No. 07 de 2022 SEMNNIMB, numeral 3.6.2, con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitario para el producto de la referencia

- Evaluación farmacológica
- Inserto Versión 04- 2014 Revisión de agosto 2021 allegado mediante radicado N° 20211175916.
- IPP Versión 04 - 2014 allegado mediante radicado 20211175916.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 202411944 se solicita evaluación respuesta al Auto No. 2023005470 emitido mediante Acta No. 07 de 2022 SEMNNIMB, numeral 3.6.2, para el principio activo de Virus de Hepatitis A purificado e inactivado 50U en suspensión inyectable (Vaqta®); Así mismo, solicita aprobación inserto e ipp Versión 04- 2014 Revisión de agosto 2021 allegado mediante Radicado N° 20211175916.

Composición: Cada mL contiene 50 U de Virus de Hepatitis A purificado e inactivado.

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable.

Indicaciones: Vaqta® está indicado para la vacunación contra la infección causada por el virus de la Hepatitis A.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de la vacuna.

Precauciones y advertencias:

Las personas que desarrollen síntomas que sugieran hipersensibilidad después de la inyección de VAQTA® no deben recibir ninguna inyección posterior de la vacuna.

Use con precaución en individuos sensibles al látex, ya que el tapón del vial contiene caucho de látex natural seco que puede causar reacciones alérgicas.

Si VAQTA® se utiliza en individuos con tumores malignos o en personas que estén recibiendo tratamiento inmunosupresor o que estén, de alguna forma, inmunocomprometidas, puede no obtenerse la respuesta inmunológica esperada.

VAQTA® no tiene capacidad para prevenir la hepatitis causada por agentes infecciosos diferentes al virus de la hepatitis A. Debido al largo período de incubación de la hepatitis

586

Acta No. 01 de 2025 SEMPB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

A (aproximadamente 20-50 días), es posible la presencia de una infección por hepatitis A no reconocida en el momento de administrar la vacuna. En esos individuos, la vacuna puede no prevenir la hepatitis A.

Como con cualquier otra vacuna, debe disponerse de los medios para el tratamiento adecuado, incluyendo epinefrina, para su uso inmediato en el caso de que se produzca una reacción anafilactoide o anafiláctica.

Se puede administrar VAQTA® por vía subcutánea si se lo considera clínicamente adecuado (por ejemplo, personas con desórdenes sanguíneos que presenten riesgo de hemorragia), aunque la cinética de la seroconversión es más lenta para la primera dosis subcutánea de VAQTA® en comparación con los datos históricos de la administración intramuscular.

Como con cualquier otra vacuna, la vacunación con VAQTA® puede no resultar en una respuesta protectora en todos los vacunados susceptibles.

Una infección aguda o una enfermedad febril pueden dar lugar a un aplazamiento en la utilización de VAQTA®, excepto cuando, según la opinión del médico, la no aplicación de la vacuna conlleva un riesgo mayor.

EMBARAZO

No se han llevado a cabo estudios de reproducción animal con VAQTA®. También se desconoce si VAQTA® puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada o si puede afectar la capacidad reproductiva. VAQTA® sólo debería administrarse en mujeres embarazadas cuando resulte claramente necesaria.

MADRES EN PERIODO DE LACTANCIA

Se desconoce si VAQTA® se excreta en la leche materna. Dado que muchos medicamentos se excretan en la leche materna, deberían tomarse las precauciones necesarias cuando se administra VAQTA® a una mujer durante el período de lactancia.

USO PEDIATRICO

VAQTA® ha demostrado ser generalmente bien tolerada y altamente inmunogénica en individuos de 12 meses a 17 años de edad. Ver DOSIS y ADMINISTRACIÓN donde se presenta el esquema de dosificación recomendado.

No se ha establecido la seguridad y efectividad en lactantes menores de 12 meses de edad.

Interacciones:

Uso con otras vacunas

VAQTA® puede ser administrada concomitantemente con las vacunas contra la fiebre amarilla, fiebre tifoidea, sarampión, parotiditis, rubéola, varicela conjugada de pneumococco heptavalente, vacunas orales o inactivadas contra el polio, toxoide diftérico, toxoide tetánico, pertussis acelular y haemophilus influenza B. Los datos sobre el uso concomitante con otras vacunas son limitados.

Deben utilizarse sitios de inyección y jeringas separadas para la administración concomitante de vacunas inyectables.

El Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización (ACIP, que asesora al Ministerio de Salud Pública de los Estados Unidos en políticas de vacunación), ha establecido que los datos limitados de estudios conducidos en adultos indican que la administración simultánea de la vacuna contra la hepatitis A con las vacunas contra la difteria, poliovirus (oral e inactivada), tétanos, contra la fiebre tifoidea por vía oral, cólera, encefalitis japonesa, rabia o fiebre amarilla, no disminuye la respuesta inmunológica a ninguna de las vacunas ni incrementa la frecuencia de los eventos adversos reportados. Los estudios indican que la vacuna contra la hepatitis B puede administrarse con VAQTA®, sin afectar la inmunogenicidad ni incrementar la frecuencia de eventos adversos.

Uso con inmunoglobulina

En individuos que requieren ya sea profilaxis post-exposición ó protección combinada inmediata y a más largo plazo (ej. viajeros que deben viajar repentinamente a zonas endémicas), VAQTA® puede ser administrada concomitantemente con IG utilizando sitios y jeringas separados.

Reacciones adversas:

Estudios Clínicos Niños – Entre los 12 Meses a 23 meses de edad

En cinco estudios clínicos combinados que incluyeron (Protocolos 043, 057, 066, 067 y 068) 4374 niños entre 12 a 23 meses de edad recibieron una o dos dosis de aproximadamente 25 U de VAQTA®. Fuera de los 4374 niños que recibieron VAQTA®, 3885 (el 88.8%) niños recibieron dos dosis de VAQTA®, con 1250 (el 32.2%) de estos niños recibiendo VAQTA® concomitantemente con otras vacunas. Los niños fueron monitoreados por reacciones adversas en el sitio de inyección y altas temperaturas durante un período de 5 días después de la vacunación y eventos adversos sistémicos durante un período de 14 días siguientes a la vacunación.

588

La reacción adversa en el sitio de inyección más frecuentemente reportada después de cualquier dosis de VAQTA® fue dolor/sensibilidad/inflamación en el sitio de inyección. Los datos a partir de tres de los cinco protocolos (066, 067 y 068) fueron combinados ya que estos tres estudios específicamente indujeron resultados sobre eritema, dolor/sensibilidad/inflamación e hinchazón del sitio de inyección diariamente del Día 1 al Día 5 posteriores a la vacunación, mientras que los protocolos 043 y 057, no.

Los eventos adversos sistémicos más comunes entre los receptores de VAQTA® sola o VAQTA® administrada concomitantemente con otras vacunas, fueron: Pirexia (fiebre >37°C o estado febril) e irritabilidad. Las tasas de todos los otros eventos adversos sistémicos fueron comparables entre receptores de VAQTA® sola y receptores de VAQTA® administrada concomitantemente con otras vacunas.

Los datos de los cinco protocolos fueron combinados como métodos similares para recolección de los eventos adversos sistémicos.

Los eventos adversos que fueron observados entre los receptores de VAQTA® sola o receptores de VAQTA® administrada concomitantemente con vacunas contra sarampión, parotiditis, rubéola, varicela conjugada de pneumococco heptavalente, vacunas orales o inactivadas contra el polio, toxoide diftérico, toxoide tetánico, pertussis acelular y haemophilus influenza B a una frecuencia de al menos 1% e independientemente de su causalidad, fueron listados en orden decreciente de frecuencia dentro de cada sistema corporal.

Las clasificaciones de frecuencia son como siguen: Muy común ($\geq 1/10$); Común ($\geq 1/100$),

Eventos adversos en niños de 12 meses hasta 23 meses de edad

Infecciones e infestaciones: Común: Infección del tracto respiratorio superior, otitis media, nasofaringitis, infección viral, otitis, rinitis, laringotraqueobronquitis.

Desórdenes oculares Común: Conjuntivitis

Desórdenes respiratorios, torácicos y mediastinales Común: Rinorrea, congestión nasal,

Desórdenes gastrointestinales Común: Diarrea, vómito

Desórdenes de la piel y tejido subcutáneo Común: Erupción cutánea, pañalitis,

Desórdenes generales y condiciones del sitio de administración Muy comunes: dolor/sensibilidad/inflamación del sitio de inyección; pirexia (fiebre >37°C o estado febril, Días 1-14); eritema en el sitio de inyección; hinchazón del sitio de inyección, irritabilidad.

Común: Fiebre > 38.9°C, Oral (Días 1-5); moretones en el sitio de inyección.

Eventos adversos en niños de 12 meses hasta 23 meses de edad en quienes se administró VAQTA® concomitantemente con vacunas contra sarampión, parotiditis, rubéola, varicela, conjugada de pneumococco heptavalente, vacunas orales o inactivadas contra el polio, toxoide diftérico, toxoide tetánico, pertussis acelular o haemophilus influenza B (Al menos una dosis)

Infecciones e infestaciones:

Común: Infección del tracto respiratorio superior, otitis media, nasofaringitis, infección viral, otitis, rinitis, laringotraqueobronquitis.

Desórdenes del metabolismo y nutrición

Común: Disminución del apetito

Desórdenes del Sistema nervioso

Común: Llanto

Desórdenes oculares

Común: Conjuntivitis

Desórdenes respiratorios, torácicos y mediastinales

Común: Rinorrea, tos, congestión nasal, congestión respiratoria

Desórdenes gastrointestinales

Común: Diarrea, vómito

Desórdenes de la piel y tejido subcutáneo

Común: Erupción cutánea, pañalitis, erupción cutánea similar a sarampión/similar a rubéola.

Desórdenes generales y condiciones del sitio de administración

Muy comunes: dolor/sensibilidad/inflamación del sitio de inyección; pirexia (fiebre >37°C o estado febril, D ías 1-14); eritema en el sitio de inyección; hinchazón del sitio de inyección, irritabilidad.

Común: Fiebre > 38.9°C, Oral (Días 1-5); moretones en el sitio de inyección.

Niños/Adolescentes –De los 2 a 17 años de edad En estudios clínicos combinados que incluyeron 2595 niños (≥ 2 años de edad) y adolescentes sanos (incluyendo el Estudio Monroe de eficacia, estudio controlado con placebo en 1037 participantes), que recibieron una ó más dosis de aproximadamente 25 U de vacuna contra la hepatitis A, se monitoreó la fiebre y molestias locales durante un período de 5 días posteriores a la vacunación y molestias sistémicas durante un periodo de 14 días siguientes a la vacunación. Las molestias en el sitio de la inyección, generalmente leves y transitorias, fueron las molestias reportadas con mayor frecuencia. A continuación, se listan las molestias reportadas por el $>1\%$ de los sujetos, independientemente de su causalidad, en orden decreciente de frecuencia dentro de cada sistema corporal.

Reacciones localizadas en el sitio de la inyección (por lo general leves y transitorias)
Dolor (18.7%); sensibilidad (16.8%); calor (8.6%); eritema (7.5%); inflamación (7.3%); equimosis (1,3%).

Sistemicas Fiebre ($\geq 39^{\circ}\text{C}$, Oral) (3,1%); dolor abdominal (1,6%)

Aparato digestivo Diarrea (1,0%); vómitos (1,0%).

Sistema nervioso/psiquiátricos
Cefalea (2,3%).

Aparato respiratorio Faringitis (1,5%); infección en las vías respiratorias superiores (1,1%); tos (1,0%).

Hallazgos de laboratorio

Se reportaron muy pocas anomalías de laboratorio y se incluyeron reportes aislados de pruebas de la función hepática elevada, eosinofilia y aumento de proteína en la orina.

Adultos – de los 18 Años de Edad y Mayores

En los estudios clínicos combinados que incluyeron 1.529 adultos sanos que recibieron una o más dosis de aproximadamente 50 U de la vacuna contra la hepatitis A, se monitoreó la fiebre y molestias locales durante un período de 5 días después de la vacunación y complicaciones sistémicas durante un período de 14 días después de la vacunación. Las molestias en el sitio de la inyección, generalmente leves y transitorias, fueron los trastornos reportados con mayor frecuencia. A continuación, se listan las molestias reportadas por el $>1\%$ de los sujetos, independientemente de su causalidad, en orden decreciente de frecuencia dentro de cada sistema corporal.

Reacciones localizadas en el sitio de la inyección (por lo general leves y transitorias)
Sensibilidad (52,6%); dolor (51,1%); calor (17,3%); inflamación (13,6%); eritema (12,9%); equimosis (1,5%); dolor/molestia localizada (1,2%).

Sistémicas Astenia/fatiga (3,9%); fiebre (>38°C, oral) (2,6%); dolor abdominal (1,3%).

Aparato digestivo Diarrea (2,4%); náuseas (2,3%).

Sistema musculoesquelético Mialgia (2,0%); dolor de brazo (1,3%); dolor de espalda (1,1%); rigidez (1,0%).

Sistema nervioso/psiquiátrico Cefalea (16,1%).

Aparato respiratorio Faringitis (2,7%); infección respiratoria superior (2,8%); congestión nasal (1,1%).

Sistema urogenital Alteraciones menstruales (1,1%).

Las reacciones de hipersensibilidad, locales y/o sistémicas, que se registraron en < 1% de los niños, adolescentes o adultos en los estudios clínicos, independientemente de la causalidad incluyeron: prurito, urticaria y erupción.

Como con cualquier otra vacuna, existe la posibilidad de que la utilización de VAQTA® en poblaciones muy grandes pueda revelar reacciones adversas no observadas en los estudios clínicos.

Estudio de Seguridad post-comercialización

En un estudio de seguridad post-comercialización, un total de 42.110 individuos de >2 años de edad recibieron 1 o 2 dosis de VAQTA®. No se identificaron eventos adversos serios relacionados con la vacuna. No hubo eventos adversos no-serios relacionados con la vacuna que hubiesen requerido visitas ambulatorias, con la excepción de diarrea/gastroenteritis en adultos con una tasa de presentación del 0,5%.

Experiencia post-comercialización

Se reportaron las siguientes reacciones adversas con el uso de la vacuna en venta.
Sistema nervioso Muy raro: síndrome de Guillain-Barré, ataxia cerebelosa. **Sistema hemático y linfático** Muy raro: trombocitopenia

Vía de administración: Intramuscular

Dosificación y Grupo etario:

592

No inyecte por vía intravenosa o intradérmica VAQTA® es para uso de vía intramuscular. Para adultos, adolescentes y niños mayores de 2 años de edad el músculo deltoides es el sitio preferido para la inyección intramuscular. Para niños entre 12 y 23 meses de edad el área anterolateral del muslo es el sitio preferido para la inyección intramuscular. Ya que la inyección intramuscular resulta en una mejor respuesta inmunológica, VAQTA® puede ser administrada por vía subcutánea cuando sea clínicamente apropiado. El esquema de vacunación consiste en una dosis primaria y una dosis de refuerzo administrada según los siguientes lineamientos: Niños/Adolescentes – 12 Meses a 17 Años de Edad: Los individuos de 12 meses a 17 años de edad deben recibir una dosis única de 0.5 ml de vacuna (aproximadamente 25 U) en la fecha elegida y una dosis de refuerzo de 0.5 ml (aproximadamente 25 U) 6 a 18 meses después. Adultos: Los adultos de 18 años de edad y mayores deben recibir una dosis única de 1 ml de vacuna (aproximadamente 50 U) en la fecha elegida y una dosis de refuerzo de 1 ml (aproximadamente 50 U) 6 a 18 meses después. Adultos con Virus de Inmunodeficiencia Humana (HIV, por sus siglas en inglés) Los adultos infectados con HIV deben recibir una dosis única de 1 ml de vacuna (aproximadamente 50 U) en la fecha elegida y una dosis de refuerzo de 1 ml (aproximadamente 50 U) 6 meses después. Intercambiabilidad de la Dosis de Refuerzo Puede administrarse una dosis de refuerzo de VAQTA® entre los 6 a 12 meses siguientes de la dosis inicial de otras vacunas inactivadas contra la hepatitis A. Uso con otras vacunas VAQTA® puede ser administrada concomitantemente con las vacunas contra la fiebre amarilla, fiebre tifoidea, sarampión, parotiditis, rubéola, varicela conjugada de pneumococco heptavalente, vacunas orales o inactivadas contra el polio, toxoide diftérico, toxoide tetánico, pertussis acelular y haemophilus influenza B. Los datos sobre el uso concomitante con otras vacunas son limitados. Deben utilizarse sitios y jeringas separados para la administración concomitante de vacunas inyectables. Exposición confirmada o presunta al VHA (Virus de la Hepatitis A)/Viaje a zonas endémicas Uso con inmunoglobulina VAQTA® puede administrarse concomitantemente con IG (Inmunoglobulina) utilizando sitios y jeringas separados. El régimen de vacunación de VAQTA® debe seguir los lineamientos anteriores. Consultar la Información para Prescribir del fabricante de IG para determinar la dosificación apropiada. Debe administrarse una dosis de refuerzo de VAQTA® en el momento apropiado según lo mencionado anteriormente. La vacuna debe ser utilizada tal como es provista; no requiere reconstitución. Agitar bien antes de retirar y usar. Es necesario agitar por completo para mantener la suspensión de la vacuna. Los productos de administración parenteral deben inspeccionarse visualmente para detectar partículas extrañas y cambios en la coloración antes de su administración, siempre que la solución y el envase lo permitan. Después de agitarla exhaustivamente, VAQTA® es una suspensión blanca, ligeramente opaca. Es importante utilizar jeringa y aguja estériles, separadas para cada individuo, para prevenir la transmisión de agentes infecciosos de una persona a otra.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

593

Acta No. 01 de 2025 SEMPB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Norma Farmacológica: 18.1.1.0.N10

Adicionalmente. La Sala recomienda aprobar el inserto Versión 04- 2014 Revisión de agosto 2021 y la información para prescribir Versión 04 - 2014 allegados mediante Radicado 20211175916.

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 3 del producto VAQTA se considera que:

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

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

3.6.6. ENBREL® 25 mg SOLUCION PARA INYECCIÓN

Expediente : 19978839
Radicado : 20221136490 / 20241160154
Fecha : 08/05/2024
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición: Cada Jeringa prellenada contiene ETANERCEPT 25,0 mg

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

ARTRITIS REUMATOIDE.

ENBREL® puede utilizarse solo o en combinación con metotrexato para el tratamiento de la AR activa en adultos cuando la respuesta a uno o más medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD) ha sido inadecuada, incluido el metotrexato (a menos que esté contraindicado).

ARTRITIS JUVENIL IDIOPÁTICA.

Etanercept está indicado para el tratamiento de la artritis idiopática juvenil (AIJ) de curso poliarticular en niños y adolescentes a partir de los 2 años de edad cuando la respuesta a uno o más DMARD ha sido inadecuada.

Tratamiento de poliartritis (factor reumatoide positivo o negativo) y oligoartritis prolongada en niños y adolescentes a partir de los 2 años que han presentado una respuesta inadecuada o intolerancia al metotrexato.

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

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

ARTRITIS PSORIÁSICA.

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

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

ESPONDILOARTRITIS AXIAL.

ESPONDILITIS ANQUILOSANTE (EA).

ENBREL® está indicado para reducir los signos y síntomas en pacientes con espondilitis anquilosante.

ESPONDILOARTRITIS AXIAL NO RADIOGRÁFICA.

ENBREL® está indicado para el tratamiento de adultos con espondilo-artritis axial no radiográfica severa con indicios objetivos de inflamación indicados por PCR elevada y/o indicios en IRM, que hayan tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional o presenten intolerancia a ella.

PSORIASIS EN PLACAS.

Tratamiento de adultos con psoriasis en placas de moderada a grave que no han respondido o que tienen contraindicada, o que no toleran otra terapia sistémica incluyendo ciclosporina, metotrexato o psoraleno y luz ultravioleta A (PUVA).

PSORIASIS PEDIÁTRICA EN PLACAS.

Tratamiento de psoriasis en placas crónica grave en niños a severa en placas en niños a partir de 6 años y adolescentes que no están controlados adecuadamente o son intolerantes a otras terapias sistémicas o fototerapias.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2024006339 emitido mediante Acta No.04 de 2023 SEMNNIMB, numeral 3.6.8, con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitario para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inseto Versión CDSv48.0+49.0+50.0+51.0_05Aug2022_v2 allegado mediante radicado 20241112220.
- IPP Versión CDSv48.0+49.0+50.0+51.0_05Aug2022_v2 allegado mediante radicado 20241112220.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20221136490 / 20241160154, el interesado de respuesta al concepto del Acta N. 04 de 2023 numeral 3.6.8., con el fin de continuar con el trámite de evaluación farmacológica para modificaciones por cambios normativos en medicamentos biológico. Así mismo, solicita aprobación de inserto e IPP Versión CDSv48.0+49.0+50.0+51.0_05Aug2022_v2 allegados mediante Radicado 20241112220.

Composición: Cada Jeringa prellenada contiene ETANERCEPT 25,0 mg

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

ARTRITIS REUMATOIDE.

ENBREL® puede utilizarse solo o en combinación con metotrexato para el tratamiento de la AR activa en adultos cuando la respuesta a uno o más medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD) ha sido inadecuada, incluido el metotrexato (a menos que esté contraindicado).

ARTRITIS JUVENIL IDIOPÁTICA.

Etanercept está indicado para el tratamiento de la artritis idiopática juvenil (AIJ) de curso poliarticular en niños y adolescentes a partir de los 2 años de edad cuando la respuesta a uno o más DMARD ha sido inadecuada.

Tratamiento de poliartritis (factor reumatoide positivo o negativo) y oligoartritis prolongada en niños y adolescentes a partir de los 2 años que han presentado una respuesta inadecuada o intolerancia al metotrexato.

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

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

ARTRITIS PSORIÁSICA.

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

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

ESPONDILOARTRITIS AXIAL.

ESPONDILITIS ANQUILOSANTE (EA).

ENBREL® está indicado para reducir los signos y síntomas en pacientes con espondilitis anquilosante.

ESPONDILOARTRITIS AXIAL NO RADIOGRÁFICA.

ENBREL® está indicado para el tratamiento de adultos con espondilo-artritis axial no radiográfica severa con indicios objetivos de inflamación indicados por PCR elevada y/o indicios en IRM, que hayan tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional o presenten intolerancia a ella.

PSORIASIS EN PLACAS.

Tratamiento de adultos con psoriasis en placas de moderada a grave que no han respondido o que tienen contraindicada, o que no toleran otra terapia sistémica incluyendo ciclosporina, metotrexato o psoraleno y luz ultravioleta A (PUVA).

PSORIASIS PEDIÁTRICA EN PLACAS.

Tratamiento de psoriasis en placas crónica grave en niños a severa en placas en niños a partir de 6 años y adolescentes que no están controlados adecuadamente o son intolerantes a otras terapias sistémicas otras terapias sistémicas o fototerapias.

Contraindicaciones:

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

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

597

Precauciones y advertencias:

Infecciones:

Durante la utilización de ENBREL® se han reportado infecciones serias, que incluyen sepsis y tuberculosis (TB) (ver “REACCIONES ADVERSAS”). Algunas de estas infecciones han sido mortales. Estas infecciones se produjeron por bacterias, micobacterias, hongos, virus y parásitos (incluidos protozoos). También se han reportado infecciones oportunistas (incluidas listeriosis y legionelosis). Los pacientes que desarrollen una infección nueva mientras reciben tratamiento con ENBREL® deben ser monitorizados cuidadosamente. La administración de ENBREL® debe discontinuarse si el paciente desarrolla una infección seria. Debe tenerse especial cautela cuando se considere el uso de ENBREL® en pacientes con historia de infecciones crónicas, recurrentes o con condiciones subyacentes que puedan predisponer el paciente a infecciones.

Tratamiento concurrente con anakinra:

La administración concomitante de ENBREL® y anakinra ha sido asociada con aumento del riesgo de infecciones serias y neutropenia. No se ha demostrado aumento de los beneficios clínicos de esta combinación, por lo que su uso no es recomendado. Ver sección “INTERACCIONES”

Tratamiento concurrente con abatacept:

En estudios clínicos, la administración concomitante de abatacept y ENBREL® ha mostrado un incremento en la incidencia de eventos adversos serios. Esta combinación no ha demostrado un incremento en los beneficios clínicos, por lo tanto, no se recomienda su uso. (Ver sección “INTERACCIONES”).

Granulomatosis de Wegener:

En un estudio controlado con placebo con 180 pacientes que padecían de granulomatosis de Wegener, la adición de etanercept al tratamiento estándar (incluidas ciclofosfamida y altas dosis de esteroides) no fue más efectiva que el tratamiento estándar solo. El grupo de pacientes que recibieron ENBREL® experimentaron más neoplasias no cutáneas de varios tipos, que el grupo de pacientes que recibieron el tratamiento estándar solo. No está recomendado el uso de etanercept para el tratamiento de la granulomatosis de Wegener.

Hepatitis alcohólica:

En un estudio con 48 pacientes hospitalizados tratados con ENBREL® o placebo por hepatitis alcohólica moderada a severa [puntaje medio de acuerdo con el Modelo de Enfermedad Hepática Terminal (MELD) = 25], ENBREL® no fue eficaz y después de 6 meses la tasa de mortalidad en los pacientes tratados con ENBREL® fue significativamente más alta. Las infecciones fueron también mayores en el grupo de ENBREL®. No se recomienda la utilización de ENBREL® para el tratamiento de la hepatitis alcohólica. Los médicos deben tener precaución cuando utilizan ENBREL® en pacientes que presentan también hepatitis alcohólica severa a moderada.

Información adicional para los pacientes.

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

Información adicional para los profesionales de la salud.

- Los pacientes tratados con bloqueadores de TNF α están en mayor riesgo de desarrollar infecciones serias que pueden afectar múltiples órganos, ocasionando hospitalización o incluso la muerte.
- El riesgo de infección por Legionella y Listeria se debe añadir a las advertencias para toda la clase de los bloqueadores del TNF.
- Los riesgos y beneficios de los bloqueadores TNF α se deben considerar antes de iniciar el tratamiento en pacientes con infección crónica o recurrente y en pacientes con condiciones subyacentes que puedan predisponer a infecciones.
- Pacientes mayores de 65 años de edad y pacientes que toman inmunosupresores concomitantes pueden estar en mayor riesgo de infección.
- Antes de iniciar los bloqueadores de TNF α y periódicamente durante el tratamiento, los pacientes deben ser evaluados para tuberculosis activa y prueba de infección latente.
- Los pacientes deben ser monitorizados para detectar signos y síntomas de las infecciones graves mientras está tomando bloqueadores TNF α .
- La terapia empírica antifúngica debe ser considerada en pacientes con riesgo de infecciones fúngicas invasivas que desarrollan una enfermedad sistémica grave.
- Los profesionales sanitarios deben animar a los pacientes a leer la Guía del Medicamento que acompaña la receta para un bloqueador de TNF.

PRECAUCIONES.

Reacciones alérgicas:

Se han reportado reacciones alérgicas asociadas con la administración de ENBREL®. Si ocurre cualquier reacción alérgica o anafiláctica, la terapia con ENBREL® debe discontinuarse inmediatamente. Ver también la sección “REACCIONES ADVERSAS”.

599

Acta No. 01 de 2025 SEMPB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

La tapa que protege a la aguja de la jeringa precargada, del autoinyector MYCLIC y el cartucho dispensador de dosis única contienen látex (caucho natural seco). Los pacientes o sus cuidadores deben contactar a su doctor antes de usar ENBREL®, si la tapa de la aguja será manipulada o si el producto será administrado a personas con hipersensibilidad (alergia) posible o conocida al látex.

Inmunosupresión:

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

Neoplasias malignas y trastornos linfoproliferativos.

Tumores malignos sólidos y hematopoyéticos (excluidos cánceres de piel):

Existe un posible riesgo de aparición de linfoma hepatoesplénico de células T y cáncer de piel diferente a melanomas con el uso de inhibidores del factor de necrosis tumoral.

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

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

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

Cánceres de piel:

Se han reportado cánceres de piel melanocítico y no melanocítico (CPNM) en pacientes tratados con antagonistas del TNF, incluyendo ENBREL®. Se han reportado

600

muy infrecuentemente casos post comercialización de carcinoma de células de Merkel en pacientes tratados con etanercept.

Se recomiendan exámenes periódicos de la piel para todos los pacientes con mayor riesgo de cáncer de piel.

Al combinar los resultados de las partes controladas de los estudios clínicos con ENBREL®, comparados con el grupo de placebo, la mayoría de los casos de CPNM se observaron en pacientes que recibían ENBREL®, en particular pacientes con psoriasis.

Reacciones hematológicas:

Han sido reportados raros casos de pancitopenia y muy raros casos de anemia aplásica, algunos casos con desenlace mortal en pacientes tratados con ENBREL®. Se debe ejercer especial precaución en pacientes tratados con ENBREL® con historia previa de discrasias sanguíneas.

Todos los pacientes deben ser alertados que si desarrollan síntomas o signos que sugieran discrasia sanguínea o infecciones (ejemplo: fiebre persistente, dolor de garganta, hematomas, hemorragia, palidez) durante el tratamiento con ENBREL® deberán consultar al médico en forma inmediata. Se deberá investigar a estos pacientes en forma urgente incluyendo cuadro hemático completo entre las medidas diagnósticas. Si se confirmara la presencia de discrasia sanguínea se deberá discontinuar la administración de ENBREL®.

Formación de autoanticuerpos:

El tratamiento con ENBREL® puede estar asociado con la formación de anticuerpos autoinmunes.

Vacunas:

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

Trastornos neurológicos:

Aunque no se han realizado estudios clínicos que evalúen la terapia de etanercept en pacientes con esclerosis múltiple, ensayos clínicos con otros antagonistas del TNF en pacientes con esta condición han mostrado aumento en la actividad de la enfermedad. Se han presentado raros reportes de desórdenes desmielinizantes del sistema nervioso central (SNC) en pacientes tratados con ENBREL® (Ver la sección “REACCIONES ADVERSAS”). Adicionalmente, se han presentado reportes raros de polineuropatías periféricas desmielinizantes (incluido síndrome de Guillain-Barré). Se recomienda evaluación cuidadosa del riesgo/beneficio, incluyendo evaluación neurológica, cuando se realiza terapia con ENBREL® a pacientes con enfermedades desmielinizantes del SNC de reciente aparición o preexistente; o a aquellos que se considera se encuentran en riesgo aumentado para desarrollar enfermedades desmielinizantes.

Insuficiencia cardíaca congestiva:

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

Infecciones:

Los pacientes deben ser evaluados en cuanto a infecciones antes, durante y después del tratamiento con ENBREL®, teniendo en cuenta que la vida media de eliminación del ENBREL® es de 80 horas (desviación estándar de 28 horas; rango de 7 a 300 horas).

En pacientes que se encontraban recibiendo ENBREL® se han reportado infecciones oportunistas que incluyen infecciones fúngicas invasivas. En algunos casos las infecciones fúngicas y otras infecciones oportunistas no se han reconocido, lo que ha conllevado demoras en el tratamiento apropiado y en algunas ocasiones, incluso a la

602

Acta No. 01 de 2025 SEMPB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

muerte. En muchos de los reportes, los pacientes estaban recibiendo también medicamentos concomitantes que incluían inmunosupresores. Durante la evaluación de los pacientes para determinar si existe infección, los médicos deben considerar el riesgo del paciente para infecciones oportunistas relevantes (por ejemplo: la exposición a micosis endémica).

Reactivación de la hepatitis B:

Se ha reportado reactivación de la hepatitis B en pacientes infectados con el virus de hepatitis B (VHB) con anterioridad y que recibieron agentes anti-TNF incluyendo ENBREL® de manera concomitante. La mayoría de estos reportes han ocurrido en pacientes quienes se encontraban recibiendo concomitantemente otros medicamentos inmunosupresores, los cuales pueden también contribuir a la reactivación de la hepatitis B. Los pacientes con riesgo de infección del VHB deben ser evaluados para evidencia previa de infección del VHB antes del inicio de la terapia anti-TNF.

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

Empeoramiento de la hepatitis C:

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

Tuberculosis (TB).

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

Hipoglicemia en pacientes tratados por diabetes:

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

EMBARAZO.

Los efectos de etanercept en los resultados del embarazo se han investigado en dos estudios de cohorte observacionales. Un registro de embarazos comparó las tasas de los principales defectos de nacimiento en bebés nacidos vivos de madres con enfermedades reumáticas o con psoriasis expuestas a ENBREL® en el primer trimestre (n=319) versus no expuestas a ENBREL® durante el embarazo (n=144). El cociente de probabilidades todo incluido ajustado para los principales defectos de nacimiento fue de 2,77 (IC 95% 1,04 -7,35) y cuando los trastornos cromosómicos y genéticos conocidos se eliminaron fue de 2,49 (IC 95% 0,92–6,68). Los resultados no mostraron aumento de la frecuencia de malformaciones menores y ninguna tendencia a malformaciones mayores o menores. Además, no hubo aumento en las tasas de déficit de crecimiento intrauterino o postnatal o retraso del desarrollo postnatal.

En un segundo estudio observacional de registro en varios países, que comparó el riesgo de resultados adversos del embarazo en mujeres expuestas a etanercept (n = 522) con aquellas expuestas a fármacos no biológicos (n = 3508), no se observó aumento en el riesgo de defectos importantes de nacimiento (cociente de probabilidades ajustado 0,96, IC 95%: 0,58-1,60). Este estudio tampoco mostró mayor riesgo de defectos menores de nacimiento, parto prematuro, muerte fetal o infecciones en el primer año de vida de los bebés nacidos de mujeres expuestas a etanercept durante el embarazo. ENBREL® solo debe usarse durante el embarazo si los beneficios potenciales para la madre superan los riesgos potenciales para el feto.

No hay datos preclínicos disponibles sobre toxicidad perinatal y posnatal de ENBREL® y sus efectos en la fertilidad y el funcionamiento reproductivo general. Los estudios de toxicidad sobre el desarrollo se han realizado en ratas y conejos. Las exposiciones sistémicas a ENBREL® basadas en el ABC en ratas y conejos son 21 a 25 veces mayores que la exposición a la que se someten los humanos a dosis terapéuticas usuales de 50 mg semanales y son aproximadamente 10 a 13 veces mayores que la exposición a la que se someten los humanos a la dosis máxima recomendada de 50 mg dos veces a la semana (para psoriasis). En las ratas o conejos o ratas neonatas no se observó evidencia de peligro para el feto debido a ENBREL®. Los estudios de reproducción en animales no siempre predicen la respuesta en humanos.

ENBREL® atraviesa la placenta y se ha detectado en el suero de lactantes nacidos de pacientes tratadas con ENBREL® durante el embarazo. Se desconoce el impacto de esto, sin embargo, los lactantes pueden tener mayor riesgo de infección.

604

Generalmente no se recomienda la administración de vacunas vivas a lactantes hasta por 16 semanas después de la última dosis de ENBREL® de la madre.

LACTANCIA.

En ratas lactantes, luego de la administración subcutánea, ENBREL® fue excretado en la leche y se detectó en el suero de las crías.

Se ha informado que etanercept se excreta en la leche humana en cantidades insignificantes después de la administración subcutánea y no se detecta en la circulación infantil. Enbrel puede usarse durante la lactancia si es claramente necesario.

Debido a que muchos medicamentos e inmunoglobulinas pueden ser excretados en la leche materna, se debe tomar una decisión si se debe descontinuar la lactancia o el uso de ENBREL® mientras se está lactando.

Si bien se espera que la exposición sistémica en un lactante amamantado sea baja debido a que etanercept se excreta poco en la leche materna, el médico debe considerar cuidadosamente la posibilidad de administrar vacunas vivas a un lactante amamantado cuando la madre está recibiendo etanercept.

USO EN PACIENTES PEDIÁTRICOS.

ENBREL® no ha sido estudiado en niños <2 años de edad. Para información de seguridad pediátrica específica relacionada con tumores malignos y vacunaciones.

USO EN PACIENTES GERIÁTRICOS.

No se recomiendan ajustes específicos de la dosificación basados en la edad de los pacientes.

EFFECTOS EN ACTIVIDADES QUE REQUIEREN CONCENTRACIÓN.

No se han realizado estudios sobre los efectos en la habilidad de manejar y utilizar maquinaria o vehículos.

INTERACCIONES.

Tratamiento concurrente con anakinra: Los pacientes tratados con ENBREL® y anakinra presentaron una tasa mayor de infecciones serias al compararlos con pacientes que fueron tratados únicamente con ENBREL® (datos históricos). Además, en un estudio doble ciego, controlado con placebo en pacientes que recibían de base metotrexato, se observó una tasa más alta de infecciones serias y neutropenia en los

pacientes tratados con ENBREL® y anakinra versus los pacientes tratados con ENBREL® únicamente (ver la sección “ADVERTENCIAS ESPECIALES”).

Tratamiento concurrente con abatacept: En estudios clínicos, la administración concomitante de abatacept y ENBREL® ha mostrado un incremento en la incidencia de eventos adversos serios.

Esta combinación no ha demostrado un incremento en los beneficios clínicos, por lo tanto, no se recomienda su uso. (Ver sección “ADVERTENCIAS ESPECIALES”).

Tratamiento concurrente con sulfasalazina: En un estudio clínico se adicionó ENBREL® a pacientes recibiendo dosis establecidas de sulfasalazina. Los pacientes del grupo de tratamiento combinado tuvieron una disminución estadísticamente significativa en el recuento de glóbulos blancos en comparación con el grupo tratado con ENBREL® solo o sulfasalazina sola. No se conoce la significancia clínica de este hallazgo.

Sin interacciones.

En las pruebas clínicas de pacientes adultos con artritis reumatoide no se observó ninguna interacción cuando ENBREL® fue administrado con glucocorticoides, salicilatos (excepto sulfasalazina), medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), analgésicos o metotrexato.

El metotrexato no tiene efecto en la farmacocinética de ENBREL®. No se observaron interacciones farmacocinéticas medicamentosas de importancia clínica en estudios con digoxina y warfarina.

Reacciones adversas:

REACCIONES ADVERSAS.

Pacientes adultos:

La proporción de pacientes que descontinuaron el tratamiento debido a los eventos adversos en estudios clínicos controlados en pacientes con artritis reumatoide fue el mismo tanto en los grupos de ENBREL® como en los de placebo.

Reacciones en el sitio de inyección:

Los pacientes en estudios clínicos controlados tratados con ENBREL® tuvieron una incidencia significativamente mayor de reacciones en el sitio de inyección (eritema y/o prurito, dolor o tumefacción) comparado con el grupo de pacientes tratado con placebo. La frecuencia de las reacciones en el sitio de inyección fue mayor durante el primer mes de tratamiento y subsecuentemente disminuyó en frecuencia. En los ensayos clínicos, estas reacciones fueron generalmente transitorias con una duración

606

media de 4 días. Algunos pacientes que experimentaron reacciones en el sitio de inyección también experimentaron reacciones en sitios previos de inyección.

Durante la experiencia post comercialización, el sangrado en el sitio de inyección y los hematomas también han sido observados durante la terapia con ENBREL®.

Infecciones:

Se han reportado infecciones serias y mortales; los patógenos reportados incluyen bacterias, micobacterias (incluyendo tuberculosis), virus y hongos. Se han reportado también infecciones oportunistas, incluidas infecciones invasivas por hongos, parásitos (incluidos los protozoos), virus (incluido el herpes zóster), bacterianas (incluidas infecciones por Listeria y Legionella) e infecciones micobacterianas atípicas (ver “ADVERTENCIAS ESPECIALES”). Las infecciones fúngicas invasivas más comúnmente informadas incluían Cándida, Pneumocystis, Aspergillus e Histoplasma.

En estudios clínicos controlados en pacientes con artritis reumatoide tratados con ENBREL®, las tasas de infecciones reportadas como serias (mortales, potencialmente mortales, que requieren hospitalización o antibióticos intravenosos) y no serias, fueron similares para ENBREL® y para el placebo cuando se ajustó para la duración de la exposición. De las infecciones del tracto respiratorio superior fueron las infecciones no serias las más frecuentemente reportadas.

Datos de un estudio clínico en pacientes con sepsis establecida sugirieron que el tratamiento con ENBREL® puede incrementar la mortalidad en estos pacientes.

Neoplasias malignas y trastornos linfoproliferativos:

En el período post comercialización se han recibido reportes sobre neoplasias malignas que afectan varios sitios. Se han reportado neoplasias malignas en un estudio clínico de pacientes en tratamiento por Granulomatosis de Wegener (ver Advertencias Especiales).

Enfermedad pulmonar intersticial:

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

Aumento de las enzimas hepáticas:

En los periodos de doble ciego de los ensayos clínicos controlados de etanercept en todas las indicaciones, la frecuencia de eventos adversos de aumento de las enzimas hepáticas en pacientes que recibían etanercept de manera no concomitante con metotrexato fue del 0,54% (frecuencia poco común). En los periodos doble ciego de los ensayos clínicos controlados que permitieron el tratamiento concomitante con etanercept y metotrexato, la frecuencia de eventos adversos de aumento de las enzimas hepáticas fue del 4,18% (frecuencia común).

Hepatitis autoinmune:

En pruebas clínicas controladas de etanercept con todas las indicaciones, la frecuencia (proporción de incidencia) de hepatitis autoinmune en pacientes recibiendo etanercept sin metotrexato concomitante fue de 0.02% (frecuencia rara). En las pruebas clínicas controladas que permitieron el tratamiento concomitante con etanercept y metotrexato, la frecuencia (proporción de incidencia) de hepatitis autoinmune fue de 0.24% (frecuencia poco común).

Autoanticuerpos:

En estudios controlados, el porcentaje de pacientes que desarrollaron nuevos anticuerpos antinucleares positivos ANA (\square 1:40), anticuerpos nuevos positivos contra la doble cadena del ADN y anticuerpos nuevos anticardiolipina, fue mayor en pacientes tratados con ENBREL® que en los pacientes tratados con placebo. Es desconocido el impacto del tratamiento a largo plazo con ENBREL® en el desarrollo de enfermedades autoinmunes.

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

Otras Reacciones adversas.

La siguiente tabla de reacciones adversas sospechosas está basada en las tasas de reportes de estudios clínicos y/o reportes espontáneos post comercialización:

Reacciones adversas a los medicamentos (RAM) por Clasificación en sistemas de Órganos (SOC) y Consejo de organizaciones internacionales de ciencias médicas (CIOMS) categoría de frecuencia enumerada en orden de disminución de la gravedad médica o importancia clínica dentro de cada categoría de frecuencia y SOC.

Clasificación de Órganos y sistemas	Muy Común ≥1/10	Común ≥1/100 a <1/10	Poco común ≥1/1000 a <1/100	Raro ≥1/10,000 a <1/1000	Muy Raro <1/10,000	Frecuencia desconocida (No puede estimarse con la información disponible)
Infecciones e infestaciones	Infección (Incluyendo infección del tracto respiratorio superior, bronquitis, cistitis, infección en la piel)		Infecciones serias (Incluyendo neumonía, celulitis, artritis bacterial, sepsis e infección parasitaria)	Tuberculosis, infecciones oportunistas (incluyendo infecciones invasivas fúngicas, bacterianas, micobacterianas atípicas, virales y Legionella) (ver sección 5 y 6)		Reactivación de la Hepatitis B*, Listeria*
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)			Cáncer de piel no melanocítico (ver sección 5 y 6)	Melanoma maligno (ver sección 5 y 6) Linfoma*, Leucemia*		Carcinoma de células de Merkel (ver sección 5 y 6)
Trastornos de la sangre y sistema linfático			Trombocitopenia, anemia, leucopenia, neutropenia.	Pancitopenia (ver sección 5 y 6)	Anemia aplásica* (Ver sección 5 y 6)	Histiocitosis hematofágica (síndrome de activación de macrófagos)*
Trastornos del Sistema inmune		Reacciones alérgicas (Ver trastornos de la piel y tejido subcutáneo) Formación de anticuerpos	Vasculitis (incluyendo vasculitis ANCA Positiva)	Reacciones anafilácticas/alérgicas serias (incluyendo broncoespasmo), Sarcoidosis		
Trastornos del Sistema nervioso	Dolor de cabeza*			Eventos de desmielinización del SNC, incluyendo esclerosis múltiple y condiciones de desmielinización localizadas como neuritis óptica y mielitis transversa (ver sección 5 y 6), eventos de desmielinización periférica, incluyendo Síndrome de Guillain-Barré, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica y neuropatía motora multifocal* (ver sección 5 y 6), Convulsiones		
Trastornos visuales			Uveítis, escleritis			
Trastornos cardiacos			Empeoramiento de la insuficiencia cardiaca congestiva	Nueva aparición de insuficiencia cardiaca congestiva		
Trastornos respiratorios,				Enfermedad pulmonar intersticial		

Reacciones adversas a los medicamentos (RAM) por Clasificación en sistemas de Órganos (SOC) y Consejo de organizaciones internacionales de ciencias médicas (CIOMS) categoría de frecuencia enumerada en orden de disminución de la gravedad médica o importancia clínica dentro de cada categoría de frecuencia y SOC.

Clasificación de Órganos y sistemas	Muy Común ≥1/10	Común ≥1/100 a <1/10	Poco común ≥1/1000 a <1/100	Raro ≥1/10,000 a <1/1000	Muy Raro <1/10,000	Frecuencia desconocida (No puede estimarse con la información disponible)
torácicos y mediastinales				(incluyendo fibrosis pulmonar y neumonitis)		
Trastornos gastrointestinales			Enfermedad inflamatoria intestinal*			
Trastornos hepatobiliares			Enzimas hepáticas elevadas (ver aumento de las enzimas hepáticas)	Hepatitis autoinmune		
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo		Prurito, erupción cutánea	Angioedema, psoriasis (nueva aparición o exacerbación, incluyendo todos los subtipos), Urticaria, erupción psoriasiforme*	Síndrome de Stevens-Johnson*, vasculitis cutánea (incluyendo vasculitis por hipersensibilidad), eritema multiforme*	Necrólisis epidérmica tóxica*	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo				Lupus eritematoso cutáneo*, lupus eritematoso cutáneo subagudo*, síndrome lúpico.		
Trastornos generales y del sitio de administración	Reacciones en el sitio de inyección (incluyendo sangrado, moretones, eritema, picazón, dolor, e hinchazón)	Pirexia				

Población Pediátrica

610

Acta No. 01 de 2025 SEMPB Segunda parte
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

En general los eventos adversos en pacientes pediátricos fueron similares en frecuencia y tipo a aquellos vistos en los pacientes adultos.

- **Reacción adversa en pacientes pediátricos con artritis idiopática juvenil:**

La infección fue el evento adverso más común reportado en pacientes pediátricos que reciben ENBREL® y ocurrió con una incidencia similar a la del placebo. Los tipos de infecciones reportadas en pacientes con artritis idiopática juvenil fueron generalmente leves y consistentes con aquellos comúnmente vistos en las poblaciones de pacientes pediátricos ambulatorios.

En los estudios clínicos realizados en pacientes con artritis idiopática juvenil tratados con ENBREL® se reportaron dos casos de infección por varicela con signos y síntomas indicativos de meningitis aséptica.

Se reportaron 4 eventos de síndrome de activación de macrófagos en los estudios clínicos de artritis idiopática juvenil.

- **Reacciones adversas en pacientes pediátricos con psoriasis pediátrica en placas:**

En un estudio de 48 semanas con 211 niños de 4 a 17 años de edad con psoriasis pediátrica en placas, los eventos adversos reportados fueron similares a los observados en estudios previos en adultos con psoriasis en placas.

SOBREDOSIS.

La dosis máxima tolerada de ENBREL® no ha sido establecida en humanos. Dosis únicas intravenosas hasta de 60 mg/m² han sido administradas a voluntarios sanos en un estudio de endotoxemia sin evidencia de toxicidad limitante de la dosis. El nivel de dosis más alto evaluado en pacientes con artritis reumatoide ha sido una dosis intravenosa de carga de 32 mg/m² seguido por dosis subcutáneas de 16 mg/m² (~ 25 mg) administrado dos veces a la semana.

Etanercept no indujo letalidad o signos notables de toxicidad en ratones y ratas luego de una dosis subcutánea única de 2000 mg/Kg o una dosis intravenosa única de 1000 mg/Kg. El etanercept no dio lugar a una toxicidad limitante de la dosis ni del órgano blanco buscado en simios cynomolgus luego de la administración de dos dosis subcutáneas por semana, durante 4 o 26 semanas consecutivas a una dosis (15 mg/kg) que resultó en una concentración sérica del medicamento basada en el ABC, 27 veces mayor que la obtenida a la dosis recomendada de 25 mg en humanos.

No se observaron toxicidades limitantes de la dosis durante los estudios clínicos de pacientes con artritis reumatoide.

No se conoce ningún antídoto para ENBREL®.

Vía de administración: subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Uso en adultos:

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

Pacientes de 18 años de edad o mayores: 50 mg de ENBREL® administrados una vez a la semana, en dosis única como inyección subcutánea o como dos inyecciones de 25 mg (administradas aproximadamente al mismo tiempo) o 25 mg de ENBREL® dos veces a la semana (72 a 96 horas de diferencia) como inyección subcutánea.

En adultos, el tratamiento con metotrexato, glucocorticoides, salicilatos, medicamentos antiinflamatorios no esteroides (AINES) o analgésicos puede continuar durante el tratamiento con ENBREL®.

Veinticinco mg administrados una vez por semana da una respuesta más lenta y pueden ser menos efectivos.

Psoriasis en Placas:

La dosis de ENBREL® es de 50 mg una vez a la semana. Se pueden alcanzar mayores respuestas si se inicia con una dosis de 50 mg suministrada dos veces a la semana por hasta 12 semanas, seguidas, por una dosis de 50 mg una vez a la semana o 25 mg dos veces a la semana.

Los pacientes adultos se pueden tratar intermitente o continuamente, con base en el criterio médico y las necesidades específicas del paciente (ver EFICACIA CLÍNICA). El tratamiento se debe discontinuar en pacientes que no presentan ninguna respuesta después de 12 semanas. Durante la utilización intermitente, los ciclos del tratamiento posteriores al ciclo inicial deben utilizar una dosis de 50 mg una vez a la semana o 25 mg dos veces a la semana.

- Población pediátrica:

La dosificación de ENBREL® en pacientes pediátricos se basa en el peso corporal. Los pacientes que pesan menos de 62,5 kg se deben dosificar de forma exacta por mg/kg (para información sobre dosificación en indicaciones específicas ver más adelante). Los pacientes que pesan 62,5 kg o más se pueden dosificar utilizando una jeringa precargada de dosis fija, un autoinyector, o un cartucho dispensador de dosis única.

Artritis idiopática juvenil (2 años de edad y mayores).

Niños (≥ 2 a < 18 años): 0,4 mg/kg (hasta un máximo de 25 mg por dosis) dos veces por semana (con un intervalo de 72 a 96 horas entre las dosis), o 0,8 mg/kg (hasta un máximo de 50 mg por dosis) una vez por semana.

En niños, el tratamiento con glucocorticoides, medicamentos antiinflamatorios no esteroides (AINES) o analgésicos se puede continuar durante el tratamiento con ENBREL®.

ENBREL® no ha sido estudiado aún en niños < 2 años de edad.

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

Niños (> 6 a < 18 años): 0,8 mg/kg (hasta un máximo de 50 mg por dosis) una vez a la semana hasta por 24 semanas. El tratamiento se debe descontinuar en los pacientes que no presentan respuesta al tratamiento después de 12 semanas.

Si está indicado el retratamiento con ENBREL®, se debe acatar la recomendación anterior relacionada con la duración del tratamiento. La dosis debe ser de 0,8 mg/kg (hasta un máximo de 50 mg por dosis) una vez a la semana.

Ancianos (≥ 65 años de edad):

No se requiere ajuste de la dosis.

Deterioro renal:

No se requiere ajuste de la dosis.

Deterioro hepático:

No se requiere ajuste de la dosis.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 9.1.3.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto Versión CDSv48.0+49.0+50.0+51.0_05Aug2022_v2 y información para prescribir Versión CDSv48.0+49.0+50.0+51.0_05Aug2022_v2 allegados mediante Radicado 20241112220.

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 6.5 del producto ENBREL se considera que:

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

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

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

3.6.7. ENBREL® 50 MG SOLUCION PARA INYECCION

Expediente : 19978841
Radicado : 20221139441/20241160154
Fecha : 27/07/2024
Interesado : PFIZER S.A.S.

Composición: Cada Jeringa prellenada contiene 50 mg de Etanercept

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

ARTRITIS REUMATOIDE.

ENBREL® puede utilizarse solo o en combinación con metotrexato para el tratamiento de la AR activa en adultos cuando la respuesta a uno o más medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD) ha sido inadecuada, incluido el metotrexato (a menos que esté contraindicado).

ARTRITIS JUVENIL IDIOPÁTICA.

Etanercept está indicado para el tratamiento de la artritis idiopática juvenil (AIJ) de curso poliarticular en niños y adolescentes a partir de los 2 años de edad cuando la respuesta a uno o más DMARD ha sido inadecuada.

Tratamiento de poliartritis (factor reumatoide positivo o negativo) y oligoartritis prolongada en niños y adolescentes a partir de los 2 años que han presentado una respuesta inadecuada o intolerancia al metotrexato.

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

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

ARTRITIS PSORIÁSICA.

614

ENBREL® está indicado para reducir los signos y síntomas e inhibir la progresión del daño estructural de la artritis activa en pacientes con artritis psoriásica. ENBREL® puede ser usado en combinación con metotrexato en pacientes que no responden adecuadamente al metotrexato solo.

ESPONDILOARTRITIS AXIAL.

ESPONDILITIS ANQUILOSANTE (EA).

ENBREL® está indicado para reducir los signos y síntomas en pacientes con espondilitis anquilosante.

ESPONDILOARTRITIS AXIAL NO RADIOGRÁFICA.

ENBREL® está indicado para el tratamiento de adultos con espondilo-artritis axial no radiográfica severa con indicios objetivos de inflamación indicados por PCR elevada y/o indicios en IRM, que hayan tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional o presenten intolerancia a ella.

PSORIASIS EN PLACAS.

Tratamiento de adultos con psoriasis en placas de moderada a grave que no han respondido o que tienen contraindicada, o que no toleran otra terapia sistémica incluyendo ciclosporina, metotrexato o psoraleno y luz ultravioleta A (PUVA).

PSORIASIS PEDIÁTRICA EN PLACAS.

Tratamiento de psoriasis en placas crónica grave en niños a severa en placas en niños a partir de 6 años y adolescentes que no están controlados adecuadamente o son intolerantes a otras terapias sistémicas otras terapias sistémicas o fototerapias.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2024006339 emitido mediante Acta No.04 de 2023 SEMNNIMB, numeral 3.6.8, con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitario para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto Versión CDSv48.0+49.0+50.0+51.0_05Aug2022_v2 allegado mediante radicado 20241160154.
- IPP Versión CDSv48.0+49.0+50.0+51.0_05Aug2022_v2 allegado mediante radicado 20241160154.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20221139441/20241160154, el interesado de respuesta al concepto del Acta N. 04 de 2023 numeral 3.6.8., con el fin de continuar con el trámite de evaluación farmacológica para modificaciones por cambios normativos en medicamentos biológico. Así mismo, solicita aprobación de inserto e IPP Versión CDSv48.0+49.0+50.0+51.0_05Aug2022_v2 allegados mediante Radicado 20241160154.

Composición: Cada Jeringa prellenada contiene 50 mg de Etanercept

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

ARTRITIS REUMATOIDE.

ENBREL® puede utilizarse solo o en combinación con metotrexato para el tratamiento de la AR activa en adultos cuando la respuesta a uno o más medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD) ha sido inadecuada, incluido el metotrexato (a menos que esté contraindicado).

ARTRITIS JUVENIL IDIOPÁTICA.

Etanercept está indicado para el tratamiento de la artritis idiopática juvenil (AIJ) de curso poliarticular en niños y adolescentes a partir de los 2 años de edad cuando la respuesta a uno o más DMARD ha sido inadecuada.

Tratamiento de poliartritis (factor reumatoide positivo o negativo) y oligoartritis prolongada en niños y adolescentes a partir de los 2 años que han presentado una respuesta inadecuada o intolerancia al metotrexato.

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

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

ARTRITIS PSORIÁSICA.

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

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

ESPONDILOARTRITIS AXIAL.

ESPONDILITIS ANQUILOSANTE (EA).

616

Acta No. 01 de 2025 SEMPB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

ENBREL® está indicado para reducir los signos y síntomas en pacientes con espondilitis anquilosante.

ESPONDILOARTRITIS AXIAL NO RADIOGRÁFICA.

ENBREL® está indicado para el tratamiento de adultos con espondilo-artritis axial no radiográfica severa con indicios objetivos de inflamación indicados por PCR elevada y/o indicios en IRM, que hayan tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional o presenten intolerancia a ella.

PSORIASIS EN PLACAS.

Tratamiento de adultos con psoriasis en placas de moderada a grave que no han respondido o que tienen contraindicada, o que no toleran otra terapia sistémica incluyendo ciclosporina, metotrexato o psoraleno y luz ultravioleta A (PUVA).

PSORIASIS PEDIÁTRICA EN PLACAS.

Tratamiento de psoriasis en placas crónica grave en niños a severa en placas en niños a partir de 6 años y adolescentes que no están controlados adecuadamente o son intolerantes a otras terapias sistémicas otras terapias sistémicas o fototerapias.

Contraindicaciones:

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

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

Precauciones y advertencias:

Infecciones:

Durante la utilización de ENBREL® se han reportado infecciones serias, que incluyen sepsis y tuberculosis (TB) (ver “REACCIONES ADVERSAS”). Algunas de estas infecciones han sido mortales. Estas infecciones se produjeron por bacterias, micobacterias, hongos, virus y parásitos (incluidos protozoos). También se han reportado infecciones oportunistas (incluidas listeriosis y legionelosis). Los pacientes que desarrollen una infección nueva mientras reciben tratamiento con ENBREL® deben ser monitorizados cuidadosamente. La administración de ENBREL® debe discontinuarse si el paciente desarrolla una infección seria. Debe tenerse especial cautela cuando se considere el uso de ENBREL® en pacientes con historia de infecciones crónicas, recurrentes o con condiciones subyacentes que puedan predisponer el paciente a infecciones.

Tratamiento concurrente con anakinra:

La administración concomitante de ENBREL® y anakinra ha sido asociada con aumento del riesgo de infecciones serias y neutropenia. No se ha demostrado aumento de los beneficios clínicos de esta combinación, por lo que su uso no es recomendado. Ver sección “INTERACCIONES”

Tratamiento concurrente con abatacept:

En estudios clínicos, la administración concomitante de abatacept y ENBREL® ha mostrado un incremento en la incidencia de eventos adversos serios. Esta combinación no ha demostrado un incremento en los beneficios clínicos, por lo tanto, no se recomienda su uso. (Ver sección “INTERACCIONES”).

Granulomatosis de Wegener:

En un estudio controlado con placebo con 180 pacientes que padecían de granulomatosis de Wegener, la adición de etanercept al tratamiento estándar (incluidas ciclofosfamida y altas dosis de esteroides) no fue más efectiva que el tratamiento estándar solo. El grupo de pacientes que recibieron ENBREL® experimentaron más neoplasias no cutáneas de varios tipos, que el grupo de pacientes que recibieron el tratamiento estándar solo. No está recomendado el uso de etanercept para el tratamiento de la granulomatosis de Wegener.

Hepatitis alcohólica:

En un estudio con 48 pacientes hospitalizados tratados con ENBREL® o placebo por hepatitis alcohólica moderada a severa [puntaje medio de acuerdo con el Modelo de Enfermedad Hepática Terminal (MELD) = 25], ENBREL® no fue eficaz y después de 6 meses la tasa de mortalidad en los pacientes tratados con ENBREL® fue significativamente más alta. Las infecciones fueron también mayores en el grupo de ENBREL®. No se recomienda la utilización de ENBREL® para el tratamiento de la hepatitis alcohólica. Los médicos deben tener precaución cuando utilizan ENBREL® en pacientes que presentan también hepatitis alcohólica severa a moderada.

Información adicional para los pacientes.

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

Información adicional para los profesionales de la salud.

- Los pacientes tratados con bloqueadores de TNF α están en mayor riesgo de desarrollar infecciones serias que pueden afectar múltiples órganos, ocasionando hospitalización o incluso la muerte.
- El riesgo de infección por Legionella y Listeria se debe añadir a las advertencias para toda la clase de los bloqueadores del TNF.
- Los riesgos y beneficios de los bloqueadores TNF α se deben considerar antes de iniciar el tratamiento en pacientes con infección crónica o recurrente y en pacientes con condiciones subyacentes que puedan predisponer a infecciones.
- Pacientes mayores de 65 años de edad y pacientes que toman inmunosupresores concomitantes pueden estar en mayor riesgo de infección.
- Antes de iniciar los bloqueadores de TNF α y periódicamente durante el tratamiento, los pacientes deben ser evaluados para tuberculosis activa y prueba de infección latente.
- Los pacientes deben ser monitorizados para detectar signos y síntomas de las infecciones graves mientras está tomando bloqueadores TNF α .
- La terapia empírica antifúngica debe ser considerada en pacientes con riesgo de infecciones fúngicas invasivas que desarrollan una enfermedad sistémica grave.
- Los profesionales sanitarios deben animar a los pacientes a leer la Guía del Medicamento que acompaña la receta para un bloqueador de TNF.

PRECAUCIONES.

Reacciones alérgicas:

Se han reportado reacciones alérgicas asociadas con la administración de ENBREL®. Si ocurre cualquier reacción alérgica o anafiláctica, la terapia con ENBREL® debe discontinuarse inmediatamente. Ver también la sección “REACCIONES ADVERSAS”.

La tapa que protege a la aguja de la jeringa precargada, del autoinyector MYCLIC y el cartucho dispensador de dosis única contienen látex (caucho natural seco). Los pacientes o sus cuidadores deben contactar a su doctor antes de usar ENBREL®, si la tapa de la aguja será manipulada o si el producto será administrado a personas con hipersensibilidad (alergia) posible o conocida al látex.

Inmunosupresión:

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

Neoplasias malignas y trastornos linfoproliferativos.

Tumores malignos sólidos y hematopoyéticos (excluidos cánceres de piel):

Existe un posible riesgo de aparición de linfoma hepatoesplénico de células T y cáncer de piel diferente a melanomas con el uso de inhibidores del factor de necrosis tumoral.

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

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

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

Cánceres de piel:

Se han reportado cánceres de piel melanocítico y no melanocítico (CPNM) en pacientes tratados con antagonistas del TNF, incluyendo ENBREL®. Se han reportado muy infrecuentemente casos post comercialización de carcinoma de células de Merkel en pacientes tratados con etanercept.

Se recomiendan exámenes periódicos de la piel para todos los pacientes con mayor riesgo de cáncer de piel.

Al combinar los resultados de las partes controladas de los estudios clínicos con ENBREL®, comparados con el grupo de placebo, la mayoría de los casos de CPNM se observaron en pacientes que recibían ENBREL®, en particular pacientes con psoriasis.

Reacciones hematológicas:

Han sido reportados raros casos de pancitopenia y muy raros casos de anemia aplásica, algunos casos con desenlace mortal en pacientes tratados con ENBREL®. Se debe ejercer especial precaución en pacientes tratados con ENBREL® con historia previa de discrasias sanguíneas.

Todos los pacientes deben ser alertados que si desarrollan síntomas o signos que sugieran discrasia sanguínea o infecciones (ejemplo: fiebre persistente, dolor de garganta, hematomas, hemorragia, palidez) durante el tratamiento con ENBREL® deberán consultar al médico en forma inmediata. Se deberá investigar a estos pacientes en forma urgente incluyendo cuadro hemático completo entre las medidas diagnósticas. Si se confirmara la presencia de discrasia sanguínea se deberá discontinuar la administración de ENBREL®.

Formación de autoanticuerpos:

El tratamiento con ENBREL® puede estar asociado con la formación de anticuerpos autoinmunes.

Vacunas:

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

Trastornos neurológicos:

Aunque no se han realizado estudios clínicos que evalúen la terapia de etanercept en pacientes con esclerosis múltiple, ensayos clínicos con otros antagonistas del TNF en pacientes con esta condición han mostrado aumento en la actividad de la enfermedad. Se han presentado raros reportes de desórdenes desmielinizantes del sistema nervioso central (SNC) en pacientes tratados con ENBREL® (Ver la sección "REACCIONES ADVERSAS"). Adicionalmente, se han presentado reportes raros de polineuropatías periféricas desmielinizantes (incluido síndrome de Guillain-Barré). Se recomienda evaluación cuidadosa del riesgo/beneficio, incluyendo evaluación neurológica, cuando se realiza terapia con ENBREL® a pacientes con enfermedades desmielinizantes del SNC de reciente aparición o preexistente; o a aquellos que se

621

considera se encuentran en riesgo aumentado para desarrollar enfermedades desmielinizantes.

Insuficiencia cardíaca congestiva:

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

Infecciones:

Los pacientes deben ser evaluados en cuanto a infecciones antes, durante y después del tratamiento con ENBREL®, teniendo en cuenta que la vida media de eliminación del ENBREL® es de 80 horas (desviación estándar de 28 horas; rango de 7 a 300 horas).

En pacientes que se encontraban recibiendo ENBREL® se han reportado infecciones oportunistas que incluyen infecciones fúngicas invasivas. En algunos casos las infecciones fúngicas y otras infecciones oportunistas no se han reconocido, lo que ha conllevado demoras en el tratamiento apropiado y en algunas ocasiones, incluso a la muerte. En muchos de los reportes, los pacientes estaban recibiendo también medicamentos concomitantes que incluían inmunosupresores. Durante la evaluación de los pacientes para determinar si existe infección, los médicos deben considerar el riesgo del paciente para infecciones oportunistas relevantes (por ejemplo: la exposición a micosis endémica).

Reactivación de la hepatitis B:

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

622

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

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

Empeoramiento de la hepatitis C:

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

Tuberculosis (TB).

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

Hipoglicemia en pacientes tratados por diabetes:

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

EMBARAZO.

Los efectos de etanercept en los resultados del embarazo se han investigado en dos estudios de cohorte observacionales. Un registro de embarazos comparó las tasas de los principales defectos de nacimiento en bebés nacidos vivos de madres con enfermedades reumáticas o con psoriasis expuestas a ENBREL® en el primer trimestre (n=319) versus no expuestas a ENBREL® durante el embarazo (n=144). El cociente de probabilidades todo incluido ajustado para los principales defectos de nacimiento fue de 2,77 (IC 95% 1,04 -7,35) y cuando los trastornos cromosómicos y

genéticos conocidos se eliminaron fue de 2,49 (IC 95% 0,92–6,68). Los resultados no mostraron aumento de la frecuencia de malformaciones menores y ninguna tendencia a malformaciones mayores o menores. Además, no hubo aumento en las tasas de déficit de crecimiento intrauterino o postnatal o retraso del desarrollo postnatal.

En un segundo estudio observacional de registro en varios países, que comparó el riesgo de resultados adversos del embarazo en mujeres expuestas a etanercept (n = 522) con aquellas expuestas a fármacos no biológicos (n = 3508), no se observó aumento en el riesgo de defectos importantes de nacimiento (cociente de probabilidades ajustado 0,96, IC 95%: 0,58-1,60). Este estudio tampoco mostró mayor riesgo de defectos menores de nacimiento, parto prematuro, muerte fetal o infecciones en el primer año de vida de los bebés nacidos de mujeres expuestas a etanercept durante el embarazo. ENBREL® solo debe usarse durante el embarazo si los beneficios potenciales para la madre superan los riesgos potenciales para el feto.

No hay datos preclínicos disponibles sobre toxicidad perinatal y posnatal de ENBREL® y sus efectos en la fertilidad y el funcionamiento reproductivo general. Los estudios de toxicidad sobre el desarrollo se han realizado en ratas y conejos. Las exposiciones sistémicas a ENBREL® basadas en el ABC en ratas y conejos son 21 a 25 veces mayores que la exposición a la que se someten los humanos a dosis terapéuticas usuales de 50 mg semanales y son aproximadamente 10 a 13 veces mayores que la exposición a la que se someten los humanos a la dosis máxima recomendada de 50 mg dos veces a la semana (para psoriasis). En las ratas o conejos o ratas neonatas no se observó evidencia de peligro para el feto debido a ENBREL®. Los estudios de reproducción en animales no siempre predicen la respuesta en humanos.

ENBREL® atraviesa la placenta y se ha detectado en el suero de lactantes nacidos de pacientes tratadas con ENBREL® durante el embarazo. Se desconoce el impacto de esto, sin embargo, los lactantes pueden tener mayor riesgo de infección. Generalmente no se recomienda la administración de vacunas vivas a lactantes hasta por 16 semanas después de la última dosis de ENBREL® de la madre.

LACTANCIA.

En ratas lactantes, luego de la administración subcutánea, ENBREL® fue excretado en la leche y se detectó en el suero de las crías.

Se ha informado que etanercept se excreta en la leche humana en cantidades insignificantes después de la administración subcutánea y no se detecta en la circulación infantil. Enbrel puede usarse durante la lactancia si es claramente necesario.

Debido a que muchos medicamentos e inmunoglobulinas pueden ser excretados en la leche materna, se debe tomar una decisión si se debe descontinuar la lactancia o el uso de ENBREL® mientras se está lactando.

Si bien se espera que la exposición sistémica en un lactante amamantado sea baja debido a que etanercept se excreta poco en la leche materna, el médico debe considerar cuidadosamente la posibilidad de administrar vacunas vivas a un lactante amamantado cuando la madre está recibiendo etanercept.

USO EN PACIENTES PEDIÁTRICOS.

ENBREL® no ha sido estudiado en niños <2 años de edad. Para información de seguridad pediátrica específica relacionada con tumores malignos y vacunaciones.

USO EN PACIENTES GERIÁTRICOS.

No se recomiendan ajustes específicos de la dosificación basados en la edad de los pacientes.

EFFECTOS EN ACTIVIDADES QUE REQUIEREN

CONCENTRACIÓN.

No se han realizado estudios sobre los efectos en la habilidad de manejar y utilizar maquinaria o vehículos.

INTERACCIONES.

Tratamiento concurrente con anakinra: Los pacientes tratados con ENBREL® y anakinra presentaron una tasa mayor de infecciones serias al compararlos con pacientes que fueron tratados únicamente con ENBREL® (datos históricos). Además, en un estudio doble ciego, controlado con placebo en pacientes que recibían de base metotrexato, se observó una tasa más alta de infecciones serias y neutropenia en los pacientes tratados con ENBREL® y anakinra versus los pacientes tratados con ENBREL® únicamente (ver la sección “ADVERTENCIAS ESPECIALES”).

Tratamiento concurrente con abatacept: En estudios clínicos, la administración concomitante de abatacept y ENBREL® ha mostrado un incremento en la incidencia de eventos adversos serios.

Esta combinación no ha demostrado un incremento en los beneficios clínicos, por lo tanto, no se recomienda su uso. (Ver sección “ADVERTENCIAS ESPECIALES”).

Tratamiento concurrente con sulfasalazina: En un estudio clínico se adicionó ENBREL® a pacientes recibiendo dosis establecidas de sulfasalazina. Los pacientes del grupo de tratamiento combinado tuvieron una disminución estadísticamente

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

Sin interacciones.

En las pruebas clínicas de pacientes adultos con artritis reumatoide no se observó ninguna interacción cuando ENBREL® fue administrado con glucocorticoides, salicilatos (excepto sulfasalazina), medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), analgésicos o metotrexato.

El metotrexato no tiene efecto en la farmacocinética de ENBREL®. No se observaron interacciones farmacocinéticas medicamentosas de importancia clínica en estudios con digoxina y warfarina.

Reacciones adversas:

REACCIONES ADVERSAS.

Pacientes adultos:

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

Reacciones en el sitio de inyección:

Los pacientes en estudios clínicos controlados tratados con ENBREL® tuvieron una incidencia significativamente mayor de reacciones en el sitio de inyección (eritema y/o prurito, dolor o tumefacción) comparado con el grupo de pacientes tratado con placebo. La frecuencia de las reacciones en el sitio de inyección fue mayor durante el primer mes de tratamiento y subsecuentemente disminuyó en frecuencia. En los ensayos clínicos, estas reacciones fueron generalmente transitorias con una duración media de 4 días. Algunos pacientes que experimentaron reacciones en el sitio de inyección también experimentaron reacciones en sitios previos de inyección.

Durante la experiencia post comercialización, el sangrado en el sitio de inyección y los hematomas también han sido observados durante la terapia con ENBREL®.

Infecciones:

Se han reportado infecciones serias y mortales; los patógenos reportados incluyen bacterias, micobacterias (incluyendo tuberculosis), virus y hongos. Se han reportado también infecciones oportunistas, incluidas infecciones invasivas por hongos, parásitos (incluidos los protozoos), virus (incluido el herpes zóster), bacterianas (incluidas infecciones por Listeria y Legionella) e infecciones micobacterianas

626

atípicas) (ver “ADVERTENCIAS ESPECIALES”). Las infecciones fúngicas invasivas más comúnmente informadas incluían *Cándida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* e *Histoplasma*.

En estudios clínicos controlados en pacientes con artritis reumatoide tratados con ENBREL®, las tasas de infecciones reportadas como serias (mortales, potencialmente mortales, que requieren hospitalización o antibióticos intravenosos) y no serias, fueron similares para ENBREL® y para el placebo cuando se ajustó para la duración de la exposición. De las infecciones del tracto respiratorio superior fueron las infecciones no serias las más frecuentemente reportadas.

Datos de un estudio clínico en pacientes con sepsis establecida sugirieron que el tratamiento con ENBREL® puede incrementar la mortalidad en estos pacientes.

Neoplasias malignas y trastornos linfoproliferativos:

En el período post comercialización se han recibido reportes sobre neoplasias malignas que afectan varios sitios. Se han reportado neoplasias malignas en un estudio clínico de pacientes en tratamiento por Granulomatosis de Wegener (ver Advertencias Especiales).

Enfermedad pulmonar intersticial:

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

Aumento de las enzimas hepáticas:

En los periodos de doble ciego de los ensayos clínicos controlados de etanercept en todas las indicaciones, la frecuencia de eventos adversos de aumento de las enzimas hepáticas en pacientes que recibían etanercept de manera no concomitante con metotrexato fue del 0,54% (frecuencia poco común). En los periodos doble ciego de los ensayos clínicos controlados que permitieron el tratamiento concomitante con etanercept y metotrexato, la frecuencia de eventos adversos de aumento de las enzimas hepáticas fue del 4,18% (frecuencia común).

Hepatitis autoinmune:

En pruebas clínicas controladas de etanercept con todas las indicaciones, la frecuencia (proporción de incidencia) de hepatitis autoinmune en pacientes recibiendo etanercept sin metotrexato concomitante fue de 0.02% (frecuencia rara). En las pruebas clínicas controladas que permitieron el tratamiento concomitante con etanercept y metotrexato, la frecuencia (proporción de incidencia) de hepatitis autoinmune fue de 0.24% (frecuencia poco común).

Autoanticuerpos:

En estudios controlados, el porcentaje de pacientes que desarrollaron nuevos anticuerpos antinucleares positivos ANA (\square 1:40), anticuerpos nuevos positivos contra la doble cadena del ADN y anticuerpos nuevos anticardiolipina, fue mayor en pacientes tratados con ENBREL[®] que en los pacientes tratados con placebo. Es desconocido el impacto del tratamiento a largo plazo con ENBREL[®] en el desarrollo de enfermedades autoinmunes.

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

Otras Reacciones adversas.

La siguiente tabla de reacciones adversas sospechosas está basada en las tasas de reportes de estudios clínicos y/o reportes espontáneos post comercialización:

Reacciones adversas a los medicamentos (RAM) por Clasificación en sistemas de Órganos (SOC) y Consejo de organizaciones internacionales de ciencias médicas (CIOMS) categoría de frecuencia enumerada en orden de disminución de la gravedad médica o importancia clínica dentro de cada categoría de frecuencia y SOC.

Clasificación de Órganos y sistemas	Muy Común ≥1/10	Común ≥1/100 a <1/10	Poco común ≥1/1000 a <1/100	Raro ≥1/10,000 a <1/1000	Muy Raro <1/10,000	Frecuencia desconocida (No puede estimarse con la información disponible)
Infecciones e infestaciones	Infección (Incluyendo infección del tracto respiratorio superior, bronquitis, cistitis, infección en la piel)		Infecciones serias (Incluyendo neumonía, celulitis, artritis bacterial, sepsis e infección parasitaria)	Tuberculosis, infecciones oportunistas (incluyendo infecciones invasivas fúngicas, bacterianas, micobacterianas atípicas, virales y Legionella) (ver sección 5 y 6)		Reactivación de la Hepatitis B*, Listeria*
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)			Cáncer de piel no melanocítico (ver sección 5 y 6)	Melanoma maligno (ver sección 5 y 6) Linfoma*, Leucemia*		Carcinoma de células de Merkel (ver sección 5 y 6)
Trastornos de la sangre y sistema linfático			Trombocitopenia, anemia, leucopenia, neutropenia.	Pancitopenia (ver sección 5 y 6)	Anemia aplásica* (Ver sección 5 y 6)	Histocitosis hematofágica (síndrome de activación de macrófagos)*
Trastornos del Sistema inmune		Reacciones alérgicas (Ver trastornos de la piel y tejido subcutáneo) Formación de anticuerpos	Vasculitis (incluyendo vasculitis ANCA Positiva)	Reacciones anafilácticas/alérgicas serias (incluyendo broncoespasmo), Sarcoidosis		
Trastornos del Sistema nervioso	Dolor de cabeza*			Eventos de desmielinización del SNC, incluyendo esclerosis múltiple y condiciones de desmielinización localizadas como neuritis óptica y mielitis transversa (ver sección 5 y 6), eventos de desmielinización periférica, incluyendo Síndrome de Guillain-Barré, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica y neuropatía motora multifocal* (ver sección 5 y 6), Convulsiones		
Trastornos visuales			Uveítis, escleritis			
Trastornos cardiacos			Empeoramiento de la insuficiencia cardiaca congestiva	Nueva aparición de insuficiencia cardiaca congestiva		
Trastornos respiratorios,				Enfermedad pulmonar intersticial		

Reacciones adversas a los medicamentos (RAM) por Clasificación en sistemas de Órganos (SOC) y Consejo de organizaciones internacionales de ciencias médicas (CIOMS) categoría de frecuencia enumerada en orden de disminución de la gravedad médica o importancia clínica dentro de cada categoría de frecuencia y SOC.

Clasificación de Órganos y sistemas	Muy Común $\geq 1/10$	Común $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Poco común $\geq 1/1000$ a $< 1/100$	Raro $\geq 1/10,000$ a $< 1/1000$	Muy Raro $< 1/10,000$	Frecuencia desconocida (No puede estimarse con la información disponible)
torácicos y mediastinales				(incluyendo fibrosis pulmonar y neumonitis)		
Trastornos gastrointestinales			Enfermedad inflamatoria intestinal*			
Trastornos hepatobiliares			Enzimas hepáticas elevadas (ver aumento de las enzimas hepáticas)	Hepatitis autoinmune		
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo		Prurito, erupción cutánea	Angioedema, psoriasis (nueva aparición o exacerbación, incluyendo todos los subtipos), Urticaria, erupción psoriasiforme*	Síndrome de Stevens-Johnson*, vasculitis cutánea (incluyendo vasculitis por hipersensibilidad), eritema multiforme*	Necrólisis epidérmica tóxica*	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo				Lupus eritematoso cutáneo*, lupus eritematoso cutáneo subagudo*, síndrome lúpico.		
Trastornos generales y del sitio de administración	Reacciones en el sitio de inyección (incluyendo sangrado, moretones, eritema, picazón, dolor, e hinchazón)	Pirexia				

Población Pediátrica

En general los eventos adversos en pacientes pediátricos fueron similares en frecuencia y tipo a aquellos vistos en los pacientes adultos.

630

Acta No. 01 de 2025 SEMPB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- **Reacción adversa en pacientes pediátricos con artritis idiopática juvenil:**

La infección fue el evento adverso más común reportado en pacientes pediátricos que reciben ENBREL® y ocurrió con una incidencia similar a la del placebo. Los tipos de infecciones reportadas en pacientes con artritis idiopática juvenil fueron generalmente leves y consistentes con aquellos comúnmente vistos en las poblaciones de pacientes pediátricos ambulatorios.

En los estudios clínicos realizados en pacientes con artritis idiopática juvenil tratados con ENBREL® se reportaron dos casos de infección por varicela con signos y síntomas indicativos de meningitis aséptica.

Se reportaron 4 eventos de síndrome de activación de macrófagos en los estudios clínicos de artritis idiopática juvenil.

- **Reacciones adversas en pacientes pediátricos con psoriasis pediátrica en placas:**

En un estudio de 48 semanas con 211 niños de 4 a 17 años de edad con psoriasis pediátrica en placas, los eventos adversos reportados fueron similares a los observados en estudios previos en adultos con psoriasis en placas.

SOBREDOSIS.

La dosis máxima tolerada de ENBREL® no ha sido establecida en humanos. Dosis únicas intravenosas hasta de 60 mg/m² han sido administradas a voluntarios sanos en un estudio de endotoxemia sin evidencia de toxicidad limitante de la dosis. El nivel de dosis más alto evaluado en pacientes con artritis reumatoide ha sido una dosis intravenosa de carga de 32 mg/m² seguido por dosis subcutáneas de 16 mg/m² (~ 25 mg) administrado dos veces a la semana.

Etanercept no indujo letalidad o signos notables de toxicidad en ratones y ratas luego de una dosis subcutánea única de 2000 mg/Kg o una dosis intravenosa única de 1000 mg/Kg. El etanercept no dio lugar a una toxicidad limitante de la dosis ni del órgano blanco buscado en simios cynomolgus luego de la administración de dos dosis subcutáneas por semana, durante 4 o 26 semanas consecutivas a una dosis (15 mg/kg) que resultó en una concentración sérica del medicamento basada en el ABC, 27 veces mayor que la obtenida a la dosis recomendada de 25 mg en humanos.

No se observaron toxicidades limitantes de la dosis durante los estudios clínicos de pacientes con artritis reumatoide.

No se conoce ningún antídoto para ENBREL®.

Vía de administración: subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Uso en adultos:

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

Pacientes de 18 años de edad o mayores: 50 mg de ENBREL® administrados una vez a la semana, en dosis única como inyección subcutánea o como dos inyecciones de 25 mg (administradas aproximadamente al mismo tiempo) o 25 mg de ENBREL® dos veces a la semana (72 a 96 horas de diferencia) como inyección subcutánea.

En adultos, el tratamiento con metotrexato, glucocorticoides, salicilatos, medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINES) o analgésicos puede continuar durante el tratamiento con ENBREL®.

Veinticinco mg administrados una vez por semana da una respuesta más lenta y pueden ser menos efectivos.

Psoriasis en Placas:

La dosis de ENBREL® es de 50 mg una vez a la semana. Se pueden alcanzar mayores respuestas si se inicia con una dosis de 50 mg suministrada dos veces a la semana por hasta 12 semanas, seguidas, por una dosis de 50 mg una vez a la semana o 25 mg dos veces a la semana.

Los pacientes adultos se pueden tratar intermitente o continuamente, con base en el criterio médico y las necesidades específicas del paciente (ver EFICACIA CLÍNICA). El tratamiento se debe discontinuar en pacientes que no presentan ninguna respuesta después de 12 semanas. Durante la utilización intermitente, los ciclos del tratamiento posteriores al ciclo inicial deben utilizar una dosis de 50 mg una vez a la semana o 25 mg dos veces a la semana.

- Población pediátrica:

La dosificación de ENBREL® en pacientes pediátricos se basa en el peso corporal. Los pacientes que pesan menos de 62,5 kg se deben dosificar de forma exacta por mg/kg (para información sobre dosificación en indicaciones específicas ver más adelante). Los pacientes que pesan 62,5 kg o más se pueden dosificar utilizando una jeringa precargada de dosis fija, un autoinyector, o un cartucho dispensador de dosis única.

Artritis idiopática juvenil (2 años de edad y mayores).

Niños (≥ 2 a < 18 años): 0,4 mg/kg (hasta un máximo de 25 mg por dosis) dos veces por semana (con un intervalo de 72 a 96 horas entre las dosis), o 0,8 mg/kg (hasta un máximo de 50 mg por dosis) una vez por semana.

En niños, el tratamiento con glucocorticoides, medicamentos antiinflamatorios no esteroides (AINES) o analgésicos se puede continuar durante el tratamiento con ENBREL®.

ENBREL® no ha sido estudiado aún en niños <2 años de edad.

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

Niños (>6 a <18 años): 0,8 mg/kg (hasta un máximo de 50 mg por dosis) una vez a la semana hasta por 24 semanas. El tratamiento se debe descontinuar en los pacientes que no presentan respuesta al tratamiento después de 12 semanas.

Si está indicado el retratamiento con ENBREL®, se debe acatar la recomendación anterior relacionada con la duración del tratamiento. La dosis debe ser de 0,8 mg/kg (hasta un máximo de 50 mg por dosis) una vez a la semana.

Ancianos (≥ 65 años de edad):

No se requiere ajuste de la dosis.

Deterioro renal:

No se requiere ajuste de la dosis.

Deterioro hepático:

No se requiere ajuste de la dosis.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 9.1.3.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto Versión CDSv48.0+49.0+50.0+51.0_05Aug2022_v2 y la información para prescribir Versión CDSv48.0+49.0+50.0+51.0_05Aug2022_v2 allegado mediante Radicado 20241160154.

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 6.5 del producto ENBREL se considera que:

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

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

633

Acta No. 01 de 2025 SEMPB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

3.6.8. ETANAR® 25 MG POLVO LIOFILIZADO

Expediente : 19968208
Radicado : 20221216059/20241165216
Fecha : 03/07/2024
Interesado : Laboratorios La Santé S.A.

Composición: Cada vial contiene 25 mg de etanercept

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para Inyección

Indicaciones:

Artritis reumatoide (AR):

Etanar® puede utilizarse solo o en combinación con metotrexato para el tratamiento de la AR activa en adultos cuando la respuesta a uno o más medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD) ha sido inadecuada, incluido el metotrexato (a menos que esté contraindicado).

Artritis juvenil idiopática:

Etanercept está indicado para el tratamiento de la artritis idiopática juvenil (AIJ) de curso poliarticular en niños y adolescentes a partir de los 2 años de edad cuando la respuesta a uno o más DMARD ha sido inadecuada.

Tratamiento de poliartritis (factor reumatoide positivo o negativo) y oligoartritis prolongada en niños y adolescentes a partir de los 2 años que han presentado una respuesta inadecuada o intolerancia al metotrexato.

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

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

Artritis psoriásica:

634

Acta No. 01 de 2025 SEMPB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Etanar® está indicado para reducir los signos y síntomas e inhibir la progresión del daño estructural de la artritis activa en pacientes con artritis psoriásica. Etanar® puede ser usado en combinación con metotrexato en pacientes que no responden adecuadamente al metotrexato solo.

Espondiloartritis axial

-Espondilitis anquilosante (EA): Etanar® está indicado para reducir los signos y síntomas en pacientes con espondilitis anquilosante.

-Espondiloartritis axial no radiográfica: Etanar® está indicado para el tratamiento de adultos con espondiloartritis axial no radiográfica severa con indicios objetivos de inflamación indicados por la PCR elevada y/o indicios en IRM, que hayan tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional o presenten intolerancia a ella.

Psoriasis en placas:

Tratamiento de adultos con psoriasis en placas de moderada a grave que no han respondido o que tienen contraindicada, o no toleran otra terapia sistémica incluyendo ciclosporina, metotrexato o psoraleno y luz ultravioleta A (PUVA).

Psoriasis pediátrica en placas:

Tratamiento de psoriasis en placas crónica grave en niños a partir de 6 años y adolescentes que no están controlados adecuadamente o son intolerantes a otras terapias sistémicas o fototerapias.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2024006353 emitido mediante Acta No.10 de 2023 SEMNNIMB, numeral 3.6.5, con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitario para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto Rev 0.1 del 26/06/2024 allegado mediante radicado No. 20241165216
- IPP Rev 0.1 del 26/06/2024 allegado mediante radicado No. 20241165216

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado presenta respuesta al Auto No. 2024006353 emitido mediante Acta No.10 de 2023 SEMNNIMB, numeral 3.6.5, con el fin de continuar con la aprobación de la modificación por cambios normativos y la aprobación de inserto e información para prescribir Rev 0.1 del 26/06/2024

635

Acta No. 01 de 2025 SEMPB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

allegados mediante radicado No. 20241165216, para el medicamento Etanar® 25 mg polvo liofilizado, principio activo etanercept.

El interesado incluyó en la nueva versión del inserto y la IPP los riesgos potenciales: Aumento de peso, Deterioro del crecimiento y desarrollo en sujetos jóvenes, Inmunogenicidad, Eventos cardiovasculares isquémicos agudos en sujetos adultos.

La Sala recomienda aprobar la modificación por cambios normativos y el inserto e información para prescribir Rev 0.1 del 26/06/2024 con la siguiente información:

Composición: Cada vial contiene 25 mg de etanercept

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para Inyección

Indicaciones:

Artritis reumatoide (AR):

Etanar® puede utilizarse solo o en combinación con metotrexato para el tratamiento de la AR activa en adultos cuando la respuesta a uno o más medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD) ha sido inadecuada, incluido el metotrexato (a menos que esté contraindicado).

Artritis juvenil idiopática:

Etanercept está indicado para el tratamiento de la artritis idiopática juvenil (AIJ) de curso poliarticular en niños y adolescentes a partir de los 2 años de edad cuando la respuesta a uno o más DMARD ha sido inadecuada.

Tratamiento de poliartritis (factor reumatoide positivo o negativo) y oligoartritis prolongada en niños y adolescentes a partir de los 2 años que han presentado una respuesta inadecuada o intolerancia al metotrexato.

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

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

Artritis psoriásica:

Etanar® está indicado para reducir los signos y síntomas e inhibir la progresión del daño estructural de la artritis activa en pacientes con artritis psoriásica. Etanar® puede ser usado en combinación con metotrexato en pacientes que no responden adecuadamente al

636

metotrexato solo.

Espondiloartritis axial

-Espondilitis anquilosante (EA): Etanar® está indicado para reducir los signos y síntomas en pacientes con espondilitis anquilosante.

-Espondiloartritis axial no radiográfica: Etanar® está indicado para el tratamiento de adultos con espondiloartritis axial no radiográfica severa con indicios objetivos de inflamación indicados por la PCR elevada y/o indicios en IRM, que hayan tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional o presenten intolerancia a ella.

Psoriasis en placas:

Tratamiento de adultos con psoriasis en placas de moderada a grave que no han respondido o que tienen contraindicada, o no toleran otra terapia sistémica incluyendo ciclosporina, metotrexato o psoraleno y luz ultravioleta A (PUVA).

Psoriasis pediátrica en placas:

Tratamiento de psoriasis en placas crónica grave en niños a partir de 6 años y adolescentes que no están controlados adecuadamente o son intolerantes a otras terapias sistémicas o fototerapias.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad conocida al producto o a cualquier de sus componentes. Pacientes con sepsis o riesgo de sepsis, el tratamiento con Etanercept no debe ser iniciado en pacientes con infecciones activas serias, incluyendo infecciones crónicas o localizadas.

Precauciones y advertencias:

Infecciones

Durante la utilización de Etanar® se han reportado infecciones serias, que incluyen sepsis y tuberculosis (TB). Algunas de estas infecciones han sido mortales. Estas infecciones se produjeron por bacterias, micobacterias, hongos, virus y parásitos (incluidos protozoos). También se han reportado infecciones oportunistas (incluidas listeriosis y legionelosis). Los pacientes que desarrollen una infección nueva mientras reciben tratamiento con Etanar® deben ser monitorizados cuidadosamente. La administración de Etanar® debe discontinuarse si el paciente desarrolla una infección seria. Debe tenerse especial cautela cuando se considere el uso de Etanar® en pacientes con historia de infecciones crónicas, recurrentes o con condiciones subyacentes que puedan predisponer el paciente a infecciones.

Tratamiento concurrente con anakinra:

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

Tratamiento concurrente con abatacept:

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

Granulomatosis de Wegener:

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

Hepatitis alcohólica:

En un estudio con 48 pacientes hospitalizados tratados con Etanar® o placebo por hepatitis alcohólica moderada a severa [puntaje medio de acuerdo con el Modelo de Enfermedad Hepática Terminal (MELD) = 25], Etanar® no fue eficaz y después de 6 meses la tasa de mortalidad en los pacientes tratados con Etanar® fue significativamente más alta. Las infecciones fueron también mayores en el grupo de Etanar®. No se recomienda la utilización de Etanar® para el tratamiento de la hepatitis alcohólica. Los médicos deben tener precaución cuando utilizan Etanar® en pacientes que presentan también hepatitis alcohólica severa a moderada.

Los pacientes o las personas a cargo de su cuidado deben contactar a su médico antes de usar Etanar® si la cubierta de la aguja va a ser manipulada por alguien con hipersensibilidad (alergia) conocida o posible al látex, o si se va a administrar Etanar® a dichas personas.

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

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

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

Información adicional para los pacientes:

- Los Bloqueadores TNF α pueden disminuir la capacidad del sistema inmunológico para combatir infecciones.
- Los pacientes deben informar a su médico si está siendo tratados por una infección o si tienen infecciones que reaparecen.
- Los pacientes deben leer la Guía del Medicamento que acompaña 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 .

Información adicional para los profesionales de la salud:

- Los pacientes tratados con bloqueadores de TNF α están en mayor riesgo de desarrollar infecciones serias que pueden afectar múltiples órganos produciendo así una hospitalización o incluso la muerte.
- El riesgo de infección con los patógenos bacterianos Legionella y Listeria se debe añadir a las advertencias para toda la clase de los bloqueadores del TNF.
- Los riesgos y los beneficios de los bloqueadores TNF α 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.

Precauciones

Reacciones alérgicas:

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

Inmunosupresión:

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

Neoplasias malignas y trastornos linfoproliferativos:

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

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

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

Cánceres de piel:

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

Reacciones hematológicas:

Han sido reportados raros casos de pancitopenia y muy raros casos de anemia aplásica, algunos casos con desenlace mortal en pacientes tratados con Etanar®. Se debe ejercer

640

Acta No. 01 de 2025 SEMPB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

especial precaución en pacientes tratados con Etanar® con historia previa de discrasias sanguíneas. Todos los pacientes deben ser alertados que si desarrollan síntomas o signos que sugieran discrasia sanguínea o infecciones (ejemplo: fiebre persistente, dolor de garganta, hematomas, hemorragia, palidez) durante el tratamiento con Etanar® deberán consultar al médico en forma inmediata. Se deberá investigar a estos pacientes en forma urgente incluyéndose un cuadro hemático completo entre las medidas diagnósticas. Si se confirmara la presencia de una discrasia sanguínea se deberá discontinuar la administración de Etanar®.

Formación de autoanticuerpos:

El tratamiento con Etanar® puede estar asociado con la formación de anticuerpos autoinmunes.

Vacunas:

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

Trastornos neurológicos:

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

Adicionalmente, se han presentado reportes raros de polineuropatías periféricas desmielinizantes (incluido el síndrome de Guillain-Barré). Se recomienda una evaluación cuidadosa del riesgo/beneficio, incluyendo una evaluación neurológica, cuando se realiza una terapia con Etanar® a pacientes con enfermedades desmielinizantes del SNC de reciente aparición o preexistente; o a aquellos que se considera se encuentran en un riesgo aumentado para desarrollar enfermedades desmielinizantes.

Insuficiencia cardíaca congestiva:

Durante el período post-comercialización, se han recibido reportes sobre el empeoramiento de la insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), con y sin factores precipitantes identificables en pacientes que están recibiendo Etanar®. También ha habido reportes raros (<0,1%) de nueva aparición de ICC, incluida ICC en pacientes sin preexistencia conocida de enfermedad cardiovascular. Algunos de estos pacientes tienen menos de 50 años de edad.

Dos estudios clínicos a gran escala que evaluaban el uso de Etanar® en el tratamiento de ICC, fueron terminados anticipadamente debido a una falta de eficacia. Aunque no son concluyentes, los datos de uno de estos estudios sugieren una posible tendencia hacia el empeoramiento de la ICC en aquellos pacientes asignados al tratamiento con Etanar®. Además, un estudio clínico que evalúa el uso del infliximab (un anticuerpo monoclonal que se une al TNF alfa) en el tratamiento de ICC se terminó de manera temprana debido al incremento en la mortalidad de los pacientes tratados con infliximab. Los médicos deberían tener precaución cuando usen Etanar® en pacientes que también presenten ICC.

Infecciones:

Los pacientes deben ser evaluados en cuanto a infecciones antes, durante y después del tratamiento con Etanar®, teniendo en cuenta que el promedio de la vida media de eliminación del Etanar® es de 80 horas (desviación estándar de 28 horas; rango de 7 a 300 horas). En pacientes que se encontraban recibiendo Etanar® se han reportado infecciones oportunistas que incluyen infecciones fúngicas invasivas. En algunos casos las infecciones fúngicas y otras infecciones oportunistas no se han reconocido lo que ha conllevado a demoras en el tratamiento apropiado y, en algunas ocasiones, incluso a la muerte. En muchos de los reportes, los pacientes estaban recibiendo también medicamentos concomitantes que incluían inmunosupresores. Durante la evaluación de los pacientes para determinar si existe infección, los médicos deben considerar el riesgo del paciente para infecciones oportunistas relevantes (por ejemplo: la exposición a micosis endémica).

Reactivación de la hepatitis B:

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

Los pacientes con riesgo de infección del VHB deben ser evaluados para evidencia previa e infección del VHB antes del inicio de la terapia anti-TNF. Debe tenerse precaución cuando Etanar® sea administrado en pacientes que presentaron infección del VHB con anterioridad. Estos pacientes deben ser monitoreados para detectar signos y síntomas de infección activa del VHB.

Empeoramiento de la hepatitis C:

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

Tuberculosis:

En pacientes que recibieron agentes bloqueadores del TNF incluyendo Etanar®, se ha observado tuberculosis (incluyendo la presentación diseminada o extrapulmonar). La tuberculosis se puede deber a la reactivación de la infección latente o a una nueva infección.

Antes del inicio de la terapia con Etanar®, cualquier paciente con riesgo incrementado de tuberculosis debe ser evaluado para la infección activa o latente. La profilaxis de la tuberculosis latente debe ser iniciada antes de la terapia con Etanar®. Algunos pacientes negativos para TB latente antes de recibir Etanar® han desarrollado TB activa. Los médicos deben monitorear a los pacientes que reciben Etanar® para establecer la presencia de signos y síntomas de TB activa, incluyendo los pacientes negativos para infección latente de TB. Las directrices locales que apliquen deben ser consultadas. Pacientes con artritis reumatoide parecen tener una tasa incrementada de tuberculosis.

Hipoglicemia en pacientes tratados por diabetes:

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

Enfermedad intestinal inflamatoria (EII) en pacientes con artritis idiopática juvenil (AIJ):
Se han presentado reportes de EII en pacientes con AIJ tratados con Etanar®, el cual no es efectivo para el tratamiento de la EII. Una relación causal con Etanar® no es clara debido a que las manifestaciones clínicas de inflamación intestinal se han observado también en pacientes con AIJ no tratados.

Riesgos potenciales:

Aumento de peso, Deterioro del crecimiento y desarrollo en sujetos jóvenes, Inmunogenicidad, Eventos cardiovasculares isquémicos agudos en sujetos adultos.

FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

Mujeres en edad fértil:

Las mujeres en edad fértil deben considerar el uso de métodos anticonceptivos adecuados para evitar el embarazo durante el tratamiento con Etanercept y hasta 3 semanas después de interrumpir el tratamiento.

Embarazo:

En estudios de toxicidad del desarrollo llevados a cabo en ratas y conejos no se observó evidencia de daño fetal o neonatal en ratas debido a etanercept. Los efectos de etanercept sobre el embarazo se han investigado en dos estudios observacionales de cohortes. En un estudio observacional se observó una mayor tasa de defectos congénitos importantes al comparar los embarazos en los que existió una exposición a etanercept (n = 370) durante el primer trimestre, frente a los embarazos en los que no existió exposición a etanercept ni a otros antagonistas del TNF (n = 164) (odds ratio ajustada: 2,4; IC del 95%: 1,0-5,5). Los tipos de defectos congénitos importantes fueron consistentes con los que se notificaron con mayor frecuencia en la población general, y no se identificaron patrones de anomalías concretos. No se observaron cambios en las tasas de abortos espontáneos, nacidos muertos o malformaciones leves. En otro estudio observacional de registros médicos de varios países que comparó el riesgo de resultados adversos del embarazo en mujeres tratadas con etanercept durante los primeros 90 días de embarazo (n = 425) con aquellas tratadas con medicamentos no biológicos (n = 3497), no se observó un aumento en el riesgo de defectos congénitos importantes (odds ratio [OR] sin ajustar = 1,22, IC del 95%: 0,79-1,90; OR ajustada = 0,96, IC del 95%: 0,58-1,60 tras el ajuste por país, enfermedad materna, número de partos, edad de la madre y tabaquismo al comienzo del embarazo). Este estudio también mostró que no se incrementaban los riesgos de defectos congénitos menores, parto prematuro, muerte fetal o infecciones en el primer año de vida de los bebés nacidos de mujeres tratadas con etanercept durante el embarazo. Etanercept sólo debe utilizarse durante el embarazo si es claramente necesario.

Etanercept atraviesa la placenta y se ha detectado en el suero de niños nacidos de pacientes mujeres tratadas con Etanercept durante el embarazo. Se desconoce la repercusión clínica de este hecho; sin embargo, los lactantes pueden presentar un aumento del riesgo de infección. No se recomienda la administración de vacunas vivas a lactantes durante las 16 semanas siguientes a la última dosis de Etanercept administrada a la madre.

Lactancia:

Se ha notificado que etanercept se excreta en la leche materna tras la administración subcutánea. En ratas lactantes, tras la administración subcutánea, etanercept se excretó en la leche y se detectó en el suero de las crías. Debido a que, al igual que ocurre con otros muchos medicamentos, las inmunoglobulinas pueden ser excretadas en la leche materna, se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con Etanercept, tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad:

No se dispone de datos preclínicos sobre la toxicidad peri- y post-natal de etanercept, ni tampoco de los efectos de etanercept sobre la fertilidad y capacidad reproductiva.

EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS

644

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

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

Tratamiento concurrente con anakinra:

Los pacientes tratados con Etanar® y anakinra presentaron una tasa mayor de infecciones serias al compararlos con pacientes que fueron tratados únicamente con Etanar® (datos históricos). Además, en un estudio doble ciego, controlado con placebo en pacientes que recibían de base metotrexato, se observó una tasa más alta de infecciones serias y neutropenia en los pacientes tratados con Etanar® y anakinra versus los pacientes tratados con Etanar® únicamente.

Tratamiento concurrente con abatacept:

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

Tratamiento concurrente con sulfasalazina:

En un estudio clínico se adicionó Etanar® a pacientes recibiendo dosis establecidas de sulfasalazina. Los pacientes del grupo de tratamiento combinado tuvieron una disminución estadísticamente significativa en el recuento de glóbulos blancos en comparación con el grupo tratado con Etanar® solo o sulfasalazina sola. No se conoce la significancia clínica de este hallazgo.

Sin interacciones:

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

Reacciones adversas

Pacientes adultos:

La proporción de pacientes que descontinuaron el tratamiento debido a los eventos adversos en estudios clínicos controlados en pacientes con artritis reumatoide fue el mismo tanto en los grupos de Etanar® como en los de placebo.

645

Reacciones en el sitio de inyección:

Los pacientes en estudios clínicos controlados tratados con Etanar® tuvieron una incidencia significativamente mayor de reacciones en el sitio de inyección (eritema y/o prurito, dolor o tumefacción) comparado con el grupo de pacientes tratado con placebo. La frecuencia de las reacciones en el sitio de inyección fue mayor durante el primer mes de tratamiento y subsecuentemente disminuyó en frecuencia. En los ensayos clínicos, estas reacciones fueron generalmente transitorias con una duración media de 4 días.

Algunos pacientes que experimentaron reacciones en el sitio de inyección también experimentaron reacciones en sitios previos de inyección. Durante la experiencia post-comercialización, el sangrado en el sitio de inyección y los hematomas también han sido observados durante la terapia con Etanar®.

Infecciones:

Se han reportado infecciones serias y mortales; los patógenos reportados incluyen bacterias, micobacterias (incluyendo tuberculosis), virus y hongos. Se han reportado también infecciones oportunistas, incluidas infecciones invasivas por hongos, parásitos (incluidos los protozoos), virus (incluido el herpes zoster), bacterianas (incluidas infecciones por Listeria y Legionella) e infecciones micobacterianas atípicas). Las infecciones fúngicas invasivas más comúnmente informadas incluían Cándida, Pneumocystis, Aspergillus e Histoplasma.

En estudios clínicos controlados en pacientes con artritis reumatoide tratados con Etanar®, las tasas de infecciones reportadas como serias (mortales, potencialmente mortales, que requieren hospitalización o antibióticos intravenosos) y no serias, fueron similares para Etanar® y para el placebo cuando se ajustó para la duración de la exposición. De las infecciones del tracto respiratorio superior fueron las infecciones no serias las más frecuentemente reportadas.

Datos de un estudio clínico en pacientes con sepsis establecida sugirieron que el tratamiento con Etanar® puede incrementar la mortalidad en estos pacientes.

Neoplasias malignas y trastornos linfoproliferativos:

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

Enfermedad pulmonar intersticial:

En estudios clínicos controlados de etanercept a través de todas las indicaciones, la frecuencia (proporción de incidencia) de enfermedad pulmonar intersticial en pacientes

646

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

Aumento de las enzimas hepáticas:

En los periodos de doble ciego de los ensayos clínicos controlados de etanercept con todas las indicaciones, la frecuencia (proporción de incidencia) de eventos adversos de aumento de las enzimas hepáticas en pacientes que recibían etanercept de manera no concomitante con metotrexato fue del 0,54% (frecuencia poco común). En los periodos de doble ciego de los ensayos clínicos controlados que permitieron el tratamiento concomitante con etanercept y metotrexato, la frecuencia (proporción de incidencia) de eventos adversos de aumento de las enzimas hepáticas fue del 4,18% (frecuencia común).

Hepatitis autoinmune:

En pruebas clínicas controladas de etanercept con todas las indicaciones, la frecuencia (proporción de incidencia) de hepatitis autoinmune en pacientes recibiendo etanercept sin metotrexato concomitante fue de 0.02% (frecuencia rara). Las pruebas clínicas controladas que permitieron el tratamiento concomitante con etanercept y metotrexato, la frecuencia (proporción de incidencia) de hepatitis autoinmune fue de 0.24% (frecuencia poco común).

Autoanticuerpos:

En estudios controlados, el porcentaje de pacientes que desarrollaron nuevos anticuerpos antinucleares positivos ANA (>1:40), anticuerpos nuevos positivos contra la doble cadena del ADN y anticuerpos nuevos anticardiolipina, fue mayor en pacientes tratados con Etanar® que en los pacientes tratados con placebo. Es desconocido el impacto del tratamiento a largo plazo con Etanar® en el desarrollo de enfermedades autoinmunes. Han sido descritos en pacientes reportes de eventos raros, incluyendo aquellos con factor reumatoide (RA) positivo, que han desarrollado autoanticuerpos adicionales junto con un síndrome lúpico o erupción compatible con lupus cutáneo subagudo o lupus discoide por la presentación clínica y biopsia.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Esto permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales de la salud a notificar cualquier sospecha de reacciones adversas, eventos adversos, fallas terapéuticas o cualquier problema asociado

a los medicamentos al Programa Nacional de Farmacovigilancia, o al laboratorio a través del correo electrónico: farmacovigilancia@pharmetiquelabs.com o en la página web: <https://farmacovigilancia.lasante.com.co>

SOBREDOSIS

La dosis máxima tolerada de EtanAR® no ha sido establecida en Humanos. Dosis únicas intravenosas sobre 60 mg/m² han sido administradas a voluntarios sanos en un estudio de endotoxina sin evidencia de toxicidad dosis-limitante. El nivel de dosis más alta evaluada en pacientes con artritis reumatoidea ha sido una dosis intravenosa de 32 mg/m² seguidos por dosis subcutáneas de 16 mg/m² (25 mg) administrados dos veces por semana. No se conoce ningún antídoto para EtanAR®

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Uso en adultos:

Artritis Reumatoide, Artritis Psoriásica, Espondilitis Anquilosante y Espondiloartritis.

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

Psoriasis en Placas:

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

Población pediátrica:

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

648

Acta No. 01 de 2025 SEMPB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

Artritis idiopática juvenil (2 años de edad y mayores):

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

Etanar® no ha sido estudiado aún en niños <2 años de edad.

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

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

Ancianos (≥ 65 años de edad): No se requiere ajuste de la dosis.

Deterioro renal: No se requiere ajuste de la dosis.

Deterioro hepático: No se requiere ajuste de la dosis.

Condición de venta: Venta con fórmula médica, uso institucional

Norma Farmacológica: 5.2.0.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto Rev 0.1 del 26/06/2024 y la información para prescribir Rev 0.1 del 26/06/2024 allegados mediante Radicado No. 20241165216.

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 0.3 del producto Etanar se considera que:

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

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

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

3.6.9. PLEGRIDY® 125 MCG

Expediente : 20084464
Radicado : 20211223070 / 20241084963
Fecha : 10/04/2024
Interesado : BIIB COLOMBIA S.A.S.

Composición:

Cada 0,5 ml contiene 125 mcg de Peginterferón Beta-1A

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

PLEGRIDY® está indicado en pacientes adultos para el tratamiento de la esclerosis múltiple remitente recurrente.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2024000053 emitido mediante Acta No. 10 de 2022 SEMNNIMB, numeral 3.612, con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitario para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto Versión 05 de noviembre de 2019 - Presentación Jeringa Prellenada allegado mediante radicado No. 20211223070.
- IPP Versión 06 de mayo de 2021 allegado mediante radicado No. 20211223070.

650

Acta No. 01 de 2025 SEMPB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 10 de 2022, numeral 3.6.12., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el proceso de actualización 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 0,5 ml contiene 125 mcg de Peginterferón Beta-1A

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

PLEGRIDY® está indicado en pacientes adultos para el tratamiento de la esclerosis múltiple remitente recurrente.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al interferón beta recombinante o natural, al peginterferón o a alguno de los excipientes listados en la sección de Lista de excipientes. Pacientes con depresión severa y/o ideación suicida.

Precauciones y advertencias:

Daño hepático, Depresión Reacciones de hipersensibilidad, Reacciones en el área de la inyección, Disminución de los recuentos celulares de sangre periférica, Trastornos renales y urinarios, Microangiopatía trombótica, Anomalías de laboratorio, Crisis epilépticas, Enfermedad cardiaca, Inmunogenicidad Insuficiencia hepática Contenido de sodio.

Daño hepático

Se han notificado casos de aumento de los niveles séricos de las aminotransferasas hepáticas, hepatitis, hepatitis autoinmune y casos raros de insuficiencia hepática grave con medicamentos que contienen interferón beta. Se han observado aumentos de las enzimas hepáticas con el uso de PLEGRIDY®. Se debe controlar a los pacientes para detectar signos de lesión hepática

Depresión

PLEGRIDY® debe administrarse con precaución a los pacientes con trastornos depresivos previos. La depresión se presenta con mayor frecuencia en la población con esclerosis múltiple y en asociación con el uso de interferón. Se debe indicar a los pacientes que informen de inmediato cualquier síntoma de depresión y/o ideación suicida al médico prescriptor. Los pacientes que presenten signos de depresión deben ser estrechamente monitorizados durante la terapia y tratados adecuadamente. Debe considerarse el cese del tratamiento con PLEGRIDY®

Reacciones de hipersensibilidad

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad graves, incluyendo casos de anafilaxia como una complicación rara del tratamiento con interferón beta, incluido PLEGRIDY®. Los pacientes deben ser asesorados para discontinuar Plegridy® y buscar asistencia médica inmediata, si experimentan signos y síntomas de anafilaxia o reacciones de hipersensibilidad graves.

Reacciones en el área de la inyección

Se han reportado reacciones en el área de la inyección, incluyendo necrosis con el uso de interferón beta subcutáneo. Para minimizar el riesgo de reacciones en el sitio de la inyección, los pacientes deben ser instruidos en el uso de una técnica de inyección aséptica. El procedimiento para la autoadministración debe ser revisado periódicamente con el paciente, especialmente si se han producido reacciones en el área de la inyección. Si el paciente presenta hinchazón o salida de líquido en el área de la inyección, el paciente deberá informar inmediatamente al médico. Un paciente tratado con peginterferon beta-1a por vía subcutánea en estudios clínicos experimentó necrosis en el área de la inyección. La decisión de discontinuar el tratamiento después que se observe necrosis en un solo sitio dependerá de la extensión de la necrosis.

Disminución de los recuentos celulares de sangre periférica

Se han notificado casos de disminución de los recuentos de células en sangre periférica en todas las líneas celulares, que incluyen casos raros de pancitopenia y trombocitopenia grave, en pacientes que reciben interferón beta. Se han observado citopenias, que incluyen casos raros y graves de neutropenia y trombocitopenia, en pacientes tratados con peginterferon beta-1a. Se debe vigilar a los pacientes para detectar síntomas o signos de disminución de los recuentos de células en sangre periférica.

Trastornos renales y urinarios

Síndrome nefrótico

Se han notificado casos de síndrome nefrótico con diferentes nefropatías subyacentes que incluyen glomeruloesclerosis segmentaria y focal colapsante (GESFC), enfermedad con cambios mínimos (ECM), glomerulonefritis membranoproliferativa (GNMP) y glomerulopatía membranosa (GNM) durante el tratamiento con medicamentos que contienen interferón beta. Los eventos se notificaron en diferentes tiempos durante el tratamiento y pueden ocurrir después de varios años de tratamiento con interferón beta. Se recomienda vigilar periódicamente para detectar signos o síntomas incipientes, por ejemplo, edema, proteinuria e insuficiencia renal, especialmente en pacientes con mayor riesgo de enfermedad renal. Es necesario tratar rápidamente el síndrome nefrótico y se debe considerar la suspensión del tratamiento con peginterferon beta1a®.

Insuficiencia renal grave

Se debe tener precaución cuando se administre PLEGRIDY® a pacientes con insuficiencia renal grave.

Microangiopatía trombótica (MAT)

Se han notificado casos de MAT, manifestada como púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) o síndrome urémico hemolítico (SUH), incluidos casos mortales, con medicamentos que contienen interferón beta. Los eventos se notificaron en diferentes tiempos durante el tratamiento y pueden ocurrir varias semanas a varios años después de comenzar el tratamiento con interferón beta. Las primeras manifestaciones clínicas incluyen trombocitopenia, hipertensión de nueva aparición, fiebre, síntomas del sistema nervioso central (por ejemplo, confusión, paresia) e insuficiencia renal. Los resultados de laboratorio sugestivos de MAT incluyen disminución del recuento plaquetario, aumento de la deshidrogenasa láctica (LDH) en suero debido a hemolisis y esquistocitos (fragmentación de los eritrocitos) en un frotis de sangre. Por lo tanto, si se observan manifestaciones clínicas de MAT, se recomienda realizar más pruebas para vigilar el número de plaquetas en sangre, LDH en suero, frotis de sangre y función renal. Si se diagnostica MAT, es preciso iniciar el tratamiento inmediatamente (considerando el intercambio de plasma) y se recomienda suspender inmediatamente peginterferon beta-1^a

Anomalías de laboratorio

El uso de interferón se asocia con alteraciones de laboratorio. Además de las exámenes de laboratorio que se realizan normalmente para vigilar a los pacientes con esclerosis múltiple, se recomienda realizar un recuento hematológico completo y fórmula leucocitaria, recuento plaquetario y bioquímica sanguínea, incluyendo pruebas de función hepática (por ejemplo, aspartato aminotransferasa [ASAT], alanina aminotransferasa [ALAT]) antes de iniciar el tratamiento y a intervalos periódicos tras la introducción del

tratamiento con peginterferon beta1ay luego periódicamente en ausencia de síntomas clínicos.

Los pacientes con mielosupresión pueden necesitar una monitorización más intensiva del recuento de las células sanguíneas, con diferencial y recuento plaquetario.

Se han observado hipotiroidismo e hipertiroidismo con el uso de interferón beta. Se recomiendan pruebas de función tiroidea de manera periódica en pacientes con antecedentes clínicos de disfunción tiroidea o según esté clínicamente indicado.

Crisis epilépticas

Peginterferon beta-1a debe administrarse con precaución en pacientes con antecedentes de crisis epilépticas, en aquellos que recibieron el tratamiento con antiepilépticos y particularmente si su epilepsia no está adecuadamente controlada Enfermedad cardíaca

Se ha informado empeoramiento de la enfermedad cardíaca en pacientes tratados con interferón beta. La incidencia de eventos cardiovasculares fue similar entre peginterferon beta1a (125 microgramos cada 2 semanas) y los grupos tratados con placebo (7% en cada grupo). No se informaron eventos cardiovasculares serios en pacientes que recibieron peginterferon beta-1^a en el estudio ADVANCE. Sin embargo, los pacientes con enfermedad cardíaca significativa preexistente, como insuficiencia cardíaca congestiva, cardiopatía coronaria o arritmia, deben ser monitorizados para detectar empeoramiento de su afección cardíaca, especialmente al inicio del tratamiento.

Inmunogenicidad

Los pacientes pueden desarrollar anticuerpos para peginterferon beta-1a. Los datos de los pacientes tratados hasta 2 años con peginterferon beta-1^a administrado por vía subcutánea sugieren que menos 1% (5/715) desarrolló anticuerpos neutralizantes persistentes a la porción de interferón beta-1a de peginterferón beta-1a. Los anticuerpos neutralizantes pueden reducir la eficacia clínica. Sin embargo, el desarrollo de anticuerpos contra la fracción de interferón beta-1a de peginterferón no tuvo ningún impacto discernible sobre la seguridad o la eficacia clínica, aunque el análisis se vio limitado por la baja incidencia de inmunogenicidad. El 3% de los pacientes (18/681) desarrollaron anticuerpos persistentes para la fracción de PEG de peginterferón beta-1a. En el estudio clínico llevado a cabo, el desarrollo de anticuerpos contra la fracción de PEG de peginterferón beta-1a no tuvo ningún impacto discernible sobre la seguridad o eficacia clínica (incluyendo la tasa anualizada de recaídas, lesiones por resonancia magnética (RM) y la progresión de discapacidad).

Insuficiencia hepática

654

Acta No. 01 de 2025 SEMPB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Se debe tener precaución y considerar una estrecha monitorización cuando se administre peginterferon beta-1a a pacientes con insuficiencia hepática grave. Los pacientes deben ser monitorizados para detectar signos de daño hepático y tener precaución cuando se utilicen interferones de forma concomitante con otros productos farmacéuticos asociados a lesión hepática

Contenido de sodio

Cada jeringa o pluma contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio, por lo que se considera prácticamente "libre de sodio"

Fertilidad Embarazo y Lactancia

Embarazo

Una gran cantidad de datos (más de 1000 desenlaces de embarazos) obtenidos de registros y la experiencia postcomercialización indican que no existen aumento del riesgo de anomalías congénitas mayores después de la exposición antes de la concepción al interferón beta o durante el primer trimestre de embarazo. Sin embargo, la duración de la exposición durante el primer trimestre es incierta, debido a que los datos fueron recolectados cuando el uso del interferón beta estaba contraindicado durante el embarazo, y el tratamiento probablemente se interrumpió cuando se detectó y/o confirmó el embarazo. La experiencia con la exposición durante el segundo y tercer trimestre es muy limitada. Con base en los datos en animales, existe la posibilidad de aumento del riesgo de aborto espontáneo. El riesgo de aborto espontáneo en mujeres embarazadas expuestas al interferón beta no puede evaluarse adecuadamente con base en los datos actualmente disponibles, pero hasta ahora los datos no sugieren un aumento del riesgo. Si se considera clínicamente necesario se puede considerar el uso de peginterferon beta-1^a durante el embarazo.

Lactancia

No se sabe si peginterferón beta-1a se secreta en la leche humana. La información limitada disponible sobre la transferencia del interferón beta-1^a en la leche materna junto con las características químicas y fisiológicas sugieren que las concentraciones de interferón beta 1^a distribuidas en la leche materna es insignificante. No se anticipa ningún efecto nocivo sobre los neonatos/niños.

Peginterferon beta-1a puede utilizarse durante la lactancia.

Fertilidad

No existen datos sobre los efectos de peginterferón beta-1a sobre la fertilidad humana. En los animales, se observaron efectos anovulatorios en dosis muy altas. No se dispone de

655

información sobre los efectos de peginterferón beta-1a sobre la fertilidad masculina en los animales.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Los efectos adversos relacionados con el sistema nervioso central asociados con el uso de interferón beta (por ejemplo, náusea) podrían influir en la capacidad del paciente para conducir o utilizar máquinas.

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacción. Los estudios clínicos indican que pacientes con esclerosis múltiple pueden recibir peginterferon beta-1a y corticosteroides durante las recaídas. Se ha reportado que los interferones reducen la actividad de las enzimas dependientes del citocromo P450 hepático en seres humanos y animales. Se debe tener precaución cuando peginterferon beta-1a se administre en combinación con fármacos que tengan un estrecho índice terapéutico y que dependan en gran medida del sistema del citocromo P450 hepático para su depuración, por ejemplo, algunas clases de antiepilépticos y antidepresivos.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas al medicamento (RAM) más comunes (con una incidencia mayor que con el placebo) para PLEGRIDY® de 125 microgramos por vía subcutánea cada 2 semanas fueron eritema el área de la inyección, enfermedad seudogripal, pirexia, cefalea, mialgias, escalofríos, dolor en el sitio de inyección, astenia, prurito en el sitio de inyección y artralgia.

La reacción adversa al medicamento notificada con más frecuencia y que condujo a la discontinuación del tratamiento con peginterferon beta-1a de 125 microgramos por vía subcutánea cada 2 semanas fue de enfermedad seudogripal (< 1%).

Lista tabulada de reacciones adversas vía de administración subcutánea

En los estudios clínicos, 1468 pacientes recibieron peginterferon beta-1a vía subcutánea por hasta 278 semanas con una exposición general equivalente a 4217 años-pacientes). 1285 pacientes recibieron al menos 1 año y 1124 pacientes han recibido por lo menos 2 años de tratamiento con peginterferon beta-1a. 947 pacientes recibieron al menos 3 años y 685 recibieron al menos 4 años de tratamiento con peginterferon beta-1a. La experiencia en la fase no controlada (2 años) y aleatorizada del estudio ADVANCE y en el estudio de

656

extensión de seguridad ATTAIN (tratamiento recibido hasta 4 años) fue consistente con los resultados obtenidos en la fase controlada con placebo en el estudio ADVANCE durante un año.

La tabla 2 resume las RAM (incidencia mayor que con el placebo y con una posibilidad razonable de causalidad) de 512 pacientes tratados con peginterferon beta-1a 125 microgramos por vía subcutánea cada 2 semanas y 500 pacientes que recibieron placebo durante 48 semanas

Las RAM se presentan conforme al término preferente de MedDRA y a la clasificación de órganos del sistema MedDRA. La incidencia de las reacciones adversas siguientes se expresa de acuerdo con las siguientes categorías:

Muy frecuente ($\geq 1/10$)

Frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$)

Raro ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$)

Muy raro ($< 1/10\ 000$)

Desconocido (no se puede calcular con los datos disponibles)

Tabla 2. Resumen tabulado de reacciones adversas

Clasificación por órganos y sistemas MedDRA	Reacción adversa	Categoría de frecuencia
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático	Trombocitopenia	Poco frecuente
	Microangiopatía trombótica incluyendo púrpura trombocitopénica trombótica/ síndrome urémico hemolítico*	Raro
Trastornos del sistema inmune	Angioedema	Poco frecuente
	Reacción de hipersensibilidad	
	Anafilaxis ¹	Desconocida
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Muy frecuente
	Crisis epiléptica	Poco frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	Hipertensión arterial pulmonar [†]	Desconocida
Trastornos gastrointestinales	Náusea	Frecuente
	Vómito	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia [§]	Frecuente
	Prurito	
	Urticaria	
Trastornos musculoesqueléticos y de tejido conectivo	Mialgia	Muy frecuente
	Artralgia	
Trastornos renales y urinarios	Síndrome nefrótico, glomeruloesclerosis	Raros
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Eritema en el sitio de la inyección	Muy frecuente
	Enfermedad tipo influenza	
	Pirexia	
	Escalofríos	
	Dolor en el área de la inyección	
	Astenia	
	Prurito en el área de la inyección	
	Hipertermia	Frecuente
	Dolor	
	Edema en el sitio de la inyección	
	Calor en el sitio de la inyección	
	Hematoma en el sitio de la inyección	
	Erupción en el sitio de la inyección	
	Inflamación en el sitio de la inyección	
Decoloración en el sitio de la inyección		

Clasificación por órganos y sistemas MedDRA	Reacción adversa	Categoría de frecuencia
Investigaciones	Inflamación en el sitio de la inyección	Raro
	Necrosis en el sitio de la inyección	
	Temperatura corporal elevada	Frecuente
	Alanina aminotransferasa elevada	
	Aspartato aminotransferasa elevada	
	Gamma-glutamil-transferasa elevada	
	Hemoglobina disminuida	
	Recuento plaquetario disminuido	Poco frecuente
Recuento leucocitario disminuido	Frecuente	
Trastornos psiquiátricos	Depresión	Frecuente

* Información de clase de los productos que contienen interferón beta

[†] Información de clase de los productos que contienen interferón, ver más abajo
Hipertensión arterial pulmonar.

[§] Información de clase de los productos que contienen interferón beta.

¹ Reacciones adversas derivadas únicamente de la experiencia post comercialización.

Descripción de reacciones adversas selectas vía de administración subcutánea

658

Acta No. 01 de 2025 SEMPB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Síntomas seudogripales

El 47 % de los pacientes que recibieron 125 microgramos de peginterferon beta-1a cada 2 semanas y el 13% de los pacientes que recibieron placebo experimentaron enfermedad seudogripal. La incidencia de síntomas seudogripales (por ejemplo, enfermedad seudogripal, escalofríos, hiperpirexia, dolor musculoesquelético, mialgia, dolor, pirexia) fue mayor al inicio del tratamiento y en general disminuyó durante los primeros 6 meses. De los pacientes que notificaron síntomas seudogripales, el 90 % los notificó con una intensidad leve o moderada. Ninguno se consideró de naturaleza grave. Menos del 1 % de los pacientes que recibieron peginterferon beta-1a durante la fase controlada con placebo del estudio ADVANCE suspendió el tratamiento debido a los síntomas seudogripales. En un estudio abierto en pacientes que cambiaron de tratamiento de interferón beta a peginterferon beta-1a, se evaluó el inicio y la duración de los síntomas semejantes a la influenza tratados profilácticamente. En los pacientes que presentaban síntomas semejantes a la influenza, el tiempo medio de inicio fue de 10 horas (intervalo intercuartil, 7 a 16 horas) después de la inyección y la mediana de la duración fue 17 horas (intervalo intercuartil, 12 a 22 horas)

Reacciones en el sitio de la inyección

Las reacciones en el área de la inyección (eritema, dolor, prurito o edema) fueron reportadas por el 66% de los pacientes que recibieron peginterferon beta-1a de 125 microgramos cada 2 semanas comparados con el 11% de los pacientes que recibieron placebo. El eritema en el sitio de la inyección fue la reacción en el área de inyección más reportada. De los pacientes que reportaron reacciones en el área de la inyección, el 95% las reportaron como leve o moderadas en gravedad. Un paciente de 1468, que recibió peginterferon beta-1a experimentó necrosis en el sitio de la inyección durante el estudio clínico, el cual se resolvió con tratamiento médico estándar.

Anomalías en las aminotransferasas hepáticas

La incidencia de incrementos de transaminasa hepática fue mayor en los pacientes que recibieron peginterferon beta-1a en comparación de los que recibieron placebo. La mayoría de las elevaciones enzimáticas fue <3 veces el límite superior a la normalidad (LSN). Se reportaron elevaciones de alanino aminotransferasa y de aspartato aminotransferasa (>5 veces el (LSN) en 1% y <1% de los pacientes tratados con placebo y de 2% y <1% de los pacientes tratados con peginterferon beta-1* respectivamente. Se observaron elevaciones de transaminasas hepáticas séricas combinado con bilirrubina alta en 2 pacientes que tenían anomalías previas en sus estudios hepáticos antes de recibir peginterferon beta-1* en los estudios clínicos. Ambos casos se resolvieron tras la discontinuación del tratamiento

659

Trastornos hematológicos

Se observó una disminución en los recuentos leucocitarios de $<3.0 \times 10^9/L$ en el 7% de los pacientes que recibieron peginterferon beta-1a y en el 1% de los que recibieron placebo.

Los recuentos medios de leucocitos permanecieron dentro de los límites normales en los pacientes tratados con peginterferon beta-1a. La disminución en los recuentos leucocitarios no se asoció a un aumento del riesgo de infecciones o de infecciones graves. La incidencia de una posible disminución clínicamente significativa en los recuentos linfocitarios ($<0.5 \times 10^9/L$) ($<1\%$), recuentos de neutrófilos ($1.0 \times 10^9/L$) ($<1\%$) y recuentos plaquetarios ($100 \times 10^9/L$) fue similar en los pacientes tratados con peginterferon beta-1^o en comparación con los pacientes tratados con placebo. Se notificaron 2 casos graves en los pacientes tratados con peginterferon beta-1a: un paciente (1%) presentó trombocitopenia grave (recuento plaquetario $<10 \times 10^9/L$) y otro paciente ($<1\%$) presentó neutropenia grave (recuento de neutrófilos $<0.5 \times 10^9/L$). En ambos pacientes, los recuentos celulares volvieron a la normalidad tras suspender el tratamiento con peginterferon beta-1a.

Se observó una ligera disminución de los recuentos medios de eritrocitos en los pacientes tratados con peginterferon beta-1a. La incidencia de una posible disminución clínicamente significativa en los recuentos de eritrocitos ($<3.3 \times 10^{12}/L$) fue similar en los pacientes tratados con peginterferon beta -1 en comparación con los pacientes tratados con placebo.

Reacciones de hipersensibilidad

Se reportaron eventos de hipersensibilidad en 16% de los pacientes tratados con peginterferon beta-1a de 125 microgramos cada 2 semanas y en 14% de los pacientes que recibieron placebo. Menos del 1% de los pacientes tratados con peginterferon beta-1a experimentaron un evento serio de hipersensibilidad (por ejemplo, angioedema, urticaria) y se recuperaron rápidamente después del tratamiento con antihistamínicos y/o corticoesteroides. Con la experiencia poscomercialización, se han reportado eventos serios de hipersensibilidad incluyendo casos de anafilaxia (Frecuencia desconocida) seguidos a la administración de peginterferon beta-1a.

Depresión e ideación suicida

La incidencia general de eventos adversos relacionados con la depresión e ideación suicida fue de 8% tanto para peginterferon beta-1a de 125 microgramos cada 2 semanas y grupos con placebo.

Crisis epilépticas

La incidencia de eventos de crisis epilépticas fue baja y comparable en los pacientes que recibieron peginterferon beta-1a (125 microgramos cada 2 semanas) y placebo (<1% en cada grupo)

Hipertensión arterial pulmonar

Se han reportado casos de hipertensión arterial pulmonar (HAP) con productos que contienen interferón. Los eventos se reportaron en diferentes tiempos, incluyendo varios años después del inicio del tratamiento con interferón beta.

Vía de administración intramuscular

Un estudio abierto, cruzado que incluyó 136 sujetos para evaluar la bioequivalencia de dosis simples de 125 microgramos de peginterferon beta-1a administrado por vía subcutánea e inyección intramuscular en voluntarios sanos.

El efecto adverso más frecuentemente reportado (con >10% de incidencia en cada brazo) durante ambos períodos de tratamiento fueron escalofríos (35,6% en IM frente a 26,96% en SC), dolor (22,0% en IM frente a 14,2% en SC), dolor en el sitio de inyección (11,4% en IM frente a 14,9% en SC), eritema en el sitio de inyección (2,3% en IM y 25,4% en SC) y dolor de cabeza (35,6% en IM frente a 41,0% en SC).

Reacciones en el sitio de inyección fueron reportadas con una frecuencia más baja en IM (14,4%) comparado con SC (32,1%).

Se notificaron valores de proteína en orina anormales en 1/130 (0,8%) para el brazo SC y 4/131 (3,1%) en el grupo IM, sin ninguna reacción adversa asociada.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Reportar las reacciones adversas sospechosas después de la autorización del producto farmacéutico es importante. Permite el monitoreo continuo del balance beneficio/riesgo del producto farmacéutico. Los médicos deben reportar cualquier reacción adversa sospechosa a la autoridad sanitaria correspondiente y a Farmacovigilancia BIIB Colombia, al correo electrónico fvqcolombia@biogen.com

Sobredosis

En caso de sobredosis, los pacientes pueden ser hospitalizados para observación y se les debe proporcionar un tratamiento de apoyo apropiado

Vía de administración: Subcutánea e Intramuscular

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento se debe iniciar bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la esclerosis múltiple.

PLEGRIDY® puede ser administrado vía subcutánea (SC) usando una jeringa prellenada o una pluma con jeringa prellenada o vía intramuscular (IM) usando una jeringa prellenada de un solo uso.

La eficacia de peginterferon beta-1a administrado vía subcutánea ha sido demostrada sobre placebo. No hay datos comparativos directos para peginterferon beta-1a frente interferón beta no pegilado ni información de la eficacia de peginterferon beta-1a después de cambiar de un interferón beta no pegilado. Esto debe ser considerado cuando se cambian tratamientos de pacientes entre interferones pegilados y no pegilados.

Posología

La dosis recomendada de PLEGRIDY® es de 125 microgramos inyectados por vía subcutánea o intramuscular cada 2 semanas (14 días)

Inicio del tratamiento

Por lo general, se recomienda que los pacientes comiencen el tratamiento por vía subcutánea o intramuscular con 63 microgramos en la dosis 1 (en el día 0), aumenten a 94 microgramos en la dosis 2 (en el día 14), alcancen la dosis completa de 125 microgramos en la dosis 3 (en el día 28) y continúen con la dosis completa (125 microgramos) cada 2 semanas (14 días) a partir de entonces (ver tabla 1). Hay disponible un envase de inicio que contiene las 2 primeras dosis (63 microgramos y 94 microgramos).

Vía subcutánea.

Un kit de inicio está disponible conteniendo las 2 primeras dosis (63 microgramos y 94 microgramos)

Vía intramuscular

Un kit de administración contiene la dosis completa de 125 microgramos en 1 jeringa prellenada.

Los clips de titulación PLEGRIDY® están diseñados para ser usados con la jeringa prellenada son usados para limitar la dosis que es administrada a 63 microgramos (dosis 1 (1/2 dosis), clip de titulación amarillo) y 94 microgramos (dosis 2 (3/4 de dosis), clip de titulación púrpura), para el día 0 y 14, respectivamente. Cada clip de titulación PLEGRIDY® debe ser usado sólo una vez y debe ser descartado junto con la cantidad sobrante de la

662

solución inyectable PLEGRIDY®. Los pacientes deben usar la dosis completa de 125 microgramos (no se requiere clip) desde el día 28 en adelante (cada 14 días)

El cambio en la vía de administración de subcutánea a intramuscular o viceversa no ha sido estudiado. Según la bioequivalencia demostrada entre las dos vías de administración, no se espera que sea necesario ajustar la dosis si se cambia de subcutánea a intramuscular o viceversa.

Si se olvida una dosis, debe administrarse tan pronto como sea posible.

Si faltaran 7 días o más para la siguiente dosis prevista: se deberá1 administrar la dosis olvidada inmediatamente. El tratamiento podrá continuar entonces con la siguiente dosis programada según lo previsto. • Si faltaran menos de 7 días para la siguiente dosis prevista: se deberá iniciar un nuevo horario de dosificación de 2 semanas desde el momento en que administran su dosis olvidada. Los pacientes no deberán administrarse dos dosis de peginterferon beta-1a en un plazo de 7 días entre una y otra.

Poblaciones especiales

Población de edad avanzada

La seguridad y eficacia de peginterferon beta-1a en pacientes mayores de 65 años de edad no se ha estudiado lo suficiente, debido al número limitado de este tipo de pacientes incluidos en los estudios clínicos.

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal en base a los datos del estudio de insuficiencia renal leve, moderada y grave y terminal.

Insuficiencia hepática

Peginterferon beta-1a no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de peginterferon beta-1^a en niños y adolescentes menores de 18 años con esclerosis múltiple. No hay datos disponibles.

Método de administración

Se recomienda que un profesional de la salud capacite a los pacientes en la técnica apropiada para inyectarse ellos mismos por vía subcutánea, usando la jeringa prellenada o la pluma con jeringa prellenada, o por inyección intramuscular usando la jeringa prellenada para administración intramuscular, según sea el caso. Se debe indicar a los pacientes que cambien el sitio de la inyección. Los sitios habituales para aplicar las

inyecciones subcutáneas incluyen el abdomen, brazo y muslo. El sitio usual para inyección intramuscular es el muslo.

Cada jeringa prellenada y cada pluma con jeringa prellenada para administración subcutánea PLEGRIDY® está provista con una aguja previamente ensamblada. PLEGRIDY® jeringa prellenada para uso intramuscular es provista con una aguja separada para su administración por esta vía.

La jeringa prellenada subcutánea e intramuscular y la pluma con jeringa prellenada subcutánea son para un solo uso y deben ser desechadas después de su uso.

Precauciones a tomar antes del manejo o administración medicamento

Una vez que se retire del refrigerador, se debe permitir que PLEGRIDY® alcance una temperatura no mayor de 30°C (aproximadamente 30 minutos) antes de la inyección. No se deben usar fuentes externas de calor tales como agua caliente para calentar el producto. No se debe usar la jeringa prellenada o la pluma con jeringa prellenada de PLEGRIDY® si el líquido tiene algún color, está turbio o contiene partículas suspendidas. El líquido debe ser transparente e incoloro.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 19.18.0.0.N100

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar Inserto Versión 05 de noviembre de 2019 - Presentación Jeringa Prellenada y la información para prescribir Versión 06 de mayo de 2021 allegado mediante Radicado No. 20211223070.

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 6 del producto Plegridy se considera que:

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

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

664

Acta No. 01 de 2025 SEMPB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

3.6.10. GARDASIL® 9 VACUNA RECOMBINANTE NONVALENTE CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

Expediente : 20093269
Radicado : 20211201777 / 20231176172/ 20241195903
Fecha : 05/07/2023
Interesado : MERCK SHARP & DOHME CORP

Composición: Cada dosis de 0,5mL contiene aproximadamente 30 mcg de Proteína L1 VPH 6, 40 mcg de proteína L1 VPH 11, 60 mcg de proteína L1 VPH 16, 40 mcg de proteína L1 VPH 18, 20 mcg de proteína L1 VPH 31, 20 mcg de proteína L1 VPH 33, 20 mcg de proteína L1 VPH 45, 20 mcg proteína L1 VPH 52 y 20 mcg de proteína L1 VPH 58.

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable

Indicaciones:

GARDASIL® 9 es una vacuna indicada en niñas y mujeres de 9 a 45 años de edad para la prevención de cáncer cervical, vulvar, vaginal, y anal; lesiones precancerosas o displásicas; verrugas genitales; e infecciones persistentes causadas por el Virus Papiloma Humano (VPH).

GARDASIL® 9 está indicado para prevenir las siguientes enfermedades:

- Cáncer cervical, vulvar, vaginal, y anal causado por el VPH tipos 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58.
- Verrugas genitales (condiloma acuminado) causado por el VPH tipos 6 y 11 y las infecciones persistentes y las siguientes lesiones precancerosas o displásicas causadas por el VPH tipos 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, y 58.
- Neoplasia intraepitelial cervical (NIC) grado 2/3 y adenocarcinoma cervical in situ (AIS).
- Neoplasia intraepitelial cervical (NIC) grado 1.
- Neoplasia intraepitelial vaginal (NIVa) grado 2 y grado 3.
- NIV grado 1 y NIVa grado 1.
- Neoplasia intraepitelial anal (NIA) grados 1, 2, y 3.

GARDASIL® 9 está indicada en niños y hombres de 9 a 26 años de edad para la prevención de cáncer anal, lesiones anales precancerosas o displásicas; lesiones en genitales externos (incluyendo verrugas genitales); e infecciones persistentes causadas por el VPH.

GARDASIL® 9 está indicado para prevenir las siguientes enfermedades:

665

Acta No. 01 de 2025 SEMPB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- Cáncer anal causado por el VPH tipos 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58
- Verrugas genitales (condiloma acuminado) causado por el VPH tipos 6 y 11 e infecciones persistentes y las siguientes lesiones precancerosas o displásicas causadas por el VPH tipos 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, y 58.
- Neoplasia intraepitelial anal (NIA) grado 1, 2, y 3.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2023003056 emitido mediante Acta No. 07 de 2022 SEMNNIMB, numeral 3.6.1., con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitario para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto Versión 03-2020 revisión 06-2021 allegado mediante radicado 2021201777.
- IPP Versión 03-2020 revisión 06-2021 allegado mediante radicado 2021201777.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado presenta respuesta al Auto No. 2023003056 emitido mediante Acta No. 07 de 2022 SEMNNIMB, numeral 3.6.1., con el fin de continuar con la aprobación de la modificación por cambios normativos y la aprobación de inserto e IPP Versión 03-2020 revisión 06-2021 allegados mediante Radicado 2021201777.

La Sala recomienda aprobar la modificación por cambios normativos y la aprobación de inserto e IPP Versión 03-2020 revisión 06-2021 allegados mediante Radicado 2021201777 con la siguiente información:

Composición: Cada dosis de 0,5mL contiene aproximadamente 30 mcg de Proteína L1 VPH 6, 40 mcg de proteína L1 VPH 11, 60 mcg de proteína L1 VPH 16, 40 mcg de proteína L1 VPH 18, 20 mcg de proteína L1 VPH 31, 20 mcg de proteína L1 VPH 33, 20 mcg de proteína L1 VPH 45, 20 mcg proteína L1 VPH 52 y 20 mcg de proteína L1 VPH 58.

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable

Indicaciones:

GARDASIL® 9 es una vacuna indicada en niñas y mujeres de 9 a 45 años de edad para la prevención de cáncer cervical, vulvar, vaginal, y anal; lesiones precancerosas o

666

Acta No. 01 de 2025 SEMPB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

displásicas; verrugas genitales; e infecciones persistentes causadas por el Virus Papiloma Humano (VPH).

GARDASIL® 9 está indicado para prevenir las siguientes enfermedades:

- Cáncer cervical, vulvar, vaginal, y anal causado por el VPH tipos 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58.
- Verrugas genitales (condiloma acuminado) causado por el VPH tipos 6 y 11 y las infecciones persistentes y las siguientes lesiones precancerosas o displásicas causadas por el VPH tipos 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, y 58.
- Neoplasia intraepitelial cervical (NIC) grado 2/3 y adenocarcinoma cervical in situ (AIS).
- Neoplasia intraepitelial cervical (NIC) grado 1.
- Neoplasia intraepitelial vaginal (NIVa) grado 2 y grado 3.
- NIV grado 1 y NIVa grado 1.
- Neoplasia intraepitelial anal (NIA) grados 1, 2, y 3.

GARDASIL® 9 está indicada en niños y hombres de 9 a 26 años de edad para la prevención de cáncer anal, lesiones anales precancerosas o displásicas; lesiones en genitales externos (incluyendo verrugas genitales); e infecciones persistentes causadas por el VPH.

GARDASIL® 9 está indicado para prevenir las siguientes enfermedades:

- Cáncer anal causado por el VPH tipos 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58
- Verrugas genitales (condiloma acuminado) causado por el VPH tipos 6 y 11 e infecciones persistentes y las siguientes lesiones precancerosas o displásicas causadas por el VPH tipos 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, y 58.
- Neoplasia intraepitelial anal (NIA) grado 1, 2, y 3.

Contraindicaciones:

GARDASIL® 9 está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad ya sea a **GARDASIL® 9** o a **GARDASIL®** o a cualquiera de los ingredientes inactivos en cualquiera de las vacunas.

Los individuos que desarrollan síntomas indicativos de hipersensibilidad después de recibir una dosis de **GARDASIL® 9** o **GARDASIL®** no deben recibir dosis adicionales de **GARDASIL® 9**

Precauciones y advertencias:

Al igual que para cualquier vacuna, puede que la vacunación con **GARDASIL® 9** no resulte en protección en todos los receptores de la vacuna.

667

Acta No. 01 de 2025 SEMPB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Esta vacuna no está indicada para el tratamiento de lesiones activas en genitales externos; de cánceres cervical, vulvar, vaginal o anal; NIC, NIV, NIVa, o NIA.

Esta vacuna no protege contra enfermedades que no sean causadas por VPH.

Al igual que con todas las vacunas inyectables, siempre debe tenerse disponible tratamiento médico adecuado, en caso de que se presenten reacciones anafilácticas poco frecuentes después de administrar la vacuna.

Puede haber un síncope (desvanecimiento) posterior a cualquier vacunación, especialmente en adolescentes y adultos jóvenes. Ha ocurrido síncope, algunas veces asociado con caída, después de la vacunación contra VPH. Por lo tanto, los vacunados deben permanecer en observación cuidadosa durante aproximadamente 15 minutos después de la administración de GARDASIL® 9.

La decisión de administrar o posponer la vacunación debido a una enfermedad febril actual o reciente depende en gran medida de la gravedad de los síntomas y de su etiología. La febrícula por sí misma y las infecciones leves de las vías respiratorias altas no son en general contraindicaciones para la vacunación.

Los individuos con una respuesta inmune deficiente, ya sea por el empleo de tratamiento inmunosupresor, un defecto genético, infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH), u otras causas, pueden tener una menor respuesta de anticuerpos a la inmunización activa.

Esta vacuna debe administrarse con precaución a individuos con trombocitopenia o cualquier trastorno de la coagulación ya que puede ocurrir hemorragia después de la inyección intramuscular en estos individuos.

Interacciones:

Uso con Otras Vacunas

Los resultados de estudios clínicos indican que GARDASIL® 9 puede administrarse de manera simultánea (en un sitio de inyección distinto) con Menactra [Vacuna de Polisacáridos de Meningococos (Grupos A, C, Y y W-135) Conjugada con Toxoide Diftérico], Adacel [Toxoide Tetánico, Toxoide Diftérico Reducido y Vacuna Adsorbida de Tosferina Acelular (Tdap)], y Repevax [Difteria, Tétanos, Tosferina (componente, acelular) y Vacuna contra la Poliomieltis (inactivada), (contenido de antígeno(s) adsorbido, reducido) (dTap-IPV).

Uso con Anticonceptivos Hormonales

668

Acta No. 01 de 2025 SEMPB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

En 7,269 mujeres (entre 16 a 26 años de edad, de los Protocolos 001 y 002), 60.2% usaban anticonceptivos hormonales durante el periodo de vacunación de los estudios clínicos. El uso de anticonceptivos hormonales no pareció afectar las respuestas inmunes específicas de tipo a GARDASIL® 9.

Uso con Esteroides

Los tratamientos inmunosupresores, incluyendo radiación, antimetabolitos, agentes alquilantes, fármacos citotóxicos, y corticosteroides (usados a dosis mayores que las fisiológicas), pueden reducir la respuesta inmune a las vacunas.

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS.

Embarazo.

Estudios en Ratas Hembras.

Se han realizado estudios de reproducción en ratas hembras en una dosis de aproximadamente 240 veces la dosis humana (en una base de mg/kg) y no han revelado evidencia de alteración en la fertilidad de las hembras o daño al feto debido a GARDASIL® 9.

Se realizó una evaluación del efecto de GARDASIL® 9 sobre el desarrollo embrio-fetal, desarrollo pre- y post-destete, en estudios con ratas. No se observaron efectos adversos sobre el apareamiento, fertilidad, gestación, parto, lactancia, desarrollo embrio-fetal o pre- y post-destete. No se observaron malformaciones fetales relacionadas con la vacuna u otra evidencia de teratogénesis. Además, no hubo efectos relacionados con el tratamiento en los signos de desarrollo, comportamiento, desempeño reproductivo, o fertilidad de las crías. GARDASIL® 9 indujo una respuesta de anticuerpos específicos contra los tipos de VPH 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, y 58 en ratas gestantes después de una o varias inyecciones intramusculares. Los anticuerpos contra los 9 tipos de VPH se transfirieron a las crías durante el periodo de gestación y lactancia.

Estudios Clínicos en Humanos

No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Debido a que los estudios de reproducción en animales no siempre pueden predecir la respuesta en los seres humanos, debe evitarse el embarazo durante el esquema de vacunación con GARDASIL® 9.

En estudios clínicos, mujeres se sometieron a una prueba de embarazo en suero u orina antes de la administración de GARDASIL® 9. A las mujeres que se embarazaron antes de completar el esquema de 3 dosis de GARDASIL® 9 se les indicó que pospusieran la conclusión de su esquema de vacunación hasta después del término del embarazo.

669

Acta No. 01 de 2025 SEMPB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

La proporción general de embarazos ocurridos en cualquier momento durante los estudios que resultaron en un desenlace desfavorable definido como el número combinado de casos de aborto espontáneo, muerte fetal tardía y anomalías congénitas del número total de desenlaces de embarazo para los cuales se conocía el desenlace (y excluyendo terminaciones optativas), fue de 12.9% (174/1,353) en mujeres que recibieron GARDASIL® 9 y 14.4% (187/1,303) en mujeres que recibieron GARDASIL®. Las proporciones de desenlaces adversos observados fueron consistentes con los desenlaces de embarazo observados en la población general.

Se realizaron subanálisis adicionales para evaluar los embarazos cuyo inicio se estimó dentro de los 30 días o más de 30 días de la administración de una dosis de GARDASIL® 9 o de GARDASIL®. Para embarazos cuyo inicio se calculó dentro de 30 días de la vacunación, no se observó ningún caso de anomalías congénitas en mujeres que habían recibido GARDASIL® 9 o GARDASIL®. En embarazos con inicio de más de 30 días después de la vacunación, se observaron 30 y 23 casos de anomalías congénitas en mujeres que habían recibido GARDASIL® 9 y GARDASIL®, respectivamente. Las anomalías observadas fueron consistentes (independientemente del inicio del embarazo en relación con la vacunación) con aquellas observadas generalmente en embarazos en la población general.

Por lo tanto, no hay evidencia que sugiera que la administración de GARDASIL® 9 afecta negativamente la fertilidad, embarazo, o desenlaces en los lactantes.

Lactancia.

GARDASIL® 9 se puede administrar a madres en lactancia.

Se desconoce si los antígenos de la vacuna o anticuerpos inducidos por la vacuna se excretan en la leche humana.

Un total de 92 mujeres estaban en lactancia durante el periodo de vacunación de los estudios clínicos para GARDASIL® 9 en mujeres de 16 a 26 años de edad. En estos estudios, la inmunogenicidad de la vacuna fue comparable entre las madres en lactancia y as mujeres que no lo estaban. Además, el perfil de experiencias adversas para las mujeres en lactancia fue comparable al perfil de seguridad de las mujeres de la población general. No se reportaron experiencias adversas graves relacionadas con la vacuna en niños pequeños con lactancia materna durante el periodo de vacunación.

Uso Pediátrico.

La seguridad y eficacia de GARDASIL® 9 no se han evaluado en niños menores de 9 años.

Uso Geriátrico.

La seguridad y eficacia de GARDASIL® 9 no se han evaluado en individuos de 65 años de edad o mayores.

Individuos Inmunocomprometidos.

La respuesta inmunológica a GARDASIL® 9 puede estar disminuida en individuos Inmunocomprometidos.

Reacciones adversas:

Experiencia de Estudios Clínicos.

Experiencia de Estudios Clínicos con GARDASIL® 9 y GARDASIL® La seguridad de GARDASIL® 9 fue evaluada en 7 estudios clínicos (Protocolos 001, 002, 003, 005, 006, 007, 009) que incluyeron 15,776 individuos que recibieron al menos una dosis de GARDASIL® 9 y tuvieron seguimiento para evaluar la seguridad. Los protocolos 001 y 009 incluyeron 7,378 individuos que recibieron al menos una dosis de GARDASIL® y tuvieron seguimiento para evaluar la seguridad. Las vacunas se administraron el día de su ingreso y las dosis subsecuentes se administraron aproximadamente 2 y 6 meses más tarde. La seguridad se evaluó mediante monitoreo apoyado en una bitácora o tarjeta de reporte de vacunación (VRC, por las siglas en inglés para vaccination report card) durante 14 días después de cada inyección de GARDASIL® 9 o GARDASIL®.

Los individuos a quienes se monitoreó usando vigilancia apoyada por VRC incluyeron 9,102 niñas y mujeres de 16 a 26 años de edad, 1,394 niños y hombres de 16 a 26 años de edad y 5,280 niñas y niños de 9 a 15 años de edad (3,481 niñas y 1,799 niños) en el momento del ingreso que recibieron GARDASIL® 9; y 7,078 niñas y mujeres de 16 a 26 años de edad y 300 niñas de 9 a 15 años de edad en el momento del ingreso que recibieron GARDASIL®.

También se evaluó la seguridad en un estudio clínico que incluyó a 640 mujeres de 27 a 45 años de edad y 570 niñas y mujeres de 16 a 26 años de edad que recibieron GARDASIL® 9. El perfil de seguridad de GARDASIL® 9 fue comparable entre los dos grupos de edad.

Reacciones Adversas Sistémicas y del Sitio de Inyección en Estudios Clínicos de GARDASIL® 9.

Las experiencias adversas relacionadas con la vacuna que se observaron entre los receptores de GARDASIL® 9 o GARDASIL® en una frecuencia de al menos el 1% se muestran en las Tablas 1 y 2. Pocos individuos (GARDASIL® 9 = 0,1% vs. GARDASIL® <0,1%) descontinuaron debido a experiencias adversas después de recibir cualquiera de

las vacunas. El perfil de seguridad fue similar entre GARDASIL® 9 y GARDASIL® en mujeres, hombres, niñas y niños.

Tabla 1: Reacciones Adversas sistémicas y en el Sitio de Inyección Relacionadas con la Vacuna Reportadas en una Frecuencia $\geq 1\%$ en individuos que recibieron GARDASIL® 9 de todos los Estudios Clínicos.

Reacción Adversa	Mujeres 16 a 26 años de edad		Niñas 9 a 15 años de edad	
	GARDASIL® 9 (N=7071) %	GARDASIL® (N=7078) %	GARDASIL® 9 (N=299) %	GARDASIL® (N=300) %
Reacciones Adversas desde el Sitio de Inyección (1 a 5 Días Pos-vacunación)				
Dolor†	89.9	83.5	89.3	88.3
Inflamación†	40.0	28.8	47.8	36.0
Eritema†	34.0	25.6	34.1	29.3
Prurito	5.5	4.0	4.0	2.7
Contusiones	1.9	1.9	‡	‡
Masa	1.3	0.6	‡	‡
Hemorragia	1.0	0.7	1.0	2.0
Hematoma	0.9	0.6	3.7	4.7
Calor	0.8	0.5	0.7	1.7
Induración	0.8	0.2	2.0	1.0
Reacción	0.6	0.6	0.3	1.0
Reacciones Adversas Sistémicas (1 a 15 Días Pos-vacunación)				
Cefalea	14.6	13.7	11.4	11.3
Pirexia	5.0	4.3	5.0	2.7
Náuseas	4.4	3.7	3.0	3.7
Mareo	3.0	2.8	0.7	0.7
Fatiga	2.3	2.1	0.0	2.7
Diarrea	1.2	1.0	0.3	0.0
Mialgia	1.0	0.7	0.7	0.7
Dolor orofaríngeo	1.0	0.6	2.7	0.7
Dolor abdominal superior	0.7	0.8	1.7	1.3
Infección del tracto respiratorio superior	0.1	0.1	0.3	1.0

*Los datos de las mujeres son del Protocolo 001 y los datos de las niñas son del Protocolo 009.

†Especifica una reacción adversa solicitada

‡No hay reportes de contusiones en el sitio de inyección o masa en niñas.

N=número de sujetos vacunados

Reacciones Adversas Sistémicas y en el Sitio de Inyección Solicitadas, en Estudios Clínicos de GARDASIL® 9.

La temperatura y el dolor en el sitio de inyección, inflamación y eritema fueron reacciones solicitadas usando la vigilancia asistida por VRC durante los 5 días después de cada inyección de GARDASIL® 9 durante los estudios clínicos. En la Tabla 3 se muestran la incidencia y gravedad de las reacciones adversas solicitadas que ocurrieron dentro de 5 días después de cada dosis de GARDASIL® 9.

Tabla 3: Evaluación Pos-dosis de Reacciones Adversas Solicitadas Sistémicas o en el Sitio de Inyección por Incidencia y Gravedad de Todos los Estudios Clínicos* (1 a 5 Días Posvacunación).

Reacción Adversa Sistémica Solicitada	Severidad	Dosis 1 N = 15,614 %	Dosis 2 N = 15,243 %	Dosis 3 N = 15,062 %	Cualquier Dosis N = 15,676 %
Temperatura	< 37,8 °C (100,0 °F)	97.1	97.4	96.9	92.5
	≥ 37,8 °C (100,0 °F) < 38,9 °C (102,0 °F)	2.5	2.3	2.5	6.3
	≥ 38,9 °C (102,0 °F) < 39,9 °C (103,8 °F)	0.3	0.3	0.5	1.1
	≥ 39,9 °C (103,8 °F) < 40,9 °C (105,6 °F)	0.1	0.1	0.1	0.2
	≥ 40,9 °C (105,6 °F)	0.0	0.0	0.0	0.0
Reacción adversa del sitio de inyección solicitada	Severidad	Dosis 1 N = 15,773	Dosis 2 N = 15,549	Dosis 3 N = 15,378	Cualquier dosis N = 15,776
Dolor	Leve	52.3	46.7	44.4	51.1
	Moderado	10.8	15.1	16.7	28.5
	Grave	0.6	1.4	2.1	3.5
Hinchazón†	Leve	9.6	14.7	17.9	24.8
	Moderado	1.7	3.7	4.6	7.3
	Grave	0.8	1.6	2.5	4.0
Eritema*	Leve	8.7	13.6	16.1	24.7
	Moderado	0.9	2.0	2.5	4.4
	Grave	0.2	0.5	1.1	1.7

*Datos de los Protocolos 001, 002, 003, 005, 006, 007, 009

†Intensidad de la inflamación y eritema medida por tamaño (pulgadas):

Leve = 0 a ≤1; Moderado = >1 a ≤2; Grave = >2.

N=Número de individuos con seguimiento de seguridad

Experiencia de Estudios Clínicos para GARDASIL® 9 en Mujeres Vacunadas Previamente con GARDASIL®

Un estudio clínico (Protocolo 006) evaluó la seguridad de GARDASIL® 9 en niñas y mujeres de 12 a 26 años de edad que habían sido vacunadas previamente con 3 dosis de GARDASIL®. El intervalo de tiempo entre la última inyección de GARDASIL® y la primera inyección de GARDASIL® 9 varió de aproximadamente 12 a 36 meses. A las mujeres se les administró GARDASIL® 9 o solución salina placebo y la seguridad se evaluó usando vigilancia apoyada en VRC durante 14 días después de cada inyección de GARDASIL® 9 o placebo salino en estas mujeres. Las mujeres que fueron monitoreadas incluyeron a 608 personas que recibieron GARDASIL® 9 y 305 personas que recibieron placebo salino. Pocas (0.5%) mujeres que recibieron GARDASIL® 9 descontinuaron debido a reacciones adversas. Las experiencias adversas relacionadas con la vacuna que se observaron entre las receptoras de GARDASIL® 9 con una frecuencia de al menos 1.0% y también con una frecuencia mayor que la observada entre las receptoras de placebo salino se muestran en

la Tabla 4. En general, el perfil de seguridad fue similar entre las mujeres vacunadas con GARDASIL® 9 que fueron vacunadas previamente con GARDASIL® y aquellas que no habían sido expuestas a la vacunación contra VPH.

Tabla 4: Reacciones Adversas del Sitio de Inyección y Sistémicas Relacionadas con la Vacuna Reportadas con una Frecuencia \geq 1% y Mayor que Placebo de Solución Salina para GARDASIL® 9 en Niñas y Mujeres de 12 a 26 años que habían sido Vacunadas Previamente con GARDASIL®*.

Reacción Adversa	GARDASIL® 9 (N=608) %	PLACEBO DE SOLUCIÓN SALINA (N=305) %
Reacciones Adversas en el Sitio de Inyección (1 a 5 Días Pos-vacunación)		
Dolor†	90.3	38.0
Inflamación†	49.0	5.9
Eritema†	42.3	8.5
Prurito	7.7	1.3
Hematoma	4.8	2.3
Reacción	1.3	0.3
Masa	1.2	0.7
Reacciones Adversas Sistémicas (1 a 15 Días Pos-vacunación)		
Cefaléa	19.6	18.0
Pirexia	5.1	1.6
Náuseas	3.9	2.0
Mareo	3.0	1.6
Dolor abdominal superior	1.5	0.7
Influenza	1.2	1.0

*Los datos para GARDASIL® 9 y Placebo son del Protocolo 006.

†Especifica una reacción adversa solicitada

N=número de sujetos vacunados

Experiencia de Estudios Clínicos para la Administración Concomitante de GARDASIL® 9 con Otras Vacunas

En estudios clínicos se evaluó la seguridad de GARDASIL® 9 administrada simultáneamente con otras vacunas.

Hubo un incremento en la hinchazón en el sitio de inyección reportada para GARDASIL® 9 cuando GARDASIL® 9 se administró simultáneamente con la Vacuna contra Difteria, Tétanos, Tosferina (componente, acelular) y Poliomieltis (inactivada), (contenido de antígeno(s) adsorbido, reducido) (dTap-IPV), Vacuna de Toxoide Tetánico, Toxoide Diftérico Reducido y Tosferina Acelular Adsorbida (Tdap) y Vacuna de Polisacáridos Meningocócicos (Grupos A, C, Y y W- 135) Conjugada con Toxoide Diftérico, en comparación con la vacunación no simultánea. La mayoría de la inflamación en el sitio de inyección observada con la administración concomitante con otras vacunas se reportó como de intensidad leve a moderada.

674

Experiencia Post-comercialización

Las experiencias adversas post-comercialización fueron reportadas voluntariamente de una población de tamaño incierto, por lo tanto, no es posible estimar de manera fiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición a la vacuna.

El perfil de seguridad de GARDASIL® 9 y de GARDASIL® es similar. La experiencia adversa post-comercialización con GARDASIL® es relevante para GARDASIL® 9 puesto que las vacunas son similares en cuanto a composición y contienen proteínas L1 de VPH de 4 de los mismos tipos de VPH.

GARDASIL® 9

Además de las reacciones adversas reportadas en los estudios clínicos, se han reportado de forma espontánea las siguientes experiencias adversas durante el uso post-aprobación de GARDASIL® 9:

Trastornos del sistema nervioso: síncope a veces acompañado por movimientos tónicoclónicos.

Trastornos gastrointestinales: vómito.

GARDASIL®

Adicionalmente, se han reportado de forma espontánea las siguientes experiencias adversas post-comercialización para GARDASIL®:

Infecciones e infestaciones: celulitis.

Trastornos de sangre y sistema linfático: púrpura trombocitopénica idiopática, linfadenopatía.

Trastornos del sistema inmunológico: reacciones de hipersensibilidad incluyendo reacciones anafilácticas/anafilactoides, broncoespasmo, y urticaria.

Trastornos del sistema nervioso: encefalomielitis aguda diseminada, síndrome de Guillain-Barré.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: artralgia, mialgia.

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración: astenia, escalofríos, malestar.

Vía de administración: Intramuscular

Dosificación y Grupo etario:

675

Acta No. 01 de 2025 SEMPB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Dosis

GARDASIL® 9 se debe administrar por vía intramuscular en 3 dosis individuales de 0.5 L de acuerdo con el siguiente esquema:

Primera dosis: en la fecha elegida.

Segunda dosis: 2 meses después de la primera dosis.

Tercera dosis: 6 meses después de la primera dosis.

Debe alentarse a los individuos para que se adhieran al esquema de vacunación de 0, 2, y 6 meses. Sin embargo, en estudios clínicos se ha demostrado eficacia en individuos que recibieron las 3 dosis dentro de un periodo de 1 año. La segunda dosis debe administrarse al menos 1 mes después de la primera dosis, y la tercera dosis se debe administrar al menos 3 meses después de la segunda dosis. Todas las tres dosis deben ser administradas dentro de un periodo de un año.

Alternativamente, en individuos de 9 a 14 años de edad, GARDASIL® 9 se puede administrar de acuerdo con un esquema de 2 dosis; la segunda dosis debe administrarse entre 5 y 13 meses después de la primera dosis. Si la segunda dosis de vacuna es administrada antes de los 5 meses después de la primera dosis, siempre se debe administrar una tercera dosis.

El uso de GARDASIL®9 debe estar de acuerdo con las recomendaciones oficiales.

Método de administración.

GARDASIL® 9 debe administrarse por vía intramuscular en la región deltoidea del brazo o en la zona anterolateral y superior del muslo.

GARDASIL® 9 no se debe inyectar intravascularmente. No se ha estudiado ni la administración subcutánea ni la intradérmica. Estos métodos de administración no son recomendados.

Administración de GARDASIL® 9 en individuos Que Han Sido Vacunados Previamente con GARDASIL®.

Se recomienda que los individuos quienes recibieron la primera dosis de GARDASIL®9 completen el curso de la vacunación con GARDASIL®9.

No se realizaron estudios para GARDASIL 9 utilizando un régimen mixto (intercambiabilidad) de vacunas contra VPH.

Si se toma la decisión de administrar GARDASIL® 9 después de recibir 3 dosis de GARDASIL®, debe haber un intervalo de al menos 12 meses entre la terminación de la vacunación con GARDASIL® y el inicio de la vacunación con GARDASIL® 9.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 18.1.1.0.N20

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto Versión 03-2020 revisión 06-2021 y la información para prescribir Versión 03-2020 revisión 06-2021 allegados mediante Radicado No. 2021201777.

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 4.0 del producto Gardasil 9 se considera que:

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

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

3.6.11. XYNTHA® 2000 UI

Expediente : 20046519
Radicado : 20221136717 / 20241161782
Fecha : 28/06/2024
Interesado : PFIZER S.A.S.

Composición: Cada vial contiene Moroctocog alfa (Factor VIII de coagulación recombinante) 2000 U

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

677

Acta No. 01 de 2025 SEMPB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

XYNTHA® está indicado para el control y prevención de episodios hemorrágicos y para la profilaxis de rutina y quirúrgica en pacientes con hemofilia A (deficiencia congénita del factor VIII o hemofilia clásica).

XYNTHA® no contiene el factor Von Willebrand y por lo tanto no está indicado para la enfermedad de Von Willebrand.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2024006333 emitido mediante Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB, numeral 3.6.6., 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
- Inserto Versión CDSv14.0+15.0_18Ene2019_v3 allegado mediante radicado 20241161782
- IPP Versión CDSv14.0+15.0_18Ene2019_v3 allegado mediante radicado 20241161782

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicados 20221136717 / 20241161782 se presenta respuesta al Auto No. 2024006333 emitido con base en Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB para el principio activo Moroctocog alfa (Factor VIII de coagulación recombinante) Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable 2.000 UI (Xyntha® 2000 UI). La Sala encuentra que el interesado se acoge la recomendación de incluir texto sobre supervisión del tratamiento y explica las diferencias de potencia respecto a producto comercializado en Europa con base en diferencia en métodos de evaluación.

Composición: Cada vial contiene Moroctocog alfa (Factor VIII de coagulación recombinante) 2000 U

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

XYNTHA® está indicado para el control y prevención de episodios hemorrágicos y para la profilaxis de rutina y quirúrgica en pacientes con hemofilia A (deficiencia congénita del factor VIII o hemofilia clásica).

XYNTHA® no contiene el factor Von Willebrand y por lo tanto no está indicado para la enfermedad de Von Willebrand.

Contraindicaciones:

678

Acta No. 01 de 2025 SEMPB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

XYNTHA® puede estar contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a alguno de los componentes de la preparación.

XYNTHA® no se ha estudiado en pacientes con antecedentes conocidos de hipersensibilidad a las proteínas de hámster.

Precauciones y advertencias:

Hipersensibilidad

Como sucede con cualquier otro producto de proteína para aplicación intravenosa, es posible que se produzcan reacciones de hipersensibilidad del tipo alérgicas. Se debe informar a los pacientes sobre los primeros signos de hipersensibilidad (como urticaria, erupción generalizada, opresión en el pecho, sibilancia e hipotensión) y anafilaxia.

Si se producen reacciones alérgicas o anafilácticas, debe suspenderse la administración de XYNTHA® de inmediato y proveer tratamiento médico apropiado, que puede incluir la terapia para shock. Si se presenta alguno de estos signos, se debe recomendar a los pacientes que suspendan el consumo del producto y contacten a su médico y/o busquen atención de urgencia de inmediato, según el tipo/severidad de la reacción.

Anticuerpos neutralizantes de la actividad (inhibidores)

Pueden desarrollarse anticuerpos neutralizantes de la actividad (inhibidores) en pacientes que reciben productos que contienen el factor de coagulación VIII. Como sucede con todos los productos del factor de coagulación VIII, se debe monitorear a los pacientes para detectar la aparición de inhibidores que deberían titularse en UB mediante análisis biológico adecuado. Si no se alcanzan los niveles plasmáticos de actividad del factor VIII esperados, o si no se controla el sangrado con una dosis apropiada, se debe realizar un ensayo para determinar la presencia de un inhibidor del factor VIII.

Estos inhibidores por lo general son inmunoglobulinas de IgG dirigidas contra la actividad procoagulante del factor VIII, que se cuantifican en UB mediante un ensayo de Bethesda. El riesgo de desarrollar inhibidores se correlaciona con la exposición al factor VIII antihemofílico, y el riesgo es mayor durante los primeros 20 días de exposición. En raras ocasiones, los anticuerpos pueden aparecer después de los primeros 100 días de exposición. Los inhibidores son frecuentes en pacientes no tratados previamente y se los ha observado en pacientes tratados previamente con productos del factor VIII.

Se han recibido informes de falta de eficacia, ante todo en pacientes que reciben profilaxis, en los ensayos clínicos y en el marco poscomercialización de ReFacto. La falta de eficacia informada con ReFacto ha sido descrita como sangrado en las articulaciones objetivo, sangrado en las nuevas articulaciones o una sensación subjetiva de una nueva aparición

de sangrado. Al prescribir XYNTHA®, es importante titular y monitorear el nivel del factor de cada paciente para garantizar una respuesta terapéutica adecuada.

Se recomienda que, cuando sea posible, se documente el nombre y el número de lote del producto cada vez que se administre XYNTHA® a un paciente.

Interacciones:

No se conocen interacciones de productos del factor de coagulación VIII recombinante con otros medicamentos.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas a XYNTHA® se enumeran en la tabla a continuación. La información en esta sección se encuentra respaldada por los siguientes estudios: 300, 301, 306, 307, 310, 311, 4432, 4433 y 4434.

Tabla de Reacciones Adversas de Moroctocog Alfa (AF-CC)

Clasificación por Órganos y Sistemas	Reacciones Adversas al Medicamento
Trastornos de la sangre y sistema linfático	Inhibición del factor VIII (PTP); inhibición del factor VIII (PUP)
Trastornos del sistema inmunitario	Reacción anafiláctica
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Disminución del apetito
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía periférica; somnolencia; mareos; disgeusia; dolor de cabeza
Trastornos cardíacos	Angina pectoris; taquicardia; palpitaciones
Trastornos vasculares	Hemorragia; hematoma; hipotensión; tromboflebitis; rubefacción
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea; tos
Trastornos gastrointestinales	Diarrea; vómitos; dolor abdominal; náuseas
Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos	Urticaria; erupción; prurito; hiperhidrosis
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Artralgia; mialgia
Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración	Pirexia; escalofríos; reacción relacionada con el lugar del catéter; astenia; reacción en el lugar de la inyección; dolor en el lugar de la inyección; inflamación en el lugar de la inyección
Pruebas complementarias	Positivo para prueba de anticuerpos; positivo para anticuerpo antifactor VIII; positivo para anticuerpo humano antirratón ^a ; anomalías en la prueba de función hepática; aumento de la fosfofosfatasa creatina en la sangre
Abreviaturas: AF-CC = Cultivo celular libre de albumina (siglas en inglés), PTP = Paciente tratado previamente; PUP = Paciente no tratado previamente	
^a Solo ReFacto	

Se ha observado hipersensibilidad o reacciones alérgicas (que pueden incluir angioedema, ardor y escozor en el lugar de la infusión, escalofríos, rubefacción, urticaria generalizada, dolor de cabeza, urticaria, hipotensión, letargo, náuseas, agitación, taquicardia, opresión en el pecho, hormigueo, vómitos, sibilancia) con poca frecuencia con ReFacto, y en algunos casos pueden progresar hacia la anafilaxia severa (incluido shock).

Se han observado casos de inhibidor recurrente (bajo título) después del cambio de un producto de FVIII a otro en pacientes tratados previamente con más de 100 días de exposición, quienes tienen antecedentes de desarrollo de inhibidores. Por lo tanto, se recomienda monitorear a los pacientes con atención para detectar la aparición de inhibidores después de cualquier cambio de productos.

Inhibición del Factor VIII

Pacientes tratados previamente

Al interior de un conjunto de datos agrupados de 641 PTP, tratados con ReFacto (1 estudio clínico) o ReFacto AF/Xyntha (7 estudios clínicos), habían 11 (1.7%) casos confirmados con inhibidor de factor VIII (1 con título alto (≥ 5 BU/ml), 10 con título bajo (< 5 BU/ml).

En un estudio de seguridad y eficacia clínica en PTP (estudio 310), la incidencia de los inhibidores del factor VIII fue el criterio de valoración de seguridad primario. Se observaron dos inhibidores clínicamente silenciosos, de bajo título y transitorios en 94 pacientes con una mediana de exposición de 76 días de exposición (DE, rango 1 a 92), que corresponde con el 2,2% de los 89 pacientes con al menos 50 DE. En un estudio de respaldo (estudio 306), se observaron 1 inhibidor de novo y 2 inhibidores recurrentes (todos de bajo título) en 110 pacientes: mediana de exposición de 58 DE (rango 5 a 140) y 98 pacientes con al menos 50 DE. Noventa y ocho (98) de los 110 pacientes originales continuaron el tratamiento en un segundo estudio de respaldo (307) y presentaron una exposición posterior extendida, con una mediana de 169 DE adicionales (rango 9 a 425). Se observó un (1) inhibidor adicional de bajo título de novo. La frecuencia de los inhibidores observados en estos estudios se encuentra dentro del rango previsto.

En un análisis estadístico bayesiano, se emplearon los resultados del estudio 310 para actualizar los resultados de PTP a partir de estudios de respaldo previos. Dos de 89 sujetos (que completaron ≥ 50 días de exposición) desarrollaron un inhibidor durante el curso del estudio 310. La observación de 2 inhibidores en 89 sujetos que completaron ≥ 50 días de exposición fue coherente con una probabilidad del 95% de que la tasa de formación de inhibidores menor a 4,17% mediante un análisis bayesiano.

En un estudio clínico de PTP con hemofilia A (factor VIII $\leq 2\%$) sometidos a cirugía mayor (estudio 311), se observó 1 inhibidor en 30 pacientes que recibían tratamiento con ReFacto AF.

En un estudio clínico (estudio 4433) en pacientes pediátricos ($n = 37$, < 12 años de edad) PTP (FVIII:C $< 1\%$), el porcentaje de pacientes con desarrollo clínicamente significativo de inhibidores fue el primer resultado de seguridad. Ningún paciente cumplió con el criterio definido en el protocolo para inhibición clínicamente significativa de FVIII. Se observó la aparición de inhibidor de FVIII de bajo título en 2 pacientes (< 6 años de edad). Ambos pacientes mostraron una inclinación hacia la recuperación en la misma visita (ED 10-15), la prueba de inhibidores fue positiva, con un regreso posterior a la recuperación esperada. Ambos pacientes no experimentaron ninguna manifestación clínica de la inhibición de FVIII y no recibieron tratamiento específico para el evento.

En un estudio clínico (estudio 313) en PTP pediátricos (6 meses a < 16 años) (≥ 20 DE) con hemofilia A (FVIII: C $\leq 2\%$), se observó 1 inhibidor clínicamente silencioso de bajo título en 49 pacientes en riesgo en el estudio de desarrollo de un inhibidor

En un estudio clínico con ReFacto en PTP (estudio 300), se observó 1 paciente con inhibidor de título alto entre 113 pacientes. Además, se han recibido informes espontáneos poscomercialización de inhibidores de alto título que involucran PTP.

En ensayos clínicos, se han observado aumentos de laboratorio en títulos de anticuerpos antifactor VIII, en ausencia de desarrollo de inhibidores. En un estudio de PTP para tratamiento de rutina y prevención de episodios de sangrado (estudio 310) y en un estudio de PTP para profilaxis quirúrgica (estudio 311), 1 de 94 (1%) pacientes, y 1 de 30 (3%) pacientes, respectivamente, desarrollaron anticuerpos antifactor VIII; estos pacientes no desarrollaron un inhibidor. No está clara la importancia clínica de estos anticuerpos en ausencia de un inhibidor.

Pacientes no tratados previamente

En un ensayo clínico anterior con ReFacto (estudio 301), 32 de 101 (32%) PUP tratados con ReFacto desarrollaron inhibidores: 16 de 101 (16%) con un título > 5 UB/mL y 16 de 101 (16%) con un título ≤ 5 UB/mL. La mediana de la cantidad de días de exposición hasta el desarrollo de inhibidores en estos pacientes fue de 12 (rango 3 a 49). De los 16 pacientes con títulos altos, 15 recibían tratamiento de inmunotolerancia (ITI). De los 16 pacientes con títulos bajos, se inició el tratamiento para ITI en 10. La ITI tuvo una eficacia del 73% en pacientes con títulos altos y del 90% en pacientes con títulos bajos. En los 101 PUP tratados, sin importar el desarrollo de inhibidores, la mediana de la cantidad de días de exposición es de 197 (rango 1 a 1299).

En un estudio clínico (estudio 4334) en PUP (6 años de edad, $n = 23$), había 8 pacientes (34.8%) con inhibidores al FVIII (4 pacientes con títulos altos > 5 BU/ml) y 4 pacientes con títulos bajos ≤ 5 BU/ml). Cinco de esos pacientes (21.7%) cumplen con el criterio definido en el protocolo para una presencia clínicamente significativa de inhibidores al FVIII con inhibidor positivo en 2 extracciones de sangre consecutivas y la necesidad de administrar

682

productos hemostáticos alternativos y/o niveles de recuperación baja de FVIII, así como falta en la eficacia.

Pueden presentarse trazas de proteína de hámster en XYNTHA. Se ha observado el desarrollo de anticuerpos contra la proteína de hámster en estudios clínicos, pero no se evidenciaron secuelas clínicas asociadas. En ensayos clínicos de PTP que recibían para el tratamiento de rutina y la prevención de episodios de sangrado, 0 de 94 (0%) pacientes en el estudio 310 y 3 de 110 (3%) pacientes en los estudios 306/307 desarrollaron un incremento de laboratorio en título de anticuerpo antiCHO (ovario de hámster chino, la línea celular fuente del factor VIII para XYNTHA), sin ningún efecto clínico aparente. En un estudio de ReFacto AF para profilaxis quirúrgica (estudio 311), 1 de 30 (3%) pacientes desarrolló un aumento de laboratorio para el anticuerpo contra CHO. Veinte (20) de 113 (18%) PTP que recibían XYNTHA, fabricado mediante el proceso previo (estudio 300), presentaron un aumento en el título de anticuerpos antiCHO sin ningún efecto clínico aparente.

Vía de administración: Inyección intravenosa (IV)

Dosificación y Grupo etario:

Supervisión del tratamiento

El tratamiento con XYNTHA® debe iniciarse bajo supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la hemofilia A.

La posología y duración del tratamiento dependerá de la gravedad de la deficiencia del factor VIII, el lugar y nivel de hemorragia y la condición clínica del paciente. La respuesta al factor VIII puede variar en cada paciente, lográndose niveles diferentes de recuperación y demostrando diferentes vidas medias. Las dosis administradas se deben titular de acuerdo con la respuesta clínica del paciente. En presencia de un inhibidor, es posible que se necesiten dosis mayores o tratamientos específicos apropiados. No se ha evaluado en estudios clínicos el ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal o deterioro hepático.

Durante el curso del tratamiento, se recomienda una determinación apropiada de los niveles del factor VIII para establecer la dosis que se debe administrar y la frecuencia de las perfusiones repetidas. La respuesta al factor VIII de cada paciente individual puede variar debido a las diferentes semividas y recuperaciones. La dosis basada en el peso corporal puede requerir un ajuste en pacientes con un peso insuficiente o sobrepeso. En el caso particular de intervenciones de cirugía mayor, es indispensable una monitorización precisa de la terapia de sustitución por medio de análisis de la coagulación (actividad del factor VIII plasmático).

XYNTHA® puede utilizarse en adultos y niños.

El número de unidades de factor VIII administradas se expresa en UI, que corresponden con la norma vigente de la OMS para productos del factor VIII. La actividad plasmática del factor VIII se expresa como un porcentaje (con relación al plasma humano normal) o en Unidades Internacionales (con relación al Estándar Internacional para el factor VIII en el plasma).

Una Unidad Internacional (UI) de la actividad del factor VIII corresponde aproximadamente a la cantidad de factor VIII en un ml de plasma humano normal. El cálculo de la dosis requerida de factor VIII se basa en el hallazgo empírico de que, en promedio, una (1) UI de factor VIII por kg de peso corporal aumenta la actividad plasmática del factor VIII en 2 UI/dL. La dosis requerida se determina utilizando la siguiente fórmula:

Unidades requeridas = peso corporal (kg) x aumento deseado del factor VIII (% del valor normal o UI/dL) x 0,5 (UI/kg por UI/dL)

La potencia especificada en la etiqueta de ReFacto AF se basa en el ensayo de sustrato cromogénico de la Farmacopea Europea en el que el estándar de potencia de trabajo se ha calibrado con el Estándar Internacional de la OMS utilizando un ensayo cromogénico. Cuando se monitoreen los niveles de actividad de factor VIII en el paciente durante el tratamiento con ReFacto AF, el uso del ensayo de sustrato cromogénico puede resultar en niveles de actividad de factor VIII en plasma que son mayores a los resultados observados con el uso del ensayo de coagulación de una fase.

El producto moroctocog alfa [AF-CC], identificado con el nombre comercial XYNTHA®, tiene una potencia asignada utilizando un estándar de potencia de fabricación que ha sido calibrado con el Estándar Internacional de la OMS utilizando un ensayo de coagulación de una fase. Debido a la diferencia en los métodos utilizados para asignar la potencia del producto XYNTHA® (producto moroctocog alfa [AF-CC]) y ReFacto AF, 1 UI de producto XYNTHA® (ensayo calibrado de una fase) es equivalente a aproximadamente 1,38 UI de producto ReFacto AF (ensayo calibrado cromogénico).

Si a un paciente tratado normalmente con XYNTHA® se le prescribe ReFacto AF, el médico tratante debe considerar las recomendaciones de ajuste de dosis basadas en los valores de actividad de factor VIII.

Con base en su régimen de tratamiento actual, deberá recomendarse a las personas con hemofilia A que, cuando realicen un viaje, lleven el suministro adecuado del producto del factor VIII para los tratamientos necesarios. Deberá recomendarse a los pacientes consultar con su médico antes de viajar.

684

Acta No. 01 de 2025 SEMPB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Debe considerarse el control preciso de la terapia sustitutiva utilizando un ensayo de la actividad plasmática del factor VIII, particularmente durante intervención quirúrgica.

Posología para Hemorragia y Cirugía

En caso de presentarse los siguientes eventos hemorrágicos, se debe mantener la actividad del factor VIII a los niveles plasmáticos o niveles superiores (en % del valor normal o en UI/dL) establecidos a continuación para el periodo de duración indicado.

Tipo de Hemorragia	Nivel Requerido del Factor VIII (% o UI/dL)	Frecuencia de las Dosis (h) Duración de la Terapia (d)
Menor hemartrosis temprana, hemorragias de músculos superficiales o tejido blando y hemorragias orales	20-40	Repetir cada 12-24 horas de acuerdo con las necesidades hasta que se resuelva. Al menos 1 día, dependiendo de la severidad de la hemorragia.
Moderada Hemorragia en los músculos. Traumatismo craneoencefálico leve. Operaciones menores que incluyen extracción de dientes. Hemorragias en la cavidad oral	30-60	Infusión repetida cada 12-24 horas durante 3-4 días o hasta que la herida cure adecuadamente. Para extracción de dientes podría ser suficiente una única infusión más terapia antifibrinolítica oral dentro de la siguiente hora.
Mayor Hemorragia gastrointestinal. Hemorragias intracraneales, intraabdominales o intratorácicas. Fracturas. Operaciones mayores.	60-100	Infusión repetida cada 8-24 horas hasta que la amenaza se resuelva o en caso de cirugía hasta que sane adecuadamente la herida; se continúa con la terapia durante al menos otros 7 días.

Posología para Profilaxis

XYNTHA® se ha administrado profilácticamente en un estudio clínico principal en pacientes adolescentes y adultos con tratamiento previo a una dosis de 30 ± 5 UI/kg suministradas 3 veces a la semana.

Inhibidores

Los pacientes que utilizan terapia sustitutiva del factor VIII se deben controlar para determinar si se desarrollan inhibidores del factor VIII. En pacientes con inhibidores (en especial inhibidores de título alto, por encima de 5 unidades Bethesda (UB)/mL), es posible que la terapia con el factor VIII no sea eficaz, por lo que deberían considerarse otras opciones terapéuticas. Si los niveles plasmáticos esperados de la actividad del factor VIII no se obtienen o si la hemorragia no se controla con la dosis apropiada, se deben realizar análisis para determinar la presencia de inhibidores del factor VIII. El manejo de estos pacientes debe ser dirigido por médicos con experiencia en el cuidado de pacientes con hemofilia.

Administración

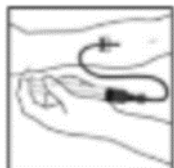
XYNTHA® Factor Antihemofílico (Recombinante), Libre de Plasma/Albúmina se administra por infusión intravenosa (IV) después de la reconstitución del polvo liofilizado con la jeringa prellenada suministrada con diluyente (solución de Cloruro de Sodio 0,9%, 4 mL). Si la solución y el contenedor lo permiten, los medicamentos parenterales se deben inspeccionar antes de la administración para determinar la presencia de material particulado y decoloración.

XYNTHA® Factor Antihemofílico (Recombinante), Libre de Plasma/Albúmina se debe administrar utilizando el juego de infusión suministrado en este kit y la jeringa prellenada de diluyente suministrada o una única jeringa plástica desechable estéril. Adicionalmente, la solución se debe extraer del vial utilizando el adaptador de vial.

1. **Conecte la jeringa al extremo del equipo de infusión suministrado.**
2. **Coloque un torniquete y prepare el sitio de inyección limpiando bien la piel con una de las torundas de alcohol suministradas con el kit.**



3. **Realice la venopunción como se lo indicó su médico. Inserte la aguja del equipo de infusión dentro de la vena como se lo indicó su médico y retire el torniquete. Remueva el aire presente en el equipo de infusión retrayendo la jeringa. El producto XYNTHA® reconstituido se debe inyectar vía intravenosa durante varios minutos. La tasa de administración se debe determinar de acuerdo con el nivel de comodidad del paciente.**



Luego de finalizar el tratamiento con XYNTHA®, retire el equipo de infusión y deséchelo. Descarte toda la solución no utilizada, los viales vacíos, las agujas y jeringas utilizadas depositándolos dentro de un recipiente apropiado para eliminación de desechos que pueden hacer daño a los demás si no se manipulan adecuadamente.

Población Pediátrica

Se estudió la seguridad de XYNTHA® en niños y adolescentes tratados previamente (n= 18, de entre 12 y 16 años de edad en un estudio pivotal, y n= 49, de entre 7 y 16 años de edad en un estudio de respaldo). En un estudio pivotal, se compararon los datos de

686

eventos adversos de pacientes de ≤ 16 años con los datos de pacientes mayores de 16 años. Dieciocho (18) pacientes tenían ≤ 16 años y 76 tenían >16 años. El grado de exposición fue similar en los pacientes en ambos grupos etarios. Los eventos adversos emergentes del tratamiento fueron similares en severidad e incidencia en los dos grupos etarios.

XYNTHA® puede usarse de la misma forma como el producto predecesor ReFacto, dado que es comparable, en términos bioquímicos, con este y ha demostrado características farmacocinéticas similares. Se ha estudiado la seguridad y la eficacia del producto predecesor ReFacto en niños y adolescentes tratados previamente (n= 31, entre 5 - 18 años de edad) y en neonatos, lactantes y niños no tratados previamente (n= 101, edades <1 a 52 meses). La información clínica derivada de los estudios completados con moroctocog alfa (AF-CC) en pacientes tratados previamente -PTP (ReFacto AF): n= 37, 18 pacientes <6 y 19 pacientes entre 6 y <12 años de edad; XYNTHA® n=51, 46 pacientes <6 y 5 pacientes entre 6 a <16 años de edad) y pacientes no tratados previamente – PUP, por sus siglas en inglés (ReFacto AF: n = 23 pacientes, <6 años de edad) demostró un perfil de seguridad similar al del producto predecesor de moroctocog alfa (ReFacto).

Población adulto mayor

Los estudios clínicos de XYNTHA® no incluyeron sujetos de 65 años de edad y mayores. En general, la selección de la dosis para un paciente adulto mayor debería ser según cada paciente.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se han realizado estudios de reproducción animal con XYNTHA®. Debido a los raros casos de hemofilia A en mujeres, no se dispone de datos de experiencia en relación con la administración del factor VIII durante el embarazo. Por lo tanto, XYNTHA® debería administrarse a mujeres embarazadas solo bajo evidente indicación.

Lactancia

No se han realizado estudios de reproducción animal con XYNTHA®. Se desconoce si este medicamento se excreta por la leche materna. Debido a los raros casos de hemofilia A en mujeres, no se dispone de datos de experiencia en relación con la administración del factor VIII durante la lactancia. Por lo tanto, XYNTHA® debería administrarse a mujeres dando lactancia sólo bajo evidente indicación.

Efectos sobre la capacidad de conducir y manipular maquinaria

No se han realizado estudios sobre la capacidad de conducir y manipular maquinaria.

687

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

Norma Farmacológica:17.5.0.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar inserto Versión CDSv14.0+15.0_18Ene2019_v3 y la información para prescribir Versión CDSv14.0+15.0_18Ene2019_v3 allegados mediante Radicado 20241161782.

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 12.0 del producto XYNTHA 250 UI se considera que:

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

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

3.6.12. XYNTHA® 1000 UI POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCION INYECTABLE

Expediente : 20046518
Radicado : 20221136734 / 20241161715
Fecha : 28/06/2024
Interesado : PFIZER S.A.S.

Composición: Cada vial contiene Moroctocog alfa (Factor VIII de coagulación recombinante) 1000 U

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

XYNTHA® está indicado para el control y prevención de episodios hemorrágicos y para la profilaxis de rutina y quirúrgica en pacientes con hemofilia A (deficiencia congénita del factor VIII o hemofilia clásica).

XYNTHA® no contiene el factor Von Willebrand y por lo tanto no está indicado para la enfermedad de Von Willebrand.

688

Acta No. 01 de 2025 SEMPB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2024006330 emitido mediante Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB, numeral 3.6.5., 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
- Inserto Versión CDSv14.0+15.0_18Ene2019_v3 allegado mediante radicado 20241161782
- IPP Versión CDSv14.0+15.0_18Ene2019_v3 allegado mediante radicado 20241161782

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicados 20221136734 / 20241161715 se presenta respuesta al Auto No. 2024006330 emitido con base en Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB numeral 3.6.5., para el principio activo Moroctocog alfa (Factor VIII de coagulación recombinante) Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable 1.000 UI (Xyntha® 1000 UI). La Sala encuentra que el interesado se acoge la recomendación de incluir texto sobre supervisión del tratamiento y explica las diferencias de potencia respecto a producto comercializado en Europa con base en diferencia en métodos de evaluación.

Composición: Cada vial contiene Moroctocog alfa (Factor VIII de coagulación recombinante)1000 U

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

XYNTHA® está indicado para el control y prevención de episodios hemorrágicos y para la profilaxis de rutina y quirúrgica en pacientes con hemofilia A (deficiencia congénita del factor VIII o hemofilia clásica).

XYNTHA® no contiene el factor Von Willebrand y por lo tanto no está indicado para la enfermedad de Von Willebrand.

Contraindicaciones:

XYNTHA® puede estar contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a alguno de los componentes de la preparación.

XYNTHA® no se ha estudiado en pacientes con antecedentes conocidos de hipersensibilidad a las proteínas de hámster.

Precauciones y advertencias:

Hipersensibilidad

Como sucede con cualquier otro producto de proteína para aplicación intravenosa, es posible que se produzcan reacciones de hipersensibilidad del tipo alérgicas. Se debe informar a los pacientes sobre los primeros signos de hipersensibilidad (como urticaria, erupción generalizada, opresión en el pecho, sibilancia e hipotensión) y anafilaxia.

Si se producen reacciones alérgicas o anafilácticas, debe suspenderse la administración de XYNTHA® de inmediato y proveer tratamiento médico apropiado, que puede incluir la terapia para shock. Si se presenta alguno de estos signos, se debe recomendar a los pacientes que suspendan el consumo del producto y contacten a su médico y/o busquen atención de urgencia de inmediato, según el tipo/severidad de la reacción.

Anticuerpos neutralizantes de la actividad (inhibidores)

Pueden desarrollarse anticuerpos neutralizantes de la actividad (inhibidores) en pacientes que reciben productos que contienen el factor de coagulación VIII. Como sucede con todos los productos del factor de coagulación VIII, se debe monitorear a los pacientes para detectar la aparición de inhibidores que deberían titularse en UB mediante análisis biológico adecuado. Si no se alcanzan los niveles plasmáticos de actividad del factor VIII esperados, o si no se controla el sangrado con una dosis apropiada, se debe realizar un ensayo para determinar la presencia de un inhibidor del factor VIII.

Estos inhibidores por lo general son inmunoglobulinas de IgG dirigidas contra la actividad procoagulante del factor VIII, que se cuantifican en UB mediante un ensayo de Bethesda. El riesgo de desarrollar inhibidores se correlaciona con la exposición al factor VIII antihemofílico, y el riesgo es mayor durante los primeros 20 días de exposición. En raras ocasiones, los anticuerpos pueden aparecer después de los primeros 100 días de exposición. Los inhibidores son frecuentes en pacientes no tratados previamente y se los ha observado en pacientes tratados previamente con productos del factor VIII.

Se han recibido informes de falta de eficacia, ante todo en pacientes que reciben profilaxis, en los ensayos clínicos y en el marco poscomercialización de ReFacto. La falta de eficacia informada con ReFacto ha sido descrita como sangrado en las articulaciones objetivo, sangrado en las nuevas articulaciones o una sensación subjetiva de una nueva aparición de sangrado. Al prescribir XYNTHA®, es importante titular y monitorear el nivel del factor de cada paciente para garantizar una respuesta terapéutica adecuada.

Se recomienda que, cuando sea posible, se documente el nombre y el número de lote del producto cada vez que se administre XYNTHA® a un paciente.

Interacciones:

No se conocen interacciones de productos del factor de coagulación VIII recombinante con otros medicamentos.

690

Acta No. 01 de 2025 SEMPB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas a XYNTHA® se enumeran en la tabla a continuación. La información en esta sección se encuentra respaldada por los siguientes estudios: 300, 301, 306, 307, 310, 311, 4432, 4433 y 4434.

Tabla de Reacciones Adversas de Moroctocog Alfa (AF-CC)

<i>Clasificación por Órganos y Sistemas</i>	<i>Reacciones Adversas al Medicamento</i>
Trastornos de la sangre y sistema linfático	Inhibición del factor VIII (PTP); inhibición del factor VIII (PUP)
Trastornos del sistema inmunitario	Reacción anafiláctica
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Disminución del apetito
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía periférica; somnolencia; mareos; disgeusia; dolor de cabeza
Trastornos cardíacos	Angina pectoris; taquicardia; palpitaciones
Trastornos vasculares	Hemorragia; hematoma; hipotensión; tromboflebitis; rubefacción
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea; tos
Trastornos gastrointestinales	Diarrea; vómitos; dolor abdominal; náuseas
Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos	Urticaria; erupción; prurito; hiperhidrosis
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Artralgia; mialgia
Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración	Pirexia; escalofríos; reacción relacionada con el lugar del catéter; astenia; reacción en el lugar de la inyección; dolor en el lugar de la inyección; inflamación en el lugar de la inyección
Pruebas complementarias	Positivo para prueba de anticuerpos; positivo para anticuerpo antifactor VIII; positivo para anticuerpo humano antirratón ^a ; anomalías en la prueba de función hepática; aumento de la fosfoquinasa creatina en la sangre
Abreviaturas: AF-CC = Cultivo celular libre de albumina (siglas en inglés), PTP = Paciente tratado previamente; PUP = Paciente no tratado previamente	
^a Solo ReFacto	

Se ha observado hipersensibilidad o reacciones alérgicas (que pueden incluir angioedema, ardor y escozor en el lugar de la infusión, escalofríos, rubefacción, urticaria generalizada, dolor de cabeza, urticaria, hipotensión, letargo, náuseas, agitación, taquicardia, opresión en el pecho, hormigueo, vómitos, sibilancia) con poca frecuencia con ReFacto, y en algunos casos pueden progresar hacia la anafilaxia severa (incluido shock).

Se han observado casos de inhibidor recurrente (bajo título) después del cambio de un producto de FVIII a otro en pacientes tratados previamente con más de 100 días de exposición, quienes tienen antecedentes de desarrollo de inhibidores. Por lo tanto, se

recomienda monitorear a los pacientes con atención para detectar la aparición de inhibidores después de cualquier cambio de productos.

Inhibición del Factor VIII

Pacientes tratados previamente

Al interior de un conjunto de datos agrupados de 641 PTP, tratados con ReFacto (1 estudio clínico) o ReFacto AF/Xyntha (7 estudios clínicos), habían 11 (1.7%) casos confirmados con inhibidor de factor VIII (1 con título alto (≥ 5 BU/ml), 10 con título bajo (< 5 BU/ml).

En un estudio de seguridad y eficacia clínica en PTP (estudio 310), la incidencia de los inhibidores del factor VIII fue el criterio de valoración de seguridad primario. Se observaron dos inhibidores clínicamente silenciosos, de bajo título y transitorios en 94 pacientes con una mediana de exposición de 76 días de exposición (DE, rango 1 a 92), que corresponde con el 2,2% de los 89 pacientes con al menos 50 DE. En un estudio de respaldo (estudio 306), se observaron 1 inhibidor de novo y 2 inhibidores recurrentes (todos de bajo título) en 110 pacientes: mediana de exposición de 58 DE (rango 5 a 140) y 98 pacientes con al menos 50 DE. Noventa y ocho (98) de los 110 pacientes originales continuaron el tratamiento en un segundo estudio de respaldo (307) y presentaron una exposición posterior extendida, con una mediana de 169 DE adicionales (rango 9 a 425). Se observó un (1) inhibidor adicional de bajo título de novo. La frecuencia de los inhibidores observados en estos estudios se encuentra dentro del rango previsto.

En un análisis estadístico bayesiano, se emplearon los resultados del estudio 310 para actualizar los resultados de PTP a partir de estudios de respaldo previos. Dos de 89 sujetos (que completaron ≥ 50 días de exposición) desarrollaron un inhibidor durante el curso del estudio 310. La observación de 2 inhibidores en 89 sujetos que completaron ≥ 50 días de exposición fue coherente con una probabilidad del 95% de que la tasa de formación de inhibidores menor a 4,17% mediante un análisis bayesiano.

En un estudio clínico de PTP con hemofilia A (factor VIII $\leq 2\%$) sometidos a cirugía mayor (estudio 311), se observó 1 inhibidor en 30 pacientes que recibían tratamiento con ReFacto AF.

En un estudio clínico (estudio 4433) en pacientes pediátricos ($n = 37$, < 12 años de edad) PTP (FVIII:C $< 1\%$), el porcentaje de pacientes con desarrollo clínicamente significativo de inhibidores fue el primer resultado de seguridad. Ningún paciente cumplió con el criterio definido en el protocolo para inhibición clínicamente significativa de FVIII. Se observó la aparición de inhibidor de FVIII de bajo título en 2 pacientes (< 6 años de edad). Ambos pacientes mostraron una inclinación hacia la recuperación en la misma visita (ED 10-15), la prueba de inhibidores fue positiva, con un regreso posterior a la recuperación esperada. Ambos pacientes no experimentaron ninguna manifestación clínica de la inhibición de FVIII y no recibieron tratamiento específico para el evento.

692

Acta No. 01 de 2025 SEMPB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

En un estudio clínico (estudio 313) en PTP pediátricos (6 meses a <16 años) (≥ 20 DE) con hemofilia A (FVIII: C $\leq 2\%$), se observó 1 inhibidor clínicamente silencioso de bajo título en 49 pacientes en riesgo en el estudio de desarrollo de un inhibidor

En un estudio clínico con ReFacto en PTP (estudio 300), se observó 1 paciente con inhibidor de título alto entre 113 pacientes. Además, se han recibido informes espontáneos poscomercialización de inhibidores de alto título que involucran PTP.

En ensayos clínicos, se han observado aumentos de laboratorio en títulos de anticuerpos antifactor VIII, en ausencia de desarrollo de inhibidores. En un estudio de PTP para tratamiento de rutina y prevención de episodios de sangrado (estudio 310) y en un estudio de PTP para profilaxis quirúrgica (estudio 311), 1 de 94 (1%) pacientes, y 1 de 30 (3%) pacientes, respectivamente, desarrollaron anticuerpos antifactor VIII; estos pacientes no desarrollaron un inhibidor. No está clara la importancia clínica de estos anticuerpos en ausencia de un inhibidor.

Pacientes no tratados previamente

En un ensayo clínico anterior con ReFacto (estudio 301), 32 de 101 (32%) PUP tratados con ReFacto desarrollaron inhibidores: 16 de 101 (16%) con un título >5 UB/mL y 16 de 101 (16%) con un título ≤ 5 UB/mL. La mediana de la cantidad de días de exposición hasta el desarrollo de inhibidores en estos pacientes fue de 12 (rango 3 a 49). De los 16 pacientes con títulos altos, 15 recibían tratamiento de inmunotolerancia (ITI). De los 16 pacientes con títulos bajos, se inició el tratamiento para ITI en 10. La ITI tuvo una eficacia del 73% en pacientes con títulos altos y del 90% en pacientes con títulos bajos. En los 101 PUP tratados, sin importar el desarrollo de inhibidores, la mediana de la cantidad de días de exposición es de 197 (rango 1 a 1299).

En un estudio clínico (estudio 4334) en PUP (6 años de edad, $n = 23$), había 8 pacientes (34.8%) con inhibidores al FVIII (4 pacientes con títulos altos >5 BU/ml) y 4 pacientes con títulos bajos ≤ 5 BU/ml). Cinco de esos pacientes (21.7%) cumplen con el criterio definido en el protocolo para una presencia clínicamente significativa de inhibidores al FVIII con inhibidor positivo en 2 extracciones de sangre consecutivas y la necesidad de administrar productos hemostáticos alternativos y/o niveles de recuperación baja de FVIII, así como falta en la eficacia.

Pueden presentarse trazas de proteína de hámster en XYNTHA. Se ha observado el desarrollo de anticuerpos contra la proteína de hámster en estudios clínicos, pero no se evidenciaron secuelas clínicas asociadas. En ensayos clínicos de PTP que recibían para el tratamiento de rutina y la prevención de episodios de sangrado, 0 de 94 (0%) pacientes en el estudio 310 y 3 de 110 (3%) pacientes en los estudios 306/307 desarrollaron un incremento de laboratorio en título de anticuerpo antiCHO (ovario de hámster chino, la línea celular fuente del factor VIII para XYNTHA), sin ningún efecto clínico aparente. En un

693

estudio de ReFacto AF para profilaxis quirúrgica (estudio 311), 1 de 30 (3%) pacientes desarrolló un aumento de laboratorio para el anticuerpo contra CHO. Veinte (20) de 113 (18%) PTP que recibían XYNTHA, fabricado mediante el proceso previo (estudio 300), presentaron un aumento en el título de anticuerpos antiCHO sin ningún efecto clínico aparente.

Vía de administración: Inyección intravenosa (IV)

Dosificación y Grupo etario:

Supervisión del tratamiento

El tratamiento con XYNTHA® debe iniciarse bajo supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la hemofilia A.

La posología y duración del tratamiento dependerá de la gravedad de la deficiencia del factor VIII, el lugar y nivel de hemorragia y la condición clínica del paciente. La respuesta al factor VIII puede variar en cada paciente, lográndose niveles diferentes de recuperación y demostrando diferentes vidas medias. Las dosis administradas se deben titular de acuerdo con la respuesta clínica del paciente. En presencia de un inhibidor, es posible que se necesiten dosis mayores o tratamientos específicos apropiados. No se ha evaluado en estudios clínicos el ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal o deterioro hepático.

Durante el curso del tratamiento, se recomienda una determinación apropiada de los niveles del factor VIII para establecer la dosis que se debe administrar y la frecuencia de las perfusiones repetidas. La respuesta al factor VIII de cada paciente individual puede variar debido a las diferentes semividas y recuperaciones. La dosis basada en el peso corporal puede requerir un ajuste en pacientes con un peso insuficiente o sobrepeso. En el caso particular de intervenciones de cirugía mayor, es indispensable una monitorización precisa de la terapia de sustitución por medio de análisis de la coagulación (actividad del factor VIII plasmático).

XYNTHA® puede utilizarse en adultos y niños.

El número de unidades de factor VIII administradas se expresa en UI, que corresponden con la norma vigente de la OMS para productos del factor VIII. La actividad plasmática del factor VIII se expresa como un porcentaje (con relación al plasma humano normal) o en Unidades Internacionales (con relación al Estándar Internacional para el factor VIII en el plasma).

Una Unidad Internacional (UI) de la actividad del factor VIII corresponde aproximadamente a la cantidad de factor VIII en un ml de plasma humano normal. El cálculo de la dosis requerida de factor VIII se basa en el hallazgo empírico de que, en promedio, una (1) UI de factor VIII por kg de peso corporal aumenta la actividad plasmática del factor VIII en 2 UI/dL. La dosis requerida se determina utilizando la siguiente fórmula:

$$\text{Unidades requeridas} = \text{peso corporal (kg)} \times \text{aumento deseado del factor VIII (\% del valor normal o UI/dL)} \times 0,5 \text{ (UI/kg por UI/dL)}$$

La potencia especificada en la etiqueta de ReFacto AF se basa en el ensayo de sustrato cromogénico de la Farmacopea Europea en el que el estándar de potencia de trabajo se ha calibrado con el Estándar Internacional de la OMS utilizando un ensayo cromogénico. Cuando se monitoreen los niveles de actividad de factor VIII en el paciente durante el tratamiento con ReFacto AF, el uso del ensayo de sustrato cromogénico puede resultar en niveles de actividad de factor VIII en plasma que son mayores a los resultados observados con el uso del ensayo de coagulación de una fase.

El producto moroctocog alfa [AF-CC], identificado con el nombre comercial XYNTHA®, tiene una potencia asignada utilizando un estándar de potencia de fabricación que ha sido calibrado con el Estándar Internacional de la OMS utilizando un ensayo de coagulación de una fase. Debido a la diferencia en los métodos utilizados para asignar la potencia del producto XYNTHA® (producto moroctocog alfa [AF-CC]) y ReFacto AF, 1 UI de producto XYNTHA® (ensayo calibrado de una fase) es equivalente a aproximadamente 1,38 UI de producto ReFacto AF (ensayo calibrado cromogénico).

Si a un paciente tratado normalmente con XYNTHA® se le prescribe ReFacto AF, el médico tratante debe considerar las recomendaciones de ajuste de dosis basadas en los valores de actividad de factor VIII.

Con base en su régimen de tratamiento actual, deberá recomendarse a las personas con hemofilia A que, cuando realicen un viaje, lleven el suministro adecuado del producto del factor VIII para los tratamientos necesarios. Deberá recomendarse a los pacientes consultar con su médico antes de viajar.

Debe considerarse el control preciso de la terapia sustitutiva utilizando un ensayo de la actividad plasmática del factor VIII, particularmente durante intervención quirúrgica.

Posología para Hemorragia y Cirugía

En caso de presentarse los siguientes eventos hemorrágicos, se debe mantener la actividad del factor VIII a los niveles plasmáticos o niveles superiores (en % del valor normal o en UI/dL) establecidos a continuación para el periodo de duración indicado.

695

Acta No. 01 de 2025 SEMPB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Tipo de Hemorragia	Nivel Requerido del Factor VIII (% o UI/dL)	Frecuencia de las Dosis (h) Duración de la Terapia (d)
Menor hemartrosis temprana, hemorragias de músculos superficiales o tejido blando y hemorragias orales	20-40	Repetir cada 12-24 horas de acuerdo con las necesidades hasta que se resuelva. Al menos 1 día, dependiendo de la severidad de la hemorragia.
Moderada Hemorragia en los músculos. Traumatismo craneoencefálico leve. Operaciones menores que incluyen extracción de dientes. Hemorragias en la cavidad oral	30-60	Infusión repetida cada 12-24 horas durante 3-4 días o hasta que la herida cure adecuadamente. Para extracción de dientes podría ser suficiente una única infusión más terapia antifibrinolítica oral dentro de la siguiente hora.
Mayor Hemorragia gastrointestinal. Hemorragias intracraneales, intraabdominales o intratorácicas. Fracturas. Operaciones mayores.	60-100	Infusión repetida cada 8-24 horas hasta que la amenaza se resuelva o en caso de cirugía hasta que sane adecuadamente la herida; se continúa con la terapia durante al menos otros 7 días.

Posología para Profilaxis

XYNTHA® se ha administrado profilácticamente en un estudio clínico principal en pacientes adolescentes y adultos con tratamiento previo a una dosis de 30 ± 5 UI/kg suministradas 3 veces a la semana.

Inhibidores

Los pacientes que utilizan terapia sustitutiva del factor VIII se deben controlar para determinar si se desarrollan inhibidores del factor VIII. En pacientes con inhibidores (en especial inhibidores de título alto, por encima de 5 unidades Bethesda (UB)/mL), es posible que la terapia con el factor VIII no sea eficaz, por lo que deberían considerarse otras opciones terapéuticas. Si los niveles plasmáticos esperados de la actividad del factor VIII no se obtienen o si la hemorragia no se controla con la dosis apropiada, se deben realizar análisis para determinar la presencia de inhibidores del factor VIII. El manejo de estos pacientes debe ser dirigido por médicos con experiencia en el cuidado de pacientes con hemofilia.

Administración

XYNTHA® Factor Antihemofílico (Recombinante), Libre de Plasma/Albúmina se administra por infusión intravenosa (IV) después de la reconstitución del polvo liofilizado con la jeringa prellenada suministrada con diluyente (solución de Cloruro de Sodio 0,9%, 4 mL). Si la solución y el contenedor lo permiten, los medicamentos parenterales se deben inspeccionar antes de la administración para determinar la presencia de material particulado y decoloración.

XYNTHA® Factor Antihemofílico (Recombinante), Libre de Plasma/Albúmina se debe administrar utilizando el juego de infusión suministrado en este kit y la jeringa prellenada de diluyente suministrada o una única jeringa plástica desechable estéril. Adicionalmente, la solución se debe extraer del vial utilizando el adaptador de vial.

- 1. Conecte la jeringa al extremo del equipo de infusión suministrado.**
- 2. Coloque un torniquete y prepare el sitio de inyección limpiando bien la piel con una de las torundas de alcohol suministradas con el kit.**



- 3. Realice la venopunción como se lo indicó su médico. Inserte la aguja del equipo de infusión dentro de la vena como se lo indicó su médico y retire el torniquete. Remueva el aire presente en el equipo de infusión retrayendo la jeringa. El producto XYNTHA® reconstituido se debe inyectar vía intravenosa durante varios minutos. La tasa de administración se debe determinar de acuerdo con el nivel de comodidad del paciente.**



Luego de finalizar el tratamiento con XYNTHA®, retire el equipo de infusión y deséchelo. Descarte toda la solución no utilizada, los viales vacíos, las agujas y jeringas utilizadas depositándolos dentro de un recipiente apropiado para eliminación de desechos que pueden hacer daño a los demás si no se manipulan adecuadamente.

Población Pediátrica

Se estudió la seguridad de XYNTHA® en niños y adolescentes tratados previamente (n= 18, de entre 12 y 16 años de edad en un estudio pivotal, y n= 49, de entre 7 y 16 años de edad en un estudio de respaldo). En un estudio pivotal, se compararon los datos de eventos adversos de pacientes de ≤16 años con los datos de pacientes mayores de 16 años. Dieciocho (18) pacientes tenían ≤16 años y 76 tenían >16 años. El grado de exposición fue similar en los pacientes en ambos grupos etarios. Los eventos adversos

emergentes del tratamiento fueron similares en severidad e incidencia en los dos grupos etarios.

XYNTHA® puede usarse de la misma forma como el producto predecesor ReFacto, dado que es comparable, en términos bioquímicos, con este y ha demostrado características farmacocinéticas similares. Se ha estudiado la seguridad y la eficacia del producto predecesor ReFacto en niños y adolescentes tratados previamente (n= 31, entre 5 - 18 años de edad) y en neonatos, lactantes y niños no tratados previamente (n= 101, edades <1 a 52 meses). La información clínica derivada de los estudios completados con moroctocog alfa (AF-CC) en pacientes tratados previamente -PTP (ReFacto AF): n= 37, 18 pacientes <6 y 19 pacientes entre 6 y < 12 años de edad; XYNTHA® n=51, 46 pacientes <6 y 5 pacientes entre 6 a <16 años de edad) y pacientes no tratados previamente – PUP, por sus siglas en inglés (ReFacto AF: n = 23 pacientes, <6 años de edad) demostró un perfil de seguridad similar al del producto predecesor de moroctocog alfa (ReFacto).

Población adulto mayor

Los estudios clínicos de XYNTHA® no incluyeron sujetos de 65 años de edad y mayores. En general, la selección de la dosis para un paciente adulto mayor debería ser según cada paciente.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se han realizado estudios de reproducción animal con XYNTHA®. Debido a los raros casos de hemofilia A en mujeres, no se dispone de datos de experiencia en relación con la administración del factor VIII durante el embarazo. Por lo tanto, XYNTHA® debería administrarse a mujeres embarazadas solo bajo evidente indicación.

Lactancia

No se han realizado estudios de reproducción animal con XYNTHA®. Se desconoce si este medicamento se excreta por la leche materna. Debido a los raros casos de hemofilia A en mujeres, no se dispone de datos de experiencia en relación con la administración del factor VIII durante la lactancia. Por lo tanto, XYNTHA® debería administrarse a mujeres dando lactancia sólo bajo evidente indicación.

Efectos sobre la capacidad de conducir y manipular maquinaria

No se han realizado estudios sobre la capacidad de conducir y manipular maquinaria.

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

Norma Farmacológica:17.5.0.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar inserto Versión CDSv14.0+15.0_18Ene2019_v3 y la información para prescribir CDSv14.0+15.0_18Ene2019_v3 allegados mediante Radicado 20241161782.

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 12.0 del producto XYNTHA 250 UI se considera que:

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

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

3.6.13. HEPATECT ® CP 2000 U.I X 40ML (INMUNOGLOBULINA HUMANA HIPERINMUNE CONTRA EL VIRUS DE LA HEPATITIS B)

Expediente : 19966284
Radicado : 20221220382 / 20241156206
Fecha : 24/06/2024
Interesado : Amarey Nova Medical S.A.

Composición:

Inmunoglobulina humana de hepatitis B

Proteína humana 50 g/l de la cual por lo menos 96 % es IgG, con un contenido de anticuerpos contra antígeno de la superficie del virus de la hepatitis B (HBs) de 50 UI/ml

Cada vial de 2 ml contiene: 100 UI

Cada vial de 40 ml contiene: 2000 UI

Distribución de las subclases de IgG (valores aproximados):

IgG1: 59 %

IgG2: 35 %

IgG3: 3 %

699

Acta No. 01 de 2025 SEMPB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

IgG4: 3 %

El contenido máximo de IgA es 2000 microgramos/ml.

Forma farmacéutica: Solución para infusión.

Indicaciones:

Hepatect 2 ml

- Profilaxis contra la hepatitis B en adultos y niños mayores a 2 años de edad cuando no han sido vacunados contra la hepatitis B. Profiláctico de la transmisión vertical del virus de la hepatitis B en el recién nacido de madre infectada.

Hepatect 40 ml

- Prevención de la reinfección por virus de la Hepatitis B después de trasplante de hígado en falla hepática inducida por la hepatitis B.
- atitis B después del trasplante de hígado en falla hepática inducida por la hepatitis B.
- Inmunoprofilaxis de la hepatitis B.
 - En caso de exposición accidental en sujetos no inmunizados (incluyendo
 - personas cuyo certificado de vacunación esté incompleto o cuyo status sea desconocido).
 - En pacientes hemodializados, hasta que la vacunación se haya hecho efectiva.
 - En los recién nacidos de madres portadoras del virus de la hepatitis B.
 - En sujetos que no mostraron una respuesta inmune (no se encontraron anticuerpos medibles contra la hepatitis B) después de la vacunación y para quienes una prevención continua es necesaria debido al riesgo continuo de infectarse con el virus de la hepatitis B.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2024006345 emitido mediante Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB, numeral 3.6.8., con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitario para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inseto Versión ASS-RSA-GU044 allegado mediante radicado 20241156206
- IPP Versión ASS-RSA-GU044 allegado mediante radicado 20241156206

700

Acta No. 01 de 2025 SEMPB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 10 de 2023, numeral 3.6.8., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el proceso de actualización 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:

Inmunoglobulina humana de hepatitis B

Proteína humana 50 g/l de la cual por lo menos 96 % es IgG, con un contenido de anticuerpos contra antígeno de la superficie del virus de la hepatitis B (HBs) de 50 UI/ml

Cada vial de 2 ml contiene: 100 UI

Cada vial de 40 ml contiene: 2000 UI

Distribución de las subclases de IgG (valores aproximados):

IgG1: 59 %

IgG2: 35 %

IgG3: 3 %

IgG4: 3 %

El contenido máximo de IgA es 2000 microgramos/ml.

Forma farmacéutica: Solución para infusión.

Indicaciones:

Hepatect 2 ml

- **Profilaxis contra la hepatitis B en adultos y niños mayores a 2 años de edad cuando no han sido vacunados contra la hepatitis B. Profiláctico de la transmisión vertical del virus de la hepatitis B en el recién nacido de madre infectada.**

Hepatect 40 ml

- **Prevención de la reinfección por virus de la Hepatitis B después de trasplante de hígado en falla hepática inducida por la hepatitis B.**
- **atitis B después del trasplante de hígado en falla hepática inducida por la hepatitis B.**
- **Inmunoprofilaxis de la hepatitis B.**
 - **En caso de exposición accidental en sujetos no inmunizados (incluyendo**

701

- personas cuyo certificado de vacunación esté incompleto o cuyo status sea desconocido).
- En pacientes hemodializados, hasta que la vacunación se haya hecho efectiva.
- En los recién nacidos de madres portadoras del virus de la hepatitis B.
- En sujetos que no mostraron una respuesta inmune (no se encontraron anticuerpos medibles contra la hepatitis B) después de la vacunación y para quienes una prevención continua es necesaria debido al riesgo continuo de infectarse con el virus de la hepatitis B.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes o a la inmunoglobulina humana.
- Pacientes con deficiencia selectiva de IgA quienes desarrollaron anticuerpos a la IgA, ya que la administración de un producto que contiene IgA puede resultar en anafilaxis.

Precauciones y advertencias:

Rastreabilidad

Con el fin de mejorar la rastreabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del producto administrado deberían registrarse en forma clara.

Precauciones de uso

Monitoreo del nivel de anticuerpos anti-HBs:

Los pacientes deberían monitorearse en cuanto a niveles séricos de anticuerpos anti-HBs de forma regular. La dosificación debería ajustarse para mantener los niveles terapéuticos de anticuerpos y para evitar la sub dosificación.

Complicaciones potenciales pueden frecuentemente evitarse garantizando que los pacientes:

- No sean sensibles a inmunoglobulinas humanas inyectando inicialmente Hepatect CP de forma lenta (0.1 ml/kg/hr),
- Se monitoreen cuidadosamente en busca de cualquier síntoma durante todo el período de infusión. En particular, pacientes no expuestos previamente a productos de inmunoglobulina humana, pacientes que cambiaron de otras inmunoglobulinas o cuando se ha presentado un intervalo largo desde la infusión previa. Estos pacientes deberían monitorearse en el hospital durante la primera infusión y durante la primera hora después de la primera infusión, con el fin de detectar potenciales signos adversos. Todos los otros pacientes deberían ser observados durante por lo menos 20 minutos después de la administración.

Especialmente si se aplica a dosis más altas, la administración de inmunoglobulina humana intravenosa requiere:

- Hidratación adecuada antes del inicio de la infusión de inmunoglobulina humana,
- Monitoreo de la salida de orina,
- Monitoreo de niveles de creatinina sérica,
- Evitar el uso concomitante de diuréticos de asa.

En caso de reacción adversa, la tasa de administración debe reducirse o suspenderse la infusión. El tratamiento requerido depende de la naturaleza y severidad de la reacción adversa.

Reacción a la infusión

Ciertas reacciones adversas (por ejemplo, dolor de cabeza, rubor, escalofríos, mialgia, sibilancia, taquicardia, dolor lumbar, náuseas e hipotensión) pueden estar relacionadas con la tasa de infusión. La tasa de infusión recomendada suministrada bajo la Sección “Método de administración” debe seguirse de manera cercana. Los pacientes deben monitorearse de forma cercana y observarse cuidadosamente en busca de cualquier síntoma durante todo el periodo de infusión.

Reacciones adversas pueden ocurrir de forma más frecuente

- en caso de una alta velocidad de infusión,
- en pacientes con hipo o agammaglobulinemia con o sin deficiencia de IgA.
- en pacientes que reciben inmunoglobulinas humanas por primera vez, o en raros casos, cuando el producto de inmunoglobulina humana se cambia o cuando se ha presentado un intervalo largo desde la infusión previa.
- en pacientes con una infección no tratada o inflamación crónica subyacente

Hipersensibilidad

Las reacciones de hipersensibilidad son raras.

Hepatect CP contiene una pequeña cantidad de IgA. Los individuos que son deficientes en IgA tienen el potencial de desarrollar anticuerpos de IgA y pueden tener reacciones anafilácticas después de la administración de componentes sanguíneos que contengan IgA.

El médico tiene por lo tanto que sopesar el beneficio del tratamiento con Hepatect CP contra el riesgo potencial de reacciones de hipersensibilidad.

Raramente, la inmunoglobulina humana de hepatitis B puede inducir una caída en la presión sanguínea con reacción anafiláctica, incluso en pacientes que han tolerado tratamientos previos con inmunoglobulina.

La sospecha de reacciones del tipo alérgico o anafiláctico requiere la suspensión inmediata de la inyección. En caso de shock, debería implementarse el tratamiento médico estándar para shock.

Interferencia con pruebas de serología

Después de la administración de la inmunoglobulina, el aumento transitorio de diversos anticuerpos transmitidos de manera pasiva en la sangre del paciente puede producir resultados positivos engañosos en pruebas de serología.

La transmisión pasiva de anticuerpos a antígenos de eritrocitos, por ejemplo, A, B y D puede interferir con algunas pruebas de serología para anticuerpos de eritrocitos, por ejemplo, la prueba de anti globulina directa (DAT, Prueba de Coombs directa).

Agentes transmisibles

Las medidas estándar para evitar infecciones que resultan del uso de medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano incluyen selección de donantes, clasificación de donaciones individuales y conjuntos de plasma en busca de marcadores específicos de infección y la inclusión de pasos de fabricación efectivos para la inactivación / remoción de los virus. A pesar de esto, cuando se administran medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano, la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos no puede excluirse totalmente. Esto también aplica a virus desconocidos o emergentes y otros patógenos.

Las medidas tomadas se consideran efectivas para virus encapsulados tales como el Virus de la inmunodeficiencia humana (HIV), Virus de la hepatitis B (HBV) y Virus de la hepatitis C (HCV). Las medidas tomadas pueden ser de valor limitado contra virus no encapsulados tales como el virus de la hepatitis A (HAV) y el parvovirus B19.

Existe una experiencia clínica reafirmante con respecto a la ausencia de transmisión de hepatitis A o parvovirus B19 con inmunoglobulinas y también se asume que el contenido de anticuerpos hace una contribución importante a la seguridad ante el virus.

Las siguientes reacciones adversas se han asociado con el uso de inmunoglobulina humana normal para administración intravenosa (IVIg):

Tromboembolia

Existe evidencia clínica de una asociación entre administración de IVIg y eventos tromboembólicos tales como infarto del miocardio, accidente cerebrovascular (que incluye apoplejía), embolia pulmonar y trombosis venosa profunda, lo que se asume que está relacionado con un incremento relativo en la viscosidad de la sangre mediante el alto flujo de inmunoglobulina en pacientes en riesgo. Debería tenerse precaución al

704

prescribir e infundir IVIg en pacientes obesos y en pacientes con factores de riesgo preexistentes para eventos tromboticos (tales como edad avanzada, hipertensión, diabetes mellitus y una historia de enfermedad vascular o episodios tromboticos, pacientes con trastornos trombofílicos adquiridos o heredados, pacientes con períodos prolongados de inmovilización, pacientes con hipovolemia severa, pacientes con enfermedades que incrementan la viscosidad sanguínea).

En pacientes en riesgo de reacciones adversas tromboembólicas, los productos IVIg deberían administrarse a la tasa mínima de infusión y dosis practicable.

Insuficiencia renal aguda

Casos de insuficiencia renal aguda se han reportado en pacientes que reciben terapia con IVIg. En la mayoría de los casos, se han identificado factores de riesgo, tales como insuficiencia renal preexistente, diabetes mellitus, hipovolemia, sobrepeso, medicamentos nefrotóxicos concomitantes o edad superior a 65 años.

Los parámetros renales deberían valorarse antes de la infusión de IVIg, particularmente en pacientes que se juzga que presentan riesgo potencial incrementado para el desarrollo de insuficiencia renal aguda, y nuevamente a intervalos apropiados. En pacientes en riesgo de insuficiencia renal aguda, los productos de IVIg deberían administrarse a la mínima tasa de infusión y dosis practicable. En caso de impedimento renal, debería considerarse la suspensión de IVIg.

Mientras que informes de disfunción renal e insuficiencia renal aguda se han asociado con el uso de muchos de los productos IVIg con licencia que contienen diversos excipientes tales como sacarosa, glucosa y maltosa, aquellos que contienen sacarosa como estabilizante respondieron por una participación desproporcionada del número total. En los pacientes en riesgo, puede ser considerado el uso de productos de inmunoglobulina humana que no contienen estos excipientes. Hepatect CP no contiene sacarosa, maltosa ni glucosa.

Síndrome de meningitis aséptica (AMS)

Se ha reportado que el Síndrome de meningitis aséptica ocurre en asociación con el tratamiento con IVIg. El síndrome usualmente comienza dentro de las siguientes horas hasta 2 días a continuación del tratamiento con IVIg. Frecuentemente, los estudios de líquido cefalorraquídeo (CSF) son positivos, con pleocitosis hasta varios miles de células por mm³, predominantemente de la serie granulocítica y niveles elevados de proteína hasta varios cientos de mg/dl. AMS puede ocurrir de forma más frecuente en asociación con tratamiento de IVIg de alta dosis (2 g/kg).

Los pacientes que exhiben tales signos y síntomas deberían recibir un examen neurológico riguroso, que incluya estudios de CSF, para descartar otras causas de meningitis.

La suspensión del tratamiento con IVIg ha resultado en remisión de AMS dentro de los pocos días siguientes sin secuelas.

Anemia hemolítica

Los productos de IVIg pueden contener anticuerpos al grupo sanguíneo, los cuales pueden actuar como hemolisinas e inducir un recubrimiento in vivo de eritrocitos con inmunoglobulina, causando una reacción antiglobulina positiva directa (prueba de Coombs) y, de forma rara, hemólisis. Puede desarrollarse anemia hemolítica subsiguiente a la terapia con IVIg debido a aumento en secuestro de eritrocitos (RBC). Los receptores de IVIg deberían monitorearse en busca de signos y síntomas clínicos de hemólisis.

Neutropenia / Leucopenia

Una disminución transitoria en el recuento de neutrófilos y/o episodios de neutropenia, algunas veces severa, se han reportado después del tratamiento con IVIgs. Esto ocurre típicamente dentro de las siguientes horas o días después de la administración de IVIg y se resuelve espontáneamente dentro de los siguientes 7 a 14 días.

Daño pulmonar agudo relacionado con la transfusión (TRALI)

En pacientes que reciben IVIg, se han presentado algunos informes de edema pulmonar agudo no cardiogénico TRALI. TRALI se caracteriza por hipoxia severa, disnea, taqui apnea, cianosis, fiebre e hipotensión. Los síntomas de TRALI se desarrollan típicamente durante una transfusión o dentro de las siguientes 6 horas, frecuentemente dentro de las siguientes 1 - 2 horas. Por lo tanto, los receptores de IVIg deben monitorearse y la infusión de IVIg debe detenerse de forma inmediata en caso de reacciones pulmonares adversas. TRALI es una condición potencialmente fatal que requiere un manejo inmediato en la unidad de cuidados intensivos.

Riesgos potenciales

- neutropenia/leucopenia
- lesión pulmonar aguda relacionada con la transfusión (TRALI)
- lupus eritematoso cutáneo

Interacciones:

Vacunas con virus vivos atenuados

La administración de inmunoglobulina puede impedir durante un período de por lo menos 6 semanas y de hasta 3 meses la eficacia de vacunas con virus vivos atenuados tales como rubéola, paperas, sarampión y varicela. Después de la administración de este producto,

706

debería transcurrir un intervalo de 3 meses antes de la vacunación con vacunas de virus vivos atenuados. En el caso de vacunación para sarampión, este impedimento puede persistir hasta por 1 año. Por lo tanto, a los pacientes que reciben vacuna para sarampión se les debería verificar el estatus de anticuerpos.

Diuréticos de asa

Evitar el uso concomitante de diuréticos de asa.

Población pediátrica

Las interacciones enumeradas aplican para adultos y niños.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Reacciones adversas causadas por inmunoglobulinas humanas normales (en frecuencia decreciente) abarcan:

- escalofríos, dolor de cabeza, mareo, fiebre, vómito, reacciones alérgicas, náusea, artralgia, baja presión sanguínea y dolor lumbar moderado
- reacciones hemolíticas reversibles; especialmente en aquellos pacientes con los grupos sanguíneos A, B, y AB, y (de forma rara) anemia hemolítica que requiere transfusión
- (de forma rara) súbita caída en la presión sanguínea y, en casos aislados, shock anafiláctico, incluso cuando el paciente no ha mostrado ninguna hipersensibilidad a la administración previa
- (de forma rara) reacciones cutáneas transitorias (incluyendo lupus eritematoso cutáneo - frecuencia desconocida)
- (de forma muy rara) reacciones tromboembólicas tales como infarto de miocardio, apoplejía, embolia pulmonar, trombosis venosa profunda
- casos de meningitis séptica reversible
- casos de incremento en el nivel de creatinina sérica y/u ocurrencia de insuficiencia renal aguda
- casos de Daño pulmonar agudo relacionado con la transfusión (TRALI)

Lista tabulada de reacciones adversas

La tabla presentada a continuación está de acuerdo con la Clasificación órgano sistema (SOC y nivel de término preferido) de MedDRA.

Las frecuencias se han evaluado de acuerdo a la siguiente convención: muy común ($\geq 1/10$); común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); no común ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$); muy rara ($< 1/10,000$); no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Reacciones adversas a partir de ensayos clínicos:

En cuatro ensayos clínicos no se identificó ninguna reacción adversa con Hepatect CP. Reacciones adversas a partir de la experiencia post mercadeo y estudios no de intervención (frecuencias no conocidas - no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

Clase órgano sistema estándar de MedDRA	Reacciones adversas
Trastornos del sistema inmune	Hipersensibilidad, shock anafiláctico
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza, mareo
Trastornos cardiacos	Taquicardia
Trastornos vasculares	Hipotensión
Trastornos gastrointestinales	Nausea
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Reacción de la piel, sarpullido, prurito
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Pirexia, malestar

Población pediátrica

Se espera que las reacciones adversas en niños sean iguales que en los adultos.

Reporte de reacciones adversas sospechadas

El Reporte de reacciones adversas sospechadas después de la autorización del medicamento es importante. Éste permite monitoreo continuo del balance beneficio / riesgo del medicamento.

A los profesionales del cuidado de la salud se les solicita reportar cualquier sospecha de reacción adversa mediante el sistema nacional de reporte enumerada en el Apéndice V*.

Vía de administración: Intravenoso

Dosificación y Grupo etario:

Posología

Prevención de la reinfección con hepatitis B después de trasplante de hígado para insuficiencia hepática inducida por hepatitis B:

En adultos:

10000 UI en el día del trasplante, de manera peri operatoria luego 2000 - 10000 UI (40 - 200 ml)/día durante 7 días, y según sea necesario para mantener los niveles de anticuerpos por encima de 100 - 150 UI/l en pacientes HBV-DNA negativos y por encima de 500 UI/l en pacientes HBV-DNA positivos.

En niños:

La posología debería ajustarse de acuerdo al área de superficie corporal, sobre la base de 10000 UI/1.73 m². Inmunoprofilaxis de hepatitis B:

- Prevención de la hepatitis B en caso de exposición accidental en sujetos no inmunizados: Por lo menos 500 UI (10 ml), dependiendo de la intensidad de la exposición, tan pronto como sea posible después de la exposición, y preferiblemente dentro de las siguientes 24 - 72 horas.

- Inmuno profilaxis de la hepatitis B en pacientes en hemodiálisis: 8 - 12 UI (0.16 - 0.24 ml)/kg con un máximo de 500 UI (10 ml), cada 2 meses hasta seroconversión a continuación de la vacunación.

- Prevención de hepatitis B en los neonatos, de una madre portadora del virus de hepatitis B, al momento del nacimiento o tan pronto como sea posible después del nacimiento: 30 - 100 UI (0.6 - 2 ml)/kg. La administración de inmunoglobulina para hepatitis B puede repetirse hasta seroconversión a continuación de la vacunación.

En todas estas situaciones, la vacunación contra el virus de la hepatitis B es altamente recomendada. La primera dosis de la vacuna puede inyectarse en el mismo día que la inmunoglobulina humana para hepatitis B, sin embargo en sitios diferentes.

En sujetos que no mostraron una respuesta inmune (ningún anticuerpo anti hepatitis B medible) después de la vacunación, y para quienes es necesaria la prevención continua, puede considerarse administración de 500 UI (10 ml) para adultos y 8 UI (0.16 ml)/kg para niños cada 2 meses; un título mínimo de anticuerpos protectores se considera que es 10 mUI/mL.

Insuficiencia hepática

No hay evidencia disponible que requiera un ajuste de dosis.

Insuficiencia renal

Ningún ajuste de dosis a menos que se justifique clínicamente.

Ancianos

Ningún ajuste de dosis a menos que se justifique clínicamente.

Método de administración

Para uso intravenoso.

Hepatect CP debería infundirse de manera intravenosa a una velocidad inicial de 0.1 ml/kg/hr durante 10 minutos. Ver la Sección 4.4. En caso de reacción adversa, la tasa de administración debe reducirse o detenerse la infusión. Si se tolera bien, la velocidad de administración puede incrementarse gradualmente hasta un máximo de 1 ml/kg/hr.

La experiencia clínica en neonatos de madres portadoras del virus de hepatitis B ha mostrado que Hepatect CP utilizado de forma intravenosa a una velocidad de infusión de 2 ml entre 5 y 15 minutos ha sido bien tolerado.

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

Norma Farmacológica: 18.2.0.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar inserto y la información para prescribir allegados mediante Radicado 20241156206.

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

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

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

3.6.14. HEPATECT® CP X 2 ML

Expediente : 19966283
Radicado : 20221220392 / 20241156245
Fecha : 24/06/2024
Interesado : Amarey Nova Medical S.A.

Composición:

Inmunoglobulina humana de hepatitis B

Proteína humana 50 g/l de la cual por lo menos 96 % es IgG, con un contenido de anticuerpos contra antígeno de la superficie del virus de la hepatitis B (HBs) de 50 UI/ml

Cada vial de 2 ml contiene: 100 UI

Cada vial de 40 ml contiene: 2000 UI

Distribución de las subclases de IgG (valores aproximados):

IgG1: 59 %

IgG2: 35 %

IgG3: 3 %

710

Acta No. 01 de 2025 SEMPB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

IgG4: 3 %

El contenido máximo de IgA es 2000 microgramos/ml.

Forma farmacéutica: Solución para infusión.

Indicaciones:

Hepatect 2 ml

- Profilaxis contra la hepatitis B en adultos y niños mayores a 2 años de edad cuando no han sido vacunados contra la hepatitis B. Profiláctico de la transmisión vertical del virus de la hepatitis B en el recién nacido de madre infectada.

Hepatect 40 ml

- Prevención de la reinfección por virus de la Hepatitis B después de trasplante de hígado en falla hepática inducida por la hepatitis B.

atitit B después del trasplante de hígado en falla hepática inducida por la hepatitis B.

Inmunoprofilaxis de la hepatitis B.

- En caso de exposición accidental en sujetos no inmunizados (incluyendo personas cuyo certificado de vacunación esté incompleto o cuyo status sea desconocido).
- En pacientes hemodializados, hasta que la vacunación se haya hecho efectiva.
- En los recién nacidos de madres portadoras del virus de la hepatitis B.
- En sujetos que no mostraron una respuesta inmune (no se encontraron anticuerpos medibles contra la hepatitis B) después de la vacunación y para quienes una prevención continua es necesaria debido al riesgo continuo de infectarse con el virus de la hepatitis B.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2024006349 emitido mediante Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB, numeral 3.6.7., con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitario para el producto de la referencia.

Evaluación farmacológica

Inserto allegado mediante radicado 20241156245

IPP allegado mediante radicado 20241156245

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 10 de 2023, numeral 3.6.7., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el proceso de actualización 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:

Inmunoglobulina humana de hepatitis B

Proteína humana 50 g/l de la cual por lo menos 96 % es IgG, con un contenido de anticuerpos contra antígeno de la superficie del virus de la hepatitis B (HBs) de 50 UI/ml

Cada vial de 2 ml contiene: 100 UI

Cada vial de 40 ml contiene: 2000 UI

Distribución de las subclases de IgG (valores aproximados):

IgG1: 59 %

IgG2: 35 %

IgG3: 3 %

IgG4: 3 %

El contenido máximo de IgA es 2000 microgramos/ml.

Forma farmacéutica: Solución para infusión.

Indicaciones:

Hepatect 2 ml

- **Profilaxis contra la hepatitis B en adultos y niños mayores a 2 años de edad cuando no han sido vacunados contra la hepatitis B. Profiláctico de la transmisión vertical del virus de la hepatitis B en el recién nacido de madre infectada.**

Hepatect 40 ml

- **Prevención de la reinfección por virus de la Hepatitis B después de trasplante de hígado en falla hepática inducida por la hepatitis B.**
atitit B después del trasplante de hígado en falla hepática inducida por la hepatitis B.
Inmunoprofilaxis de la hepatitis B.

712

Acta No. 01 de 2025 SEMPB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- En caso de exposición accidental en sujetos no inmunizados (incluyendo personas cuyo certificado de vacunación esté incompleto o cuyo status sea desconocido).
- En pacientes hemodializados, hasta que la vacunación se haya hecho efectiva.
- En los recién nacidos de madres portadoras del virus de la hepatitis B.
- En sujetos que no mostraron una respuesta inmune (no se encontraron anticuerpos medibles contra la hepatitis B) después de la vacunación y para quienes una prevención continua es necesaria debido al riesgo continuo de infectarse con el virus de la hepatitis B.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes o a la inmunoglobulina humana.
- Pacientes con deficiencia selectiva de IgA quienes desarrollaron anticuerpos a la IgA, ya que la administración de un producto que contiene IgA puede resultar en anafilaxis.

Precauciones y advertencias:

Rastreabilidad

Con el fin de mejorar la rastreabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del producto administrado deberían registrarse en forma clara.

Precauciones de uso

Monitoreo del nivel de anticuerpos anti-HBs:

Los pacientes deberían monitorearse en cuanto a niveles séricos de anticuerpos anti-HBs de forma regular. La dosificación debería ajustarse para mantener los niveles terapéuticos de anticuerpos y para evitar la sub dosificación.

Complicaciones potenciales pueden frecuentemente evitarse garantizando que los pacientes:

No sean sensibles a inmunoglobulinas humanas inyectando inicialmente Hepatect CP de forma lenta (0.1 ml/kg/hr),

Se monitoreen cuidadosamente en busca de cualquier síntoma durante todo el período de infusión. En particular, pacientes no expuestos previamente a productos de inmunoglobulina humana, pacientes que cambiaron de otras inmunoglobulinas o cuando se ha presentado un intervalo largo desde la infusión previa. Estos pacientes deberían monitorearse en el hospital durante la primera infusión y durante la primera hora después de la primera infusión, con el fin de detectar potenciales signos adversos. Todos los otros pacientes deberían ser observados durante por lo menos 20 minutos después de la administración.

Especialmente si se aplica a dosis más altas, la administración de inmunoglobulina humana intravenosa requiere:

- Hidratación adecuada antes del inicio de la infusión de inmunoglobulina humana,
- Monitoreo de la salida de orina,
- Monitoreo de niveles de creatinina sérica,
- Evitar el uso concomitante de diuréticos de asa.

En caso de reacción adversa, la tasa de administración debe reducirse o suspenderse la infusión. El tratamiento requerido depende de la naturaleza y severidad de la reacción adversa.

Reacción a la infusión

Ciertas reacciones adversas (por ejemplo, dolor de cabeza, rubor, escalofríos, mialgia, sibilancia, taquicardia, dolor lumbar, náuseas e hipotensión) pueden estar relacionadas con la tasa de infusión. La tasa de infusión recomendada suministrada bajo la Sección “Método de administración” debe seguirse de manera cercana. Los pacientes deben monitorearse de forma cercana y observarse cuidadosamente en busca de cualquier síntoma durante todo el periodo de infusión.

Reacciones adversas pueden ocurrir de forma más frecuente

en caso de una alta velocidad de infusión,

en pacientes con hipo o agammaglobulinemia con o sin deficiencia de IgA.

en pacientes que reciben inmunoglobulinas humanas por primera vez, o en raros casos, cuando el producto de inmunoglobulina humana se cambia o cuando se ha presentado un intervalo largo desde la infusión previa.

en pacientes con una infección no tratada o inflamación crónica subyacente

Hipersensibilidad

Las reacciones de hipersensibilidad son raras.

Hepatect CP contiene una pequeña cantidad de IgA. Los individuos que son deficientes en IgA tienen el potencial de desarrollar anticuerpos de IgA y pueden tener reacciones anafilácticas después de la administración de componentes sanguíneos que contengan IgA.

El médico tiene por lo tanto que sopesar el beneficio del tratamiento con Hepatect CP contra el riesgo potencial de reacciones de hipersensibilidad.

Raramente, la inmunoglobulina humana de hepatitis B puede inducir una caída en la presión sanguínea con reacción anafiláctica, incluso en pacientes que han tolerado tratamientos previos con inmunoglobulina.

La sospecha de reacciones del tipo alérgico o anafiláctico requiere la suspensión inmediata de la inyección. En caso de shock, debería implementarse el tratamiento médico estándar para shock.

Interferencia con pruebas de serología

Después de la administración de la inmunoglobulina, el aumento transitorio de diversos anticuerpos transmitidos de manera pasiva en la sangre del paciente puede producir resultados positivos engañosos en pruebas de serología.

La transmisión pasiva de anticuerpos a antígenos de eritrocitos, por ejemplo, A, B y D puede interferir con algunas pruebas de serología para anticuerpos de eritrocitos, por ejemplo la prueba de anti globulina directa (DAT, Prueba de Coombs directa).

Agentes transmisibles

Las medidas estándar para evitar infecciones que resultan del uso de medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano incluyen selección de donantes, clasificación de donaciones individuales y conjuntos de plasma en busca de marcadores específicos de infección y la inclusión de pasos de fabricación efectivos para la inactivación / remoción de los virus. A pesar de esto, cuando se administran medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano, la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos no puede excluirse totalmente. Esto también aplica a virus desconocidos o emergentes y otros patógenos.

Las medidas tomadas se consideran efectivas para virus encapsulados tales como el Virus de la inmunodeficiencia humana (HIV), Virus de la hepatitis B (HBV) y Virus de la hepatitis C (HCV). Las medidas tomadas pueden ser de valor limitado contra virus no encapsulados tales como el virus de la hepatitis A (HAV) y el parvovirus B19.

Existe una experiencia clínica reafirmante con respecto a la ausencia de transmisión de hepatitis A o parvovirus B19 con inmunoglobulinas y también se asume que el contenido de anticuerpos hace una contribución importante a la seguridad ante el virus.

Las siguientes reacciones adversas se han asociado con el uso de inmunoglobulina humana normal para administración intravenosa (IVIg):

Tromboembolia

Existe evidencia clínica de una asociación entre administración de IVIg y eventos tromboembólicos tales como infarto del miocardio, accidente cerebrovascular (que incluye apoplejía), embolia pulmonar y trombosis venosa profunda, lo que se asume que está relacionado con un incremento relativo en la viscosidad de la sangre mediante el alto flujo de inmunoglobulina en pacientes en riesgo. Debería tenerse precaución al

715

prescribir e infundir IVIg en pacientes obesos y en pacientes con factores de riesgo preexistentes para eventos tromboticos (tales como edad avanzada, hipertensión, diabetes mellitus y una historia de enfermedad vascular o episodios tromboticos, pacientes con trastornos trombofílicos adquiridos o heredados, pacientes con períodos prolongados de inmovilización, pacientes con hipovolemia severa, pacientes con enfermedades que incrementan la viscosidad sanguínea).

En pacientes en riesgo de reacciones adversas tromboembólicas, los productos IVIg deberían administrarse a la tasa mínima de infusión y dosis practicable.

Insuficiencia renal aguda

Casos de insuficiencia renal aguda se han reportado en pacientes que reciben terapia con IVIg. En la mayoría de los casos, se han identificado factores de riesgo, tales como insuficiencia renal preexistente, diabetes mellitus, hipovolemia, sobrepeso, medicamentos nefrotóxicos concomitantes o edad superior a 65 años.

Los parámetros renales deberían valorarse antes de la infusión de IVIg, particularmente en pacientes que se juzga que presentan riesgo potencial incrementado para el desarrollo de insuficiencia renal aguda, y nuevamente a intervalos apropiados. En pacientes en riesgo de insuficiencia renal aguda, los productos de IVIg deberían administrarse a la mínima tasa de infusión y dosis practicable. En caso de impedimento renal, debería considerarse la suspensión de IVIg.

Mientras que informes de disfunción renal e insuficiencia renal aguda se han asociado con el uso de muchos de los productos IVIg con licencia que contienen diversos excipientes tales como sacarosa, glucosa y maltosa, aquellos que contienen sacarosa como estabilizante respondieron por una participación desproporcionada del número total. En los pacientes en riesgo, puede ser considerado el uso de productos de inmunoglobulina humana que no contienen estos excipientes. Hepatect CP no contiene sacarosa, maltosa ni glucosa.

Síndrome de meningitis aséptica (AMS)

Se ha reportado que el Síndrome de meningitis aséptica ocurre en asociación con el tratamiento con IVIg. El síndrome usualmente comienza dentro de las siguientes horas hasta 2 días a continuación del tratamiento con IVIg. Frecuentemente, los estudios de líquido cefalorraquídeo (CSF) son positivos, con pleocitosis hasta varios miles de células por mm³, predominantemente de la serie granulocítica y niveles elevados de proteína hasta varios cientos de mg/dl. AMS puede ocurrir de forma más frecuente en asociación con tratamiento de IVIg de alta dosis (2 g/kg).

Los pacientes que exhiben tales signos y síntomas deberían recibir un examen neurológico riguroso, que incluya estudios de CSF, para descartar otras causas de meningitis.

La suspensión del tratamiento con IVIg ha resultado en remisión de AMS dentro de los pocos días siguientes sin secuelas.

Anemia hemolítica

Los productos de IVIg pueden contener anticuerpos al grupo sanguíneo, los cuales pueden actuar como hemolisinas e inducir un recubrimiento in vivo de eritrocitos con inmunoglobulina, causando una reacción antiglobulina positiva directa (prueba de Coombs) y, de forma rara, hemólisis. Puede desarrollarse anemia hemolítica subsiguiente a la terapia con IVIg debido a aumento en secuestro de eritrocitos (RBC). Los receptores de IVIg deberían monitorearse en busca de signos y síntomas clínicos de hemólisis.

Neutropenia / Leucopenia

Una disminución transitoria en el recuento de neutrófilos y/o episodios de neutropenia, algunas veces severa, se han reportado después del tratamiento con IVIgs. Esto ocurre típicamente dentro de las siguientes horas o días después de la administración de IVIg y se resuelve espontáneamente dentro de los siguientes 7 a 14 días.

Daño pulmonar agudo relacionado con la transfusión (TRALI)

En pacientes que reciben IVIg, se han presentado algunos informes de edema pulmonar agudo no cardiogénico TRALI. TRALI se caracteriza por hipoxia severa, disnea, taqui apnea, cianosis, fiebre e hipotensión. Los síntomas de TRALI se desarrollan típicamente durante una transfusión o dentro de las siguientes 6 horas, frecuentemente dentro de las siguientes 1 - 2 horas. Por lo tanto, los receptores de IVIg deben monitorearse y la infusión de IVIg debe detenerse de forma inmediata en caso de reacciones pulmonares adversas. TRALI es una condición potencialmente fatal que requiere un manejo inmediato en la unidad de cuidados intensivos.

Riesgos potenciales

- neutropenia/leucopenia
- lesión pulmonar aguda relacionada con la transfusión (TRALI)
- lupus eritematoso cutáneo

Interacciones:

Vacunas con virus vivos atenuados

La administración de inmunoglobulina puede impedir durante un período de por lo menos 6 semanas y de hasta 3 meses la eficacia de vacunas con virus vivos atenuados tales como rubéola, paperas, sarampión y varicela. Después de la administración de este producto,

717

debería transcurrir un intervalo de 3 meses antes de la vacunación con vacunas de virus vivos atenuados. En el caso de vacunación para sarampión, este impedimento puede persistir hasta por 1 año. Por lo tanto, a los pacientes que reciben vacuna para sarampión se les debería verificar el estatus de anticuerpos.

Diuréticos de asa

Evitar el uso concomitante de diuréticos de asa.

Población pediátrica

Las interacciones enumeradas aplican para adultos y niños.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Reacciones adversas causadas por inmunoglobulinas humanas normales (en frecuencia decreciente) abarcan:

escalofríos, dolor de cabeza, mareo, fiebre, vómito, reacciones alérgicas, náusea, artralgia, baja presión sanguínea y dolor lumbar moderado reacciones hemolíticas reversibles; especialmente en aquellos pacientes con los grupos sanguíneos A, B, y AB, y (de forma rara) anemia hemolítica que requiere transfusión (de forma rara) súbita caída en la presión sanguínea y, en casos aislados, shock anafiláctico, incluso cuando el paciente no ha mostrado ninguna hipersensibilidad a la administración previa (de forma rara) reacciones cutáneas transitorias (incluyendo lupus eritematoso cutáneo - frecuencia desconocida) (de forma muy rara) reacciones tromboembólicas tales como infarto de miocardio, apoplejía, embolia pulmonar, trombosis venosa profunda casos de meningitis aséptica reversible casos de incremento en el nivel de creatinina sérica y/u ocurrencia de insuficiencia renal aguda casos de Daño pulmonar agudo relacionado con la transfusión (TRALI)

Lista tabulada de reacciones adversas

La tabla presentada a continuación está de acuerdo con la Clasificación órgano sistema (SOC y nivel de término preferido) de MedDRA.

Las frecuencias se han evaluado de acuerdo a la siguiente convención: muy común ($\geq 1/10$); común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); no común ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$); muy rara ($< 1/10,000$); no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Reacciones adversas a partir de ensayos clínicos:

En cuatro ensayos clínicos no se identificó ninguna reacción adversa con Hepatect CP. Reacciones adversas a partir de la experiencia post mercadeo y estudios no de intervención (frecuencias no conocidas - no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

Clase órgano sistema estándar de MedDRA	Reacciones adversas
Trastornos del sistema inmune	Hipersensibilidad, shock anafiláctico
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza, mareo
Trastornos cardiacos	Taquicardia
Trastornos vasculares	Hipotensión
Trastornos gastrointestinales	Nausea
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Reacción de la piel, sarpullido, prurito
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Pirexia, malestar

Población pediátrica

Se espera que las reacciones adversas en niños sean iguales que en los adultos.

Reporte de reacciones adversas sospechadas

El Reporte de reacciones adversas sospechadas después de la autorización del medicamento es importante. Éste permite monitoreo continuo del balance beneficio / riesgo del medicamento.

A los profesionales del cuidado de la salud se les solicita reportar cualquier sospecha de reacción adversa mediante el sistema nacional de reporte enumerada en el Apéndice V*.

Vía de administración: Intravenoso

Dosificación y Grupo etario:

Posología

Prevención de la reinfección con hepatitis B después de trasplante de hígado para insuficiencia hepática inducida por hepatitis B:

En adultos:

10000 UI en el día del trasplante, de manera peri operatoria luego 2000 - 10000 UI (40 - 200 ml)/día durante 7 días, y según sea necesario para mantener los niveles de anticuerpos por encima de 100 - 150 UI/l en pacientes HBV-DNA negativos y por encima de 500 UI/l en pacientes HBV-DNA positivos.

En niños:

La posología debería ajustarse de acuerdo al área de superficie corporal, sobre la base de 10000 UI/1.73 m². Inmunoprofilaxis de hepatitis B:

- Prevención de la hepatitis B en caso de exposición accidental en sujetos no inmunizados: Por lo menos 500 UI (10 ml), dependiendo de la intensidad de la exposición, tan pronto como sea posible después de la exposición, y preferiblemente dentro de las siguientes 24 - 72 horas.

- Inmuno profilaxis de la hepatitis B en pacientes en hemodiálisis: 8 - 12 UI (0.16 - 0.24 ml)/kg con un máximo de 500 UI (10 ml), cada 2 meses hasta seroconversión a continuación de la vacunación.

- Prevención de hepatitis B en los neonatos, de una madre portadora del virus de hepatitis B, al momento del nacimiento o tan pronto como sea posible después del nacimiento: 30 - 100 UI (0.6 - 2 ml)/kg. La administración de inmunoglobulina para hepatitis B puede repetirse hasta seroconversión a continuación de la vacunación.

En todas estas situaciones, la vacunación contra el virus de la hepatitis B es altamente recomendada. La primera dosis de la vacuna puede inyectarse en el mismo día que la inmunoglobulina humana para hepatitis B, sin embargo en sitios diferentes.

En sujetos que no mostraron una respuesta inmune (ningún anticuerpo anti hepatitis B medible) después de la vacunación, y para quienes es necesaria la prevención continua, puede considerarse administración de 500 UI (10 ml) para adultos y 8 UI (0.16 ml)/kg para niños cada 2 meses; un título mínimo de anticuerpos protectores se considera que es 10 mUI/mL.

Insuficiencia hepática

No hay evidencia disponible que requiera un ajuste de dosis.

Insuficiencia renal

Ningún ajuste de dosis a menos que se justifique clínicamente.

Ancianos

Ningún ajuste de dosis a menos que se justifique clínicamente.

Método de administración

Para uso intravenoso.

Hepatect CP debería infundirse de manera intravenosa a una velocidad inicial de 0.1 ml/kg/hr durante 10 minutos. Ver la Sección 4.4. En caso de reacción adversa, la tasa de administración debe reducirse o detenerse la infusión. Si se tolera bien, la velocidad de administración puede incrementarse gradualmente hasta un máximo de 1 ml/kg/hr.

La experiencia clínica en neonatos de madres portadoras del virus de hepatitis B ha mostrado que Hepatect CP utilizado de forma intravenosa a una velocidad de infusión de 2 ml entre 5 y 15 minutos ha sido bien tolerado.

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

Norma Farmacológica: 18.2.0.0.N10

Finalmente, la Sala recomienda aprobar inserto y la información para prescribir allegados mediante Radicado 20241156245.

720

Acta No. 01 de 2025 SEMPB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

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

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

3.6.15 SAXENDA® 6 MG/ML

Expediente : 20094683
Radicado : 20221231857 / 20241155890
Fecha : 24/06/2024
Interesado : Novo Nordisk Colombia S.A.S.

Composición: Cada mL contiene 6 mg de liraglutida

Forma farmacéutica: Solución para inyección

Indicaciones:

Adultos

Saxenda® está indicado en combinación a una dieta baja en calorías y el aumento de la actividad física, para el manejo crónico del peso en pacientes adultos con un Índice de Masa Corporal (IMC) inicial de: ≥ 30 kg/m² (obesidad), o ≥ 27 kg/m² a < 30 kg/m² (sobrepeso) en presencia de al menos una comorbilidad relacionada con el peso como disglucemia (pre-diabetes y diabetes mellitus tipo 2), hipertensión, dislipidemia, o apnea obstructiva del sueño.

Adolescentes

Saxenda® se puede utilizar como un complemento al asesoramiento de un plan de nutrición saludable y actividad física para el manejo del peso en pacientes adolescentes a partir de los 12 años con: peso corporal superior a 60 kg y obesidad (IMC equivalente a ≥ 30 kg/m² en adultos según los límites internacionales) *.

721

Acta No. 01 de 2025 SEMPB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

*Puntos límites de IMC del IOTF para la obesidad según el género, en edades entre los 12–18 años

Edad (años)	Índice de masa corporal 30 kg/m ²	
	Varones	Mujeres
12	26.02	26.67
12.5	26.43	27.24
13	26.84	27.76
13.5	27.25	28.20
14	27.63	28.57
14.5	27.98	28.87
15	28.30	29.11
15.5	28.60	29.29
16	28.88	29.43
16.5	29.14	29.56
17	29.41	29.69
17.5	29.70	29.84
18	30.00	30.00

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2024006350 emitido mediante Acta No. 12 de 2023 SEMNNIMB numeral 3.6., con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitario para el producto de la referencia.

Evaluación farmacológica

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado presenta respuesta al Auto No. 2024006350 emitido mediante Acta No. 12 de 2023 SEMNNIMB, numeral 3.6.3. con el fin de continuar con la aprobación de la modificación por cambios normativos para el medicamento Saxenda® 6 mg/mL, principio activo liraglutida.

722

Acta No. 01 de 2025 SEMPB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Analizada la información allegada, la Sala considera que el interesado no allega estudios clínicos adicionales a los ya presentados que desvirtúen la argumentación planteada para negar la ampliación del grupo etario. Persiste un margen importante de incertidumbre sobre la eficacia del producto a largo plazo y su seguridad en una población especialmente vulnerable a sus eventuales riesgos. Por lo tanto, la Sala recomienda ratificar el concepto emitido en el Acta No. 12 de 2023 SEMNNIMB, numeral 3.6.3., circunscribiendo la indicación del producto en población mayor a 18 años. Por lo anterior, la Sala recomienda aprobar el producto de la referencia con la siguiente información así:

Composición: Cada mL contiene 6 mg de liraglutida

Forma farmacéutica: Solución para inyección

Indicaciones:

Adultos

Saxenda® está indicado en combinación a una dieta baja en calorías y el aumento de la actividad física, para el manejo crónico del peso en pacientes adultos con un Índice de Masa Corporal (IMC) inicial de: ≥ 30 kg/m² (obesidad), o ≥ 27 kg/m² a < 30 kg/m² (sobrepeso) en presencia de al menos una comorbilidad relacionada con el peso como disglucemia (pre-diabetes y diabetes mellitus tipo 2), hipertensión, dislipidemia, o apnea obstructiva del sueño.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a liraglutida o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Advertencias y precauciones de uso

Saxenda® no debe utilizarse como sustituto de la insulina en pacientes con diabetes mellitus.

No hay experiencia clínica en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva de clase IV según la clasificación de la New York Heart Association (NYHA) y, por lo tanto, no se recomienda el uso de Saxenda® en estos pacientes.

La seguridad y eficacia de Saxenda® no han sido establecidas en pacientes: tratados con otros productos para el manejo del peso, con obesidad secundaria a trastornos endocrinológicos o de alimentación o al tratamiento con medicamentos que puedan causar aumento de peso, con insuficiencia renal severa, con insuficiencia hepática severa.

No se recomienda su uso en estos pacientes

723

Acta No. 01 de 2025 SEMPB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Existe experiencia limitada en pacientes con enfermedad intestinal inflamatoria y gastroparesia diabética. No se recomienda el uso de Saxenda® en estos pacientes ya que está asociado con reacciones adversas gastrointestinales transitorias, incluyendo náusea, vómito y diarrea.

Pancreatitis

Se han observado casos de pancreatitis aguda con el uso de agonistas del receptor del GLP-1. Se debe informar a los pacientes sobre los síntomas característicos de la pancreatitis aguda. Si se sospecha de pancreatitis se debe interrumpir el tratamiento con Saxenda®; si se confirma pancreatitis aguda, no se debe reanudar Saxenda®. En ausencia de otros signos y síntomas de pancreatitis aguda, la elevación en los niveles de enzimas pancreáticas por sí solo no constituye un factor predictivo de pancreatitis aguda.

Colelitiasis y colecistitis

En estudios clínicos, se observó una mayor tasa de incidencia de coleditiasis y colecistitis en pacientes tratados con Saxenda® que en los pacientes con placebo. El hecho de que la pérdida sustancial de peso puede aumentar el riesgo de coleditiasis y por lo tanto, la coleditiasis, explica parcialmente la tasa superior de Saxenda®. La coleditiasis y la colecistitis pueden inducir hospitalización y colecistectomía. Es necesario informar a los pacientes sobre los síntomas característicos de la coleditiasis y la colecistitis.

Enfermedad tiroidea

En estudios clínicos llevados a cabo en pacientes diabetes mellitus tipo 2, se han reportado eventos adversos tiroideos, como el bocio, en particular en pacientes con enfermedad tiroidea preexistente. Por lo tanto, Saxenda® debe usarse con precaución en pacientes con enfermedad tiroidea

Frecuencia cardíaca

En los estudios clínicos, se observó un aumento de la frecuencia cardíaca (vea la sección Eficacia clínica y datos de seguridad). La frecuencia cardíaca debe monitorizarse con regularidad según la práctica clínica habitual. Es necesario informar a los pacientes sobre los síntomas del aumento de la frecuencia cardíaca (palpitaciones o sensación de aceleración de los latidos en estado de reposo). Se debe interrumpir el tratamiento con Saxenda® en los pacientes que experimenten un aumento constante, clínicamente relevante, de la frecuencia cardíaca en estado de reposo.

Deshidratación

Se han reportado signos y síntomas de deshidratación, incluyendo insuficiencia renal y falla renal aguda en pacientes tratados con agonistas del receptor de GLP-1. Los pacientes tratados con Saxenda® deben ser advertidos del riesgo potencial de deshidratación

relacionado con los efectos secundarios gastrointestinales y tomar precauciones para evitar la pérdida de los líquidos.

Hipoglucemia en pacientes con sobrepeso u obesos, con diabetes mellitus tipo 2

Los pacientes con diabetes tipo 2 que reciben Saxenda® en combinación con insulina y/o sulfonilurea pueden tener un mayor riesgo de hipoglucemia. Se puede reducir el riesgo de hipoglucemia mediante una disminución en la dosis de insulina y/o sulfonilurea.

Embarazo y lactancia

Embarazo

Existen datos limitados sobre el uso de Saxenda® en mujeres embarazadas.

Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva. Se desconoce el riesgo potencial en humanos.

No se debe usar Saxenda® durante el embarazo. Si una paciente desea quedar embarazada, o si se produce un embarazo, se debe suspender el tratamiento con Saxenda®.

Lactancia

Se desconoce si liraglutida se excreta en la leche materna. Estudios en animales han demostrado que la transferencia a la leche de liraglutida y metabolitos de estrecha relación estructural es baja. Estudios preclínicos han demostrado una reducción del crecimiento neonatal en crías de ratas relacionada con el tratamiento. Debido a la falta de experiencia, no se debe usar Saxenda® durante la lactancia.

Fertilidad

Además de una ligera disminución en el número de implantes vivos, los estudios en animales no mostraron efectos perjudiciales relacionados con la fertilidad (vea la sección Información de seguridad pre-clínica).

Interacciones:

Evaluación in vitro de la interacción medicamentosa

Liraglutida ha demostrado un potencial muy bajo de estar implicado en interacciones medicamentosas farmacocinéticas relacionadas el citocromo P450 (CYP) y unión a la proteína plasmática.

Evaluación in vivo de la interacción medicamentosa

El leve retraso del vaciamiento gástrico con liraglutida puede influir en la absorción de medicamentos orales administrados de forma concomitante. Los estudios de interacción no mostraron ninguna demora clínicamente relevante en la absorción, y por lo tanto no es necesario ajustar la dosis.

Los estudios de interacciones medicamentosas se han realizado con liraglutida 1.8 mg. El efecto sobre el índice de vaciamiento gástrico fue equivalente para liraglutida 1.8 mg y 3 mg, (paracetamol ABC0-300 min).

Pocos pacientes tratados con liraglutida reportaron al menos un episodio de diarrea severa. La diarrea puede afectar la absorción de los productos medicinales orales concomitantes.

Warfarina y otros derivados de la cumarina

No se han realizado estudios de interacciones. No se puede excluir una interacción clínicamente relevante con sustancias activas de baja solubilidad o margen terapéutico estrecho tal como la warfarina. Al inicio del tratamiento con Saxenda® en pacientes tratados con warfarina u otros derivados de la cumarina, se recomienda un monitoreo más frecuente del INR (Índice Internacional Normalizado).

Paracetamol (Acetaminofén)

Liraglutida no cambió la exposición general al paracetamol después de la administración de una dosis individual de 1000 mg. La Cmáx de paracetamol disminuyó un 31% y tmáx promedio se retrasó hasta 15 min. No se necesita ajuste de la dosis para el uso concomitante de paracetamol.

Atorvastatina

Liraglutida no cambió la exposición general de atorvastatina después de la administración de una dosis individual de atorvastatina de 40 mg. Por lo tanto, no se requiere ajuste de la dosis de atorvastatina cuando se administra con liraglutida. La Cmáx de atorvastatina disminuyó un 38% y el tmáx promedio se retrasó de 1 h a 3 h con liraglutida.

Griseofulvina

Liraglutida no cambió la exposición general de griseofulvina después de la administración de una dosis individual de griseofulvina 500 mg. La Cmáx de griseofulvina aumentó un 37% mientras que el tmáx promedio no cambió. No se requieren un ajuste a la dosis de griseofulvina y otros compuestos de baja solubilidad y alta permeabilidad.

Digoxina

La administración de una dosis única de digoxina 1 mg con liraglutida resultó en una reducción en el ABC de digoxina de 16%; la Cmáx disminuyó en un 31%. El tmax promedio de digoxina se retrasó de 1 h a 1.5 h. Basados en estos resultados no se requiere un ajuste de la dosis de digoxina.

Lisinopril

La administración de una dosis única de lisinopril 20 mg con liraglutida resultó en una reducción en el ABC de lisinopril de 15%; la Cmáx disminuyó en un 27%. El tmáx promedio

726

de lisinopril se retrasó de 6 h a 8 h con liraglutida. Basados en estos resultados no se requiere un ajuste de la dosis de lisinopril.

Anticonceptivos orales

Liraglutida redujo la $C_{m\acute{a}x}$ de etinilestradiol y levonorgestrel un 12% y 13%, respectivamente, después de la administración de una dosis única de un anticonceptivo oral. El t_{max} se retrasó 1.5 h con liraglutida para ambos compuestos. No se presentó un efecto clínicamente relevante sobre la exposición general bien sea de etinilestradiol o levonorgestrel. Por lo tanto se anticipa que el efecto anticonceptivo no se verá afectado cuando se co-administran anticonceptivos con liraglutida.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad:

La seguridad de Saxenda® se evaluó en 5 estudios doble ciego, controlados con placebo, que incluyeron a 5813 pacientes adultos obesos con sobrepeso u obesidad con al menos una enfermedad concomitante relacionada con el peso. En general, las reacciones gastrointestinales fueron las reacciones adversas notificadas con más frecuencia durante el tratamiento con Saxenda®.

Lista tabulada de las reacciones adversas

La Tabla 2 lista las reacciones adversas reportadas en los estudios controlados a largo plazo fase 2 y fase 3 en adultos y en reportes posteriores a la comercialización. Las reacciones adversas asociadas con Saxenda® son listadas según el sistema de clasificación de órganos y la frecuencia. Las frecuencias de las reacciones adversas se basan en un conjunto de ensayos clínicos de fase 2 y fase 3. Las categorías de frecuencia se definen como: 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 ($< 1/10,000$).

Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente	Rara
Trastornos del sistema inmune				Reacción anafiláctica
Trastornos del metabolismo y la nutrición		Hipoglucemia*	Deshidratación	
Trastornos psiquiátricos		Insomnio**		
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	Mareo** Disgeusia**		
Trastornos cardíacos			Taquicardia	
Trastornos gastrointestinales	Náusea Vómito Diarrea Estreñimiento	Resequedad en la boca Dispepsia Gastritis Enfermedad de	Pancreatitis***	

		reflujo gastroesofágico Dolor abdominal superior Flatulencia Eructos Distensión abdominal		
Trastornos hepato biliares		Colelitiasis***	Colecistitis***	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Urticaria	
Trastornos renales y urinarios				Falla renal aguda Insuficiencia renal
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración		Reacciones en el sitio de inyección Astenia** fatiga**	Malestar**	
Investigaciones		Aumento de lipasa Aumento de amilasa		
Investigaciones		Aumento de lipasa Aumento de amilasa		
<p>*Hipoglucemia (basada en los síntomas auto-reportados por los pacientes, no confirmada mediante medición de la glucosa en sangre) reportada en los pacientes sin diabetes mellitus tipo 2 tratados con Saxenda® en combinación con dieta y ejercicio. Consulte la sección 'Descripción de reacciones adversas esperadas' para mayor información. **Observada principalmente durante los primeros 3 meses de tratamiento. ***Consulte la sección Advertencias y precauciones de uso*</p>				

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Hipoglucemia en pacientes sin diabetes mellitus tipo 2

En estudios clínicos en pacientes con sobrepeso u obesidad sin diabetes mellitus tipo 2 tratados con Saxenda® en combinación con dieta y ejercicio no se reportaron eventos de hipoglucemia severa (que necesita ayuda de un tercero). Se reportaron síntomas hipoglucémicos por 1.6 % de los pacientes tratados con Saxenda® y 1.1% de los pacientes tratados con placebo; sin embargo, estos eventos no fueron confirmados por mediciones de glucosa en sangre. La mayoría de los eventos fueron leves.

Hipoglucemia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2

En un estudio clínico en pacientes con sobrepeso u obesidad con diabetes mellitus tipo 2 tratados con Saxenda® en combinación con dieta y ejercicio, se reportó hipoglucemia

729

severa (que necesita ayuda de un tercero) en el 0.7% de los pacientes tratados con Saxenda® y solo en pacientes con tratamiento concomitante con sulfonilurea. También en estos pacientes se reportó hipoglucemia sintomática documentada (definida como glucosa plasmática ≤ 3.9 mmol/L acompañada de síntomas) por 43.6% de los pacientes tratados con Saxenda® y 27.3% de los pacientes tratados con placebo. Entre los pacientes que no tenían tratamiento concomitante con sulfonilurea, 15.7% de los pacientes tratados con Saxenda® y 7.6% de los pacientes tratados con placebo reportaron eventos hipoglucémicos sintomáticos documentados.

Hipoglucemia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 tratados con insulina

En un estudio clínico de pacientes con sobrepeso u obesos con diabetes mellitus tipo 2 tratados con insulina y Saxenda® en combinación con dieta y ejercicio y hasta 2 ADO, 1.5 % de los pacientes tratados con Saxenda® refirieron hipoglucemia severa (que requirió asistencia de terceros). En este estudio, el 47.2 % de los pacientes tratados con Saxenda® y el 51.8 % de los pacientes tratados con un placebo refirieron hipoglucemia sintomática documentada (definida como un nivel de glucosa plasmática ≤ 3.9 mmol/L acompañada de síntomas). Entre los pacientes tratados concomitantemente con sulfonilurea, el 60.9 % de los pacientes tratados con Saxenda® y el 60.0 % de los pacientes tratados con placebo refirieron eventos documentados de hipoglucemia sintomática.

Reacciones gastrointestinales adversas

La mayoría de los episodios de eventos gastrointestinales fueron leves a moderados, pasajeros y la mayoría no llevó a la suspensión de la terapia. Las reacciones ocurrieron normalmente durante las primeras semanas de tratamiento y disminuyeron a los pocos días o semanas de tratamiento continuo. Los pacientes ≥ 65 años de edad pueden experimentar más efectos gastrointestinales cuando son tratados con Saxenda®. Los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (aclaramiento de creatinina >30 ml/min) pueden experimentar más efectos gastrointestinales cuando son tratados con Saxenda®.

Reacciones alérgicas

Se han reportado pocos casos de reacciones anafilácticas con síntomas tales como hipotensión, palpitaciones, disnea, o edema, con el uso comercial de liraglutida. Las reacciones anafilácticas pueden ser potencialmente fatales.

Reacciones en el sitio de inyección

Se han reportado reacciones en el sitio de inyección en pacientes tratados con Saxenda®. Estas reacciones fueron normalmente leves y pasajeras y la mayoría desaparecieron durante el tratamiento continuo.

Taquicardia

En los estudios clínicos se reportó taquicardia en 0.6% de los pacientes tratados con Saxenda® y en 0.1% de los pacientes tratados con placebo. La mayoría de los eventos fueron leves o moderados. Los eventos fueron aislados y la mayoría se resolvió durante el tratamiento continuo con Saxenda®.

Población pediátrica

En un estudio clínico llevado a cabo en adolescentes con obesidad entre los 12 y antes de los 18 años, 125 pacientes fueron expuestos a Saxenda® durante 56 semanas.

En general, la frecuencia, el tipo y la severidad de las reacciones adversas en adolescentes con obesidad eran comparables a las observadas en la población adulta. El vómito se presentó con una frecuencia dos veces mayor entre los adolescentes, comparados con los adultos.

No se observaron efectos sobre el crecimiento o el desarrollo puberal.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Posología

La dosis inicial es de 0.6 mg una vez al día. Se debe aumentar la dosis a 3.0 mg una vez al día en incrementos de 0.6 mg con intervalos de al menos una semana para mejorar la tolerabilidad gastrointestinal (ver Tabla 1). Si el escalamiento al siguiente paso de la dosis no es tolerado durante dos semanas consecutivas, considere suspender el tratamiento. No se recomiendan dosis diarias superiores a 3.0 mg.

	Dosis	Semanas
Aumento de la dosis 4 semanas	0.6 mg	1
	1.2 mg	1
	1.8 mg	1
	2.4 mg	1
Dosis mantenimiento	de	3.0 mg

Se debe suspender el tratamiento con Saxenda® después de 12 semanas a la dosis de 3.0 mg/día si el paciente no ha perdido al menos 5% del peso corporal inicial.

Se debe reevaluar anualmente la necesidad de continuar con el tratamiento

Pacientes con diabetes mellitus tipo 2

No se debe utilizar Saxenda® en combinación con otro agonista del receptor de GLP-1.

Al iniciar Saxenda®, considere reducir la dosis de insulina o secretagogos de insulina administrados de manera concomitante (como las sulfonilureas) para reducir el riesgo de hipoglucemia. Puede que sea necesario el auto-monitoreo de glucosa en sangre para ajustar la dosis de insulina o de secretagogos de insulina.

Poblaciones especiales

Pacientes adultos mayores (≥ 65 años de edad)

No se requiere un ajuste de la dosis basado en la edad. Debido a la limitada experiencia en los pacientes ≥ 75 años de edad, Saxenda® debe ser utilizado con precaución en estos pacientes (vea la sección (Datos Farmacocinéticos))

Pacientes con insuficiencia renal

No se requiere un ajuste de la dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (aclaramiento de creatinina ≥ 30 ml/min). Existe limitada experiencia en pacientes con insuficiencia renal severa (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min). Actualmente Saxenda® no está recomendado para su uso en pacientes con insuficiencia renal severa incluyendo a los pacientes con enfermedad renal en etapa terminal.

Pacientes con insuficiencia hepática

No se recomienda un ajuste de la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. Saxenda® no está recomendado para su uso en pacientes con insuficiencia hepática severa, y debe usarse con precaución en los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada.

Población pediátrica

Saxenda® no está recomendado para su uso en niños menores de 18 años, debido a que no se dispone de información suficiente de eficacia y seguridad en esta población.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 8.2.3.0.N10

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

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 32 del producto Saxenda se considera que:

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

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

732

Acta No. 01 de 2025 SEMPB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

3.6.16 TALTZ

Expediente : 20112702
Radicado : 20221170636 / 20241163471
Fecha : 02/07/2024
Interesado : ELI LILLY AND COMPANY

Composición: Cada jeringa prellenada contiene 80 mg de Ixekizumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Psoriasis en placa:

TALTZ está indicado para el tratamiento alternativo de la psoriasis en placas moderada a severa en pacientes adultos candidatos a terapia sistémica que son no respondedores o intolerantes a agentes sistémicos no biológicos.

Artritis psoriásica:

TALTZ está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con artritis psoriásica activa. Como alternativo en pacientes que no han respondido a modificadores de la enfermedad (FAMEs) de síntesis o agentes anti TNF alfa.

Espondiloartritis axial

Espondilitis anquilosante (espondiloartritis axial radiográfica)

Taltz está indicado para el tratamiento de adultos con espondilitis anquilosante activa que no han respondido adecuadamente al tratamiento convencional.

Espondiloartritis axial no radiográfica

Taltz está indicado para el tratamiento de adultos con espondiloartritis axial no radiográfica activa con signos objetivos de inflamación confirmados por un aumento de la proteína C reactiva (PCR) y/o por resonancia magnética (RM) que no han respondido adecuadamente a medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE).

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No.

733

Acta No. 01 de 2025 SEMPB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

2024006331 emitido mediante Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB, numeral 3.6.3., con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitario para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto Versión CDS11SEP2019 PTC V1.0 (07May2024) allegado mediante radicado 20241163471
- IPP Versión CDS11SEP2019 PTC V1.0 (07May2024) allegado mediante radicado 20241163471

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado en respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta No. 05 de 2023, numeral 3.6.3., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado da respuesta satisfactoria. Por lo anterior, la Sala recomienda aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición: Cada jeringa prellenada contiene 80 mg de Ixekizumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Psoriasis en placa:

TALTZ está indicado para el tratamiento alternativo de la psoriasis en placas moderada a severa en pacientes adultos candidatos a terapia sistémica que son no respondedores o intolerantes a agentes sistémicos no biológicos.

Artritis psoriásica:

TALTZ está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con artritis psoriásica activa. Como alternativo en pacientes que no han respondido a modificadores de la enfermedad (FAMEs) de síntesis o agentes anti TNF alfa.

Espondiloartritis axial

Espondilitis anquilosante (espondiloartritis axial radiográfica)

Taltz está indicado para el tratamiento de adultos con espondilitis anquilosante activa que no han respondido adecuadamente al tratamiento convencional.

Espondiloartritis axial no radiográfica

Taltz está indicado para el tratamiento de adultos con espondiloartritis axial no radiográfica activa con signos objetivos de inflamación confirmados por un aumento de la

proteína C reactiva (PCR) y/o por resonancia magnética (RM) que no han respondido adecuadamente a medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE).

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad grave al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección Fórmula Cualitativa-Cuantitativa.

Infecciones activas clínicamente importantes (p.ej. tuberculosis activa).

Precauciones y advertencias:

Trazabilidad

Para mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, debe registrarse claramente el nombre y el número de lote del producto administrado.

Infecciones

El tratamiento con TALTZ está asociado a un aumento de la tasa de infecciones tales como infecciones del tracto respiratorio superior, candidiasis oral, conjuntivitis e infecciones por tiña.

TALTZ se debe usar con precaución en pacientes con infección crónica clínicamente importante o un historial de infección recurrente. Se debe indicar al paciente que consulte al médico cuando padezca signos o síntomas indicativos de una infección. Si se desarrollan tales infecciones, hacer un seguimiento estrecho e interrumpir TALTZ si el paciente no responde al tratamiento estándar o la infección llega a ser grave. No se debe continuar con TALTZ hasta que la infección se resuelva.

TALTZ no se debe administrar a pacientes con tuberculosis activa (TB). Se debe considerar la posibilidad de administrar un tratamiento antituberculoso antes de comenzar el tratamiento con TALTZ en los pacientes con TB latente.

Hipersensibilidad

Se han notificado reacciones graves de hipersensibilidad incluyendo algunos casos de anafilaxia, angioedema y urticaria y en raras ocasiones reacciones graves de hipersensibilidad tardías (10-14 días tras la inyección) incluyendo urticaria generalizada, disnea y títulos altos de anticuerpos. Si se presenta una reacción de hipersensibilidad grave, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con TALTZ e iniciar la terapia adecuada.

Enfermedad inflamatoria intestinal (incluyendo enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa)

Se han notificados casos de novo o exacerbaciones de enfermedad inflamatoria intestinal con ixekizumab. No se recomienda el uso de ixekizumab en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. Se debe suspender el tratamiento con ixekizumab si el paciente

735

desarrolla signos y síntomas de enfermedad inflamatoria intestinal o presenta una exacerbación de la enfermedad preexistente y se debe instaurar el tratamiento médico adecuado.

Inmunizaciones

TALTZ no se debe administrar simultáneamente con vacunas elaboradas con microorganismos vivos. No se dispone de datos sobre la respuesta a vacunas elaboradas con microorganismos vivos; no existen datos suficientes sobre la respuesta a vacunas inactivadas.

Excipientes

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por 80 mg de dosis, por lo que se considera esencialmente “libre de sodio”.

Interacciones:

En los estudios de psoriasis en placas no se ha evaluado la seguridad de TALTZ en combinación con otros agentes inmunomoduladores o con fototerapia.

En los análisis farmacocinéticos de la población, la eliminación de ixekizumab no se vio afectada por la administración concomitante de corticosteroides orales, AINE, sulfasalazina o metotrexato.

Sustratos de citocromo P450

Los resultados de un estudio de interacción farmacológica en pacientes con psoriasis de moderada a grave determinaron que la administración durante 12 semanas de ixekizumab con fármacos metabolizados por CYP3A4 (p. ej. midazolam), CYP2C9 (p. ej. warfarina), CYP2C19 (p. ej. omeprazol), CYP1A2 (p. ej. cafeína) o CYP2D6 (p. ej. dextrometorfano) no tiene impacto clínicamente significativo en la farmacocinética de estos fármacos.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas al medicamento (RAMs) notificadas con mayor frecuencia fueron las reacciones en el lugar de la inyección (15.5%) e infecciones del tracto respiratorio superior (16.4%) (con mayor frecuencia nasofaringitis).

Tabla de reacciones adversas

Las RAMs de los estudios clínicos y estudios poscomercialización (Tabla 13) se presentan según la clasificación de órganos de MedDRA. Dentro de cada órgano y sistema, las RAMs se ordenan por frecuencia, con las más frecuentes primero. Dentro de cada intervalo de frecuencia, las reacciones adversas se incluyen en orden decreciente de gravedad. Además, las categorías de frecuencia para cada RAM se basan en los siguientes criterios:

736

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 ($< 1/10.000$).

Un total de 8953 pacientes han sido tratados con TALTZ durante estudios enmascarados y abiertos en psoriasis en placas, artritis psoriásica, espondiloartritis axial, y otras enfermedades autoinmunes.

De éstos, 6343 pacientes se expusieron a TALTZ durante al menos un año, lo que representa de forma acumulada una exposición de 19772.1 paciente-año.

En psoriasis en placas, se evaluó un total de 3.119 pacientes en ensayos clínicos (2.328 pacientes con ixekizumab).

En artritis psoriásica, se evaluó un total de 678 pacientes en ensayos clínicos (454 pacientes con ixekizumab).

En la espondiloartritis axial (axSpA), (espondilitis anquilosante y espAax no radiográfica) se evaluó un total de 868 pacientes en ensayos clínicos (574 pacientes con ixekizumab)

Tabla 11. Lista de las reacciones adversas en los estudios clínicos y estudios post comercialización

Sistema de Clasificación de Órganos	Frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes	Infección del tracto respiratorio superior
	Frecuentes	Infección por tiña, herpes simple (mucocutáneo)
	Poco frecuentes	Gripe, rinitis, candidiasis oral, conjuntivitis, celulitis
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Poco frecuentes	Neutropenia, trombocitopenia
Trastornos del sistema inmune	Poco frecuentes	Angioedema
	Raras	Anafilaxia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Dolor orofaríngeo
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Náuseas
	Poco frecuentes	Enfermedad inflamatoria intestinal
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes	Urticaria, erupción, eccema

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

737

Acta No. 01 de 2025 SEMPB Segunda parte
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Reacciones en el sitio de la inyección

Las reacciones en el sitio de la inyección más frecuentes fueron eritema y dolor. Estas reacciones fueron principalmente de intensidad leve a moderada y no conllevaron a la interrupción de TALTZ.

En los estudios de psoriasis en placas, las reacciones en el lugar de la inyección fueron más frecuentes en pacientes con un peso corporal < 60 kg en comparación con el grupo con un peso corporal \geq 60 kg (25% vs. 14% para los grupos Q2W y Q4W combinados). En los estudios de artritis psoriásica, las reacciones en el lugar de la inyección fueron más frecuentes en pacientes con un peso corporal < 100 kg en comparación con el grupo con un peso corporal \geq 100 kg (24% vs. 13% para los grupos Q2W y Q4W combinados). En los estudios de espondiloartritis axial, las reacciones en el lugar de la inyección fueron similares en pacientes con un peso corporal < 100 kg en comparación con el grupo con un peso corporal \geq 100 kg (14% vs. 9% para los grupos Q2W y Q4W combinados). El aumento de la frecuencia de las reacciones en el lugar de la inyección en los grupos Q2W y Q4W combinados no provocó un aumento de las interrupciones en los estudios de psoriasis en placas, artritis psoriásica o espondiloartritis axial.

Infecciones

En el período controlado por placebo, de los estudios clínicos de fase III de psoriasis en placas, se notificaron infecciones en el 27.2 % de los sujetos tratados con TALTZ hasta las 12 semanas en comparación con el 22.9 % de los sujetos tratados con placebo.

La mayoría de las infecciones se consideraron no graves y de intensidad leve a moderada, la mayoría no necesitó interrupción del tratamiento. Se produjeron infecciones graves en 13 (0,6 %) de los sujetos tratados con TALTZ y en 3 (0,4 %) de los sujetos tratados con placebo. Las infecciones se notificaron durante todo el período del tratamiento en el 52.8% de los pacientes tratados con TALTZ (46,9 por 100 paciente-año). En el 1,6 % de los pacientes tratados con TALTZ (1,5 por 100 paciente-año) se notificaron infecciones graves. Las tasas de infección observadas en los estudios clínicos de artritis psoriásica y espondiloartritis axial fueron similares a las observadas en los estudios de psoriasis en placas a excepción de la frecuencia de gripe y conjuntivitis, reacciones adversas que fueron frecuentes en pacientes con artritis psoriásica.

Valoración en laboratorio de neutropenia y trombocitopenia.

En los estudios de psoriasis en placas, el 9% de los pacientes que recibieron TALTZ desarrollaron neutropenia. En la mayoría de los casos, el recuento de neutrófilos en sangre fue \geq 1.000 células/mm³.

Estos niveles de neutropenia pueden persistir, fluctuar o ser transitorios. El 0,1 % de los pacientes que recibieron TALTZ, mostraron un recuento de neutrófilos < 1.000 células/mm³. En general, la neutropenia no necesitó la interrupción de TALTZ. El 3% de

738

los pacientes expuestos a TALTZ pasaron de un valor de plaquetas normal en el nivel basal a un valor de plaquetas entre ≥ 75.000 células/mm³ a < 150.000 células/mm³. La trombocitopenia puede persistir, fluctuar o ser transitoria.

La frecuencia de neutropenia y trombocitopenia en los estudios clínicos de artritis psoriásica y espondiloartritis axial es similar a la observada en los estudios de psoriasis en placas.

Inmunogenicidad

Aproximadamente el 9-17% de los pacientes con psoriasis en placas tratados con TALTZ a la dosis terapéutica recomendada, desarrollaron anticuerpos antifármaco, la mayoría de los cuales fueron a títulos bajos y no asociados con reducción de la respuesta clínica de hasta 60 semanas de tratamiento.

Sin embargo, aproximadamente el 1% de los pacientes tratados con TALTZ tuvieron anticuerpos neutralizantes confirmados que se asociaron a concentraciones bajas de fármaco y a respuesta clínica reducida.

Aproximadamente el 11% de los pacientes tratados con TALTZ con artritis psoriásica a la dosis terapéutica recomendada hasta 52 semanas desarrolló anticuerpos antifármaco, la mayoría de los cuales fueron a títulos bajos y aproximadamente el 8% tuvieron anticuerpos neutralizantes confirmados. No se observó ninguna asociación aparente entre la presencia de anticuerpos neutralizantes y el impacto sobre la concentración o eficacia del fármaco.

El 5,2% de los pacientes tratados con Taltz con espondilitis anquilosante a la dosis terapéutica recomendada hasta 16 semanas desarrolló anticuerpos antifármaco, la mayoría de los cuales fueron a títulos bajos, y el 1,5% (3 pacientes) tuvieron anticuerpos neutralizantes (AcN). En estos 3 pacientes, las muestras positivas para AcN tenían concentraciones bajas de ixekizumab y ninguno de estos pacientes alcanzó una respuesta ASAS40. El 8,9% de los pacientes tratados con Taltz con espondiloartritis axial no radiográfica a la dosis terapéutica recomendada durante un máximo de 52 semanas desarrolló anticuerpos antifármaco, todos ellos a títulos bajos; ningún paciente tuvo anticuerpos neutralizantes y no se observó ninguna asociación aparente entre la presencia de anticuerpos antifármaco y la concentración, eficacia o seguridad del fármaco.

En ninguna de las indicaciones se ha establecido con claridad una asociación entre inmunogenicidad y acontecimientos adversos que aparecieron con el tratamiento.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante reportar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del

medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a reportar las sospechas de reacciones adversas.

Vía de administración: Subcutánea.

Dosificación y Grupo etario:

TALTZ se ha de utilizar bajo la dirección y supervisión de un médico con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades para las que TALTZ está indicado.

Posología

Psoriasis en placas

La dosis recomendada es de 160 mg (dos inyecciones de 80 mg) en la semana 0, seguida de 80 mg en las semanas 2, 4, 6, 8, 10 y 12, luego 80 mg cada 4 semanas.

Artritis psoriásica

La dosis recomendada es de 160 mg por inyección subcutánea (dos inyecciones de 80 mg) en la semana 0, seguida de 80 mg cada 4 semanas. Para pacientes con artritis psoriásica en coexistencia de psoriasis en placas, de moderada a grave, use el régimen de dosis para la psoriasis en placas.

Espondiloartritis axial (radiográfica y no radiográfica)

La dosis recomendada es de 160 (dos inyecciones de 80 mg) por inyección subcutánea en la semana 0, seguida de 80 mg cada 4 semanas,

En los pacientes que no muestren una respuesta tras 16 a 20 semanas de tratamiento, se debe considerar interrumpir el tratamiento para todas las indicaciones (psoriasis en placas, artritis psoriásica, espondiloartritis axial). Algunos pacientes con una respuesta parcial al inicio, pueden posteriormente mejorar con un tratamiento continuado más allá de las 20 semanas.

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

No es necesario un ajuste de la dosis.

La información en pacientes ≥ 75 años es escasa.

Insuficiencia renal o hepática

No se ha estudiado TALTZ en estas poblaciones de pacientes. No se pueden hacer recomendaciones posológicas.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de TALTZ en niños menores de 18 años. No se dispone de datos.

Forma de administración

Vía subcutánea.

TALTZ se administra por inyección subcutánea. Los lugares de inyección se pueden alternar. En la medida de lo posible, se deben evitar como lugares de inyección las zonas de la piel que muestren signos de psoriasis. La solución/jeringa/injector (dispositivo) no se debe agitar.

Si el profesional sanitario lo considera apropiado, los pacientes se pueden autoinyectar TALTZ tras una formación adecuada en la técnica de inyección subcutánea. Sin embargo, el médico debe garantizar un seguimiento adecuado de los pacientes. En el prospecto (inserto) se encuentran amplias instrucciones para la administración.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento y durante al menos 10 semanas después del tratamiento.

Embarazo

No se dispone de datos suficientes sobre el uso de TALTZ en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en lo que respecta al embarazo, el desarrollo embrionario o fetal, el parto o el desarrollo postnatal. Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de TALTZ en el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si ixekizumab se excreta en la leche materna o si se absorbe sistemáticamente tras la ingestión. Sin embargo, ixekizumab se excreta a niveles bajos en la leche de monos cynomolgus. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con TALTZ tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

No se ha evaluado el efecto de ixekizumab sobre la fertilidad humana. Los estudios en animales no indican efectos perjudiciales directos o indirectos sobre la fertilidad.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

Condición de venta: Venta con fórmula médica, uso institucional

741

Acta No. 01 de 2025 SEMPB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Norma Farmacológica: 13.1.16.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto Versión CDS11SEP2019 PTC V1.0 (07May2024) y la información para prescribir Versión CDS11SEP2019 PTC V1.0 (07May2024) allegados mediante Radicado 20241163471.

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

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

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

3.6.17. HYQVIA 100 MG/ML

Expediente : 20091369
Radicado : 20211224308 / 20241070640 / 20241194693
Fecha : 21/03/2024
Interesado : Baxalta Colombia S.A.S.

Composición: Cada ml contiene 100 mg de Inmunoglobulina Humana Normal

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Terapia de sustitución en adultos, niños y adolescentes (0-18 años) con:

Síndromes de inmunodeficiencia primaria con alteración de la producción de anticuerpos

Inmunodeficiencias secundarias (IDS) en pacientes que sufren de infecciones recurrentes, tratamientos con antibióticos ineficaces y otras fallas comprobadas de anticuerpos específicos (FCAE)* o nivel sérico de IgG < 4 g/L.

*FCAE = incapacidad de lograr un aumento de por lo menos el doble en el título de anticuerpos IgG contra las vacunas con antígenos de polisacáridos y polipéptidos del neumococo.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2024000278 emitido mediante Acta No. 10 de 2022 SEMNNIMB, numeral 3.6.16., con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitario para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica.
- Inserto versión 3 allegado mediante radicado No. 20211224308.
- Información para Prescribir versión 3 allegado mediante radicado No. 20211224308.
- Declaración sucinta versión 3 allegado mediante radicado No. 20211224308.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado presenta respuesta al Auto No. 2024000278 emitido mediante Acta No. 10 de 2022 SEMNNIMB, numeral 3.6.16., con el fin de continuar con la aprobación de la modificación por cambios normativos y la aprobación de inserto, información para prescribir y declaración sucinta, para el medicamento Hyqvia 100 mg/mL, principio activo Inmunoglobulina Humana Normal;

La Sala se permite aclarar que las versiones más recientes de inserto e información para prescribir es la versión 5.0 aprobadas mediante Resolución No. 2024010467 de 08 marzo de 2024.

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

Composición: Cada ml contiene 100 mg de Inmunoglobulina Humana Normal

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Terapia de sustitución en adultos, niños y adolescentes (0-18 años) con:

Síndromes de inmunodeficiencia primaria con alteración de la producción de anticuerpos

743

Acta No. 01 de 2025 SEMPB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Inmunodeficiencias secundarias (IDS) en pacientes que sufren de infecciones recurrentes, tratamientos con antibióticos ineficaces y otras fallas comprobadas de anticuerpos específicos (FCAE)* o nivel sérico de IgG < 4 g/L.

***FCAE = incapacidad de lograr un aumento de por lo menos el doble en el título de anticuerpos IgG contra las vacunas con antígenos de polisacáridos y polipéptidos del neumococo.**

Contraindicaciones:

HyQvia no se debe administrar por vía intravenosa ni intramuscular.

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

Hipersensibilidad a las inmunoglobulinas humanas, especialmente en casos muy raros de déficit de IgA cuando el paciente tiene anticuerpos frente a la IgA.

Hipersensibilidad sistémica conocida a la hialuronidasa o la hialuronidasa humana recombinante.

Precauciones y advertencias:

Si HyQvia se administra por accidente en un vaso sanguíneo, los pacientes podrían sufrir un shock.

Se debe respetar la velocidad de perfusión recomendada. Durante el periodo de perfusión, se debe realizar un seguimiento exhaustivo de los pacientes, particularmente en pacientes que inician el tratamiento.

Algunas reacciones adversas pueden aparecer de forma más frecuente en pacientes que reciben inmunoglobulina humana normal por primera vez o, en raras ocasiones, cuando se cambia de producto de inmunoglobulina humana normal o cuando ha transcurrido un largo periodo desde la perfusión anterior.

Las posibles complicaciones se pueden evitar de las formas siguientes:

o Perfundiendo primero el producto lentamente

o Asegurándose de que se realiza un seguimiento cuidadoso de los pacientes para detectar si muestran algún síntoma durante el periodo de perfusión. Concretamente, en pacientes a los que no se ha administrado previamente inmunoglobulina humana normal,

744

en pacientes que han cambiado de otro producto alternativo o en pacientes para los que ha transcurrido un largo periodo desde la perfusión anterior, se debe realizar un seguimiento de la primera perfusión durante la primera hora desde su administración para detectar posibles signos adversos.

Los demás pacientes deben permanecer en observación durante un mínimo de 20 minutos después de la administración.

Cuando el tratamiento se administre en casa, debe haber otra persona responsable que pueda tratar las reacciones adversas o solicitar ayuda en caso de que ocurra una reacción adversa grave. Los pacientes que se administren el tratamiento en casa y/o sus cuidadores deben ser formados para detectar los primeros signos de reacción de hipersensibilidad.

En caso de una reacción adversa, se debe reducir la velocidad de administración o interrumpirse la perfusión. El tratamiento necesario depende de la naturaleza y de la gravedad de la reacción adversa. En caso de shock, debe interrumpirse inmediatamente la perfusión y someter al paciente a un tratamiento para el shock.

No se observaron cambios crónicos en la piel en los ensayos clínicos. Debe recordarse a los pacientes que informen de cualquier inflamación crónica, nódulo o inflamación que aparezca en el lugar de perfusión y dure más de unos pocos días.

Hipersensibilidad a IG 10%:

Las reacciones de hipersensibilidad son raras. Puede ocurrir específicamente en pacientes con anticuerpos anti-IgA, que deben ser tratados con especial precaución. Los pacientes con anticuerpos anti-IgA cuya única opción sea el tratamiento con productos con IgG solo deben tratarse con HyQvia si se les somete a un seguimiento médico exhaustivo.

De forma rara, la inmunoglobulina humana normal puede provocar una bajada de la presión arterial con reacción anafiláctica, incluso en pacientes que toleraron tratamientos previos con inmunoglobulina humana normal.

- Si un paciente tiene un riesgo alto de sufrir reacciones alérgicas, el medicamento solo se debe administrar cuando haya un tratamiento de apoyo disponible para las reacciones potencialmente mortales.

- Se debe informar a los pacientes de los primeros signos de anafilaxia / hipersensibilidad (urticaria, prurito, urticaria generalizada, opresión en el pecho, sibilancias e hipotensión).

- Según la gravedad de la reacción asociada y la práctica clínica, la premedicación puede prevenir este tipo de reacciones.

Si hay antecedentes conocidos de anafilaxia o hipersensibilidad grave a la inmunoglobulina humana, debe anotarse en la historia clínica del paciente.

Hipersensibilidad a la hialuronidasa humana recombinante:

Cualquier sospecha de reacción alérgica o de tipo anafiláctico que se produzca tras la administración de hialuronidasa humana recombinante requiere la interrupción inmediata de la perfusión y, si fuera necesario, debe administrarse tratamiento médico estándar.

Inmunogenicidad de la hialuronidasa humana recombinante:

Se han notificado casos de producción de anticuerpos no neutralizantes contra la hialuronidasa humana recombinante en pacientes que recibieron HyQvia en estudios clínicos. Existe la posibilidad de que dichos anticuerpos presenten una reacción cruzada con la PH20 endógena, que se expresa en los testículos, el epidídimo y el semen de los varones adultos. Se desconoce si estos anticuerpos pueden tener importancia clínica en los seres humanos.

Tromboembolia:

Se han asociado acontecimientos tromboembólicos arteriales y venosos, tales como infarto de miocardio, ictus, trombosis venosa profunda y embolia pulmonar, al uso de inmunoglobulinas. Los pacientes deben estar suficientemente hidratados antes de utilizar inmunoglobulinas. Se debe actuar con precaución con los pacientes con factores de riesgo preexistentes de acontecimientos tromboembólicos (como edad avanzada, hipertensión, diabetes mellitus y antecedentes de enfermedad vascular o episodios tromboticos con trastornos trombofílicos adquiridos o heredados, pacientes con periodos prolongados de inmovilización, pacientes con hipovolemia grave, pacientes con enfermedades que aumentan la viscosidad de la sangre). Se debe realizar un seguimiento para detectar los signos y síntomas de trombosis y evaluar la viscosidad de la sangre de los pacientes con riesgo de hiperviscosidad. La trombosis también puede producirse, aunque no existan factores de riesgo conocidos.

Se debe informar a los pacientes sobre los primeros síntomas de acontecimientos tromboembólicos, incluyendo dificultad para respirar, dolor e inflamación de una extremidad, déficits neurológicos focales y dolor torácico, y se les debe aconsejar que contacten con su médico inmediatamente si estos síntomas aparecieran.

Anemia hemolítica:

Los medicamentos que contienen inmunoglobulina contienen anticuerpos contra los grupos sanguíneos (por ejemplo, A, B, D) que pueden actuar como hemolisinas. Estos anticuerpos se unen a los epítomos de los glóbulos rojos (que pueden detectarse con un resultado positivo en la prueba de antiglobulina directa [DAT, (prueba de Coombs)]) y, en raras ocasiones, pueden causar una hemólisis. Los pacientes que reciben inmunoglobulina deben ser controlados para la detección de signos clínicos y síntomas de hemólisis.

Insuficiencia renal aguda: Se han notificado reacciones adversas renales graves en pacientes que recibieron tratamiento intravenoso con inmunoglobulina, especialmente con aquellos productos que contienen sacarosa (HyQvia no contiene sacarosa).

Síndrome de meningitis aséptica (SMA):

Se han notificado casos de síndrome de meningitis aséptica asociados al tratamiento con inmunoglobulina intravenosa y subcutánea; los síntomas suelen comenzar desde varias horas hasta 2 días después del tratamiento con inmunoglobulina. Se debe informar a los pacientes de los primeros síntomas, que incluyen cefalea intensa, contractura de la nuca, adormecimiento, fiebre, fotofobia, náuseas y vómitos. La interrupción del tratamiento con inmunoglobulina puede provocar la remisión del AMS en varios días sin secuelas. Los estudios del líquido cefalorraquídeo suelen ser positivos en pleocitosis con varios miles de células por mm³, principalmente de la serie granulocítica, y mostrar niveles altos de proteínas de hasta varios centenares de mg/dl.

El SMA puede ocurrir con más frecuencia cuando se asocia al tratamiento con inmunoglobulina intravenosa en dosis altas (2 g/kg). Según los datos recogidos tras la comercialización, no se ha observado ninguna correlación clara entre el síndrome de meningitis aséptica y la administración de dosis más elevadas. Se observó una mayor incidencia de dicho síndrome en las mujeres.

Información importante sobre algunos de los componentes de HyQvia:

Este medicamento no contiene azúcares.

La IG 10% contiene trazas de sodio. La hialuronidasa humana recombinante contiene 4,03 mg de sodio por ml, con una dosis máxima diaria de aproximadamente 120 mg. Esto se debe tener en cuenta en los pacientes con dietas pobres en sodio.

Interferencia con pruebas serológicas:

747

Acta No. 01 de 2025 SEMPB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Después de la perfusión de inmunoglobulinas, el aumento transitorio de varios de los anticuerpos transferidos de forma pasiva a la sangre del paciente puede provocar la aparición de falsos positivos en las pruebas serológicas.

La transmisión pasiva de anticuerpos contra los antígenos de superficie eritrocitarios (por ejemplo, A, B, D) puede interferir con algunas pruebas serológicas de anticuerpos de glóbulos rojos (DAT, prueba de Coombs directa).

Las perfusiones de medicamentos que contienen inmunoglobulina pueden provocar resultados falsos positivos en las pruebas que dependen de la detección de Beta-Dglucanos para el diagnóstico de infecciones por hongos. Dichos resultados pueden persistir durante las semanas siguientes a la perfusión del medicamento.

Agentes transmisibles:

La inmunoglobulina humana normal y la albúmina sérica humana (estabilizante de la hialuronidasa humana recombinante) se producen a partir del plasma humano. Las medidas estándar para prevenir infecciones resultantes del uso de medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humanos incluyen la selección de los donantes, análisis de marcadores específicos de infecciones en las donaciones individuales y en las mezclas de plasma, y la inclusión de etapas de fabricación eficaces para inactivar/eliminar virus. A pesar de esto, cuando se administran medicamentos derivados de la sangre o plasma humanos, la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos no se puede excluir totalmente. Esto también se refiere a virus emergentes o de naturaleza desconocida u otros tipos de infecciones.

Estas medidas se consideran eficaces para los virus envueltos como el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis C (VHC) y para los virus no envueltos como el de la hepatitis A (VHA) y parvovirus B19.

Existe experiencia clínica que confirma la ausencia de transmisión de hepatitis A o parvovirus B19 con inmunoglobulinas y también se asume que el contenido de anticuerpos tiene una contribución importante en la seguridad viral.

Trazabilidad:

Para mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, se debe dejar constancia de forma clara del nombre y el número de lote del producto administrado.

Población pediátrica:

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

748

Interacciones:

Vacunas de virus vivos atenuados:

La administración de inmunoglobulina puede alterar la eficacia de las vacunas de virus vivos atenuados, como sarampión, rubeola, paperas y varicela, durante un periodo de, al menos, 6 semanas y hasta 3 meses. Tras la administración de este medicamento, debe pasar un intervalo de 3 meses antes de vacunar con vacunas de virus vivos atenuados. En el caso del sarampión, esta interacción puede llegar hasta 1 año. Por tanto, a los pacientes vacunados frente al sarampión se les debe comprobar el estado de los anticuerpos.

Población pediátrica:

Las interacciones incluidas se aplican tanto a los adultos como a los niños.

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.

Fertilidad, embarazo y lactancia.

Embarazo.

La seguridad del uso de este medicamento durante el embarazo en el ser humano no se ha establecido en ensayos clínicos controlados, por lo que debe administrarse con precaución a mujeres embarazadas y madres lactantes.

Se ha demostrado que los medicamentos con inmunoglobulina atraviesan la placenta, de forma creciente en el tercer trimestre. La experiencia clínica con inmunoglobulinas sugiere que no se prevén efectos perjudiciales durante el embarazo, ni en el feto y el recién nacido.

Se han realizado ensayos sobre toxicidad para el desarrollo y la reproducción con hialuronidasa humana recombinante en ratones y conejos. No se asoció ningún efecto adverso sobre el embarazo y el desarrollo fetal a anticuerpos anti-rHuPH20. En estos estudios, los anticuerpos maternos contra la hialuronidasa humana recombinante se transfirieron a la cría en el útero. Actualmente se desconocen los efectos de los anticuerpos contra la hialuronidasa humana recombinante de HyQvia sobre el embrión humano o sobre el desarrollo fetal humano.

Si una mujer se queda embarazada, su médico debe animarla a participar en el programa de registro de embarazos.

Lactancia.

Las inmunoglobulinas se excretan en la leche materna y pueden contribuir a proteger al recién nacido de microorganismos patógenos cuya puerta de entrada sean las mucosas.

Fertilidad

Actualmente no se dispone de datos sobre la seguridad clínica de HyQvia.

La experiencia clínica con inmunoglobulinas sugiere que no es de esperar que IG 10% produzca efectos perjudiciales sobre la fertilidad.

Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos de la hialuronidasa humana recombinante en términos de capacidad reproductiva en las dosis utilizadas para facilitar la administración de IG 10%.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

La capacidad para conducir y utilizar máquinas puede verse alterada a causa de algunas reacciones adversas asociadas a HyQvia. Los pacientes que experimenten reacciones adversas durante el tratamiento deben esperar a que se resuelvan antes de conducir o utilizar máquinas.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas (RA) de HyQvia que se han notificado con más frecuencia fueron reacciones locales. Las RA adversas sistémicas notificadas con más frecuencia fueron cefalea, fatiga y pirexia. La mayoría de estas RA fueron de leves a moderadas.

Inmunoglobulina humana normal

Las reacciones adversas como escalofríos, cefalea, mareo, fiebre, vómitos, reacciones alérgicas, náuseas, artralgia, presión arterial baja y dolor moderado de la parte baja de la espalda pueden aparecer de forma ocasional.

De forma rara, la inmunoglobulina humana normal puede provocar una bajada repentina de la presión arterial y, en casos aislados, shock anafiláctico, incluso en pacientes que no mostraron hipersensibilidad a administraciones anteriores

Con la inmunoglobulina humana normal se han observado casos de meningitis aséptica transitoria, reacciones hemolíticas transitorias, aumento del nivel de creatinina en suero y/o insuficiencia renal aguda.

Reacciones locales en los lugares de perfusión: se pueden producir con frecuencia hinchazón, dolor, enrojecimiento, induración, calor local, picazón, hematomas y erupción cutánea.

Se han observado casos transitorios de meningitis aséptica, reacciones hemolíticas transitorias, aumento del nivel de creatinina en suero y/o insuficiencia renal aguda, en relación con la inmunoglobulina humana normal.

En raras ocasiones, se han observado reacciones tromboembólicas como infarto de miocardio, ictus, embolia pulmonar y trombosis venosa profunda, con la administración IV y SC de productos de inmunoglobulina.

Hialuronidasa humana recombinante

Las reacciones adversas frecuentes notificadas durante la experiencia postcomercialización de la hialuronidasa humana recombinante en formulaciones similares administradas por vía subcutánea para la dispersión y absorción de medicamentos o de fluidos administrados por vía subcutánea han sido reacciones locales leves en el lugar de la perfusión, como eritema y dolor. Se han notificado de forma más frecuente casos de edema asociados con la administración subcutánea de grandes cantidades de fluido.

Anticuerpos frente a la hialuronidasa humana recombinante

13 sujetos de un total de 83 que participaron en un ensayo pivotal desarrollaron un anticuerpo capaz de fijarse a la hialuronidasa humana recombinante (rHuPH20) al menos una vez durante el ensayo clínico. Estos anticuerpos no fueron capaces de neutralizar la hialuronidasa humana recombinante. No se ha podido demostrar ninguna asociación temporal entre las reacciones adversas y la presencia de anticuerpos anti-rHuPH20. No hubo ningún aumento de la incidencia o de la gravedad de las reacciones adversas en los pacientes que desarrollaron anticuerpos a la hialuronidasa humana recombinante.

Tabla de reacciones adversas

751

Acta No. 01 de 2025 SEMPB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

La seguridad de HyQvia se evaluó en 4 estudios clínicos (160602, 160603, 160902 y 161101) en 124 pacientes únicos con EIP que recibieron 3.202 perfusiones.

La tabla que figura a continuación está en consonancia con el sistema MedDRA de clasificación de órganos (SOC y nivel de término preferido).

Las frecuencias por perfusión se han evaluado 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 ($< 1/10.000$)

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Frecuencia de las reacciones adversas (RA) con HyQvia				
Clasificación de Órganos del Sistema MedDra (SOC)	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 $< 1/1.000$)
Trastornos gastrointestinales		Vómitos, náuseas, dolor abdominal (incluidos dolor y dolor a la palpación en la zona superior e inferior del abdomen), diarrea	Distensión abdominal	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Reacciones locales (total): dolor en el lugar de perfusión (incluidos malestar, dolor a la palpación y dolor inguinal)	Reacciones locales (total): Eritema en el lugar de perfusión, hinchazón en el lugar de perfusión (incluidos hinchazón local y edema), prurito en el lugar de perfusión (incluido, prurito vulvovaginal) Pirexia, trastornos asténicos (incluidos astenia, fatiga, letargia y malestar general)	Reacciones locales (total): Cambio de color en el lugar de perfusión, contusión en el lugar de perfusión (incluidos hematoma, hemorragia), masa en el lugar de perfusión (incluidos nódulos), calor en el lugar de perfusión, induración del lugar de perfusión, edema gravitacional/hinchazón genital ^o (incluidos edema genital e hinchazón escrotal y tumefacción vulvovaginal) Edema (incluido edema periférico, hinchazón), escalofrío, hiperhidrosis	Sensación de ardor
Exploraciones complementarias			Prueba de Coombs directa positiva	

Frecuencia de las reacciones adversas (RA) con HyQvia				
<u>Clasificación de Organos del Sistema MedDra (SOC)</u>	<u>Muy frecuentes</u> (≥1/10)	<u>Frecuentes</u> (≥1/100 a <1/10)	<u>Poco frecuentes</u> (≥1/1.000 a <1/100)	<u>Raras</u> (≥1/10.000 a <1/1.000)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Mialgia, dolor torácico musculoesquelético	Artralgia, dolor de espalda, dolor en una extremidad	
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea	Migraña, mareo	Parestesia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Eritema, erupción (incluida eritematosa, papular, maculopapular), prurito, urticaria	
Trastornos vasculares			Hipertensión, aumento de la presión arterial	
Trastornos renales y urinarios				Hemosiderinuria

^a Las siguientes RA no se incluyen en la tabla, pero se han incluido en el cálculo de la frecuencia de las reacciones locales: sensación de calor, parestesia en el lugar de perfusión.

^b El edema gravitacional/hinchazón genital se observó tras la administración en los cuadrantes abdominales inferiores.

Infecciones e infestaciones: meningitis aséptica

Trastornos del sistema inmunológico: hipersensibilidad.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: enfermedad de tipo gripal, pérdida en el lugar de perfusión.

Además de las reacciones adversas anteriormente enumeradas, se han notificado las siguientes reacciones adversas adicionales para los productos de inmunoglobulina administrados por vía subcutánea:

Shock anafiláctico, reacción anafiláctica/anafilactoide, temblor, taquicardia, hipotensión, rubefacción, palidez, frialdad periférica, disnea, parestesia oral, hinchazón de cara, dermatitis alérgica, rigidez musculoesquelética, urticaria en la zona de inyección, erupción en el área de inyección, alanina aminotransferasa elevada.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Las reacciones locales observadas durante el estudio clínico pivotal incluyeron hinchazón leve (presente en la mayoría de las perfusiones) debido a la gran cantidad de volúmenes, pero en general ésta no se consideró una reacción adversa a menos que causara malestar. Solo dos casos de reacciones adversas locales fueron graves: dolor en el lugar de perfusión e inflamación en la zona de perfusión. Hubo dos casos de edema genital transitorio, uno considerado grave, que surgió debido a la difusión del medicamento desde el lugar de perfusión en el abdomen. No se observaron cambios en la piel que no se resolvieran durante el estudio clínico.

Población pediátrica

Los resultados de estudios clínicos indican perfiles de seguridad similares en los adultos y la población pediátrica, incluidas la naturaleza, la frecuencia, la gravedad y la reversibilidad de las reacciones adversas.

Vía de administración: Subcutánea.

Dosificación y Grupo etario:

La terapia de sustitución debe iniciarse y monitorizarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de inmunodeficiencias.

Posología

La dosis y la pauta posológica dependen de la indicación.

Terapia de sustitución

El medicamento debe administrarse por vía subcutánea. En la terapia de sustitución puede que sea necesario individualizar la dosis para cada paciente dependiendo de la farmacocinética y de la respuesta clínica. La dosis basada en el peso corporal puede requerir ajustes en pacientes con déficit de peso o con sobrepeso.

Las siguientes pautas posológicas se ofrecen como guía.

Pacientes a los que nunca se ha administrado tratamiento con inmunoglobulina.

La dosis necesaria para conseguir una concentración mínima de 6 g/l es del orden de 0,4-0,8 g/kg de peso corporal por mes. El intervalo entre dosis para mantener unos niveles estables varía entre 2 y 4 semanas.

Las concentraciones mínimas se medirán y valorarán junto con la incidencia de la infección. Para reducir la frecuencia de infecciones puede que sea necesario aumentar la dosis y tratar de alcanzar unas concentraciones mínimas mayores (> 6 g/l).

Al inicio de la terapia, se recomienda que los intervalos entre tratamientos para las primeras perfusiones se prolonguen de forma gradual de una dosis 1 a la semana a una dosis cada 3 o 4 semanas. La dosis mensual acumulada de IG 10% debe dividirse en dosis cada semana, cada 2 semanas, etc., según los intervalos de tratamiento establecidos con HyQvia.

Pacientes tratados anteriormente con inmunoglobulina administrada por vía intravenosa

Para los pacientes que cambian directamente de la administración intravenosa de inmunoglobulina o que han recibido una dosis intravenosa previa que se puede consultar, el medicamento debe administrarse con la misma dosis y frecuencia que el tratamiento anterior con la inmunoglobulina intravenosa. Si los pacientes siguieron previamente una pauta de dosificación cada 3 semanas, se puede aumentar el intervalo a 4 semanas administrando los mismos equivalentes semanales.

Pacientes tratados anteriormente con inmunoglobulina administrada por vía subcutánea.

Para los pacientes que estén recibiendo actualmente inmunoglobulina por vía subcutánea, la dosis inicial de HyQvia será la misma que para el tratamiento subcutáneo, pero puede ajustarse para intervalos de 3 o 4 semanas. La primera perfusión de HyQvia debe administrarse una semana después del último tratamiento con la inmunoglobulina anterior.

Inmunodeficiencias secundarias.

La dosis recomendada es 0,2 a 0,4 g/kg cada tres a cuatro semanas.

Los niveles valle de IgG deben medirse y valorarse en conjunto con la incidencia de infección. La dosis debe ajustarse según necesidad para lograr una protección óptima contra la infección; puede necesitarse un aumento en los pacientes que presentan infecciones persistentes; puede considerarse una disminución de la dosis cuando el paciente permanece libre de infección.

Población pediátrica.

La posología en los niños y adolescentes (0-18 años) no es diferente de la de los adultos, ya que se determina para cada indicación según el peso corporal y se ajusta según la evolución clínica de la enfermedad anteriormente mencionada.

755

Condición de venta:

Venta con fórmula médica. Uso institucional.

Norma Farmacológica: 18.2.0.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto, la información para prescribir y la declaración sucinta.

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 12.1 del producto *HyQvia* se considera que:

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

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

3.6.18. STAMARIL ® VIRUS DE LA FIEBRE AMARILLA (PRODUCIDO EN EMBRIONES DE POLLO LIBRE DE PATOGENOS) CEPA 17D (VIV, ATENUADO) NO MENOS DE 1000 UI

Expediente : 47855
Radicado : 20211241368 / 20241066992
Fecha : 19/03/2024
Interesado : Sanofi Pasteur S.A.

Composición:

Una dosis de 0,5 ml contiene Virus de la fiebre amarilla (producido en embriones de pollo libre de patógenos) cepa 17D (VIV, atenuado) no menos de 1000 UI.

Forma farmacéutica: Polvo estéril para reconstituir a suspensión inyectable.

756

Acta No. 01 de 2025 SEMPB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Indicaciones:

STAMARIL está indicado para la inmunización activa contra la fiebre amarilla en personas:

- que viajen, estén de paso o vivan en una zona endémica,
- que viajen a cualquier país que requiera un Certificado Internacional de Vacunación para entrar (el cual puede o no depender del itinerario previo),
- que manejan materiales potencialmente infecciosos (p. ej.: personal de laboratorio).

Para la edad mínima de vacunación de niños en situaciones especiales y las recomendaciones para la vacunación de otras poblaciones específicas de pacientes, ver posología.

Para cumplir con la normativa sobre vacunas y ser reconocidas oficialmente, las vacunas contra la fiebre amarilla se deben administrar en un centro de vacunación autorizado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y se deben registrar en un Certificado Internacional de Vacunación. El período de validez de este Certificado se establece de acuerdo con las recomendaciones del Reglamento Sanitario Internacional (RSI), y comienza 10 días después de la vacunación primaria e inmediatamente después de la revacunación.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2024000082 emitido mediante Acta No. 10 de 2022 SEMNNIMB, numeral 3.6.25., con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitario para el producto de la referencia.

Evaluación farmacológica

Inserto Versión 11-2021 allegado mediante radicado 20211241368.

IPP Versión 11-2021 allegado mediante radicado 20211241368.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada mediante Radicados 20211241368 / 20241066992 la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que se presenta respuesta al Auto No. 2024000082 emitido con base en Acta No. 10 de 2022 SEMNNIMB, numeral 3.6.25., con el fin de continuar con la aprobación de la modificación por cambios normativos y la aprobación de inserto e información para prescribir Versión 11-2021 allegados mediante Radicado 20211241368 para virus de la fiebre amarilla (producido en embriones de pollo libre de patógenos) cepa 17d (viv, atenuado) no menos de 1000 UI Polvo estéril para reconstituir a suspensión inyectable (Stamaril®) en la que se hicieron requerimientos de calidad. Por tanto, la Sala recomienda aprobar el producto de la referencia con la siguiente información:

757

Acta No. 01 de 2025 SEMPB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Composición:

Una dosis de 0,5 ml contiene Virus de la fiebre amarilla (producido en embriones de pollo libre de patógenos) cepa 17D (VIV, atenuado) no menos de 1000 UI.

Forma farmacéutica: Polvo estéril para reconstituir a suspensión inyectable.

Indicaciones:

STAMARIL está indicado para la inmunización activa contra la fiebre amarilla a partir de los 9 meses de edad en personas:

Que viajen, estén de paso o vivan en una zona donde existe un riesgo persistente o periódico de transmisión de la fiebre amarilla, que viajen a cualquier país que requiera un Certificado Internacional de Vacunación para entrar (el cual puede o no depender del itinerario previo), que manejan materiales potencialmente infecciosos (p. ej.: personal de laboratorio).

Nueva dosificación / grupo etario:

Posología

Para cumplir con la normativa sobre vacunas y ser reconocidas oficialmente, las vacunas contra la fiebre amarilla deben ser administradas por un profesional de la salud calificado y capacitado en un centro de vacunación autorizado por la Autoridad Sanitaria competente y se deben registrar en un Certificado Internacional de Vacunación. El período de validez de este Certificado se establece de acuerdo con las recomendaciones del Reglamento Sanitario Internacional (RSI), y comienza 10 días después de la vacunación primaria e inmediatamente después de la revacunación.

Vacunación primaria

La vacuna se debe administrar al menos 10 días antes de entrar a una zona endémica ya que es posible que la inmunidad protectora no se alcance al menos hasta que haya transcurrido este tiempo.

Adultos: una sola dosis de 0,5 ml de vacuna reconstituida.

Personas mayores de 60 años:

La dosis es la misma que para los adultos. Sin embargo, debido a que se presenta un mayor riesgo de enfermedades graves y potencialmente mortales asociadas a la vacuna contra la fiebre amarilla a partir de los 60 años, sólo se debe administrar la vacuna cuando se considere que el riesgo de contraer la fiebre amarilla es significativo e inevitable, por ejemplo, en un viaje a una zona donde existe un riesgo persistente o periódico de transmisión de la fiebre amarilla.

Población pediátrica:

- Niños de 9 meses y mayores: una sola dosis de 0,5 ml de vacuna reconstituida.
- Niños de 6 a 9 meses: la vacunación contra la fiebre amarilla no se recomienda en niños de entre 6 y 9 meses excepto en circunstancias concretas y de acuerdo con las recomendaciones oficiales disponibles, en cuyo caso la dosis debe ser la misma que para los niños de 9 meses y mayores.
- Niños de menos de 6 meses: STAMARIL está contraindicado en niños de menos de 6 meses.

Revacunación

Se espera que la duración de la protección tras la administración de una sola dosis de 0,5 ml de STAMARIL sea de al menos 10 años y podría durar toda la vida.

De acuerdo con las recomendaciones de la OMS y del Reglamento Sanitario Internacional, la validez de un certificado de vacunación contra la fiebre amarilla se extiende a toda la vida de la persona vacunada. Sin embargo, se podría necesitar la revacunación con una dosis de 0,5 ml en sujetos que hayan tenido una respuesta inmunitaria insuficiente tras la vacunación primaria si siguen expuestos un riesgo de infección por el virus de la fiebre amarilla. La revacunación también podría ser necesaria, según las recomendaciones oficiales de las autoridades sanitarias locales.

Forma de administración

Es preferible que la vacuna se administre por vía subcutánea.

La administración por vía intramuscular se puede usar si está de acuerdo con las recomendaciones oficiales aplicables.

Para la administración por vía intramuscular, los lugares de inyección recomendados son la región anterolateral del muslo en niños de menos de 12 meses, la región anterolateral del muslo (o el músculo deltoides si hay masa muscular adecuada) en niños de 12 a 35 meses o el músculo deltoides en niños de 36 meses en adelante y adultos.

759

No administrar por vía intravascular.

Precauciones que se deben tomar antes de manipular o administrar el medicamento Para las instrucciones sobre la reconstitución del medicamento antes de la administración. Para la edad mínima de vacunación de niños en situaciones especiales y las recomendaciones para la vacunación de otras poblaciones específicas ver apartado de contraindicaciones y advertencias.

Consultar las actualizaciones periódicas con respecto a las obligaciones y recomendaciones de vacunación contra la fiebre amarilla en la página web dedicada de la Organización Mundial de la Salud (OMS) o en los sitios web oficiales de las autoridades sanitarias locales.

Nuevas contraindicaciones

- **Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes o a los huevos o a las proteínas de pollo.**
- **Reacciones graves de hipersensibilidad (p.ej., anafilaxis) después de una inyección anterior de una vacuna contra la fiebre amarilla.**
- **Niños de menos de 6 meses.**
- **Inmunodepresión, bien congénita o adquirida. Esto incluye a las personas que reciben terapias inmunosupresoras, como un tratamiento con corticoides en dosis alta por vía sistémica (por ejemplo, una dosis diaria de 20 mg o de 2 mg/kg de peso corporal de prednisona o equivalente durante 2 semanas o más, o una dosis diaria de 40 mg o más de prednisona durante más de una semana), cualquier otro medicamento, incluidos productos biológicos con propiedades inmunosupresoras conocidas, radioterapia, medicamentos citotóxicos o cualquier otra situación que pueda causar una inmunodepresión.**
- **Historia de disfunción del timo (incluyendo miastenia gravis, timoma)**
- **Timectomía (independientemente de la causa).**
- **Infección sintomática por VIH.**
- **Infección asintomática por VIH cuando se acompaña de función inmune disminuida probada.**
- **Enfermedad febril moderada o grave o enfermedad aguda.**

Nuevas precauciones o advertencias

Trazabilidad:

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

760

Acta No. 01 de 2025 SEMPB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Como sucede con cualquier vacuna inyectable, se debe disponer siempre de un tratamiento médico adecuado y se debe efectuar siempre un seguimiento en caso de que suceda una reacción anafiláctica o cualquier otra reacción de hipersensibilidad 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. Es importante contar con medidas de prevención para evitar lesiones en caso de desmayo y para atender las reacciones sincopales.

No administrar por vía intravascular.

Debido a que la inyección intramuscular puede causar un hematoma en el lugar de la inyección, STAMARIL no se debe administrar por vía intramuscular a personas con algún trastorno de la coagulación, como hemofilia o trombocitopenia, o a personas bajo terapia anticoagulante. Se debe utilizar la vía de administración subcutánea en su lugar.

STAMARIL sólo se debe administrar a personas que están/estarán en riesgo de infección por el virus de la fiebre amarilla o que deben ser vacunadas para cumplir con la normativa sanitaria internacional. Antes de considerar la administración de una vacuna contra la fiebre amarilla, se debe tener especial cuidado en identificar a aquellas personas que pueden presentar un riesgo elevado de reacciones adversas después de la vacunación.

Enfermedad neurotrópica asociada a la vacunación contra la fiebre amarilla (YEL-AND)

Muy raramente, se han informado casos de YEL-AND después de la vacunación, con secuelas o resultado mortal en algunos casos (ver sección 4.8). Hasta la fecha, la mayoría de los casos de YEL-AND se han informado en los sujetos primovacunados dentro de los 30 días siguientes a la vacunación. El riesgo parece ser mayor en sujetos de edad superior a 60 años y menos de 9 meses (incluidos los lactantes expuestos a la vacuna durante la lactancia), aunque también se han informado casos en otros grupos de edad. La inmunodeficiencia congénita o adquirida también se reconoce como un factor de riesgo potencial (ver sección 4.3). Sin embargo, también se han registrado casos de YEL-AND en personas sin un factor de riesgo identificado. Se debe informar a las personas vacunadas sobre la necesidad de consultar a un médico si, después de la vacunación, notan algún síntoma que sugiera YEL-AND, como fiebre alta con cefaleas o confusión y cambio de personalidad, o si notan cansancio extremo, rigidez en la nuca, convulsiones, pérdida de movimiento o sensibilidad de una parte o todo el cuerpo. También es necesario recordar a las personas vacunadas que informen a su profesional de la salud que recibieron la vacuna contra la fiebre amarilla.

Enfermedad viscerotrópica asociada a la vacunación contra la fiebre amarilla (YEL-AVD)

Muy raramente, se han informado casos de YEL-AVD que se parecen a una infección fulminante por el virus de tipo salvaje. El índice de mortalidad es de alrededor del 60 %. Hasta la fecha, la mayoría de los casos de YEL-AVD se han informado en los sujetos primovacunados dentro de los 10 días siguientes a la vacunación. El riesgo parece ser mayor en aquellas personas de edad superior a 60 años, aunque también se han informado casos en otros grupos de edad. Una timectomía o antecedentes de afecciones del timo también han sido reconocidos como un factor de riesgo potencial. Sin embargo, también se han registrado casos de YEL-AVD en personas sin un factor de riesgo identificado. Se debe informar a las personas vacunadas sobre la necesidad de consultar a un médico si, después de la vacunación, notan algún síntoma que sugiera YEL-AVD, como fiebre, mialgias, cansancio, cefaleas o hipotensión, ya que estos síntomas podrían progresar a una disfunción hepática con ictericia, citólisis muscular, trombocitopenia e insuficiencias respiratoria y renal agudas. También es necesario recordar a las personas vacunadas que informen a su profesional de la salud que recibieron la vacuna contra la fiebre amarilla.

Sujetos inmunodeprimidos

Si la inmunodepresión es temporal, se debe retrasar la vacunación hasta que la función inmune haya regresado a la normalidad. En pacientes que han recibido corticoides por vía sistémica durante 14 o más días, se recomienda retrasar la vacunación hasta al menos un mes después del fin del tratamiento.

Infección por VIH

STAMARIL no se debe administrar a personas con infección sintomática por VIH o con infección asintomática por VIH cuando se acompaña de función inmune disminuida probada. Sin embargo, los datos actuales no son suficientes para determinar los parámetros inmunológicos que podrían diferenciar a las personas que se pueden vacunar de forma segura y que podrían desarrollar una respuesta inmune protectora de aquellas en quienes la vacunación podría ser potencialmente peligrosa e ineficaz. Por lo tanto, si un sujeto con infección asintomática por VIH no puede evitar viajar a una zona endémica, se deben tener en cuenta las recomendaciones oficiales disponibles al considerar la relación entre los riesgos y los beneficios potenciales de la vacunación.

Niños nacidos de madres VIH positivas

Los niños de al menos 6 meses pueden ser vacunados si se confirma que no están infectados por VIH.

762

Acta No. 01 de 2025 SEMPB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Los niños de al menos 6 meses infectados por VIH que necesitarían protección contra la fiebre amarilla deben ser enviados a un equipo de pediatría especializado para obtener recomendación sobre si se deben o no vacunar.

Edad.

Población pediátrica: niños de menos de 9 meses.

Los niños de entre 6 y 9 meses sólo pueden ser vacunados en circunstancias especiales (p.ej. durante grandes epidemias) y con base en las recomendaciones oficiales en vigor. STAMARIL está contraindicado en niños de menos de 6 meses.

Población mayor: personas de 60 años y mayores Las personas de 60 años y mayores pueden tener un riesgo incrementado de reacciones adversas graves y potencialmente mortales (entre ellas las reacciones sistémicas y neurológicas que duran más de 48 horas, YEL- AVD y YEL-AND) cuando se comparan con otros grupos de edad. Por lo tanto, la vacuna sólo se debe administrar a aquellas personas que visiten zonas donde existe un riesgo de transmisión de fiebre amarilla en el momento del viaje. Los países designados por la OMS donde la vacunación generalmente no se recomienda o no se aconseja, deben considerarse como países que no representan un riesgo significativo inevitable (consultar la lista actualizada de la OMS de los países con riesgo de transmisión de fiebre amarilla).

Mujeres embarazadas o en período de lactancia

STAMARIL no debe ser administrado a mujeres embarazadas o en período de lactancia a menos que sea realmente necesario y después de una consideración de la relación entre los riesgos y los beneficios.

Transmisión

Existen muy pocos casos informados que sugieran que se pueda producir una transmisión del virus vacunal de la fiebre amarilla al bebé durante la lactancia por medio de una madre vacunada después el parto. En caso de transmisión, los lactantes pueden desarrollar YELAND de la que se recuperan.

Como con cualquier vacuna, la vacunación con STAMARIL puede no proteger al 100 % de los sujetos vacunados.

Látex

Los tip-caps (protectores) de las jeringas precargadas contienen una sustancia natural derivada del látex que podría provocar reacciones alérgicas en personas sensibles al látex.

Excipientes con efecto conocido

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

STAMARIL contiene menos de 1 mmol (39 mg) de potasio por dosis, esto es, esencialmente “exento de potasio”.

STAMARIL contiene aproximadamente 8 mg de sorbitol (E420) por dosis.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo No se han realizado estudios de desarrollo o reproducción animal con STAMARIL y se desconoce el riesgo potencial para los seres humanos. Los datos obtenidos de un número limitado de embarazos no indican efectos adversos de STAMARIL en el embarazo o en la salud del feto/recién nacido. No obstante, como STAMARIL es una vacuna viva atenuada, no se debe administrar durante el embarazo excepto cuando sea absolutamente necesario y sólo después de un examen cuidadoso de la relación entre los riesgos y los beneficios potenciales. Se debe evitar el embarazo durante el mes posterior a la vacunación.

Lactancia

Debido al riesgo probable de transmisión de la cepa viral de la vacuna al bebé durante la lactancia, STAMARIL no se debe administrar a las madres que dan de lactar salvo en caso de necesidad claramente identificada como durante una epidemia, y solo si los beneficios potenciales para la madre superan los riesgos potenciales, incluidos aquellos para el lactante. En el caso de que la vacunación sea necesaria, se recomienda interrumpir la lactancia durante, al menos, 2 semanas después de la vacunación.

No se han realizado estudios de fertilidad animal con STAMARIL y no se cuenta con datos sobre la fertilidad humana.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

Nuevas reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

764

Acta No. 01 de 2025 SEMPB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Se han informado casos de reacciones adversas graves como la hipersensibilidad intensa o reacciones anafilácticas y enfermedad neurotrópica o viscerotrópica (YEL-AND; YELAVD) después de la comercialización.

En todos los estudios clínicos, 4.896 sujetos (de todas las edades) recibieron STAMARIL.

En el estudio más representativo de la población general, las reacciones que se informaron con más frecuencia (entre el 12 % y el 18 % de los sujetos) fueron cefalea, astenia, dolor en el lugar de la inyección y mialgia.

En el estudio más representativo de la población de niños pequeños, las reacciones que se informaron con más frecuencia (entre el 32 % y el 35 % de los niños pequeños) fueron irritabilidad, llanto y pérdida del apetito. Las reacciones adversas ocurrieron generalmente en los primeros tres días después de la vacunación, con excepción de la fiebre, que ocurrió entre el día 4 y el día 14.

Estas reacciones generalmente no duraron más de 3 días.

Las reacciones locales y sistémicas fueron generalmente de intensidad leve; sin embargo, se informó al menos una reacción intensa en el lugar de la inyección en el 0,8 % de los sujetos de la población general y en el 0,3 % de los niños pequeños, y al menos una reacción sistémica intensa en el 1,4 % de los sujetos de la población general y en el 4,9 % de los niños pequeños.

Lista tabulada de reacciones adversas

La siguiente tabla resume la frecuencia de las reacciones adversas que se registraron tras la vacunación con STAMARIL durante los estudios clínicos y durante la experiencia posterior a la comercialización en todo el mundo.

Las reacciones adversas se clasifican en función de su frecuencia, usando la convención siguiente:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
- Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)
- Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)
- Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)
- Muy raras ($< 1/10.000$)

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles) Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan siguiendo un orden de gravedad decreciente

Clasificación de órganos y sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Raras	Rinitis
	Muy raras	YEL-AVD†
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	No conocida	Linfadenopatía
Trastornos del sistema inmunitario	No conocida	Reacción anafilactoide incluido el angioedema
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	Pérdida del apetito*
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Somnolencia*, cefalea
	Poco frecuentes	Mareo
	Muy raras	YEL-AND† , convulsiones, meningitis asépticas
	No conocida	Parestesia
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Vómito†
	Frecuentes	Náusea
	Poco frecuentes	Dolor abdominal
	Raras	Diarrea

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Erupción
	Poco frecuentes	Prurito
	No conocida	Urticaria
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Mialgia
	Frecuentes	Artralgia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Muy frecuentes	Irritabilidad*, llanto*, fiebre†, astenia, dolor/sensibilidad en el lugar de la inyección
	Frecuentes	Eritema/enrojecimiento en el lugar de la inyección, hematoma en el lugar de la inyección, induración en el lugar de la inyección, edema/hinchazón en el lugar de la inyección
	Poco frecuentes	Pápulas en el lugar de la inyección
	No conocida	Enfermedad parecida a la gripe

*Específico para la población pediátrica (ver la subsección d. Población pediátrica)

† Para los signos clínicos ver la subsección c. Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

‡ Muy frecuente en niños pequeños (ver la subsección d. Población pediátrica), Frecuentes en la población general

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Se han notificado casos de enfermedad neurotrópica (conocida como YEL-AND), algunos de los cuales han resultado mortales, en los 30 días siguientes a la vacunación con STAMARIL y otras vacunas contra la fiebre amarilla. Una YEL-AND puede manifestarse con una encefalitis (con o sin desmielinización) o con una enfermedad neurológica con afectación del sistema nervioso periférico (por ejemplo, el síndrome de Guillain- Barré). La encefalitis comienza, generalmente con una fiebre alta con cefalea que puede evolucionar hacia una encefalitis (por ejemplo, confusión, letargo, cambio de personalidad durante más de 24 horas), déficits neurológicos focales, una disfunción cerebelosa o convulsiones. Una YEL-AND con afectación del sistema nervioso periférico se manifiesta, generalmente, con una debilidad bilateral en los miembros o una paresia periférica de los pares craneales con una disminución o una desaparición de los reflejos tendinosos. Se han notificado enfermedades neurológicas que no cumplen los criterios de una YEL-AND. Las manifestaciones pueden incluir casos de meningitis asépticas o convulsiones no asociadas a signos neurológicos focales. Estos casos son, generalmente, de carácter leve o moderado y desaparecen espontáneamente.

Se han notificado casos de enfermedad viscerotrópica (conocida como YEL-AVD y anteriormente descrita como “disfunción multiorgánica febril”), algunos de los cuales han resultado mortales, después de la vacunación con STAMARIL y con otras vacunas contra

767

Acta No. 01 de 2025 SEMPB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

la fiebre amarilla. En la mayoría de los casos notificados, la aparición de signos y síntomas se produjo dentro de los 10 días siguientes a la vacunación. Los signos y síntomas iniciales son inespecíficos y pueden incluir fiebre, mialgia, fatiga, cefalea e hipotensión, que podría evolucionar rápidamente hasta una disfunción hepática con ictericia, citólisis muscular, trombocitopenia o insuficiencia respiratoria y renal aguda.

Población pediátrica

La seguridad de STAMARIL en la población pediátrica se ha estudiado en ensayos clínicos en 393 niños de 12 a 13 meses que recibieron STAMARIL y un placebo de manera concomitante.

El perfil de seguridad se evaluó durante las primeras 4 semanas siguientes a la vacunación.

Las siguientes reacciones adversas, específicas para la población pediátrica, e informadas con más frecuencia como “muy frecuentes” fueron: irritabilidad (34,7 %), pérdida del apetito (33,7 %), llanto (32,1 %) y somnolencia (22 %).

Las otras reacciones adversas informadas en niños pequeños también se informaron en estudios en la población general:

- El dolor en el lugar de la inyección (17,6 %), la fiebre (16,5 %) y los vómitos (17,1 %) se informaron como “muy frecuentes” en los niños pequeños. La fiebre y los vómitos se informaron con más frecuencia que en la población general (ver la tabla en la subsección b. Lista tabulada de reacciones adversas).
- El eritema en el lugar de la inyección (9,8 %) y la hinchazón en el lugar de la inyección (4,4 %) se informaron como “frecuentes” en los niños pequeños, al igual que en la población general, sin embargo, se informaron con una frecuencia significativamente más alta que en la población general.

Otras poblaciones especiales

La inmunodeficiencia congénita o adquirida ha sido reconocida como un posible factor de riesgo para las reacciones adversas graves, incluida la YEL-AND.

Una edad superior a 60 años (ver sección 4.4) se ha reconocido como un posible factor de riesgo para YEL- AVD y YEL-AND.

Una edad inferior a 9 meses (incluidos los lactantes expuestos a la vacuna durante la lactancia) Se ha reconocido como un factor de riesgo potencial para YEL-AND. Un historial

768

médico de trastornos del timo se ha reconocido como un factor de riesgo potencial para YEL-AVD.

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.

En Colombia al Programa de Farmacovigilancia de Sanofi Aventis de Colombia S.A. (ncia.colombia@sanofi.com).

Nuevas interacciones

STAMARIL no se debe mezclar con ninguna otra vacuna o medicamento en la misma jeringa.

Si es necesario administrar una (o varias) vacuna(s) inyectable(s) al mismo tiempo que STAMARIL, se debe administrar cada una en un lugar de inyección separado (y preferiblemente en una extremidad distinta).

Esta vacuna se puede administrar al mismo tiempo que la vacuna contra el sarampión si no hay discrepancia con las recomendaciones oficiales.

Se puede administrar al mismo tiempo que las vacunas contra la fiebre tifoidea de polisacárido capsular Vi y/o las vacunas inactivadas contra la hepatitis A.

No se debe administrar a personas que están recibiendo una terapia inmunosupresora como un tratamiento con corticoides en alta dosis por vía sistémica, (por ejemplo, una dosis diaria de 20 mg o de 2 mg/kg de peso corporal de prednisona o equivalente durante 2 semanas o más, o una dosis diaria de 40 mg o más de prednisona durante más de una semana), cualquier otro medicamento, incluidos productos biológicos con propiedades inmunosupresoras conocidas, radioterapia, medicamentos citotóxicos o cualquier otra situación que pueda causar una inmunodepresión. En caso de dudas sobre el nivel de inmunosupresión, la vacunación debe suspenderse y se debe consultar a un especialista.

Puede inducir resultados falsos positivos en pruebas de laboratorio y/o diagnóstico para otras enfermedades relacionadas con flavivirus como el dengue o la encefalitis japonesa.

Condición de venta: Reservado para los centros de vacunación autorizados para realizar la vacunación contra la fiebre amarilla.

Norma Farmacológica: 18.1.1.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto revisión local 18/01/2024 del documento de referencia Francia – ANSM STAMARIL Sanofi Pasteur 11 ene 2021 allegado mediante Radicado 20241066992 y la información para prescribir revisión local 25/06/2023 del documento de referencia Francia – ANSM STAMARIL Sanofi Pasteur 11 ene 2021 allegado mediante alcance Radicado 20231210442.

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 3.1 del producto STAMARIL® se considera que:

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

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

3.6.19. FRAXIPARINE 0.6 ML

Expediente : 53314
Radicado : 20211274269 / 20241070096 / 20241192786
Fecha : 21/03/2024
Interesado : Aspen Colombiana S.A.S.

Composición: Cada 100 mL contiene 5700 UI de Nadroparina cálcica.

Forma farmacéutica: Solución Inyectable.

Indicaciones:

770

Acta No. 01 de 2025 SEMPB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Profilaxia de trastornos tromboembólicos; por ejemplo:

- Los asociados con intervención quirúrgica general u ortopédica
- Pacientes bajo tratamiento médico confinados a cama y con riesgo incrementado de tromboembolismo venoso.
- Aquellos en pacientes de alto riesgo (insuficiencia respiratoria y/o infección respiratoria y/o insuficiencia cardíaca), inmovilizados debido a enfermedad aguda, u hospitalizados en unidad de cuidados intensivos.
- Tratamiento de trastornos tromboembólicos.
- Prevención de coagulación durante hemodiálisis.
- Tratamiento de angina de pecho inestable e infarto del miocardio sin ondas Q.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2024000084 emitido mediante Acta No. 10 de 2022 SEMNNIMB, numeral 3.6.28., con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitario para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto Versión GDS09 allegado mediante radicado No.20211274269

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado en respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta No. 10 de 2022, numeral 3.6.28., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la evaluación farmacológica para el producto de la referencia, con la siguiente información así:

Composición: Cada 100 mL contiene 5700 UI de Nadroparina cálcica.

Forma farmacéutica: Solución Inyectable.

Indicaciones:

Profilaxia de trastornos tromboembólicos; por ejemplo:

- Los asociados con intervención quirúrgica general u ortopédica
- Pacientes bajo tratamiento médico confinados a cama y con riesgo incrementado de tromboembolismo venoso.
- Aquellos en pacientes de alto riesgo (insuficiencia respiratoria y/o infección respiratoria y/o insuficiencia cardíaca), inmovilizados debido a enfermedad aguda, u hospitalizados en unidad de cuidados intensivos.
- Tratamiento de trastornos tromboembólicos.
- Prevención de coagulación durante hemodiálisis.
- Tratamiento de angina de pecho inestable e infarto del miocardio sin ondas Q.

Nuevas Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a la sustancia activa nadroparina o cualquiera de los excipientes
- Antecedentes de trombocitopenia bajo tratamiento con nadroparina y con otras heparinas
- Hemorragia activa o aumento del riesgo de hemorragia, en relación con trastornos hemostáticos, excepto en caso de coagulación intravascular diseminada no inducida por heparina
- Lesión orgánica con probabilidades de hemorragia (como ulcera péptica activa)
- Accidente cerebrovascular hemorrágico
- Endocarditis infecciosa aguda
- Afección renal severa (depuración de creatinina inferior a 30 ml/min) en pacientes que reciban tratamiento de trastornos tromboembólicos, angina de pecho inestable e infarto del miocardio sin ondas Q.

Nuevas precauciones y advertencias

Reactividad cruzada

La reactividad cruzada entre heparinas y heparinas de bajo peso molecular (HBPM) está bien documentada. Se han notificado reacciones de hipersensibilidad retardada en pacientes que presentaban reactividad cruzada entre heparinas no fraccionadas y HBPM.

Antes de iniciar la terapia con HBPM, se debe realizar una evaluación cuidadosa de las reacciones previas de hipersensibilidad a la heparina no fraccionada.

Trombocitopenia inducida por heparinas

772

Acta No. 01 de 2025 SEMPB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Debido a la posibilidad de trombocitopenia inducida por heparina, debe realizarse conteo de plaquetas durante todo el curso de tratamiento con nadroparina.

Se han reportado ocasionalmente casos raros de trombocitopenia ocasionalmente severa, la cual podría asociarse con trombosis arterial o venosa.

Dicho diagnostico debe considerarse en las siguientes situaciones:

- trombocitopenia
- cualquier reducción significativa del nivel de plaquetas (30 a 50% comparada al valor basal)
- empeoramiento de trombosis inicial mientras este bajo terapia
- trombosis ocurrida durante el tratamiento
- Coagulación intravascular diseminada

En este caso, debe discontinuarse el tratamiento con nadroparina.

Estos efectos probablemente sean de naturaleza inmuno-alérgica, y en el caso de ser el primer tratamiento, se reportan principalmente entre el quinto y el veintiuno día de terapia, pero pueden ocurrir en etapa más temprana si hay historia de trombocitopenia inducida por heparina.

En caso de antecedentes de trombocitopenia bajo tratamiento con heparina (ya sea heparina estándar o de bajo peso molecular), puede considerarse en caso necesario, tratamiento con nadroparina. En este tipo de casos, será preciso realizar monitoreo clínico cuidadoso y valoración de conteo de plaquetas por lo menos una vez al día. Si ocurre trombocitopenia, el tratamiento debe discontinuarse de inmediato.

Cuando ocurra trombocitopenia con heparina (ya sea heparina estándar o de bajo peso molecular), debe considerarse la posibilidad de sustitución con diferente tipo de antitrombótico. Si no se dispone del mismo, entonces podrá considerarse la sustitución por otra heparina de bajo peso molecular, si es necesaria la administración de heparina.

En estos casos se realizará monitoreo de conteo de plaquetas por lo menos una vez al día y se discontinuara el tratamiento tan pronto sea posible, pues se han descrito casos de trombocitopenia inicial que continua tras la sustitución.

Las pruebas de agregación plaquetaria in vitro son tan solo de valor limitado en el diagnóstico de trombocitopenia inducida por heparina.

Debe tenerse precaución al administrar nadroparina en las siguientes situaciones, ya que podrían asociarse con aumento del riesgo de hemorragia:

- Insuficiencia hepática
- hipertensión arterial severa
- historia de ulcera péptica u otra lesión orgánica con probabilidad de hemorragia

773

- trastorno vascular de la corio-retina
- durante periodo postoperatorio tras intervención quirúrgica cerebral de la medula espinal u ocular.
- tratamiento simultaneo con anticoagulantes orales

Hiperpotasemia

La heparina puede suprimir la secreción suprarrenal de aldosterona conduciendo a hiperpotasemia, en particular en pacientes con aumento de potasio en plasma, o con riesgo de aumento de niveles plasmáticos de potasio como pacientes con diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica, acidosis metabólica preexistente y a quienes toman fármacos puedan provocar hiperpotasemia (p. ej., inhibidores de enzima convertidora de angiotensina (ACE), fármacos antiinflamatorios no esteroides (AINES).

Aparentemente, el riesgo de hiperpotasemia aumenta con la duración de la terapia, pero suele ser reversible.

En los pacientes en riesgo debe monitorearse el potasio en plasma.

Anestesia espinal/epidural/punción espinal lumbar y fármacos concomitantes

El riesgo de hematomas espinales/epidurales se incrementa cuando hay catéter epidural fijo o por el uso concomitante de otros fármacos que afectan la hemostasia como AINES, inhibidores de plaquetas u otros anticoagulantes.

Aparentemente, este riesgo también se incrementa en caso de punción epidural o espinal traumático o repetido.

Por lo tanto, debe decidirse la prescripción concomitante de bloqueo neuroaxial y de una terapia anticoagulante tras evaluación cuidadosa de la proporción de beneficio/riesgo individual en los siguientes casos:

- en pacientes que ya reciban tratamiento con anticoagulantes, se evaluara cuidadosamente los beneficios de bloqueo neuroaxial contra los riesgos.
- En pacientes que se planea someter a intervención quirúrgica programada con bloqueo neuroaxial, se evaluarán cuidadosamente los beneficios de la terapia con anticoagulante contra los riesgos.

En el caso de pacientes con punción espinal lumbar, anestesia espinal o anestesia epidural, deben transcurrir por lo menos 12 horas entre la inyección de nadroparina a dosis profilácticas, o 24 horas a dosis terapéuticas y la inserción o eliminación del catéter o aguja espinal/epidural. En pacientes con insuficiencia renal, se podrían contemplar intervalos mayores.

Se monitoreará con frecuencia a los pacientes para signos y síntomas de insuficiencia neurológica. Si se observa compromiso neurológico, será necesario tratamiento de urgencia.

Salicilatos, antiinflamatorios no esteroideos y fármacos anti-plaquetarios

En la profilaxis o tratamiento de trastornos de tromboembolia venosa, y en la prevención de coagulación durante hemodiálisis, no se recomienda el uso concomitante de aspirina, otros salicilatos, AINEs y agentes antiplaquetarios, ya que podrían aumentar el riesgo de hemorragia. Cuando no se puede evitar ese tipo de combinación se debe realizar monitoreo clínico y biológico cuidadoso.

En estudios clínicos para tratar angina de pecho inestable e infarto del miocardio sin ondas Q, nadroparina se administró combinada con hasta 325 mg de aspirina al día (ver Posología y Forma de Administración).

Poblaciones Especiales

Población pediátrica

No se dispone de experiencia clínica sobre el uso de nadroparina en niños. Por esta razón, no se recomienda el uso de nadroparina en niños hasta que se disponga de datos adicionales.

Adultos mayores

Se recomienda evaluar el funcionamiento renal antes de iniciar el tratamiento.

Insuficiencia Renal

Se sabe que la nadroparina es excretada principalmente por los riñones, lo cual produce un aumento en la exposición a la nadroparina en pacientes con insuficiencia renal (ver Farmacocinética - Insuficiencia Renal). Los pacientes con insuficiencia renal se encuentran en mayor riesgo de presentar hemorragias, por lo cual deberán ser tratados con precaución.

La decisión sobre si una reducción de la dosis es adecuada para pacientes con un aclaramiento de creatinina de 30 a 50 ml/min debe basarse en la evaluación del médico del riesgo de hemorragia de un paciente individual frente al riesgo de tromboembolismo.

Necrosis cutánea

En muy raras ocasiones, se han reportado casos de necrosis cutánea. Es precedida por purpura o manchas eritematosas infiltradas o dolorosas, con o sin signos generales. En esos casos, se deberá suspender inmediatamente el tratamiento.

775

Jeringas prellenadas graduadas:

Alergia al Látex

El capuchón de la aguja de la jeringa prellenada puede contener caucho de látex natural que tiene el potencial de causar reacciones alérgicas severas en individuos sensibles al látex.

Nuevas Interacciones

Anticoagulantes orales, (gluco-) corticosteroides sistémicos y dextrano Nadroparina debe administrarse con precaución en pacientes que reciben anticoagulantes orales, (gluco-) corticosteroides sistémicos y dextrano.

La administración de nadroparina en pacientes que cambian a anticoagulantes orales debe continuarse hasta que se alcance un INR (índice internacional normalizado) estable dentro del rango deseado.

Salicilatos, antiinflamatorios no esteroideos e inhibidores de la agregación plaquetaria

No se recomienda el uso simultáneo de ácido acetilsalicílico (u otros salicilatos), antiinflamatorios no esteroideos e inhibidores de la agregación plaquetaria, ya que pueden aumentar el riesgo de hemorragia.

Nitroglicerina

La interacción de la heparina con la nitroglicerina intravenosa, que puede reducir el efecto de la heparina, no puede excluirse para la nadroparina. Los medicamentos que aumentan el nivel de potasio en suero solo deben usarse bajo un control médico especialmente cuidadoso durante el uso simultáneo de nadroparina

Nuevas reacciones adversas

Los efectos indeseables pueden variar en su incidencia dependiendo de la dosis recibida y también cuando se administran en combinación con otros agentes terapéuticos.

A continuación, se incluyen las reacciones adversas por sistema de clasificación de órganos y frecuencia.

La siguiente convención se empleó para clasificar las reacciones adversas en términos de frecuencia:

Muy común ($\geq 1/10$) Común ($\geq 1/100$ a $1/10$)

No común ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$) Rara ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$)

Muy rara ($< 1/10,000$)

Frecuencia desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Resumen tabulado de reacciones adversas

776

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacción Adversa
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático	Muy común	Hemorragia ¹
	Rara	Trombocitopenia, trombocitopenia inducida por heparinas (ver <i>Advertencias especiales y Precauciones de empleo</i>), Trombocitosis.

	Muy Rara	Eosinofilia, reversible tras la suspensión del tratamiento
Trastornos del sistema inmune	Muy Rara	Reacciones de hipersensibilidad (incluyendo angioedemas y reacciones cutáneas.), reacción anafilactoide.
Trastornos del sistema nervioso	Desconocida	Dolor de cabeza Migraña
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Muy Rara	Hiperpotasemia reversible relacionada con supresión de aldosterona inducida por heparina, en especial en pacientes en riesgo (ver <i>Advertencias especiales y Precauciones de empleo</i>).
Trastornos mamarios y del sistema reproductivo	Muy Rara	Priapismo
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Rara	Exantema, urticaria, eritema, prurito
Investigaciones	Común	Aumento de las transaminasas generalmente transitorio.
Trastornos generales y en el sitio de administración	Muy Común	Hematoma en el sitio de la inyección ² .
	Común	Reacción en el sitio de inyección.
	Rara	Calcificación en el sitio de inyección ³
	Muy Rara	Necrosis en el sitio de inyección (Ver <i>Advertencias especiales y Precauciones de empleo</i>).

1. Manifestaciones hemorrágicas en varios sitios, más frecuente en pacientes con otros factores de riesgo (ver *Contraindicaciones e Interacciones*).
2. En algunos casos, se puede notar la aparición de nódulos firmes, que no indican un enquistamiento de la heparina. Estos nódulos suelen desaparecer al cabo de unos días.
3. La calcificación es más frecuente en pacientes con producto de fosfato de calcio anormal, como en algunos casos de insuficiencia renal crónica.

**Nueva dosificación / grupo etario:
Posología y forma de administración**

777

Acta No. 01 de 2025 SEMPB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

General

Debe prestarse particular atención a las instrucciones específicas de dosificación de productos patentados como Heparina de Bajo Peso Molecular, ya que se emplean distintas unidades de medición (unidades o mg) para expresar la dosificación. Por lo tanto, nadroparina no debe emplearse de manera intercambiable con otras heparinas de bajo peso molecular durante tratamiento continuo. Además, se debe tener cuidado de emplear la formulación correcta de nadroparina, ya sea de concentración simple o doble, ya que esto afectara el régimen de dosificación.

Las jeringas graduadas se usan cuando es necesario el ajuste de dosis por peso del cuerpo.

El conteo de plaquetas debe monitorearse durante todo el tratamiento con nadroparina. Se deben seguir las recomendaciones específicas respecto a los tiempos de dosificación con nadroparina alrededor de la administración de anestesia espinal/epidural o de la punción lumbar.

Posología

•Adultos

Profilaxia de Trastornos Tromboembólicos

•Cirugía General

La dosis recomendada de Fraxiparine es 0.3 ml (2,850 UI de anti-Xa) administrados por vía subcutánea de 2 a 4 horas antes de la intervención quirúrgica, y después una vez al día en días subsecuentes. El tratamiento debe continuarse cuando menos por siete días y durante todo el periodo de riesgo, hasta que el paciente sea ambulatorio.

•Cirugía Ortopédica

Fraxiparine se administra por vía subcutánea y se ajusta a la dosis según el peso del cuerpo tomando en cuenta la siguiente tabla. Esta se basa en una dosis meta de 38 UI de anti-Xa por kg de peso del cuerpo y se incrementa en 50% en el cuarto día postoperatorio. La dosis inicial se administra 12 horas antes de la intervención quirúrgica, administrando una segunda dosis 12 horas después de finalizada la cirugía. Posteriormente, el tratamiento se continua una vez al día durante todo el periodo de riesgo y hasta que el paciente sea ambulatorio. El periodo mínimo del tratamiento es 10 días.

Peso del cuerpo (kg)	12 horas antes y después de la intervención quirúrgica y posteriormente una vez al día hasta el tercer día postoperatorio		Desde el cuarto día del postoperatorio en adelante	
	Volumen inyectado (ml)	UI de anti-Xa	Volumen inyectado (ml)	UI de anti-Xa
<50	0.2	1,900	0.3	2,850
50-69	0.3	2,850	0.4	3,800
≥70	0.4	3,800	0.6	5,700

- Pacientes de alto riesgo (insuficiencia respiratoria y/o infección respiratoria y/o insuficiencia cardiaca), inmobilizados debido a enfermedad aguda, u hospitalizados en una unidad de cuidados intensivos.

Fraxiparine se administra por vía subcutánea una vez al día. La dosis debe ajustarse según el peso del cuerpo y de acuerdo con la siguiente tabla. El tratamiento se continuará durante todo el periodo de riesgo de tromboembolia.

Peso del cuerpo (kg)	Una vez al día	
	Volumen inyectado (ml)	UI de anti-Xa
≤70	0.4	3,800
>70	0.6	5,700

En adultos mayores, puede ser apropiado una reducción de dosis a 0,3 ml (2.850 UI antiXa)

Tratamiento de Trastornos Tromboembólicos

En el tratamiento de trastornos tromboembólicos, la terapia con anticoagulantes orales debe iniciarse tan pronto sea posible, a menos que esté contraindicada.

El tratamiento con Fraxiparine no debe detenerse antes de que se alcance la Proporción Internacional Normalizada (INR, por su sigla en inglés).

Se recomienda administrar Fraxiparine por vía subcutánea dos veces al día (cada 12 horas) por un periodo usual de 10 días. Posteriormente, la dosis deberá ajustarse según el peso del cuerpo de acuerdo con la siguiente una dosis meta de 86 UI de anti-Xa por kg de peso del cuerpo.

Peso del cuerpo (kg)	Dos veces al día por el periodo usual de 10 días	
	Volumen inyectado (ml)	UI de anti-Xa
<50	0.4	3,800
50-59	0.5	4,750
60-69	0.6	5,700
70-79	0.7	6,650
80-89	0.8	7,600
≥90	0.9	8,550

Prevención de Coagulación durante la Hemodiálisis

Para prevenir la coagulación en el curso de la hemodiálisis, la dosis de Fraxiparine debe optimizarse para cada paciente individual, tomando en cuenta también las condiciones técnicas de la diálisis.

La nadroparina es administrada como una dosis única en la línea arterial al iniciarse cada sesión. En pacientes sin aumento de riesgo de hemorragia, se sugieren las siguientes dosis iniciales según el peso del cuerpo, las cuales suelen bastar para una sesión de cuatro horas:

Peso del cuerpo (kg)	Inyección a la línea arterial al iniciarse la diálisis	
	Volumen inyectado (ml)	UI de anti-Xa
<50	0.3	2,850
50-69	0.4	3,800
≥70	0.6	5,700

Las dosis deben reducirse a la mitad en pacientes con riesgo aumentado de hemorragia.

Puede administrarse una dosis adicional más pequeña en el curso de la diálisis en sesiones que duren más de cuatro horas. La dosis en sesiones subsecuentes de diálisis deberá ajustarse según se requiera de acuerdo con el efecto observado.

Los pacientes deben ser monitoreados cuidadosamente durante cada sesión de diálisis buscando signos de sangrado o trombos en el circuito de diálisis.

Tratamiento de Angina Inestable e Infarto del Miocardio con Onda No-Q

Se recomienda que la nadroparina sea administrada de forma subcutánea dos veces al día (cada 12 horas).

La duración usual del tratamiento es de seis días. En los estudios clínicos en pacientes con angina inestable e infarto del miocardio con onda no-Q, la nadroparina fue administrada en combinación con hasta 325 mg de aspirina al día.

La dosis inicial es administrada como un bolo de inyección intravenosa (I.V) y subsecuentemente, por dosis en inyecciones subcutáneas. La dosis debe ser ajustada para peso corporal de acuerdo con la siguiente tabla, la cual es basada para una dosis meta de 86 UI anti-Xa por kg de peso corporal.

Peso del cuerpo (kg)	Inyección intravenosa rápida inicial	Inyección subcutánea (cada 12 horas)	UI de anti-Xa
<50	0.4ml	0.4ml	3,800
50-59	0.5ml	0.5ml	4,750
60-69	0.6ml	0.6ml	5,700
70-79	0.7ml	0.7ml	6,650
80-89	0.8ml	0.8ml	7,600
90-99	0.9ml	0.9ml	8,550
≥100	1.0ml	1.0ml	9,500

Población Pediátrica

Nadroparina no se recomienda en niños y adolescentes, ya que se cuenta con datos insuficientes de seguridad y eficacia para establecer la dosificación en pacientes de menos de 18 años.

Adultos mayores

- Profilaxis de desórdenes tromboembólicos en cirugía, prevención de la coagulación en hemodiálisis y tratamiento de Angina Inestable e Infarto de Miocardio sin Onda Q y TEV No se requiere ajuste de dosis en ancianos, a menos que el funcionamiento renal se encuentre alterado. Se recomienda valorar el funcionamiento renal antes de iniciar el tratamiento (ver a continuación Afecciones Renales y Farmacocinética).

- Profilaxis de desórdenes tromboembólicos en pacientes de alto riesgo médico (falla respiratoria y/o infección respiratoria y/o falla cardíaca), inmobilizados debido a enfermedades agudas u hospitalizadas en una unidad de cuidado intensivo.

En pacientes ancianos, una reducción de la dosis a 0.3 ml (2,850 UI anti-Xa) puede ser apropiada.

Insuficiencia Renal

- Profilaxis de trastornos tromboembólicos

No se requiere reducción de la dosis en pacientes con afección renal leve (depuración de creatinina mayor o igual a 50 ml/min).

La afección renal moderada y severa se encuentra asociada con un aumento en la exposición a la nadroparina. Estos pacientes se encuentran en mayor riesgo de presentar tromboembolia y hemorragias.

Si el medico prescriptor considera adecuado reducir la dosificación, tomando en consideración los factores individuales de riesgo de tromboembolia y hemorragia en pacientes con afección renal moderada (Depuración de creatinina mayor o igual a 30 ml/min, e inferior a 50 ml/min), la dosis deberá reducirse en 25 a 33% (ver Advertencias y precauciones y Farmacocinéticas).

La dosis debe reducirse en 25 a 33% en pacientes con afección renal severa (depuración de creatinina inferior a 30 ml/min) (ver Advertencias y precauciones y Farmacocinéticas).

•Tratamiento de trastornos tromboembólicos, angina de pecho inestable e infarto del miocardio sin ondas-Q

No se requiere reducir la dosificación en pacientes con afección renal leve (depuración de creatinina mayor o igual a 50 ml/min).

La afección renal moderada y severa se encuentra asociada con un aumento en la exposición a la nadroparina. Estos pacientes se encuentran en mayor riesgo de presentar tromboembolia y hemorragias.

Si el medico prescriptor considera adecuado reducir la dosificación, tomando en consideración los factores individuales de riesgo de tromboembolia y hemorragia en pacientes con afección renal moderada (depuración de creatinina mayor o igual a 30 ml/min, e inferior a 50 ml/min), la dosis deberá reducirse en 25 a 33% (ver Advertencias especiales y precauciones de empleo y Farmacocinéticas).

Nadroparina está contraindicada en pacientes con afecciones renales severas (depuración de creatinina menor a 30 ml/min)

Insuficiencia Hepática

No se han realizado estudios en pacientes con afección hepática.

Forma de administración

La Nadroparina no está destinada a inyección intramuscular.

El sitio común para la inyección subcutánea es el lado derecho o izquierdo de la pared abdominal, pero también puede emplearse el muslo como alternativa. Para evitar pérdida de la solución al usar jeringas prellenadas, la burbuja de aire no debe expulsarse de la jeringa antes de la inyección. La aguja debe insertarse perpendicularmente a un pliegue cutáneo detenido entre el pulgar y el índice de manera suave pero firme hasta que se haya completado la inyección. No se debe frotar el sitio de inyección.

Condición de venta: Venta con fórmula médica. Uso institucional.

Norma Farmacológica: 17.3.1.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto a la versión v.10CCDS Feb 2021 y la aprobación de la información para prescribir a la versión v.10CCDS Feb 2021 allegados mediante Radicado No. 20221097791

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

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

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

3.6.20. ZARZIO® 30 MU/0,5 ML SOLUCION INYECTABLE O PARA PERFUSION EN JERINGA PRECARGADA

Expediente : 20022442
Radicado : 20211274594 / 20241070685 / 20241194405
Fecha : 21/03/2024
Interesado : SANDOZ GMBH

Composición: Cada jeringa precargada de 0,5 mL contiene 30 IU de Filgrastim recombinante.

783

Acta No. 01 de 2025 SEMPB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Forma farmacéutica: Solución inyectable.

Indicaciones:

Reducción de la duración de la neutropenia y de la incidencia de la neutropenia febril en los pacientes tratados con quimioterapia citotóxica establecida para enfermedades malignas (con excepción de la leucemia mieloide crónica y de los síndromes mielodisplásicos) y reducción de la duración de la neutropenia en los pacientes sometidos a tratamiento mieloblástico seguido de trasplante de médula ósea que se considere que presentan un mayor riesgo de experimentar neutropenia grave prolongada.

La eficacia y la seguridad del filgrastim son similares en los adultos y en los niños tratados con quimioterapia citotóxica.

Movilización de las células progenitoras de sangre periférica (PBPC) en niños adultos con neutropenia congénita grave, clínica o idiopática con recuento absoluto de neutrófilos (RAN) a $0.5 \times 10^9 / l$ y una historia de infecciones graves o recurrentes.

La administración a largo plazo de filgrastim está indicada para aumentar el recuento de neutrófilos y reducir la incidencia y la duración de los acontecimientos relacionados con las infecciones. Tratamiento de la neutropenia persistente (RAN $< 1.0 \times 10^9 / l$) en pacientes con infección avanzada por VIH para reducir el riesgo de desarrollar infecciones bacterianas cuando otras opciones de tratamiento no sean adecuadas.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2024000085 emitido mediante Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB, numeral 3.6.2., con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitario para el producto de la referencia.

Evaluación farmacológica

Inserto Versión 08 mayo 2018 allegado mediante radicado 20211274594.

IPP Versión 08 mayo 2018 allegado mediante radicado 20211274594.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado presenta respuesta al Auto No. 2024000085 emitido mediante Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB, numeral 3.6.2., con el fin de continuar con la aprobación de la modificación por cambios normativos y la aprobación de inserto e información para prescribir versión 08 mayo 2018 allegados mediante Radicado 20211274594, para el medicamento Zarzio® 30 MU/0,5 mL, principio activo Filgrastim recombinante.

La Sala recomienda aprobar la modificación por cambios normativos para el producto de la referencia con la siguiente información:

Composición: Cada jeringa precargada de 0,5 mL contiene 30 IU de Filgrastim recombinante.

Forma farmacéutica: Solución inyectable.

Indicaciones:

Reducción de la duración de la neutropenia y de la incidencia de la neutropenia febril en los pacientes tratados con quimioterapia citotóxica establecida para enfermedades malignas (con excepción de la leucemia mieloide crónica y de los síndromes mielodisplásicos) y reducción de la duración de la neutropenia en los pacientes sometidos a tratamiento mieloblástico seguido de trasplante de medula ósea que se considere que presentan un mayor riesgo de experimentar neutropenia grave prolongada.

La eficacia y la seguridad del filgrastim son similares en los adultos y en los niños tratados con quimioterapia citotóxica.

Movilización de las células progenitoras de sangre periférica (PBPC) en niños adultos con neutropenia congénita grave, clínica o idiopática con recuento absoluto de neutrófilos (RAN) a $0.5 \times 10^9 / l$ y una historia de infecciones graves o recurrentes.

La administración a largo plazo de filgrastim está indicada para aumentar el recuento de neutrófilos y reducir la incidencia y la duración de los acontecimientos relacionados con las infecciones. Tratamiento de la neutropenia persistente (RAN $< 1.0 \times 10^9 / l$) en pacientes con infección avanzada por VIH para reducir el riesgo de desarrollar infecciones bacterianas cuando otras opciones de tratamiento no sean adecuadas.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Neoplasias mieloides.

Daño hepático, renal.

Embarazo y lactancia.

Usar bajo estricta vigilancia médica. Realizar recuentos sanguíneos totales periódicamente.

785

Acta No. 01 de 2025 SEMPB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Filgrastim no se debe utilizar para aumentar las dosis de quimioterapia citotóxica por encima de las pautas de tratamiento establecidas.

Filgrastim no se debe administrar a pacientes con neutropenia congénita grave (síndrome de kostmann) concitogenética anómala.

Quimioterapia citotóxica establecida.

Crecimiento de células malignas.

Leucocitosis.

Riesgos asociados con el aumento de la dosis de la quimioterapia.

Movilización de PBPC.

Exposición previa a agentes citotóxicos.

Valoración del rendimiento de células progenitoras.

Donantes sanos antes del trasplante alogénico de PBPC.

Receptores de PBPC alogénicas movilizadas con filgrastim.

Neutropenia crónica grave (NCG).

Hemograma. transformación hacia leucemia o síndrome mielodisplásico.

Infección por VIH:

Hemograma.

Riesgos asociados con dosis más altas de medicamentos mielosupresores.

Informe a su médico antes de iniciar el tratamiento si tiene:

- Osteoporosis (enfermedad de los huesos);

- Alergia al látex. El capuchón de la aguja de la jeringa precargada contiene un derivado del látex que puede causar reacción alérgica grave;

- Anemia de células falciformes ya que zarzio puede provocar crisis de células falciformes.

Informe a su médico inmediatamente durante el tratamiento con zarzio, si:

En caso de edema generalizado, hinchazón (que puede estar asociada a una disminución en la frecuencia de la orina), dificultad para respirar, sensación de plenitud abdominal y cansancio, consulte con su médico tratante.

Siente dolor en la parte superior izquierda del abdomen, dolor en el lado izquierdo inferior de la caja torácica o dolor en el extremo del hombro izquierdo (estos pueden ser síntomas de un aumento de tamaño del bazo [esplenomegalia] o de una posible ruptura del mismo).

Tiene sangrados o hematomas (moretones) inusuales (estos pueden ser síntomas de una disminución de las plaquetas sanguíneas [trombocitopenia], con la consiguiente reducción de la capacidad de la sangre para formar coágulos). Es posible que su médico desee vigilarle atentamente.

Si es usted un paciente con neutropenia crónica grave, puede tener riesgo de desarrollar un cáncer de la sangre (leucemia, síndrome mielodisplásico [MDS]).

Debe consultar con su médico sobre su riesgo de desarrollar cáncer de sangre y qué pruebas deben hacerse.

Si desarrolla o es probable que desarrolle cáncer de sangre, no debe usar zarzio a menos que se lo indique su médico.

Si es donante de células madre, debe usted tener entre 16 y 60 años de edad.

Advertencias y precauciones especiales en las diferentes indicaciones.

Hipersensibilidad

Se han informado casos de reacciones de hipersensibilidad, como reacciones anafilácticas, que ocurrieron durante el tratamiento inicial o subsiguiente en pacientes tratados con filgrastim. interrumpa de forma permanente la administración de filgrastim en pacientes con hipersensibilidad clínicamente significativa.

No administre filgrastim a pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a filgrastim o pegfilgrastim.

Efectos adversos pulmonares

Se han informado efectos adversos pulmonares, en particular, enfermedad pulmonar intersticial, tras la administración de G-CSF. Los pacientes con antecedentes recientes de infiltrados pulmonares o neumonía pueden tener un mayor riesgo. La aparición de signos pulmonares, tales como tos, fiebre y disnea junto con signos radiológicos de infiltrados pulmonares y deterioro en la función pulmonar pueden ser signos preliminares del síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA). Se debe interrumpir filgrastim y proporcionar el tratamiento adecuado.

Glomerulonefritis

Se ha informado glomerulonefritis en pacientes que reciben filgrastim o pegfilgrastim. En general, los eventos de glomerulonefritis se resolvieron tras la reducción de la dosis o el retiro de filgrastim o pegfilgrastim. Se recomienda el monitoreo mediante análisis de orina.

Síndrome de extravasación capilar

Se han informado casos de síndrome de extravasación capilar, que puede ser mortal si se demora en ser tratado, tras la administración del factor estimulante de colonias de granulocitos; este síndrome se caracteriza por hipotensión, hipoalbuminemia, edema y hemoconcentración. Los pacientes que desarrollen síntomas de síndrome de extravasación capilar deben monitorizarse atentamente y recibir el tratamiento sintomático estándar, que puede incluir una necesidad de terapia intensiva.

Esplenomegalia y ruptura esplénica

Se han informado casos de esplenomegalia y de ruptura esplénica generalmente asintomáticos en pacientes y donantes sanos tras la administración de filgrastim. Algunos casos de ruptura esplénica fueron mortales. Por lo tanto, debe monitorizarse atentamente el tamaño del bazo (por ej., examen clínico, ultrasonido). Debe considerarse un diagnóstico de ruptura esplénica en donantes o pacientes que informen que sienten dolor en la parte superior izquierda del abdomen o en la punta del hombro. Se observó que la reducción de la dosis de filgrastim lentificaba o detenía la progresión de la esplenomegalia en pacientes con neutropenia crónica grave y en el 3 % de los pacientes hubo que realizar una esplenectomía.

Se han informado casos de aortitis tras la administración de G-CSF a sujetos sanos y a pacientes con cáncer. Los síntomas experimentados fueron fiebre, dolor abdominal, malestar, dolor de espalda y aumento en los marcadores inflamatorios (por ej., proteína c reactiva y recuento de leucocitos). En la mayoría de los casos, la aortitis fue diagnosticada mediante tomografía computarizada y en general se resolvió tras el retiro de G-CSF.

Crecimiento de células malignas G-CSF puede estimular el crecimiento de células mieloides in vitro y pueden observarse efectos similares en algunas células no mieloides in vitro.

Síndrome mielodisplásico o leucemia mielóide crónica

No se ha establecido aún ni la seguridad ni la eficacia de la administración de filgrastim en pacientes con síndrome mielodisplásico o con leucemia mielógena crónica. El uso de filgrastim no está indicado en pacientes con estas afecciones. Se debe tener especial

788

cuidado al distinguir el diagnóstico de transformación de blastocitos de la leucemia mieloide crónica de la leucemia mieloide aguda.

Leucemia mieloide aguda

Dado que los datos de eficacia y seguridad son escasos para los pacientes con leucemia mielógena aguda (LMA), la administración de filgrastim debe efectuarse con cautela. No se ha establecido aún ni la seguridad ni la eficacia de la administración de filgrastim en pacientes con LMA de aparición reciente de <55 años de edad con citogenética buena [t (8; 21), t (15; 17) e inv (16)].

Trombocitopenia

Se ha informado trombocitopenia en pacientes que reciben filgrastim. Los recuentos plaquetarios deben monitorizarse atentamente, especialmente durante las primeras semanas de la terapia con filgrastim. Debe considerarse la interrupción temporaria o la reducción de la dosis de filgrastim en pacientes con neutropenia crónica grave que desarrollan trombocitopenia (recuento plaquetario <100 x 10⁹/l).

Leucocitosis

Se han observado recuentos leucocitarios de 100 x 10⁹/l o mayor en menos del 5% de pacientes con cáncer que reciben filgrastim en dosis de más de 0,3 MU/kg/día (3 µg/kg/día). No se ha informado ningún efecto no deseado atribuible a este grado de leucocitosis. No obstante, teniendo en cuenta los posibles riesgos asociados con la leucocitosis grave, debe realizarse un recuento leucocitario periódicamente durante la terapia con filgrastim. Si el recuento leucocitario es de más de 50 x 10⁹/l tras el valor mínimo esperado, debe interrumpirse la administración de filgrastim de inmediato. Sin embargo, durante el período de administración de filgrastim por movilización de PBPC, se debe interrumpir la administración de filgrastim o reducir su dosis si el recuento leucocitario aumenta a >70 x 10⁹/l.

Inmunogenicidad

Al igual que ocurre con todas las proteínas terapéuticas, existe un potencial de inmunogenicidad. Los índices de generación de anticuerpos contra filgrastim son generalmente bajos. La unión de anticuerpos sí ocurre al igual que con todos los agentes biológicos; sin embargo, no se han asociado con una actividad neutralizante por el momento.

Advertencias y precauciones especiales asociadas con comorbilidades

789

Acta No. 01 de 2025 SEMPB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Debe tenerse especial precaución en casos de rasgo drepanocítico y enfermedad drepanocítica. Se han informado casos de crisis drepanocítica, algunos de ellos mortales, con el uso de filgrastim en pacientes con rasgo drepanocítico o enfermedad drepanocítica. Los médicos deben tener precaución al recetar filgrastim a pacientes con rasgo drepanocítico y enfermedad drepanocítica.

Osteoporosis

Puede indicarse la monitorización de la densidad ósea en pacientes con enfermedades óseas de tipo osteoporosis subyacentes que realicen una terapia continua con filgrastim durante más de 6 meses.

Precauciones especiales en pacientes con cáncer.

No debe utilizarse filgrastim para aumentarla dosis de quimioterapia citotóxica más allá de los regímenes de dosis establecidos.

Riesgos asociados con el aumento de las dosis de quimioterapia.

Debe tenerse especial precaución cuando se traten pacientes con dosis altas de quimioterapia ya que no se han observado resultados mejores sobre el tumor y las dosis intensificadas de agentes quimioterapéuticos pueden aumentar las toxicidades, incluidos los efectos cardíacos, pulmonares, neurológicos y dermatológicos (consulte el resumen de características de producto de los agentes de quimioterapia específicos utilizados).

Efecto de la quimioterapia sobre los eritrocitos y trombocitos

El tratamiento con filgrastim solo no descarta la trombocitopenia ni la anemia debida a quimioterapia mielosupresora. Dado que existe un potencial de recibir dosis más altas de quimioterapia (por ej., dosis completas siguiendo el cronograma prescrito), el paciente podría correr un mayor riesgo de trombocitopenia y anemia. Se recomienda efectuar una monitorización periódica del recuento de plaquetas y hematocritos. Debe tener especial cuidado al administrar agentes quimioterapéuticos únicos o combinados que se sabe que causan trombocitopenia grave.

Se ha demostrado que el uso de los PBPC movilizados por filgrastim reduce la intensidad y la duración de trombocitopenia tras una quimioterapia mielosupresora o mieloablativa.

Otras precauciones especiales

No se han estudiado aún los efectos de filgrastim en pacientes con progenitores mieloides considerablemente reducidos. Filgrastim actúa principalmente sobre los precursores de

790

neutrófilos para ejercer su efecto de elevar el recuento de los neutrófilos. Por consiguiente, en pacientes con precursores reducidos, la respuesta de los neutrófilos puede disminuir como es el caso de los pacientes tratados con radioterapia o quimioterapia extensas, o aquellos con infiltración de médula ósea por un tumor).

Los casos de trastornos vasculares, como venopatía oclusiva o alteraciones en el volumen de fluidos, son ocasionales en pacientes tratados con quimioterapia de dosis altas tras un trasplante.

Se han informado casos de enfermedad injerto contra huésped (EICH) y fallecimientos en pacientes que recibieron G-CSF tras un trasplante de médula ósea alogénico. El aumento de la actividad hematopoyética de la médula ósea en respuesta a la terapia de factor de crecimiento se ha asociado con exploraciones óseas anómalas transitorias. Esto debe considerarse al interpretar los resultados de estudios por imágenes de los huesos.

Precauciones especiales en pacientes que presentan movilización de PBPC

No se ha hecho ninguna comparación aleatorizada prospectiva de los dos métodos de movilización recomendados (filgrastim solo o en combinación con quimioterapia mielosupresora) dentro de la misma población de pacientes. El grado de variación que hay entre pacientes individuales y entre ensayos de laboratorio de las células CD34+ hace que sea difícil efectuar una comparación directa entre estudios diferentes. Por lo tanto, es difícil recomendar un método óptimo. La elección de un método de movilización debe considerarse en relación con los objetivos generales de tratamiento de un paciente en particular.

Exposición anterior a agentes citotóxicos

Los pacientes que se hayan sometido a una terapia mielosupresora anterior muy extensa pueden no presentar una movilización suficiente de PBPC como para lograr la producción mínima recomendada ($\geq 2,0 \times 10^6$ CD 34+ células/kg) o la aceleración de la recuperación de plaquetas al mismo grado.

Algunos agentes citotóxicos presentan toxicidades particulares al grupo de progenitores hematopoyéticos y podrían afectar de manera adversa la movilización de progenitores. La administración de agentes tales como melfalán, carmustina (BCNU) y carboplatino durante períodos de tiempo prolongados antes de hacer intentos de movilización de progenitores puede reducir la producción de progenitores. No obstante, la administración de melfalán, carboplatino o BCNU junto con filgrastim ha demostrado ser efectiva para la movilización de progenitores. Cuando se planea realizar un trasplante de PBPC se recomienda planificar el procedimiento de movilización de células madre en las

791

primeras etapas del tratamiento del paciente. Se debe prestar especial atención al número de progenitores movilizados en tales pacientes antes de la administración de quimioterapia de dosis altas. Si las producciones son inadecuadas, medidas según los criterios arriba mencionados, debe considerarse la posibilidad de formas alternativas de tratamiento que no requieran apoyo del progenitor.

Evaluación de las producciones de células progenitoras

Al evaluar el número de células progenitoras cosechadas en pacientes tratados con filgrastim, debe prestarse especial atención al método de cuantificación. Los resultados del análisis citométrico de flujo de los números de células CD34+ varían según la metodología precisa utilizada y, por ende, las recomendaciones numéricas basadas en estudios de otros laboratorios deben interpretarse con precaución.

Análisis estadístico de la relación entre el número de células CD34+ reinfundidas y la tasa de recuperación de plaquetas tras la quimioterapia de dosis alta indica que hay una relación compleja pero continua.

La recomendación de una producción mínima de $\geq 2,0 \times 10^6$ CD34+ células/kg se basa en la experiencia publicada que resulta en una reconstitución hematológica adecuada. Las producciones superiores a esta producción mínima parecen estar correlacionadas con una recuperación más rápida y aquellas inferiores, con una recuperación más lenta.

Precauciones especiales en donantes normales que presentan movilización de PBPC

La movilización de PBPC no proporciona un beneficio clínico directo a los donantes normales y deben considerarse únicamente para los fines del trasplante de células madre alogénicas. La movilización de PBPC solo debe considerarse en donantes que cumplan con los criterios de elegibilidad clínicos y de laboratorio normales para la donación de células madre, prestando especial atención a los valores hematológicos y enfermedades infecciosas.

La seguridad y la eficacia de filgrastim no se ha estudiado en donantes normales de <16 años o >60 años. Se observó trombocitopenia (plaquetas $<100 \times 10^9/L$) transitoria tras la administración de filgrastim y leucocitaféresis en el 35 % de los sujetos estudiados. Entre ellos, se informaron dos casos de plaquetas $<50 \times 10^9/L$ que se atribuyeron al procedimiento de leucocitaféresis. si se requiere más de una leucocitaféresis, debe prestarse especial atención a los donantes con plaquetas $<100 \times 10^9/L$ antes de la leucocitaféresis; en general, no debe realizar una aféresis si las plaquetas son $<75 \times 10^9/L$.

No debe realizarse una leucocitaféresis en donantes que tomen anticoagulantes o que se sepa que tienen defectos de hemostasis. Los donantes que reciban GCSF para movilización de PBPC deben monitorizarse hasta que los índices hematológicos vuelvan

792

al valor normal. Se han observado anomalías citogenéticas transitorias en donantes normales tras el uso de G-CSF. Se desconoce la significancia de estos cambios. no obstante, no puede excluirse un riesgo de estimulación de un clon mielode maligno. Se recomienda que el centro de aféresis lleve un registro y seguimiento sistemáticos de los donantes de células madre durante por lo menos 10 años para garantizar así la monitorización de la seguridad a largo plazo.

Precauciones especiales en receptores de PBPC alogénicas movilizados con filgrastim

La información actual indica que las interacciones inmunológicas entre el injerto de PBPC alogénico y el receptor pueden estar asociadas con un aumento del riesgo de EICH aguda y crónico comparado con el caso de un trasplante de médula ósea.

Precauciones especiales en pacientes con NCG

No debe administrarse filgrastim a pacientes con neutropenia congénita grave (NCG) que desarrollen leucemia o presenten evidencia de evolución leucémica.

Hemograma completo

Pueden ocurrir otros cambios en las células de la sangre, como anemia y aumentos transitorios en los progenitores mieloides, algo que requiere una monitorización atenta de los recuentos celulares.

Transformación en leucemia o síndrome mielodisplásico.

Debe tenerse especial atención en el diagnóstico de NCG para distinguirlas de otros trastornos hematopoyéticos tales como la anemia aplásica, la mielodisplasia y la leucemia mielode. Antes del tratamiento deben realizarse hemogramas completos con recuentos diferenciales y plaquetarios y una evaluación de la morfología y el cariotipo de la médula ósea. Hubo una baja frecuencia (aproximadamente del 3 %) de síndromes mielodisplásicos (SMD) o leucemia en pacientes de ensayos clínicos con NCG tratada con filgrastim. Esta observación solo se ha hecho en pacientes con neutropenia congénita. Los SMD y las leucemias son complicaciones naturales de la enfermedad y su relación con la terapia con filgrastim es incierta. Un subconjunto de aproximadamente el 12 % de los pacientes que tenían evaluaciones citogénicas normales al inicio presentó posteriormente anomalías, incluida la monosomía 7, en la evaluación repetida de rutina. Actualmente no está claro si el tratamiento a largo plazo de pacientes con NCG predispondrá a estos pacientes a anomalías citogenéticas, SMD o transformación leucémica. Se recomienda realizar exámenes de médula ósea morfológicos y citogenéticos en pacientes a intervalos regulares (aproximadamente cada 12 meses).

793

Otras precauciones especiales

Las causas de la neutropenia transitoria, como las infecciones vírales, deben excluirse. La hematuria fue frecuente y la proteinuria se produjo en un pequeño número de pacientes.

Deben realizarse análisis de orina periódicos para monitorizar estos eventos.

No se ha establecido aún ni la seguridad ni la eficacia en recién nacidos y pacientes con neutropenia autoinmune.

Precauciones especiales en pacientes con infección por VIH Hemograma completo

Debe monitorizarse atentamente el recuento absoluto de neutrófilos (RAN), especialmente durante las primeras semanas de terapia con filgrastim. Algunos pacientes pueden responder muy rápidamente y con un aumento considerable en el recuento de neutrófilos a la dosis inicial de filgrastim. Se recomienda medir diariamente el RAN durante los primeros 2 a 3 días de administración de filgrastim. De allí en adelante, se recomienda medir el RAN por lo menos dos veces por semana durante las primeras 2 semanas y luego una vez por semana o semana por medio durante la terapia de mantenimiento. Durante la administración de la dosis intermitente de 30 MU/día (300 µg/día) de filgrastim, puede haber fluctuaciones amplias en el RAN del paciente con el tiempo. Para poder determinar el valor mínimo de RAN de un paciente, se recomienda tomar muestras de sangre para medición de RAN inmediatamente antes de cualquier administración programada de filgrastim.

Riesgos asociados con el aumento de las dosis de productos médicos mielosupresores
El tratamiento con filgrastim solo no descarta la trombocitopenia ni la anemia debido a tratamientos mielosupresores. Dado que existe un potencial de recibir dosis más altas o una mayor cantidad de estos productos médicos con la terapia con filgrastim, el paciente podría correr un mayor riesgo de trombocitopenia y anemia. Se recomienda efectuar una monitorización periódica del hemograma (ver arriba).

Infecciones y neoplasias malignas que provocan mielosupresión

La neutropenia puede deberse a infecciones oportunistas que se infiltran en la médula ósea, como el complejo mycobacterium avium o las neoplasias malignas como los linfomas. En los pacientes que se sabe tienen infecciones infiltradas en la médula ósea o neoplasias malignas, debe considerarse una terapia adecuada para tratar la afección subyacente, además de la administración de filgrastim para tratar la neutropenia. Los efectos de filgrastim sobre la neutropenia debido a una infección infiltrada en la médula ósea o una neoplasia maligna aún no fueron bien establecidos. Todos los pacientes para

794

poder mejorar la capacidad de rastreo de los factores estimulantes de colonias de granulocitos (G-CSF), el nombre comercial del producto administrado debe registrarse claramente en el archivo del paciente.

Nueva información para embarazo y lactancia,

Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y operar máquinas embarazo.

No existen datos o los datos son limitados en cuanto al uso del filgrastim en mujeres embarazadas.

En estudios realizados en animales, se han demostrado efectos de toxicidad reproductiva. Se ha observado un aumento en la incidencia de la pérdida de embriones en conejos con múltiples elevados de la exposición clínica y en presencia de toxicidad materna. Hay informes en la bibliografía en donde se ha demostrado el paso de filgrastim a través de la placenta en mujeres embarazadas.

No se recomienda el uso de filgrastim durante el embarazo.

Lactancia

No se sabe si filgrastim/los metabolitos se excretan en la leche humana. No puede excluirse un riesgo para los recién nacidos/bebés. Se deberá decidir entre interrumpir la lactancia o interrumpir permanentemente/no empezar el tratamiento con filgrastim, teniendo en cuenta los beneficios de la lactancia para el bebé y los beneficios de la terapia para la mujer.

Fertilidad

Filgrastim no afectó la capacidad reproductora ni la fertilidad de ratas macho y hembra. conducción y uso de máquinas filgrastim puede tener una ligera influencia sobre la capacidad para conducir y operar máquinas pueden ocurrir mareos tras la administración de filgrastim

Precauciones y advertencias

- Osteoporosis (enfermedad de los huesos);
- Alergia al látex. El capuchón de la aguja de la jeringa precargada contiene un derivado del látex que puede causar reacción alérgica grave; - Anemia de células falciformes ya que zarzio puede provocar crisis de células falciformes.

Informe a su médico inmediatamente durante el tratamiento con zarzio, si:

795

Acta No. 01 de 2025 SEMPB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

En caso de edema generalizado, hinchazón (que puede estar asociada a una disminución en la frecuencia de la orina), dificultad para respirar, sensación de plenitud abdominal y cansancio, consulte con su médico tratante.

Siente dolor en la parte superior izquierda del abdomen, dolor en el lado izquierdo inferior de la caja torácica o dolor en el extremo del hombro izquierdo (estos pueden ser síntomas de un aumento de tamaño del bazo [esplenomegalia] o de una posible ruptura del mismo).

Tiene sangrados o hematomas (moretones) inusuales (estos pueden ser síntomas de una disminución de las plaquetas sanguíneas [trombocitopenia], con la consiguiente reducción de la capacidad de la sangre para formar coágulos).

Es posible que su médico desee vigilarle atentamente.

Si es usted un paciente con neutropenia crónica grave, puede tener riesgo de desarrollar un cáncer de la sangre (leucemia, síndrome mielodisplásico [MDS]).

Debe consultar con su médico sobre su riesgo de desarrollar cáncer de sangre y qué pruebas deben hacerse.

Si desarrolla o es probable que desarrolle cáncer de sangre, no debe usar zarzio a menos que se lo indique su médico.

Si es donante de células madre, debe usted tener entre 16 y 60 años de edad.

Advertencias especiales

No debe utilizarse filgrastim para aumentarla dosis de quimioterapia citotóxica más allá de los regímenes de dosis establecidos.

No debe administrarse filgrastim a pacientes con neutropenia congénita grave (NCG) que desarrollen leucemia o presenten evidencia de evolución leucémica.

Se han informado casos de reacciones de hipersensibilidad, como reacciones anafilácticas por ejemplo, que ocurrieron durante el tratamiento inicial o subsiguiente en pacientes tratados con Filgrastim. Interrumpa de forma permanente la administración de filgrastim en pacientes con hipersensibilidad clínicamente significativa.

No administre filgrastim a pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a filgrastim o pegfilgrastim.

Al igual que ocurre con todas las proteínas terapéuticas, existe un potencial de inmunogenicidad. Los índices de generación de anticuerpos contra filgrastim son generalmente bajos. La unión de anticuerpos sí ocurre al igual que con todos los agentes biológicos; sin embargo, no se han asociado con una actividad neutralizante por el momento.

796

Acta No. 01 de 2025 SEMPB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Quimioterapia citotóxica establecida.

Crecimiento de células malignas.

G-CSF puede estimular el crecimiento de células mieloides in vitro y pueden observarse efectos similares en algunas células no mieloides invitro.

No se ha establecido aún ni la seguridad ni la eficacia de la administración de filgrastim en pacientes con síndrome mielodisplásico o con leucemia mielógena crónica.

El uso de filgrastim no está indicado en pacientes con estas afecciones. Se debe tener especial cuidado al distinguir el diagnóstico de transformación de blastocitos de la leucemia mielóide crónica de la leucemia mielóide aguda.

Dado que los datos de eficacia y seguridad son escasos para los pacientes con leucemia mielógena aguda (LMA), la administración de filgrastim debe efectuarse con cautela. No se ha establecido aún ni la seguridad ni la eficacia de la administración de filgrastim en pacientes con LMA de aparición reciente de <55 años de edad con citogenética buena [t (8; 21), t (15; 17) e inv (16)].

Precauciones especiales para pacientes con cáncer

Los casos de esplenomegalia y ruptura esplénica son poco frecuentes tras la administración de filgrastim. Algunos casos de ruptura esplénica fueron fatales. Debe examinarse a las personas medicadas con filgrastim que indiquen que sienten dolor en la parte superior izquierda del abdomen o en la punta del hombro para comprobar si presenta esplenomegalia o ruptura esplénica.

Leucocitosis

Se han observado recuentos leucocitarios de 100 x 10⁹/l o mayor en menos del 5% de pacientes con cáncer que reciben filgrastim en dosis de más de 0,3 MU/kg/día (3 µg/kg/día).

No se ha informado ningún efecto no deseado atribuible a este grado de leucocitosis. No obstante, teniendo en cuenta los posibles riesgos asociados con la leucocitosis grave, debe realizarse un recuento leucocitario periódicamente durante la terapia con filgrastim. Si el recuento leucocitario es de más de 50 x 10⁹ /l tras el valor mínimo esperado, debe interrumpirse la administración de filgrastim de inmediato. Sin embargo, durante el período de administración de filgrastim por movilización de PBPC, se debe interrumpir la administración de filgrastim o reducir su dosis si el recuento leucocitario aumenta a >70 x 10⁹/l.

Riesgos asociados con el aumento de las dosis de quimioterapia

Debe tenerse especial precaución cuando se traten pacientes con dosis altas de quimioterapia ya que no se han observado resultados mejores sobre el tumor y las dosis

797

intensificadas de agentes quimioterapéuticos pueden aumentar las toxicidades, incluidos los efectos cardíacos, pulmonares, neurológicos y dermatológicos (consulte el resumen de características de producto de los agentes de quimioterapia específicos utilizados).

El tratamiento con filgrastim solo no descarta la trombocitopenia ni la anemia debida a quimioterapia mielosupresora. Dado que existe un potencial de recibir dosis más altas de quimioterapia (por ej., dosis completas siguiendo el cronograma prescrito), el paciente podría correr un mayor riesgo de trombocitopenia y anemia. Se recomienda efectuar una monitorización periódica del recuento de plaquetas y hematocritos. Debe tener especial cuidado al administrar agentes quimioterapéuticos únicos o combinados que se sabe que causan trombocitopenia grave.

Se ha demostrado que el uso de Células progenitoras de sangre periférica (peripheral blood progenitor cell PBPC) movilizados por filgrastim reduce la profundidad y la duración de trombocitopenia tras una quimioterapia mielosupresora o mieloablativa.

Precauciones especiales de conservación

No se han estudiado aún los efectos de filgrastim en pacientes con progenitores mieloides considerablemente reducidos. Filgrastim actúa principalmente sobre los precursores de neutrófilos para ejercer su efecto de elevar el recuento de los neutrófilos. Por consiguiente, en pacientes con precursores reducidos, la respuesta de los neutrófilos puede disminuir (como es el caso de los pacientes tratados con radioterapia o quimioterapia extensas, o aquellos con infiltración de médula ósea por un tumor).

Los casos de trastornos vasculares, como venopatía oclusiva o alteraciones en el volumen de fluidos, son ocasionales en pacientes tratados con quimioterapia de dosis altas tras un trasplante.

Se han informado casos de enfermedad injerto contra huésped (GvHD) y fallecimientos en pacientes que recibieron G-CSF tras un trasplante de médula ósea alogénico.

El aumento de la actividad hematopoyética de la médula ósea en respuesta a la terapia de factor de crecimiento se ha asociado con exploraciones óseas anómalas transitorias. Esto debe considerarse al interpretar los resultados de estudios por imágenes de los huesos.

Movilización de PBPC

No se ha hecho ninguna comparación aleatorizada prospectiva de los dos métodos de movilización recomendados (filgrastim solo o en combinación con quimioterapia mielosupresora) dentro de la misma población de pacientes. El grado de variación que hay entre pacientes individuales y entre ensayos de laboratorio de las células CD34+ hace que sea difícil efectuar una comparación directa entre estudios diferentes. Por lo tanto, es difícil

798

Acta No. 01 de 2025 SEMPB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

recomendar un método óptimo. La elección de un método de movilización debe considerarse en relación con los objetivos generales de tratamiento de un paciente en particular.

Exposición anterior a agentes citotóxicos.

Los pacientes que se hayan sometido a una terapia mielosupresora anterior muy extensa pueden no presentar una movilización suficiente de PBPC como para lograr la producción mínima recomendada ($\geq 2,0 \times 10^6$ CD 34+ células/kg) o la aceleración de la recuperación de plaquetas al mismo grado.

Algunos agentes citotóxicos presentan toxicidades particulares al grupo de progenitores hematopoyéticos y podrían afectar de manera adversa la movilización de progenitores. La administración de agentes tales como melfalán, carmustina (BCNU) y carboplatino durante períodos de tiempo prolongados antes de hacer intentos de movilización de progenitores puede reducir la producción de progenitores. No obstante, la administración de melfalán, carboplatino o BCNU junto con filgrastim ha demostrado ser efectiva para la movilización de progenitores. Cuando se planea realizar un trasplante de PBPC se recomienda planificar el procedimiento de movilización de células madre en las primeras etapas del tratamiento del paciente. Se debe prestar especial atención al número de progenitores movilizados en tales pacientes antes de la administración de quimioterapia de dosis altas. Si las producciones son inadecuadas, medidas según los criterios arriba mencionados, debe considerarse la posibilidad de formas alternativas de tratamiento que no requieran apoyo del progenitor.

Evaluación de las producciones de células progenitoras

Al evaluar el número de células progenitoras cosechadas en pacientes tratados con filgrastim, debe prestarse especial atención al método de cuantificación. Los resultados del análisis citométrico de flujo de los números de células CD34+ varían según la metodología precisa utilizada y, por ende, las recomendaciones numéricas basadas en estudios de otros laboratorios deben interpretarse con precaución.

Análisis estadístico de la relación entre el número de células CD34+ reinfundidas y la tasa de recuperación de plaquetas tras la quimioterapia de dosis alta indica que hay una relación compleja pero continua.

La recomendación de una producción mínima de $\geq 2,0 \times 10^6$ CD34+ células/kg se basa en la experiencia publicada que resulta en una reconstitución hematológica adecuada. Las producciones superiores a esta producción mínima parecen estar correlacionadas con una recuperación más rápida y aquellas inferiores, con una recuperación más lenta.

Donantes normales que presentan movilización de PBPC

799

La movilización de PBPC no proporciona un beneficio clínico directo a los donantes normales y deben considerarse únicamente para los fines del trasplante de células madre alogénicas.

La movilización de PBPC solo debe considerarse en donantes que cumplan con los criterios de elegibilidad clínicos y de laboratorio normales para la donación de células madre, prestando especial atención a los valores hematológicos y enfermedades infecciosas.

La seguridad y la eficacia de filgrastim no se ha estudiado en donantes normales de <16 años o >60años. Se observó trombocitopenia (plaquetas <100 x10⁹/l) transitoria tras la administración de filgrastim y leucocitaféresis en el 35 % de los sujetos estudiados. Entre ellos, se informaron dos casos de plaquetas <50 x 10⁹/L que se atribuyeron al procedimiento de leucocitaféresis.

Si se requiere más de una leucocitaféresis, debe prestarse especial atención a los donantes con plaquetas <100 x 10⁹/L antes de la leucocitaféresis; en general, no debe realizar una aféresis si las plaquetas son <75 x 10⁹/L.

No debe realizarse una leucocitaféresis en donantes que tomen anticoagulantes o que se sepa que tienen defectos de hemostasis.

La administración de filgrastim debe interrumpirse de forma permanente o se debe reducir la dosis si los recuentos de leucositos aumentan hasta >70 x 10⁹/L.

Los donantes que reciban G-CSF para movilización de PBPC deben monitorizarse hasta que los índices hematológicos vuelvan al valor normal.

Se han observado anomalías citogenéticas transitorias en donantes normales tras el uso de G-CSF. Se desconoce la significancia de estos cambios. No obstante, no puede excluirse un riesgo de estimulación de un clon mielóide maligno. Se recomienda que el centro de aféresis lleve un registro y seguimiento sistemáticos de los donantes de células madre durante por lo menos 10 años para garantizar así la monitorización de la seguridad a largo plazo.

Los casos de esplenomegalia son frecuentes, pero generalmente asintomáticos y los casos de ruptura esplénica son poco frecuentes en donantes sanos (y pacientes) tras la administración de G-CSF. Algunos casos de ruptura esplénica fueron fatales. Por lo tanto, debe monitorizarse atentamente el tamaño del bazo (por ej., examen clínico, ultrasonido). Debe considerarse un diagnóstico de ruptura esplénica en donantes o pacientes que informen que sienten dolor en la parte superior izquierda del abdomen o en la punta del hombro.

En donantes normales los casos de disnea son frecuentes y otros eventos adversos pulmonares (hemoptisis, hemorragia pulmonar, infiltrados pulmonares e hipoxia) son pocos frecuentes. En caso de eventos adversos pulmonares sospechosos o confirmados,

hay que considerar la interrupción permanente del tratamiento con filgrastim y proporcionar la atención médica adecuada.

Receptores de PBPC alogénicas movilizados con filgrastim

La información actual indica que las interacciones inmunológicas entre el injerto de PBPC alogénico y el receptor pueden estar asociadas con un aumento del riesgo de GvHD aguda y crónica comparada con el caso de un trasplante de médula ósea.

SCH

Hemograma completo

Los casos de trombocitopenia son frecuentes en pacientes medicados con filgrastim. Los recuentos de plaquetas deben monitorizarse atentamente, especialmente durante las primeras semanas de la terapia con filgrastim. Se debe considerar interrumpir de forma intermitente o reducir la dosis de filgrastim en pacientes que desarrollen trombocitopenia, es decir, plaquetas constantemente $<100\ 000/\text{mm}^3$.

Pueden ocurrir otros cambios en las células de la sangre, como anemia y aumentos transitorios en los progenitores mieloides, algo que requiere una monitorización atenta de los recuentos celulares.

Transformación en leucemia o síndrome mielodisplásico

Debe tenerse especial atención en el diagnóstico de neutropenia crónica severa (severe chronic neutropenia, SCN) para distinguirlas de otros trastornos hematopoyéticos tales como la anemia aplásica, la mielodisplasia y la leucemia mieloide. Debe realizarse hemograma completo con recuento y recuento diferencial de plaquetas y una evaluación de la morfología de la médula ósea y el cariotipo antes del tratamiento.

Hubo una baja frecuencia (aproximadamente del 3 %) de síndromes mielodisplásicos (myelodysplastic syndromes, MDS) o leucemia en pacientes de ensayos clínicos con SCN tratada con filgrastim. Esta observación solo se ha hecho en pacientes con neutropenia congénita. Los MDS y las leucemias son complicaciones naturales de la enfermedad y su relación con la terapia con filgrastim es incierta. Un subconjunto de aproximadamente el 12% de los pacientes que tenían evaluaciones citogénicas normales al inicio presentó posteriormente anomalías, incluida la monosomía 7, en la evaluación repetida de rutina.

Actualmente no está claro si el tratamiento a largo plazo de pacientes con SCN predispondrá a estos pacientes a anomalías citogenéticas, MDS o transformación leucémica. Se recomienda realizar exámenes de médula ósea morfológicos y citogenéticos en pacientes a intervalos regulares (aproximadamente cada 12 meses).

801

Precauciones especiales de conservación

Las causas de la neutropenia transitoria, como las infecciones vírales, deben excluirse. Los casos de esplenomegalia son muy frecuentes y los casos de ruptura esplénica son frecuentes tras la administración de filgrastim. Debe examinarse a las personas medicadas con filgrastim que indiquen que sienten dolor en la parte superior izquierda del abdomen o en la punta del hombro para comprobar si presentan esplenomegalia o ruptura esplénica.

La esplenomegalia es un efecto directo de tratamiento con filgrastim. Se ha documentado que el treinta y uno (31%) de los pacientes de los estudios tenían esplenomegalia palpable. Los aumentos en el volumen, medidos por radiografía, se produjeron en las primeras etapas de la terapia y tendieron a estabilizarse. Se observó que las reducciones de dosis lentificaban o detenían la progresión de esplenomegalia y en el 3% de los pacientes hubo que realizar una esplenectomía. El tamaño del bazo debe evaluarse periódicamente. La palpación abdominal debería ser suficiente para detectar aumentos anómalos en el volumen del bazo.

La hematuria fue frecuente y la proteinuria se produjo en un pequeño número de pacientes. Deben realizarse análisis de orina periódicos para monitorizar este evento.

No se ha establecido aun ni la seguridad ni la eficacia en recién nacidos y pacientes con neutropenia autoinmune.

Infección por VIH

Los casos de esplenomegalia son frecuentes después de la administración de filgrastim. Debe examinarse a las personas medicadas con filgrastim que indiquen que sienten dolor en la parte superior izquierda del abdomen o en la punta del hombro para comprobar esplenomegalia o ruptura esplénica.

Hemograma completo

Debe monitorizarse El recuento absoluto de neutrófilos (absolute neutrophil count, ANC) especialmente durante las primeras semanas de terapia con filgrastim. Algunos pacientes pueden responder muy rápidamente y con un aumento considerable en el recuento de neutrófilos a la dosis inicial de filgrastim. Se recomienda medir diariamente el ANC durante los primeros 2 a 3 días de la administración de filgrastim. De allí en adelante, se recomienda medir el ANC por lo menos dos veces por semana durante las primeras 2 semanas y luego una vez por semana o semana por medio durante la terapia de mantenimiento. Durante la administración de dosis intermitente de 30 MU/día (300 µg/día) de filgrastim, puede haber fluctuaciones amplias en el ANC del paciente con el tiempo. Para determinar el valor mínimo de ANC de un paciente, se recomienda tomar muestras de sangre para medición de ANC inmediatamente antes de cualquier administración programada de filgrastim.

802

Riesgos asociados con el aumento de las dosis de productos médicos mielosupresores

El tratamiento con filgrastim solo no descarta la trombocitopenia ni la anemia debido a tratamientos mielosupresores. Dado que existe un potencial de recibir dosis más altas o una mayor cantidad de estos productos médicos con la terapia con filgrastim, el paciente podría correr un mayor riesgo de trombocitopenia y anemia. Se recomienda efectuar una monitorización periódica del hemograma.

Infecciones y neoplasias malignas que provocan mielosupresión

La neutropenia puede deberse a infecciones oportunistas que se infiltran en la médula ósea, como el complejo *Mycobacterium avium*, por ejemplo, o las neoplasias malignas como los linfomas. En los pacientes que se sabe tienen infecciones infiltradas en la médula ósea o neoplasias malignas, debe considerarse una terapia adecuada para tratar la afección subyacente, además de la administración de filgrastim para tratar la neutropenia. Los efectos de filgrastim sobre la neutropenia debido a una infección infiltrada en la médula ósea o de una neoplasia maligna no se han establecido bien aún.

Fenotipo de células falciformes y anemia de células falciformes.

Se han informado de casos de crisis de células falciformes, algunos de ellos fatales, con el uso de filgrastim en pacientes con fenotipo de células falciformes o anemia de células falciformes. Los médicos deben tener precaución al recetar filgrastim a pacientes con fenotipo de células falciformes o anemia de células falciformes.

Precauciones especiales

Se han informado reacciones adversas pulmonares, en particular, enfermedad pulmonar intersticial, tras la administración de G-CSF. Los pacientes con antecedentes recientes de infiltrados pulmonares o neumonía pueden tener un mayor riesgo. La aparición de signos pulmonares, tales como tos, fiebre y disnea junto con signos radiológicos de infiltrados pulmonares y deterioro en la función pulmonar pueden ser signos preliminares del síndrome de dificultad respiratoria aguda (acute respiratory distress syndrome, ARDS). En estos casos hay que considerar la interrupción permanente de filgrastim y proporcionar el tratamiento adecuado.

Puede indicarse la monitorización de la densidad ósea en pacientes con enfermedades óseas de tipo osteoporosis subyacentes que realicen una terapia continua con filgrastim durante más de 6 meses.

Se han informado casos de síndrome de extravasación capilar tras la administración del factor estimulante de colonias de granulocitos; este síndrome se caracteriza por hipotensión, hipoalbuminemia, edema y hemo concentración. Los pacientes que desarrollen síntomas de extravasación capilar deben monitorizarse atentamente y recibir el tratamiento sintomático estándar, que puede incluir una necesidad de terapia intensiva.

803

Se ha reportado Glomerulonefritis en pacientes que reciben filgrastim y pegfilgrastim. Por lo general estos eventos se resuelven después de reducir la dosis o discontinuar filgrastim y pegfilgrastim. Se recomienda monitoreo de Urinalysis.

Para poder mejorar la capacidad de rastreo de los factores estimulantes de colonias de granulocitos (G-CSF), el nombre comercial del producto administrado debe registrarse claramente en el archivo del paciente.

Interacciones:

No se ha establecido definitivamente ni la seguridad ni la eficacia de filgrastim administrado el mismo día que la quimioterapia citotóxica mielosupresora. En vista de la sensibilidad de dividir rápidamente células mieloides en la quimioterapia citotóxica mielosupresora, no se recomienda de filgrastim en el periodo que va desde las 24 horas anteriores hasta las 24 horas posteriores a la quimioterapia. La evidencia preliminar de un número limitado de pacientes tratados de forma concomitante con filgrastim y 5-fluorouracilo indica que la gravedad de la neutropenia puede verse exacerbada.

Las posibles interacciones con otros factores de crecimientos hematopoyéticos y citocinas aún no se han investigado en ensayos clínicos.

Dado que el litio estimula la liberación de neutrófilos, es probable que el litio potencie el efecto del filgrastim. Si bien esta interacción no se ha investigado formalmente, no hay evidencia alguna de que este tipo de interacción sea perjudicial.

Reacciones adversas:

a Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más serias que pueden ocurrir durante el tratamiento con filgrastim son: reacción anafiláctica, eventos adversos serios pulmonares (como pulmonía intersticial y síndrome de dificultad respiratoria aguda), síndrome de derrame capilar, esplenomegalia /ruptura esplénica grave, transformación a síndrome mielodisplásico o leucemia en pacientes con NCG, EICH en pacientes que reciben trasplante alogénico de médula ósea o trasplante de células progenitoras en sangre periférica y crisis drepanocítica en pacientes con enfermedad drepanocítica.

Las reacciones adversas informadas con mayor frecuencia son pirexia, dolor musculoesquelético (que incluye dolor óseo, dolor de espalda, artralgia, mialgia, dolor en extremidades, dolor musculoesquelético, dolor torácico musculoesquelético, dolor de cuello), anemia, vómitos y náuseas. En ensayos clínicos en pacientes con cáncer, el dolor musculoesquelético fue leve o moderado en el 10 % y severo en el 3 % de los pacientes.

b. Resumen de reacciones adversas

Los datos a continuación describen las reacciones adversas informadas en ensayos clínicos e informes espontáneos.

Dentro de cada grupo de frecuencia, los efectos no deseados se presentan en orden de mayor a menor gravedad.

Las reacciones adversas que se enumeran a continuación se clasifican por frecuencia y clase por órganos, aparatos y sistemas. Las agrupaciones de frecuencia se definen según la siguiente convención:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$), muy raras ($< 1/10.000$).

Infecciones e infestaciones

Frecuentes: Septicemia, bronquitis, infección de vías respiratorias superiores, infección de vías urinarias

Trastornos sanguíneos y del sistema linfático

Muy frecuentes: Trombocitopenia, anemiae

Frecuentes: Esplenomegaliaa, disminución de hemoglobina e

Poco frecuentes: Leucocitosis a

Raros: Ruptura esplénicaa, anemia drepanocítica con crisis

Trastornos del sistema inmunitario

Poco frecuentes: Hipersensibilidad, hipersensibilidad al fármaco a, enfermedad de injerto contra huésped b

Raros: Reacción anafiláctica

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Frecuentes: Disminución del apetiteo, aumento de la lactato deshidrogenasa sanguínea.

Poco frecuentes: Hiperuricemia, aumento del ácido úrico en sangre

Raros: Disminución de glucemia, pseudogotaa (condrocalcinosis pirofosfato), trastornos en el volumen de líquidos

Trastornos psiquiátricos

Frecuentes: Insomnio

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: Cefalea

Frecuentes: Mareos, hipoestesia, parestesia

Trastornos vasculares

Frecuentes: Hipertensión, hipotensión

Poco frecuentes: Enfermedad venooclusiva

Raros: Síndrome de extravasación capilar, aortitis

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuentes: Hemoptisis, disnea, tos, dolor orofaríngeo, epistaxis

Poco frecuentes: Síndrome de dificultad respiratoria aguda,

insuficiencia respiratoria, edema pulmonar, hemorragia pulmonar, enfermedad pulmonar

intersticial, infiltración pulmonar, hipoxia

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: Diarrea, vómitos, náuseas

Frecuentes: Dolor bucal, estreñimiento

Trastornos hepato biliares

Frecuentes: Hepatomegalia, aumento de fosfatasa alcalina en sangre

Poco frecuentes: Aumento de aspartato aminotransferasa, aumento de gamma-glutamil Transferasa

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy frecuentes: Alopecia

Frecuentes: Erupción, eritema

Poco frecuentes: Erupción maculopapular

Raros: Vasculitis cutánea, síndrome de sudoración (dermatosis neutrofílica aguda febril)

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo

Muy frecuentes: Dolor musculoesquelético

Frecuentes: Espasmos musculares

Poco frecuentes: Osteoporosis

Raros: Disminución de la densidad ósea, exacerbación de artritis reumatoide

Trastornos renales y urinarios

Frecuentes: Disuria, hematuria

Poco frecuentes: Proteinuria

Raros: Glomerulonefritis, anomalía urinaria

Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración

Muy frecuentes: Fatiga, inflamación de mucosa, pirexia

Frecuentes: Dolor torácico, dolor, astenia, malestar, edema periférico

Poco frecuentes: Reacción en el lugar de inyección

Lesión, envenenamiento y complicaciones del procedimiento

Frecuentes: Reacción a la transfusión

Se han informado casos de EICH y mortalidad en pacientes tras el trasplante de médula ósea alogénico.

Incluye dolor óseo, dolor de espalda, artralgia, mialgia, dolor en extremidades, dolor musculoesquelético, dolor en el pecho musculoesquelético, dolor de cuello.

Se observaron casos poscomercialización en pacientes que se sometieron a un trasplante de médula ósea o movilización de PBPC.

Eventos adversos con mayor incidencia en pacientes tratados con filgrastim comparado con placebo y asociada con las secuelas de la neoplasia maligna subyacente o quimioterapia citotóxica.

Descripción de reacciones adversas determinadas

Hipersensibilidad

Se han informado casos de reacciones de tipo hipersensibilidad como anafilaxis, erupción, urticaria, angioedema, disnea e hipotensión durante el tratamiento inicial o posterior en estudios clínicos y en la experiencia poscomercialización. En general, estos casos fueron más frecuentes tras la administración intravenosa. En algunos casos, los síntomas han vuelto a aparecer con la reanudación del tratamiento, lo que sugiere que hay una relación causal.

Debe interrumpirse permanentemente filgrastim en pacientes que presenten una reacción alérgica grave.

Eventos adversos pulmonares

En estudios clínicos y en la fase de poscomercialización

Se han informado efectos adversos pulmonares como enfermedad pulmonar intersticial, edema pulmonar e infiltración pulmonar en algunos casos con un resultado de insuficiencia respiratoria o síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), que puede ser mortal.

Esplenomegalia y ruptura esplénica

807

Los casos de esplenomegalia y ruptura esplénica son poco frecuentes tras la administración de filgrastim. Algunos casos de ruptura esplénica fueron mortales.

Síndrome de extravasación capilar

Se han informado casos de síndrome de extravasación capilar con el uso del factor estimulante de colonias de granulocitos.

Estos han ocurrido en pacientes con enfermedades malignas avanzadas, septicemia, que tomaban varios medicamentos de quimioterapia o aféresis en curso.

Vasculitis cutánea

Se han informado casos de vasculitis cutánea en pacientes tratados con filgrastim. Se desconoce el mecanismo de la vasculitis en pacientes medicados con filgrastim. Durante el uso a largo plazo, se han informado casos de vasculitis cutánea en el 2 % de los pacientes con NCG.

Leucocitosis

Se observó leucocitosis (leucocitos $>50 \times 10^9/L$) en el 41 % de los donantes y también trombocitopenia (plaquetas $<100 \times 10^9/L$) tras la administración de filgrastim y leucocitaféresis en el 35 % de los donantes.

Síndrome de sudoración

Se han informado casos de síndrome de sudoración (dermatosis neutrofílica aguda febril) en pacientes tratados con filgrastim.

Pseudogota (condrocalcinosis pirofosfato)

Se han informado casos de pseudogota (condrocalcinosis pirofosfato) en pacientes con cáncer tratados con filgrastim.

EICH

Se han informado casos de EICH y fallecimientos en pacientes que recibieron G-CSF tras un trasplante de médula ósea alogénico.

Población pediátrica

Los datos de los estudios clínicos en pacientes pediátricos indican que la seguridad y la eficacia de filgrastim son similares en los adultos y en los niños que reciben quimioterapia citotóxica, lo que sugiere que no hay diferencias relacionadas con la edad en la farmacocinética de filgrastim.

808

El único evento adversos informado de manera uniforme fue el dolor musculoesquelético, algo que no fue diferente de la experiencia en la población adulta.

No hay datos suficientes para evaluar en mayor profundidad el uso de filgrastim en sujetos pediátricos.

Otras poblaciones especiales

Uso geriátrico

No se observó ninguna diferencia en la seguridad o la eficacia entre sujetos de más de 65 años de edad en comparación con los adultos más jóvenes (>18 años de edad) que recibían quimioterapia citotóxica y no se ha identificado en la experiencia clínica diferencias en las respuestas entre los pacientes de edad avanzada y los pacientes adultos más jóvenes. No hay datos suficientes para evaluar el uso de filgrastim en sujetos geriátricos para otras indicaciones aprobadas de filgrastim.

Pacientes pediátricos con NCG

Se han informado casos de disminución de la densidad ósea y osteoporosis en pacientes pediátricos con neutropenia crónica grave que siguieron un tratamiento crónico con filgrastim.

Sobredosis

No se han establecido los efectos de la sobredosis de filgrastim. La interrupción permanente de la terapia de filgrastim generalmente produce una reducción del 50 % en los neutrófilos circulantes a los 1 o 2 días; estos vuelven a los niveles normales en un período de 1 a 7 días.

Vía de administración: Infusión intravenosa; Subcutánea.

Dosificación y Grupo etario:

Zarzio se administra habitualmente como una inyección diaria en el tejido situado justo

debajo de la piel (es lo que se llama una inyección subcutánea). También se puede administrar como una inyección diaria lenta en la vena (lo que se conoce como infusión intravenosa). La dosis habitual varía en función de su enfermedad y peso. Su médico le indicará la cantidad de Zarzio que debe usar.

Pacientes a los que se realiza un trasplante de medula ósea después de la quimioterapia:

809

Generalmente recibirá la primera dosis de Zarzio al menos de 24 horas después de la quimioterapia y al menos 24 horas después de la realización del trasplante de medula ósea

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 17.7.0.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar inserto Versión 08 mayo 2018 y la información para prescribir Versión 08 mayo 2018 allegados mediante Radicado 20211274594.

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 12.0 del producto Zarzio se considera que:

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

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

3.6.21. BLINCYTO® 38,5 MCG/VIAL

Expediente : 20112074
Radicado : 20211280356 / 20241018951
Fecha : 29/01/2024
Interesado : Amgen Manufacturing Limited

Composición: Cada vial contiene 38,5 mcg de Blinatumomab.

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Adultos:

810

Acta No. 01 de 2025 SEMPB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Blinicyto está indicado para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) de precursores de células B, CD19 positivo en pacientes adultos en recaída o refractaria.

Blinicyto está indicado para el tratamiento de leucemia linfoblástica aguda (LLA) de precursores de células B, CD19 positivo con enfermedad mínima residual (EMR) positiva igual o superior al 0.1%

Pediatría:

Blinicyto está indicado para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) de precursores de células B, CD19 positivo 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 pacientes pediátricos a partir de 1 año de edad en monoterapia con LLA de precursores B con cromosoma Filadelfia negativo, CD19 positivo en primera recaída de alto riesgo como parte del tratamiento de consolidación.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2024000126 emitido mediante Acta No. 10 de 2022 SEMNNIMB, numeral 3.6.2., con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitario para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión 3 de junio de 2020 allegado mediante radicado No. 20211280356
- Información para Prescribir versión 3 de junio de 2020 allegado mediante radicado No. 20211280356

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada mediante Radicados 20211280356 / 20241018951 la Sala Especializada de Medicamentos y productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que se presenta respuesta al Auto No. 2024000126 emitido con base en Acta No. 10 de 2022 SEMNNIMB, numeral 3.6.2., para Blinatumomab polvo liofilizado vial con 38.5 mg (Blinicyto®), en la que se hicieron requerimientos de calidad. La Sala se permite aclarar que mediante Acta No. 28 de 2024 SEMNNIMB numeral 3.5.1 recomendó aprobar el inserto e información para prescribir Versión 5, de mayo de 2023 allegados mediante Radicado 20231144100, que son las actualmente vigentes.

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

Composición: Cada vial contiene 38,5 mcg de Blinatumomab.

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Adultos:

Blincyto está indicado para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) de precursores de células B, CD19 positivo en pacientes adultos en recaída o refractaria.

Blincyto está indicado para el tratamiento de leucemia linfoblástica aguda (LLA) de precursores de células B, CD19 positivo con enfermedad mínima residual (EMR) positiva igual o superior al 0.1%

Pediatría:

Blincyto está indicado para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) de precursores de células B, CD19 positivo en pacientes pediátricos a partir de 1 año de edad con una segunda recaída o refractarios a la terapia convencional.

Blincyto está indicado para el tratamiento de pacientes pediátricos a partir de 1 año de edad en monoterapia con LLA de precursores B con cromosoma Filadelfia negativo, CD19 positivo en primera recaída de alto riesgo como parte del tratamiento de consolidación.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad

Blincyto está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a blinatumomab u otro componente de la formulación del producto.

Advertencias y Precauciones Especiales de Uso

Eventos Neurológicos

Se han observado eventos neurológicos en pacientes que reciben Blincyto. Entre los pacientes que experimentaron un evento neurológico, la mediana del tiempo para el primer evento fue dentro de las 2 primeras semanas del tratamiento con Blincyto y la mayoría de los eventos se resolvieron. Con poca frecuencia, un evento neurológico dio como resultado la suspensión del tratamiento. Los eventos neurológicos de Grado 3 o superior (severos o que amenazan la vida) después del inicio de la administración de Blincyto incluyeron encefalopatía, convulsiones, trastornos del habla, alteraciones de la conciencia, confusión y desorientación, y alteraciones de la coordinación y el equilibrio. Se reportaron algunos eventos con un desenlace fatal.

Existe experiencia limitada con Blincyto en pacientes con LLA activa en el sistema nervioso central (SNC) o antecedentes de eventos neurológicos. Pacientes con

812

antecedentes o presencia de patologías del SNC clínicamente relevantes fueron excluidos de los ensayos clínicos.

Los pacientes que reciben Blincyto deben ser evaluados clínicamente para identificar signos y síntomas de eventos neurológicos. El manejo de estos signos y síntomas puede requerir interrupción temporal o suspensión de Blincyto [ver Dosis y Administración].

Infecciones

Los pacientes con LLA están inmunocomprometidos y por ende en un mayor riesgo de infecciones serias. En los pacientes que reciben Blincyto se han observado infecciones serias, que incluyen sepsis, neumonía, bacteremia, infecciones oportunistas, e infecciones del sitio del catéter, algunas de éstas fueron de amenaza para la vida o fatales.

Existe experiencia limitada con Blincyto en pacientes con infección activa no controlada.

Evalúe los pacientes con relación a signos y síntomas de infección y trátelos apropiadamente [ver Dosis y Administración].

Blincyto debe prepararse por personal entrenado de manera apropiada en manipulaciones asépticas y mezcla de medicamentos oncológicos. La técnica aséptica debe ser estrictamente observada en el momento de preparar la solución para la infusión y al realizar el cuidado rutinario del catéter [ver Dosis y Administración].

Síndrome de Liberación de Citoquinas

El Síndrome de Liberación de Citoquinas (SLC), que podría amenazar la vida o ser fatal, fue reportado en pacientes recibiendo Blincyto.

Los eventos adversos serios que podrían estar asociados con SLC incluyen pirexia, astenia, cefalea, hipotensión, incremento de la bilirrubina total y náusea; estos eventos conllevaron a la interrupción de Blincyto con poca frecuencia. En algunos casos, la coagulación intravascular diseminada (CID), el síndrome de fuga capilar (SFC) y la linfocitosis hemofagocítica/síndrome de activación macrofágica (LH/SAM) se han reportado en el contexto de SLC. Los pacientes deben ser evaluados cuidadosamente en busca de signos o síntomas de estos eventos.

Para mitigar el riesgo de SLC es importante iniciar Blincyto (ciclo 1, días 1 al 7) a la dosis de inicio recomendada en la Tabla 1. El manejo de eventos de SLC puede requerir la interrupción temporal o suspensión de Blincyto [ver Dosis y Administración].

Reacciones a la Infusión

Las reacciones asociadas a la infusión pueden ser clínicamente indistinguibles de las manifestaciones del síndrome de liberación de citoquinas (SLC) [ver Reacciones

Adversas].

Los pacientes deben ser observados cuidadosamente en busca de reacciones asociadas a la infusión, especialmente durante la primera infusión del primer ciclo, y tratados apropiadamente. El manejo de las reacciones asociadas a la infusión puede requerir la interrupción temporal o suspensión de Blincyto [ver Dosis y Administración].

Síndrome de Lisis Tumoral

El síndrome de lisis tumoral (SLT), que podría amenazar la vida o ser fatal, se ha observado en pacientes recibiendo Blincyto.

Las medidas profilácticas adecuadas incluyendo hidratación deben utilizarse para la prevención del SLT durante el tratamiento con Blincyto. Los pacientes deben ser evaluados cuidadosamente en busca de signos o síntomas del SLT. El manejo de estos eventos puede requerir la interrupción temporal o suspensión de Blincyto [ver Dosis y Administración].

Neutropenia y Neutropenia Febril

La neutropenia y la neutropenia febril, incluyendo los casos que amenazan la vida, se han observado en pacientes recibiendo Blincyto. Se deben monitorizar los parámetros de laboratorio (incluyendo, pero no limitado, al recuento de glóbulos blancos y el recuento absoluto de neutrófilos) durante la infusión con Blincyto y tratarse apropiadamente.

Errores de Medicación

Se han observado errores de medicación con el tratamiento de Blincyto. Es muy importante que las instrucciones para la preparación (incluida la mezcla) y administración sean seguidas estrictamente para minimizar los errores de medicación (incluyendo subdosificación y sobredosis) [ver Dosis y Administración].

Elevación de las Enzimas Hepáticas

El tratamiento con Blincyto se ha asociado con las elevaciones transitorias de las enzimas hepáticas. La mayoría de estos eventos se observaron en la primera semana de inicio con Blincyto y no requirieron interrupción temporal o suspensión de Blincyto.

Se debe monitorizar la alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST), la gamma glutamil transferasa (GGT), y la bilirrubina total en sangre antes de iniciar y durante el tratamiento con Blincyto.

Pancreatitis

Se ha reportado pancreatitis, que amenaza la vida o fatal, en pacientes recibiendo Blincyto en los ensayos clínicos y en el marco poscomercialización. La terapia con dosis altas de esteroides pudo haber contribuido, en algunos casos, a la pancreatitis.

Se debe evaluar aquellos pacientes que desarrollen signos y síntomas de pancreatitis. El manejo de pancreatitis puede requerir la interrupción temporal o suspensión de Blincyto [ver Dosis y Administración].

Leucoencefalopatía

Se han observado cambios en las imágenes de resonancia magnética (IRM) craneales que presentan leucoencefalopatía en pacientes recibiendo Blincyto, especialmente en pacientes con tratamiento previo con irradiación craneal y quimioterapia antileucémica (incluyendo metotrexato sistémico a altas dosis o citarabina intratecal). Se desconoce la relevancia clínica de estos cambios en las imágenes.

Recaída a CD19 Negativo

Se ha reportado LLA de precursores de células B con recaída a CD19 negativo en pacientes recibiendo Blincyto en los ensayos clínicos y en el marco poscomercialización. Blincyto no se recomienda en pacientes con enfermedad con CD19 negativo, incluidos aquellos que han recaído con la enfermedad con CD19 negativo después de la terapia anti-CD19 anterior. Se debe prestar especial atención a la evaluación de la expresión de CD19 durante el análisis de la médula ósea.

Cambio de Linaje de la LLA a Leucemia Mieloide Aguda (LMA)

Se ha reportado cambio de linaje de la LLA a LMA en pacientes que recibieron Blincyto en los ensayos clínicos y en el marco poscomercialización. Los pacientes que presentan anomalías inmunofenotípicas y/o citogenéticas documentadas en el diagnóstico inicial de LLA de precursores de células B deben ser evaluados cuidadosamente en busca de la presencia de LMA, ya que están predispuestos a un cambio de linaje a LMA.

Interacciones con Otros Medicamentos y Otras Formas de Interacción

No se han realizado estudios formales de interacción de medicamentos con Blincyto. No se espera que Blincyto afecte las actividades de la enzima CYP450 [ver Propiedades Farmacocinéticas].

Inmunización

No se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas de virus vivos durante o después de la terapia con Blincyto. No se recomienda la vacunación con vacunas de virus vivos durante al menos dos semanas antes de iniciar el tratamiento con Blincyto, durante el tratamiento, y hasta la recuperación del rango normal de linfocitos B posterior al último ciclo de Blincyto.

Poblaciones Especiales

Embarazo

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de Blincyto en mujeres embarazadas. En un estudio de desarrollo de toxicidad en ratones utilizando una molécula sustituta de murino, no hubo hallazgos de toxicidad materna, embriotoxicidad, o teratogenicidad. Las reducciones esperadas de células B y T se observaron en ratones en gestación, pero no se evaluaron los efectos hematológicos en fetos.

Los estudios en animales no siempre predicen la respuesta en humanos. Por lo tanto, no se conoce si Blincyto puede producir daños fetales cuando se administra a mujeres embarazadas y Blincyto debe utilizarse durante el embarazo únicamente si el beneficio potencial es mayor al riesgo potencial para el feto.

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos durante y por al menos 48 horas posteriores al tratamiento con Blincyto.

Debido a la posibilidad de reducción de linfocitos B en infantes después de la exposición a Blincyto durante el embarazo, se debe monitorizar el nivel de linfocitos B en el infante antes de administrar vacunas de virus vivos.

Las vacunas de virus vivos pueden administrarse cuando el nivel de linfocitos B se encuentre dentro del rango normal.

Lactancia

Se desconoce si Blincyto está presente en leche materna. Debido al potencial de Blincyto para producir efectos adversos en niños, se debe interrumpir la lactancia durante y por al menos 48 horas posteriores al tratamiento con Blincyto.

Fertilidad

No se han realizado estudios para evaluar los efectos de Blincyto en la fertilidad. No se presentaron efectos en los órganos reproductivos de los ratones macho y hembra en estudios de toxicidad de 13 semanas con la molécula sustituta de murino.

Población Pediátrica

Se estableció la seguridad y eficacia de Blincyto en pacientes pediátricos con LLA de precursores de células B en recaída o refractaria con cromosoma Filadelfia negativo en tres estudios abiertos: un estudio de un solo brazo Fase 1/2 (Estudio 7, MT103-205), un estudio aleatorizado y controlado de Fase 3 (Estudio 6, 20120215) y un estudio aleatorizado en pacientes pediátricos en su primera recaída de leucemia linfoblástica aguda de células B infantil en el Estudio 8 (AALL1331).

En el estudio de un solo brazo, abierto, fase 1/2 (Estudio 7, MT103-205) de 93 pacientes pediátricos, 70 pacientes (de 7 meses a 17 años de edad) recibieron la dosis recomendada [ver Datos Clínicos]. Para cada ciclo de tratamiento, Blincyto se administró como una infusión intravenosa continua durante 28 días (4 semanas) seguida por un intervalo libre

816

de tratamiento de 14 días (2 semanas). Blincyto fue administrado a 5 mcg/m² /día en los Días 1 a 7 (semana 1) y a 15 mcg/m² /día en los Días 8 a 28 (semanas 2 a 4) del ciclo 1; y a 15 mcg/m²/día en los Días 1 a 28 de los ciclos subsecuentes. Inmediatamente antes del inicio de la terapia, (Día 1 del ciclo 1), se premedicó a los pacientes con 10 mg/m² de dexametasona por vía oral o intravenosa entre 6 y 12 horas antes del tratamiento, seguidos de 5 mg/m² de dexametasona por vía oral o intravenosa dentro de los 30 minutos previos al inicio de la infusión.

En la fase de evaluación de la dosis del Estudio 7, un paciente experimentó un evento de insuficiencia cardíaca mortal en el contexto del síndrome de liberación de citoquinas (SLC) potencialmente mortal y del síndrome de lisis tumoral (SLT), a una dosis de 30 mcg/m²/día (superior al máximo tolerado/recomendado) [ver Advertencias y Precauciones Especiales de Uso y Reacciones Adversas].

En el estudio aleatorizado, controlado, abierto y de Fase 3 (Estudio 6, 20120215) en pacientes pediátricos (de 1 a 18 años) con LLA de precursores de células B de alto riesgo en la primera recaída, se inscribió a 111 pacientes.

Había pacientes con LLA de precursores de células B con EMR positiva (nivel de EMR \geq 10-3) en el momento de la aleatorización. Después de la inducción y de dos bloques de quimioterapia de consolidación, 54 pacientes recibieron la dosis recomendada de Blincyto como parte de la terapia de consolidación, y 57 pacientes recibieron quimioterapia de consolidación SOC [ver Datos Clínicos (5.1.1)]. Se administró un ciclo de Blincyto como una infusión intravenosa continua durante 28 días (4 semanas). Blincyto se administró a 15 mcg/m²/día (sin exceder 28 mcg/día) en los Días 1 a 28 (semanas 1 a 4) a los pacientes con < 25% de blastos en médula ósea.

Inmediatamente antes del inicio de la terapia con Blincyto el Día 1, se administraron 5 mg/m² de dexametasona por vía oral o intravenosa a los pacientes en tratamiento con blinatumomab.

El perfil de seguridad de Blincyto en el Estudio 6 (20120215) es consistente con aquel de la población con LLA de precursores de células B en recaída o refractaria estudiada.

En el estudio Fase 3, aleatorizado, controlado y abierto (Estudio 8, AALL1331) en pacientes pediátricos y adultos jóvenes (de \geq 1 a < 31 años) con primera recaída de leucemia linfoblástica aguda de células B infantil, se inscribió a 669 pacientes. Después de completar un bloque de terapia de inducción, 228 pacientes pediátricos y adultos jóvenes continuaron recibiendo quimioterapia, mientras que 230 pacientes comenzaron un tratamiento con Blincyto seguido de terapia con células madre hematopoyéticas (HSCT, por sus siglas en inglés) planificada o con quimioterapia más Blincyto; 23 pacientes recibieron blinatumomab de rescate debido a fracaso del tratamiento después de la terapia del Bloque 1 de inducción. En total, 253 pacientes pediátricos y adultos jóvenes recibieron Blincyto. Blincyto se administró como infusión intravenosa continua de 28 días a 15 mcg/m²/día. Entre treinta y sesenta minutos antes del inicio de la terapia con Blincyto el Día 1 del ciclo 1, se premedicó a los pacientes con 5 mg/m² de dexametasona por vía oral

o intravenosa. El perfil de seguridad para los pacientes pediátricos tratados con Blincyto en este estudio fue coherente con los resultados de seguridad informados en estudios anteriores sobre Blincyto.

Población Geriátrica

Generalmente, la seguridad y eficacia fueron similares entre pacientes de edad avanzada (≥ 65 años de edad) y pacientes menores de 65 años tratados con Blincyto. Sin embargo, los pacientes de edad avanzada pueden ser más susceptibles a eventos neurológicos serios tales como trastorno cognitivo, encefalopatía, y confusión.

Insuficiencia Hepática

No se han realizado estudios farmacocinéticos formales usando Blincyto en pacientes con insuficiencia hepática.

Insuficiencia Renal

No se han realizado estudios farmacocinéticos formales usando Blincyto en pacientes con insuficiencia renal [ver Propiedades Farmacocinéticas].

Efectos sobre la Capacidad para Conducir y Operar Máquinas

No se han realizado estudios de los efectos de Blincyto sobre la capacidad para conducir y operar máquinas. Sin embargo, dado el riesgo potencial de eventos neurológicos, los pacientes recibiendo Blincyto deben abstenerse de conducir, de realizar tareas o actividades peligrosas tales como operar maquinaria pesada o potencialmente peligrosa durante la administración de Blincyto. Se debe informar a los pacientes sobre la posibilidad de experimentar eventos neurológicos.

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 concromosoma Filadelfia negativo (Estudio 1, 00103311).

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)
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)

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 (%)
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)
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.

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.
11. Hiperbilirrubinemia incluye aumento de la bilirrubina en sangre e hiperbilirrubinemia.

820

Acta No. 01 de 2025 SEMPB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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, MT103-211).

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, 20120216) y LLA con EMR positiva (Estudio 5, MT103-203) tratados con Blincyto fue similar en su tipo a las observadas en el estudio Fase III, aleatorizado, etiqueta abierta (Estudio 1, 00103311).

Leucemia Linfoblástica Aguda de Precursores de células B en Recaída o Refractaria en Pacientes Pediátricos

Las reacciones adversas en pacientes pediátricos tratados con Blincyto [en los Estudios 6 (20120215) y 7 (MT103-205)] fueron similares en tipo a los que se observaron en pacientes adultos. Además, los tipos y las frecuencias de los eventos adversos para los pacientes pediátricos con LLA de precursores de células B con EMR positiva en el Estudio 6 (20120215) fueron similares a los informados en este estudio para la población general con LLA de precursores de células B pediátrica de alto riesgo en la primera recaída.

Las reacciones adversas que fueron observadas más frecuentemente en la población pediátrica (Estudio 7, MT103-205) comparados con la población adulta ($\geq 10\%$ de diferencia) (Estudio 1, 00103311) 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.

La seguridad de Blincyto se evaluó en un estudio Fase 3 aleatorizado y con estratificación del riesgo sobre el uso de Blincyto en la leucemia linfoblástica aguda de células B infantil (Estudio 8, AALL1331) Los resultados de seguridad fueron coherentes con el perfil de seguridad conocido de Blincyto, y no se identificaron nuevos indicadores de seguridad.

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
<i>Trastornos gastrointestinales</i>		
Pancreatitis	No frecuente	Se han reportado eventos serios, que amenazan la vida y fatales*.
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>		
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 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 antiblincatumomab. De los pacientes que desarrollaron anticuerpos antiblincatumomab, la mayoría tuvo actividad neutralizante in vitro. La formación de anticuerpos antiblincatumomab puede afectar la farmacocinética de Blincyto.

No se detectaron anticuerpos antiblincatumomab en estudios clínicos de pacientes pediátricos con LLA en recaída o refractaria tratados con Blincyto.

La detección de la formación de anticuerpos antiblincatumomab 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 blincatumomab con la incidencia de anticuerpos contra otros productos podría inducir a error.

Sobredosis

Se han observado sobredosis incluyendo un paciente que recibió 133 veces la dosis terapéutica recomendada de Blincyto administrada durante un corto periodo. Las sobredosis resultaron en reacciones adversas consistentes con las reacciones observadas a la dosis terapéutica recomendada e incluyeron fiebre, temblores y cefalea. En caso de sobredosis, la infusión debe interrumpirse temporalmente y los pacientes deben ser monitoreados [ver Advertencias y Precauciones Especiales de Uso]. Considerar

el reinicio de Blincyto a una dosis terapéutica correcta [ver Dosis y Administración].

Dosis y Administración

Tratamiento de LLA de Precusores 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.

Para los pacientes pediátricos con LLA de precursores de células B de alto riesgo en la primera recaída, se recomienda la hospitalización como mínimo durante los primeros 3 días del ciclo. 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 [ver Dosis y Administración].

Dosis

Pacientes pediátricos, excluidos aquellos con LLA de precursores de células B de alto riesgo en la primera recaída, y todos los pacientes adultos:

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 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 Precusores 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)
Ciclo 1 de Inducción Días 1 al 7	9 mcg/día	5 mcg/m ² /día (no exceder 9 mcg/día)

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)
Días 8 al 28	28 mcg/día	15 mcg/m ² /día
Días 29 al 42	Intervalo de 14 días libre de tratamiento	(no exceder 28 mcg/día) 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
Días 29 al 42	Intervalo de 14 días libre de tratamiento	(no exceder 28 mcg/día) 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
Días 29 al 42	Intervalo de 14 días libre de tratamiento	(no exceder 28 mcg/día) Intervalo de 14 días libre de tratamiento
<u>Ciclos 6 al 9 de Terapia de Continuación (Mantenimiento)</u>		
Días 1 al 28	28 mcg/día	15 mcg/m ² /día
Días 29 al 84	Intervalo de 56 días libre de tratamiento	(no exceder 28 mcg/día) Intervalo de 56 días libre de tratamiento

Pacientes pediátricos con LLA de precursores de células B de alto riesgo en la primera recaída:

Se administra un ciclo de Blincyto durante 28 días de infusión intravenosa continua después de la inducción y dos bloques de quimioterapia de consolidación.

Ver Tabla 2 para la dosis diaria recomendada según el peso del paciente para los pacientes pediátricos.

Tabla 2. Dosis Recomendada de Blincyto para Pacientes Pediátricos con LLA de Precursores de Células B de Alto riesgo en la Primera Recaída Posterior a la Quimioterapia de Inducción

Un Ciclo de Consolidación	Peso del Paciente	Peso del Paciente
	Mayor o Igual a 45 kg (Dosis Fija)	Menor a 45 kg (dosis con base en la ASC)
Días 1-28	28 mcg/día	15 mcg/m ² /día (no exceder 28 mcg/día)

Premedicación y Recomendaciones Médicas Adicionales

825

Acta No. 01 de 2025 SEMPB Segunda parte
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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 5 mg/m ² de dexametasona, con una dosis máxima de 20 mg, antes de la primera dosis de Blincyto en el primer ciclo, antes de una dosis escalonada (como el Día 8 del Ciclo 1) y cuando se reinicie una infusión después de una interrupción de 4 horas o más en el primer ciclo.

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 de Blincyto se deben mezclar para infundir durante 24 horas, 48 horas, 72 horas o 96 horas [ver Dosis y Administración].

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 3 para la dosis diaria recomendada

Tabla 3. 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/día	Intervalo libre de tratamiento de 14 días

826

Acta No. 01 de 2025 SEMPB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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.	

Toxicidad	Grado*	Pacientes Que Pesan 45 kg o Más	Pacientes Que Pesan Menos de 45 kg
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 intravenosa debe ser cambiada por un profesional de la salud por razones de esterilidad.

Blincyto se puede infundir durante 24 horas (sin conservantes), 48 horas (sin conservantes), 72 horas (sin conservantes) o 96 horas (sin conservantes). 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 preparación, reconstitución y administración de Blincyto:

- Ver la sección Preparación y Administración de Blincyto como Infusión en 24 Horas, 48 Horas, 72 Horas o 96 Horas 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

828

Acta No. 01 de 2025 SEMPB Segunda parte
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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 intravenosa antes de la adición de Blincyto reconstituido para evitar la adhesión de Blincyto a las bolsas intravenosas y a los tubos intravenosos.

- Se puede requerir más de 1 empaque de Blincyto para preparar la dosis recomendada. 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 intravenosos de poliolefina, PVC sin DEHP o EVA. Preparación y Administración de Blincyto como Infusión en 24 Horas, 48 Horas, 72 Horas o 96 Horas

Reconstituir Blincyto con Agua para Inyección Estéril sin conservantes. No reconstituya los viales de Blincyto con la Solución Estabilizante IV.

Para purgar el tubo intravenoso, utilice solo la solución en la bolsa que contiene la solución para infusión FINAL preparada con Blincyto. No lo purgue con Cloruro de Sodio al 0,9%.

Reconstitución de Blincyto para Infusión en 24 Horas, 48 Horas, 72 Horas o 96 Horas

1. Determine la cantidad de viales de Blincyto necesarios para una dosis y la duración de la infusión.

2. Reconstituya cada vial de Blincyto con 3 mL de Agua Estéril para Inyección sin conservantes dirigiendo el agua a lo largo de las paredes del vial de Blincyto y no de forma directa al polvo liofilizado. La concentración resultante por vial de Blincyto es de 12,5 mcg/mL.

- No reconstituya los viales de Blincyto con la Solución Estabilizante IV.

3. Gire suavemente con movimientos circulares el recipiente para evitar el exceso de espuma.

- No agite.

4. 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 Horas, 48 Horas, 72 Horas 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 4 a 5 para preparar la bolsa de infusión de Blincyto.

- Tabla 4 para pacientes que pesan 45 kg o más.
- Tabla 5 para pacientes que pesan menos de 45 kg.

1. Agregue asépticamente 270 mL de Cloruro de Sodio al 0,9% a la bolsa intravenosa vacía. Si se utiliza una bolsa intravenosa preparada, asegúrese de que el volumen de la bolsa intravenosa sea de 270 mL, incluido cualquier sobrellenado de la bolsa. Los cálculos de la dosis de Blincyto proporcionados en las Tablas 4 y 5 se basan en un volumen inicial de 270 mL de Cloruro de Sodio al 0,9%.

2. Transfiera asépticamente 5,5 mL de la Solución Estabilizante IV a la bolsa intravenosa 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 el volumen requerido de solución de Blincyto reconstituido en la bolsa intravenosa 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 la Tabla 4 para el volumen específico de Blincyto reconstituido que corresponde a los pacientes con un peso mayor o igual a 45 kg.

- Consulte la Tabla 5 para el volumen específico de Blincyto reconstituido que corresponde a los pacientes con un peso menor a 45 kg (dosis con base en la ASC).

- Deseche el vial que contiene Blincyto no utilizado. 4. Bajo condiciones asépticas, conecte el tubo intravenoso a la bolsa intravenosa con un filtro estéril en línea de 0,2 micras. Asegúrese de que el tubo intravenoso 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.

6. Purgue el tubo intravenoso solo con la bolsa que contiene la solución para infusión FINAL preparada con Blincyto. 7. Almacene refrigerado entre 2°C a 8°C si no lo utiliza de forma inmediata.

Tabla 4. Para Pacientes que Pesan 45 kg o Más: Volúmenes para Agregar a la Bolsa Intravenosa

Cloruro de Sodio al 0,9% (volumen inicial)			270 mL	
Solución Estabilizante IV (volumen fijo para duraciones de infusión de 24, 48, 72 y 96 horas)			5,5 mL	
Duración de la Infusión	Dosis	Tasa de Infusión	Blincyto Reconstituido	
			Volumen	Viales
24 horas	9 mcg/día	10 mL/hora	0,83 mL	1
	28 mcg/día	10 mL/hora	2,6 mL	1
48 horas	9 mcg/día	5 mL/hora	1,7 mL	1
	28 mcg/día	5 mL/hora	5,2 mL	2
72 horas	9 mcg/día	3,3 mL/hora	2,5 mL	1
	28 mcg/día	3,3 mL/hora	8 mL	3
96 horas	9 mcg/día	2,5 mL/hora	3,3 mL	2
	28 mcg/día	2,5 mL/hora	10,7 mL	4

Tabla 5. Para Pacientes Que Pesan Menos de 45 kg: Volúmenes para Agregar a la Bolsa Intravenosa

Cloruro de Sodio al 0,9% (volumen inicial)			270 mL		
Solución Estabilizante IV (volumen fijo para duraciones de infusión de 24, 48, 72 y 96 horas)			5,5 mL		
Duración de la Infusión	Dosis	Tasa de Infusión	ASC (m ²)	Blincyto Reconstituido	
				Volumen	Viales
24 horas	5 mcg/m ² /día	10 mL/hora	1,5 – 1,59	0,7 mL	1
			1,4 – 1,49	0,66 mL	1
			1,3 – 1,39	0,61 mL	1
			1,2 – 1,29	0,56 mL	1
			1,1 – 1,19	0,52 mL	1
			1 – 1,09	0,47 mL	1
			0,9 – 0,99	0,43 mL	1
			0,8 – 0,89	0,38 mL	1
			0,7 – 0,79	0,33 mL	1
			0,6 – 0,69	0,29 mL	1
			0,5 – 0,59	0,24 mL	1
0,4 – 0,49	0,2 mL	1			
24 horas	15 mcg/m ² /día	10 mL/hora	1,5 – 1,59	2,1 mL	1
			1,4 – 1,49	2 mL	1

			1,3 – 1,39	1,8 mL	1
			1,2 – 1,29	1,7 mL	1
			1,1 – 1,19	1,6 mL	1
			1 – 1,09	1,4 mL	1
			0,9 – 0,99	1,3 mL	1
			0,8 – 0,89	1,1 mL	1
			0,7 – 0,79	1 mL	1
			0,6 – 0,69	0,86 mL	1
			0,5 – 0,59	0,72 mL	1
			0,4 – 0,49	0,59 mL	1
48 horas	5 mcg/m ² /día	5 mL/hora	1,5 – 1,59	1,4 mL	1
			1,4 – 1,49	1,3 mL	1
			1,3 – 1,39	1,2 mL	1
			1,2 – 1,29	1,1 mL	1
			1,1 – 1,19	1 mL	1
			1 – 1,09	0,94 mL	1
			0,9 – 0,99	0,85 mL	1
			0,8 – 0,89	0,76 mL	1
			0,7 – 0,79	0,67 mL	1
			0,6 – 0,69	0,57 mL	1
			0,5 – 0,59	0,48 mL	1
			0,4 – 0,49	0,39 mL	1
48 horas	15 mcg/m ² /día	5 mL/hora	1,5 – 1,59	4,2 mL	2
			1,4 – 1,49	3,9 mL	2
			1,3 – 1,39	3,7 mL	2
			1,2 – 1,29	3,4 mL	2
			1,1 – 1,19	3,1 mL	2
			1 – 1,09	2,8 mL	1
			0,9 – 0,99	2,6 mL	1
			0,8 – 0,89	2,3 mL	1
			0,7 – 0,79	2 mL	1
			0,6 – 0,69	1,7 mL	1

			0,5 – 0,59	1,4 mL	1
			0,4 – 0,49	1,2 mL	1
72 horas	5 mcg/m ² /día	3,3 mL/hora	1,5 – 1,59	2,1 mL	1
			1,4 – 1,49	2 mL	1
			1,3 – 1,39	1,8 mL	1
			1,2 – 1,29	1,7 mL	1
			1,1 – 1,19	1,6 mL	1
			1 – 1,09	1,4 mL	1
			0,9 – 0,99	1,3 mL	1
			0,8 – 0,89	1,1 mL	1
			0,7 – 0,79	1 mL	1
			0,6 – 0,69	0,86 mL	1
			0,5 – 0,59	0,72 mL	1
			0,4 – 0,49	0,59 mL	1
72 horas	15 mcg/m ² /día	3,3 mL/hora	1,5 – 1,59	6,3 mL	3
			1,4 – 1,49	5,9 mL	3
			1,3 – 1,39	5,5 mL	2
			1,2 – 1,29	5,1 mL	2
			1,1 – 1,19	4,7 mL	2
			1 – 1,09	4,2 mL	2
			0,9 – 0,99	3,8 mL	2
			0,8 – 0,89	3,4 mL	2
			0,7 – 0,79	3 mL	2
			0,6 – 0,69	2,6 mL	1
			0,5 – 0,59	2,2 mL	1
			0,4 – 0,49	1,8 mL	1
96 horas	5 mcg/m ² /día	2,5 mL/hora	1,5 – 1,59	2,8 mL	1
			1,4 – 1,49	2,6 mL	1
			1,3 – 1,39	2,4 mL	1
			1,2 – 1,29	2,3 mL	1
			1,1 – 1,19	2,1 mL	1
			1 – 1,09	1,9 mL	1

Administración de Blincyto para Infusión en 24 Horas, 48 Horas, 72 Horas o 96 Horas

- 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.
- El volumen inicial (270 mL) es mayor que el volumen administrado al paciente (240 mL) para que se pueda purgar el tubo intravenoso y garantizar que el paciente reciba la dosis completa de Blincyto.
- Infunda la solución de infusión final de Blincyto preparada 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, o
 - Tasa de infusión de 5 mL/hora para una duración de 48 horas, o

833

Acta No. 01 de 2025 SEMPB Segunda parte
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- Tasa de infusión de 3,3 mL/hora para una duración de 72 horas, o
- Tasa de infusión de 2,5 mL/hora para una duración de 96 horas
- Administre la solución de infusión final de Blincyto preparada utilizando tubos intravenosos 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 ni 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, infunda Blincyto a través de un lumen exclusivo.

Al final de la infusión, deseche cualquier resto de solución de Blincyto no utilizada en la bolsa intravenosa y los tubos intravenosos conforme con los requisitos locales.

Condición de venta: Venta con formula medica

Norma Farmacológica: 6.0.0.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto y la información para prescribir Versión 5, de mayo de 2023 allegados mediante Radicado 20231144100.

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 7.0 del producto Blincyto se considera que:

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

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

3.6.22. XOLAIR® SOLUCIÓN INYECTABLE 150MG /1ML

Expediente : 20104049
Radicado : 20211283120 / 20231180370 / 20221096881 / 20231264094 / 20241188795
Fecha : 10/07/2023
Interesado : Novartis Pharma A.G.

Composición: Cada ml contiene 150 mg de Omalizumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Asma alérgica

Xolair (omalizumab) está indicado para el tratamiento de los adultos y niños (mayores de 6 años) afectados de asma alérgica persistente moderada o grave, cuyos síntomas no pueden controlarse debidamente con corticoesteroides inhalados.

Rinosinusitis crónica con pólipos nasales (RSCPN)

Xolair está indicado como tratamiento suplementario con corticoesteroides intranasales (CIN) para el tratamiento de adultos (mayores de 18 años) con RSCPN severa en los que el tratamiento con CIN no proporciona un control adecuado de la enfermedad.

Urticaria espontánea crónica

Xolair (omalizumab) está indicado como tratamiento adicional/complementario de adultos y adolescentes (mayores de 12 años) afectados con urticaria crónica espontánea que han sido refractarios a la terapia estándar con 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. 2023003055 emitido mediante Acta No. 10 de 2022 SEMNNIMB, numeral 3.6.6, con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitario para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica.
- Inserto versión 11 de diciembre 2019 allegado mediante radicado No. 20211283120.
- Información para Prescribir versión 11 de diciembre 2019 allegado mediante radicado No. 20211283120.
- Declaración sucinta versión 11 de diciembre 2019 allegado mediante radicado No. 20211283120.

835

Acta No. 01 de 2025 SEMPB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20211283120 / 20231180370 / 20221096881/ 20231264094 / 20241188795, el interesado de respuesta al concepto del Acta No. 10 de 2022 SEMNNIMB, numeral 3.6.6., con el fin de continuar con el trámite de evaluación farmacológica para modificaciones por cambios normativos en medicamentos biológico. Asimismo, solicita aprobación de inserto versión 11 de diciembre 2019, información para prescribir versión 11 de diciembre 2019 y declaración sucinta versión 11 de diciembre 2019, allegados mediante radicado No. 20211283120, para el producto Omalizumab (Xolair®) solución inyectable 150 mg /1 ml.

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

Composición: Cada ml contiene 150 mg de Omalizumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Asma alérgica

Xolair (omalizumab) está indicado para el tratamiento de los adultos y niños (mayores de 6 años) afectados de asma alérgica persistente moderada o grave, cuyos síntomas no pueden controlarse debidamente con corticoesteroides inhalados.

Rinosinusitis crónica con pólipos nasales (RSCPN)

Xolair está indicado como tratamiento suplementario con corticoesteroides intranasales (CIN) para el tratamiento de adultos (mayores de 18 años) con RSCPN severa en los que el tratamiento con CIN no proporciona un control adecuado de la enfermedad.

Urticaria espontánea crónica

Xolair (omalizumab) está indicado como tratamiento adicional/complementario de adultos y adolescentes (mayores de 12 años) afectados con urticaria crónica espontánea que han sido refractarios a la terapia estándar con antihistamínicos.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Reacciones alérgicas

Como sucede con cualquier otra proteína, pueden sobrevenir reacciones alérgicas locales o generales, incluso anafilaxia, cuando se administra omalizumab.

836

Acta No. 01 de 2025 SEMPB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Rara vez se han observado reacciones anafilácticas en los ensayos clínicos. Desde la comercialización del producto se han registrado anafilaxia y reacciones anafilactoides después de la primera administración o de administraciones subsiguientes de Xolair. Casi todas esas reacciones ocurrieron en un plazo de 2 horas, y la mayoría se produjeron en las tres primeras administraciones de Xolair. Por consiguiente, las tres primeras administraciones debe hacerlas un profesional sanitario o realizarse bajo su supervisión. Los antecedentes de anafilaxia sin relación con el omalizumab pueden ser un factor de riesgo de aparición de reacciones anafilácticas posteriores a la administración de Xolair. Por ello, en los pacientes con antecedentes conocidos de anafilaxia, Xolair debe administrarlo un profesional sanitario que tenga a la mano medicamentos con los cuales tratar cualquier reacción anafiláctica que pueda presentarse luego de la administración de Xolair. Se debe comunicar al paciente la posibilidad de que ocurran dichas reacciones y que, en caso de padecerlas, contacte al médico de inmediato.

Al igual que sucede con todos los anticuerpos monoclonales humanizados obtenidos por ingeniería genética, en casos raros los pacientes pueden generar anticuerpos contra el omalizumab.

En pacientes tratados con anticuerpos monoclonales humanizados, como el omalizumab, se han registrado casos raros de enfermedad del suero y otras reacciones afines, que son reacciones de hipersensibilidad retardada de tipo III. Estas reacciones comienzan típicamente de 1 a 5 días después de la primera inyección o de las inyecciones siguientes e incluso después de tratamientos más prolongados. Entre los síntomas indicativos de la enfermedad del suero figuran artritis o artralgia, erupción (urticaria u otras formas), fiebre y linfadenopatías. Los antihistamínicos y los corticoesteroides pueden ser útiles para prevenir o tratar este trastorno. Hay que pedir a los pacientes que refieran cualquier síntoma sospechoso.

Parasitosis

La IgE puede estar implicada en reacciones inmunitarias a ciertas infestaciones. Un ensayo comparativo con placebo efectuado en pacientes con asma alérgica y riesgo crónico elevado de helmintosis reveló un leve aumento de la tasa de infestación con el omalizumab, pero el curso, la severidad y la respuesta al tratamiento de la infestación no presentaban diferencias. La tasa de helmintosis en el programa clínico general, que no fue diseñado para detectar tales infestaciones, fue inferior a 1 en 1000 pacientes.

No obstante, podría ser necesario ejercer cautela en pacientes expuestos a un elevado riesgo de contraer helmintosis, especialmente cuando viajen a zonas donde las helmintosis sean endémicas. Si los pacientes no responden al tratamiento antihelmíntico recomendado, debe contemplarse la interrupción del tratamiento con Xolair.

Generales

Xolair no está indicado para el tratamiento de las agudizaciones del asma, de los broncoespasmos agudos ni del estado asmático.

Xolair no ha sido estudiado en pacientes con síndrome de hiperinmunoglobulinemia E o aspergilosis broncopulmonar alérgica, ni como tratamiento preventivo de reacciones anafilácticas.

Xolair no ha sido suficientemente estudiado como tratamiento de la dermatitis atópica, la rinitis alérgica o la alergia alimentaria.

Tampoco ha sido estudiado en pacientes con enfermedades autoinmunitarias, procesos mediados por inmunocomplejos o disfunción renal o hepática subyacente. Se debe ejercer cautela cuando se administre Xolair a estos pacientes.

No se recomienda la interrupción brusca de la administración de corticoesteroides sistémicos o inhalados después de instaurar la terapia con Xolair. La reducción de la dosis de corticoesteroide requiere la supervisión directa de un médico y puede que deba realizarse de forma gradual.

Jeringa precargada, personas sensibles al látex

El capuchón desmontable de la aguja de la jeringa precargada con la solución inyectable de Xolair contiene un derivado del látex o goma natural. Aunque no se detectan restos de látex (goma natural) en el capuchón desmontable de la aguja, no se ha estudiado la seguridad del uso de la solución inyectable de Xolair en jeringa precargada en personas sensibles al látex.

Eventos Tromboembólicos-Arteriales

Durante el uso de Omalizumab se incrementan los riesgos de sufrir eventos cardiovasculares y cerebrales.

Interacciones:

Las enzimas del citocromo P450, las bombas de expulsión y los mecanismos de unión a proteínas no contribuyen a la depuración del omalizumab, de modo que la probabilidad de que ocurran interacciones farmacológicas es reducida. No se han realizado estudios formales de interacción de Xolair con medicamentos o vacunas.

No hay motivos farmacológicos para esperar interacciones entre el omalizumab y los medicamentos comúnmente prescritos contra el asma, los pólipos nasales o la UEC.

Asma alérgica

En los estudios clínicos, Xolair se utilizó normalmente asociado a corticoesteroides inhalados y orales, agonistas β 2 inhalados de acción rápida o prolongada, modificadores de los leucotrienos, teofilina y antihistamínicos orales. No hubo indicios de que esos antiasmáticos habituales afectasen la seguridad de Xolair. Se dispone de escasos datos sobre el uso de Xolair combinado con la inmunoterapia específica (terapia de hiposensibilización).

Pólipos nasales

En los estudios clínicos, Xolair se utilizó asociado a un aerosol de mometasona intranasal, de acuerdo al protocolo. Entre las medicaciones concomitantes que se usaron frecuentemente se encuentran otros corticoesteroides intranasales, broncodilatadores, antihistamínicos, antagonistas de los receptores de leucotrienos, adrenérgicos/simpaticomiméticos y anestésicos locales nasales. No hubo indicios de que estos medicamentos usados habitualmente para los pólipos nasales afectasen la seguridad de Xolair.

Urticaria espontánea crónica

En los estudios clínicos de la UEC, Xolair se administró junto con antihistamínicos (anti-H1 o anti-H2) y antagonistas de los receptores de leucotrienos (ARL).

No hubo indicios de que el perfil toxicológico del omalizumab administrado con esos medicamentos fuera distinto del ya descrito en pacientes con asma alérgica.

Además, un análisis farmacocinético poblacional no reveló ningún efecto importante de los anti-H2 y los ARL en la farmacocinética del omalizumab.

Reacciones adversas:

Asma alérgica Resumen del perfil toxicológico

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en los estudios clínicos con adultos, adolescentes y niños (mayores de 12 años) fueron la cefalea y las reacciones en la zona de inyección (como dolor, hinchazón, eritema y prurito en la zona de inyección). En los estudios clínicos efectuados en pacientes de 6 a <12 años, las reacciones adversas más frecuentes fueron la cefalea, la fiebre y el dolor en la parte superior del abdomen. La mayoría de los eventos fueron leves o moderados.

Resumen tabulado de reacciones adversas registradas en los estudios clínicos La Tabla 5 recoge las reacciones adversas registradas en los estudios clínicos en todos los pacientes con asma alérgica tratados con Xolair incluidos en la población de análisis de la seguridad, desglosadas por clase de órgano, aparato o sistema y por frecuencia. Según su frecuencia

se clasifican en: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$), infrecuentes de $\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras (de $\geq 1/10000$ a $< 1/1000$), y muy raras ($< 1/10000$).

Tabla 5 Reacciones adversas observadas en los estudios clínicos del asma alérgica

Infecciones e infestaciones	
Infrecuentes	Faringitis
Raras	Parasitosis
Trastornos del sistema inmunitario	
Raras	Reacción anafiláctica y otros trastornos alérgicos, producción de anticuerpos contra el medicamento
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes	Cefalea**
Infrecuentes	Mareo, somnolencia, parestesias, síncope
Trastornos vasculares	
Infrecuentes	Hipotensión postural, rubefacción
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Infrecuentes	Tos, broncoespasmo alérgico
Raras	Edema laríngeo
Trastornos gastrointestinales	
Frecuentes	Dolor en la zona superior del abdomen*
Infrecuentes	Náuseas, diarrea, signos y síntomas dispépticos
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Infrecuentes	Urticaria, erupción, prurito, fotosensibilidad
Raras	Angioedema
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuentes	Pirexia (fiebre)*
Frecuentes	Reacciones en la zona de inyección, como dolor, eritema, prurito e hinchazón
Infrecuentes	Aumento de peso, fatiga (cansancio), brazos hinchados, enfermedad de tipo gripal

* En niños de 6 a <12 años.

** Muy frecuente en niños de 6 a <12 años.

Las frecuencias de las reacciones adversas observadas en el grupo del tratamiento activo fueron muy similares a las observadas en el grupo de referencia.

Pólipos nasales

Resumen del perfil toxicológico

Los datos que se describen a continuación provienen de dos estudios comparativos con placebo realizados en pacientes mayores de 18 años. En estos estudios, los pacientes recibieron placebo o Xolair en dosis de entre 150 y 600 mg cada 2 o 4 semanas. Todos los pacientes recibieron un tratamiento de base con mometasona intranasal. El perfil toxicológico observado en los pacientes con pólipos nasales concordó con el observado en el asma alérgica y la UEC. Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia (>3%), que fueron más frecuentes en comparación con el placebo, se muestran en la Tabla 6.

Resumen tabulado de reacciones adversas registradas en los estudios clínicos

La Tabla 6 recoge las reacciones adversas registradas durante los estudios clínicos en todos los pacientes con pólipos nasales tratados con Xolair incluidos en la población de

840

análisis de la seguridad, desglosadas por clase de órgano, aparato o sistema y por frecuencia.

Según su frecuencia se clasifican en: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$), infrecuentes de $\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras (de $\geq 1/10000$ a $< 1/1000$), y muy raras ($< 1/10000$).

Tabla 6 Reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de pólipos nasales

Reacciones adversas (por término preferente del MedDRA)	Estudios 1 y 2 de pólipos nasales con omalizumab, agrupados		Categoría de frecuencia
	Placebo N = 130	Omalizumab N = 135	
Trastornos del sistema nervioso			
Cefalea	7 (5,4%)	11 (8,1%)	Frecuentes
Mareo	1 (0,8%)	4 (3,0%)	Frecuentes
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Atralgia	2 (1,5%)	4 (3,0%)	Frecuentes
Trastornos gastrointestinales			
Dolor en la zona superior del abdomen	1 (0,8%)	4 (3,0%)	Frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
Reacciones en la zona de inyección (reacciones en la zona de inyección, reacción relacionada con la inyección, dolor en la zona de inyección)	2 (1,5%)	7 (5,2%)	Frecuentes

Urticaria espontánea crónica

Resumen del perfil toxicológico

En 975 pacientes con UEC se evaluaron la seguridad y la tolerabilidad del omalizumab administrado en dosis de 75, 150 y 300 mg cada 4 semanas. De estos pacientes, 242 recibieron placebo. Recibieron omalizumab durante plazos de hasta 12 semanas 733 pacientes, y 490 pacientes lo recibieron durante plazos de hasta 24 semanas. A su vez, 175 y 412 pacientes fueron tratados durante plazos de hasta 12 semanas y 87 y 333 pacientes fueron tratados durante plazos de hasta 24 semanas con las dosis recomendadas de 150 y 300 mg, respectivamente.

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en los estudios clínicos con adultos, adolescentes y niños (mayores de 12 años) fueron la cefalea y la nasofaringitis.

Resumen tabulado de las reacciones adversas observadas en los estudios clínicos con las dosis recomendadas (150 o 300 mg) La Tabla 7 presenta, ordenadas por clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA, las reacciones adversas (eventos que, después de una evaluación médica, se detectaron en $\geq 1\%$ de los pacientes de cualquier grupo de tratamiento y con una frecuencia ≥ 2 puntos porcentuales mayor en cualquier grupo del omalizumab que en el grupo del placebo) descritas con las dosis recomendadas (150 y 300

mg) en los tres estudios de fase III combinados. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones adversas figuran por orden decreciente de frecuencia.

Se indica la categoría de frecuencia de cada reacción adversa aplicando la siguiente convención (CIOMS III): muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$), infrecuentes de $\geq 1/1000$ a $< 1/100$, raras (de $\geq 1/10000$ a $< 1/1000$), y muy raras ($< 1/10000$).

Tabla 7 Reacciones adversas registradas en la base de datos de seguridad de los ensayos de urticaria espontánea crónica combinados (desde el día 1 hasta la semana 12) con las dosis recomendadas

Reacciones adversas (por término preferente del MedDRA)	Estudios Q4881g, Q4882g y Q4883g con omalizumab combinados			Categoría de frecuencia
	Placebo N = 242	150 mg N = 175	300 mg N = 412	
Infecciones e infestaciones				
Nasofaringitis	17 (7,0%)	18 (9,1%)	27 (6,6%)	Frecuentes
Sinusitis	5 (2,1%)	2 (1,1%)	20 (4,9%)	Frecuentes
Infección vírica del tracto respiratorio alto	0	4 (2,3%)	2 (0,5%)	Frecuentes
Trastornos del sistema nervioso				
Cefalea	7 (2,9%)	21 (12,0%)	25 (6,1%)	Muy frecuentes
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				
Artralgia	1 (0,4%)	5 (2,9%)	12 (2,9%)	Frecuentes

Otros eventos notificados en cualquier momento del período de tratamiento del día 1 a la semana 24 (estudios Q4881g y Q4883g) que cumplían los criterios de reacción adversa:

Infecciones e infestaciones: infección del tracto respiratorio superior (placebo: 3,1%; 150 mg: 3,4%; 300 mg: 5,7%), infección del tracto urinario (placebo: 1,8%; 150 mg: 4,6%; 300 mg: 2,4%).

Trastornos del sistema nervioso: cefalea sinusal (placebo: 0%; 150 mg: 2,3%; 300 mg: 0,3%).

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: mialgia (placebo: 0%; 150 mg: 2,3%; 300 mg: 0,9%), dolor en una extremidad (placebo: 0%; 150 mg: 3,4%; 300 mg: 0,9%), dolor musculoesquelético (placebo: 0%; 150 mg: 2,3%; 300 mg: 0,9%).

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: pirexia (placebo: 1,2%; 150 mg: 3,4%; 300 mg: 0,9%).

Reacciones en la zona de inyección: durante los estudios, las reacciones en la zona de inyección fueron más frecuentes en los pacientes tratados con el omalizumab que en los tratados con el placebo (300 mg: 2,7%; 150 mg: 0,6%; placebo: 0,8%) y consistieron en hinchazón, eritema, dolor, moretones, comezón, hemorragia y urticaria.

Reacciones adversas mencionadas en notificaciones espontáneas (de frecuencia desconocida)

Las reacciones que se describen a continuación se han identificado a través de notificaciones espontáneas desde la comercialización de Xolair. Dado que estas reacciones se notifican de forma voluntaria a partir de una población de tamaño incierto, no es posible estimar de forma confiable su frecuencia y por ello se considera desconocida. Las reacciones adversas se enumeran según la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones adversas se presentan por orden de gravedad decreciente:

Trastornos del sistema inmunitario:

Anafilaxia y reacciones anafilactoides después de la primera administración o de administraciones subsiguientes, enfermedad del suero.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Alopecia.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Trombocitopenia idiopática severa.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Síndrome de Churg-Strauss (granulomatosis eosinofílica con poliangitis).

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:

Artralgia, mialgia, hinchazón articular.

Descripción de las reacciones adversas de interés especial.

Anafilaxia

En las notificaciones posteriores a la comercialización se estimó un 0,2% de frecuencia de anafilaxia en pacientes tratados con Xolair teniendo en cuenta la cifra total de reacciones anafilácticas observadas a partir de una exposición calculada de más de 500 000 años paciente.

Trombocitopenia

En los ensayos clínicos, pocos pacientes presentaron cifras de plaquetas por debajo del límite inferior del intervalo de valores normales de laboratorio. Ninguna de estas variaciones se asoció a episodios hemorrágicos o a una disminución de la hemoglobina.

843

No se han descrito en seres humanos (pacientes mayores de 6 años) patrones de disminución persistente de las cifras de plaquetas como los observados en otros primates. Se han notificado casos de trombocitopenia después de la comercialización.

Parasitosis

En pacientes con asma alérgica y riesgo crónico elevado de helmintosis, un ensayo comparativo con placebo reveló un ligero aumento cuantitativo de la tasa de infestación con el omalizumab, que no fue estadísticamente significativo. El curso, la severidad y la respuesta al tratamiento de las infestaciones permanecieron inalterados.

Descripción de eventos adversos seleccionados

En pacientes tratados con Xolair se han notificado los eventos adversos que figuran a continuación, aunque no se ha confirmado su relación de causalidad con el empleo de Xolair.

Cánceres

En los ensayos clínicos iniciales realizados en adultos, adolescentes y niños (mayores de 12 años) se observó un desequilibrio numérico de casos de cáncer entre el grupo del tratamiento activo y el grupo de referencia.

Los casos observados eran infrecuentes ($<1/100$), tanto en el grupo de tratamiento activo como en el de referencia.

En un estudio observacional posterior en el que se comparó a 5007 pacientes tratados con Xolair y a 2829 pacientes no tratados con Xolair que fueron objeto de seguimiento durante plazos de hasta 5 años, las tasas de incidencia de cánceres primarios por 1000 años paciente fueron de 16,01 (295/18 426 años-paciente) y de 19,07 (190/9963 años-paciente), respectivamente, lo cual no indica un mayor riesgo de cáncer (razón de tasas: 0,84; intervalo de confianza del 95%: 0,62; 1,13).

En otro análisis de ensayos clínicos aleatorizados, con doble enmascaramiento y comparativos con placebo, en los que participaron 4254 pacientes tratados con Xolair y 3178 pacientes que recibieron un placebo, el tratamiento con Xolair no se asoció a un mayor riesgo de cáncer, ya que las tasas de incidencia por 1000 años-paciente fueron de 4,14 (14/3382 años-paciente) en el grupo de Xolair y de 4,45 (11/2474 años-paciente) en el grupo del placebo (razón de tasas: 0,93; intervalo de confianza del 95%: 0,39; 2,27). La tasa general de incidencia de cánceres observada en el programa de ensayos clínicos de Xolair fue similar a la descrita para la población general.

No hubo casos de cáncer en los pacientes de 6 a <12 años tratados con omalizumab en los ensayos clínicos, y en el grupo de referencia solo hubo un caso de cáncer.

844

Accidentes tromboembólicos arteriales

En los ensayos clínicos comparativos y en los análisis intermedios de un estudio observacional, se apreció un desequilibrio numérico de accidentes tromboembólicos arteriales (ATA) tales como accidentes cerebrovasculares, accidentes isquémicos transitorios, infartos de miocardio, anginas inestables o muertes de origen cardiovascular (que incluyen las muertes por causas desconocidas).

7,52 (115/15 286 años-paciente) en el grupo de Xolair y de 5,12 (51/9963 años paciente) en el grupo de referencia. En un análisis multivariable en el que se tuvieron en cuenta los factores de riesgo cardiovascular iniciales disponibles, el cociente de riesgos instantáneos (hazard ratio) fue de 1,32 (intervalo de confianza del 95%: 0,91; 1,91). En otro análisis combinado de los ensayos clínicos comparativos con placebo, aleatorizados y con doble enmascaramiento de 8 o más semanas de duración, se observó que la tasa de ATA por 1000 años-paciente fue de 2,69 (5/1856 años-paciente) en los pacientes que habían recibido Xolair y de 2,38 (4/1680 años-paciente) en los del grupo del placebo (razón de tasas: 1,13; intervalo de confianza del 95%: 0,24; 5,71).

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Se aplican los mismos principios posológicos para el asma y los pólipos nasales. La dosis adecuada y la frecuencia de administración de Xolair para estas afecciones se eligen con arreglo a la concentración basal de IgE (UI/ml), medida antes de iniciar el tratamiento, y al peso corporal (kg). A efectos de la asignación de la dosis, antes de la administración inicial, se debe valorar la concentración de IgE de los pacientes con un ensayo comercial de IgE sérica total.

Según estas determinaciones, podrían necesitarse entre 75 y 600 mg de Xolair repartidos en una a cuatro inyecciones en cada administración. Véanse las Tablas 1 y 2 para la conversión de la dosis y las Tablas 3 y 4 para la determinación de la dosis. Para administrar dosis de 225, 375 o 525 mg se puede utilizar Xolair 150 mg combinado con Xolair 75 mg.

No se debe administrar Xolair a pacientes cuya concentración basal de IgE o cuyo peso corporal (en kg) excedan los límites indicados en la tabla de dosificación.

Tabla 1 Conversión de la dosis en número de viales, número de inyecciones y volumen total inyectado en cada administración

Dosis (mg)	Número de viales		Número de inyecciones	Volumen total inyectado (ml)
	75 mg ^a	150 mg ^b		
75	1 ^a	0	1	0,6
150	0	1	1	1,2
225	1 ^a	1	2	1,8
300	0	2	2	2,4
375	1 ^a	2	3	3,0
450	0	3	3	3,6
525	1 ^a	3	4	4,2
600	0	4	4	4,8

^a 0,6 ml = volumen máximo administrado por vial (Xolair 75 mg).

^b 1,2 ml = volumen máximo administrado por vial (Xolair 150 mg).

^c O utilizar 0,6 ml de un vial de 150 mg.

© Invima 2023. Todos los derechos reservados. 2023-06-16

© Invima 2023. Todos los derechos reservados. 2023-06-16

Tabla 2 Conversión de la dosis en número de jeringas precargadas, número de inyecciones y volumen total inyectado en cada administración

Dosis (mg)	Número de jeringas		Número de inyecciones	Volumen total inyectado (ml)
	75 mg	150 mg		
75	1	0	1	0,5
150	0	1	1	1,0
225	1	1	2	1,5
300	0	2	2	2,0
375	1	2	3	2,5
450	0	3	3	3,0
525	1	3	4	3,5
600	0	4	4	4,0

Duración del tratamiento, supervisión y ajustes posológicos

En los ensayos clínicos del asma alérgica se apreciaron una reducción de los episodios de agudización asmática y del uso de medicamentos de rescate y mejores puntuaciones de los síntomas durante las primeras 16 semanas de tratamiento. Se necesitan 12 semanas de tratamiento como mínimo para evaluar adecuadamente si el paciente responde a Xolair.

En los ensayos clínicos de pólipos nasales, se observaron cambios en la puntuación para pólipos nasales (PPN) y la puntuación de congestión nasal (PCN) ya en la primera evaluación a las 4 semanas. La necesidad de mantener el tratamiento se debe reevaluar periódicamente en función de la severidad de la enfermedad y el nivel de control de síntomas del paciente.

Xolair está previsto como tratamiento a largo plazo. La retirada del tratamiento suele provocar un retorno de las concentraciones elevadas de IgE libre y de los síntomas asociados.

Los valores de IgE total son altos durante el tratamiento y siguen siéndolo hasta un año después de haberlo interrumpido. Por consiguiente, a la hora de determinar las dosis no resulta útil reanalizar las concentraciones de IgE durante el tratamiento con Xolair. La determinación de la dosis tras interrupciones del tratamiento inferiores a un año de

duración debe basarse en las concentraciones séricas de IgE obtenidas al determinar la dosis inicial. Si el tratamiento con Xolair se ha interrumpido durante por lo menos un año, se pueden volver a medir las concentraciones séricas de IgE total para determinar la dosis.

Las variaciones significativas del peso corporal exigen una adaptación posológica (véanse las Tablas 3 y 4).

Tabla 3 ADMINISTRACIÓN CADA 4 SEMANAS – Asma alérgica y pólipos nasales. Dosis de Xolair (mg por dosis) administrada por inyección subcutánea cada 4 semanas

IgE basal (U/ml)	Peso corporal (kg)									
	≥20-25'	>25-30'	>30-40	>40-50	>50-60	>60-70	>70-80	>80-90	>90-125	>125-150
≥30-100	75	75	75	150	150	150	150	150	300	300
>100-200	150	150	150	300	300	300	300	300	450	600
>200-300	150	150	225	300	300	450	450	450	600	
>300-400	225	225	300	450	450	450	600	600		
>400-500	225	300	450	450	600	600				
>500-600	300	300	450	600	600					
>600-700	300		450	600		ADMINISTRACIÓN CADA 2 SEMANAS: VÉASE LA TABLA 4.				

En los ensayos clínicos pivotaes de pólipos nasales no se incluyó a pacientes de menos de 30 kg de peso corporal.

Tabla 4 ADMINISTRACIÓN CADA 2 SEMANAS – Asma alérgica y pólipos nasales. Dosis de Xolair (mg por dosis) administrada por inyección subcutánea cada 2 semanas

IgE basal (U/ml)	Peso corporal (kg)										
	≥20-25'	>25-30'	>30-40	>40-50	>50-60	>60-70	>70-80	>80-90	>90-125	>125-150	>150-200*
≥30-100	ADMINISTRACION CADA 4 SEMANAS: VÉASE LA TABLA 3										225
>100-200	VÉASE LA TABLA 3										375
>200-300										375	525
>300-400									450	525	
>400-500							375	375	525	600	
>500-600						375	450	450	600		
>600-700		225			375	450	450	525			
>700-800	225	225	300	375	450	450	525	600			
>800-900	225	225	300	375	450	525	600				
>900-1000	225	300	375	450	525	600					
>1000-1100	225	300	375	450	600	No hay datos suficientes para recomendar una dosis					
>1100-1200	300	300	450	525	600						
>1200-1300	300	375	450	525							
>1300-1500	300	375	525	600							

*En los ensayos clínicos pivotaes de pólipos nasales no se incluyó a pacientes de menos de 30 kg ni más de 150 kg de peso corporal.

Posología en la urticaria espontánea crónica

La dosis recomendada es de 300 mg, que se administra cada cuatro semanas por inyección subcutánea.

Algunos pacientes pueden lograr un control de sus síntomas con una dosis de 150 mg administrada cada cuatro semanas.

Poblaciones especiales

Disfunción renal o hepática

No se ha estudiado el efecto de la disfunción renal o hepática sobre la farmacocinética del omalizumab.

Como la depuración del omalizumab, en dosis clínicas, depende principalmente del proceso de depuración de IgG, incluida la degradación (de la IgG) en el sistema reticuloendotelial (SRE), es improbable que una disfunción renal o hepática puedan alterarla.

Aunque no se recomienda ningún ajuste especial de la dosis, se debe tener cautela a la hora de administrar Xolair a estos pacientes.

Pacientes pediátricos

En el asma alérgica, no se ha determinado la seguridad ni la eficacia del medicamento en pacientes menores de 6 años; por consiguiente, no se recomienda el uso de Xolair en tales pacientes.

En los pólipos nasales, no se ha determinado la seguridad ni la eficacia del medicamento en pacientes menores de 18 años.

En la UEC, no se ha determinado la seguridad ni la eficacia del medicamento en pacientes menores de 12 años.

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años) Se dispone de escasa información sobre el uso de Xolair en pacientes mayores de 65 años, pero no existen pruebas de que tales pacientes requieran una posología diferente de la de los pacientes adultos más jóvenes.

Modo de administración

Polvo y disolvente para solución inyectable

Xolair debe administrarse únicamente por vía subcutánea. No debe administrarse por vía intravenosa ni intramuscular. Las dosis de más de 150 mg deben repartirse entre dos o más zonas de inyección.

La experiencia con la autoadministración de Xolair polvo y disolvente para solución inyectable es escasa, por lo que esta formulación solo debe administrarla un profesional sanitario.

848

Acta No. 01 de 2025 SEMPB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Las instrucciones completas de uso figuran en el apartado instrucciones de uso y manipulación.

Jeringa precargada Xolair debe administrarse únicamente por vía subcutánea. No debe administrarse por vía intravenosa ni intramuscular.

Las dosis de más de 150 mg deben repartirse entre dos o más zonas de inyección. A partir de la cuarta administración (inclusive), si el médico lo considera apropiado, los pacientes sin antecedentes de anafilaxia pueden inyectarse Xolair ellos mismos o recibir la inyección por parte de un cuidador. El paciente o el cuidador deberán haber recibido capacitación sobre la técnica correcta de inyección y sobre el reconocimiento de los primeros signos y síntomas de reacción alérgica grave.

Se debe explicar a los pacientes o cuidadores que inyecten toda la cantidad de Xolair según las instrucciones de uso que figuran en el apartado.

Condición de venta: Venta con formula médica.

Norma 16.7.0.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar inserto versión 11 de diciembre 2019, información para Prescribir versión 11 de diciembre 2019 y la declaración sucinta versión 11 de diciembre 2019 allegados mediante Radicado No. 20211283120.

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 16 del producto XOLAIR® 150 MG se considera que:

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

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

3.6.23. ADYNOVATE® 1000 IU / VIAL

Expediente : 20107760
Radicado : 20211120162 / 20241017362 / 20241189204
Fecha : 26/01/2024
Interesado : TAKEDA COLOMBIA S.A.S.

Composición:

Cada vial contiene 1000 UI de Factor Antihemofílico Recombinante Pegilado (Rurioctocog Alfa Pegol)

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Adynovate®, Factor antihemofílico Recombinante PEGilado, es un factor antihemofílico humano indicado en niños o adultos con hemofilia A (deficiencia congénita de factor VIII) para:

- Tratamiento según necesidad y control de los episodios hemorrágicos.
- Manejo perioperatorio.
- Profilaxis habitual para reducir la frecuencia de los episodios hemorrágicos.

Limitación de uso

ADYNOVATE no está indicado para el tratamiento de la enfermedad de von Willebrand.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2023012604 emitido mediante Acta No. 17 de 2021 numeral 3.6.4. SEMNNIMB, con el fin de continuar con la aprobación el producto de la referencia con fines de obtención de registro sanitario.

- Evaluación farmacológica
- Información para prescribir versión del 02 de septiembre del 2022, la cual fue aprobada mediante Resolución No. 2024000501 del 10 de enero de 2024, allegada mediante radicado 20221216957.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado presenta respuesta al Auto No. 2023012604 emitido mediante Acta No. 17 de 2021 numeral 3.6.4. SEMNNIMB, con el fin de continuar con la aprobación de la modificación por cambios normativos y la aprobación de inserto e información para prescribir para el medicamento

850

Acta No. 01 de 2025 SEMPB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Adynovate® 1000 IU / vial, principio activo Factor Antihemofílico Recombinante Pegilado (Rurioctocog Alfa Pegol).

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

Composición:

Cada vial contiene 1000 UI de Factor Antihemofílico Recombinante Pegilado (Rurioctocog Alfa Pegol)

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Adynovate®, Factor antihemofílico Recombinante PEGilado, es un factor antihemofílico humano indicado en niños o adultos con hemofilia A (deficiencia congénita de factor VIII) para:

- **Tratamiento según necesidad y control de los episodios hemorrágicos.**
- **Manejo perioperatorio.**
- **Profilaxis habitual para reducir la frecuencia de los episodios hemorrágicos.**

Limitación de uso

ADYNOVATE no está indicado para el tratamiento de la enfermedad de von Willebrand.

Contraindicaciones:

Adynovate® está contraindicado en pacientes que hayan tenido reacciones anafilácticas previas a Adynovate®, a la molécula original (Advate®), a las proteínas de hámster o de ratón o a los excipientes de Adynovate® (a saber, Tris, manitol, trehalosa, glutatión y/o polisorbato 80).

Precauciones y advertencias:

Reacciones de hipersensibilidad

Las reacciones de hipersensibilidad son posibles con Adynovate®. Se han informado reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico, incluida la anafilaxia, con otros productos de factor VIII antihemofílico recombinante, incluida la molécula de origen, ADVATE. Los signos incipientes de las reacciones de hipersensibilidad que pueden avanzar hasta la anafilaxis pueden incluir angioedema, opresión en el pecho, disnea, sibilancias, urticaria y prurito. Suspenda de inmediato la administración e inicie el tratamiento apropiado si se presentan reacciones de hipersensibilidad.

851

Acta No. 01 de 2025 SEMPB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Anticuerpos neutralizantes

Puede haber formación de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) contra el factor VIII después de la administración del Adynovate®. Monitoree a los pacientes con regularidad para detectar los inhibidores del factor VIII mediante las observaciones clínicas y las pruebas de laboratorio apropiadas. Realice una prueba que mide la concentración del inhibidor del factor VIII si el nivel plasmático del factor VIII no aumenta como se espera, o si el sangrado no se controla con la dosis prevista.

Pruebas de laboratorio para el monitoreo

Monitoree la actividad plasmática del factor VIII con un ensayo validado de coagulación de un solo paso para confirmar que se han alcanzado y se mantienen los niveles adecuados de factor VIII.

Monitoree la aparición de los inhibidores del factor VIII. Realice el ensayo de inhibición de Bethesda para determinar la presencia del inhibidor del factor VIII.

Si no se alcanzan los niveles plasmáticos de actividad del factor VIII, o si el sangrado no se controla con la dosis prevista de Adynovate®, utilice las Unidades de Bethesda (UB) para determinar los niveles del inhibidor.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas más frecuentes ($\leq 1\%$ de sujetos) informadas en los estudios clínicos fueron dolor de cabeza, erupción cutánea, náuseas, mareos y urticaria.

Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se realizan en condiciones ampliamente variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un medicamento no se pueden comparar directamente con las tasas observadas en los ensayos clínicos de otro medicamento y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

La seguridad del ADYNOVATE fue evaluada en 365 pacientes tratados previamente (PTP) y pacientes no tratados previamente (PUPs, por sus siglas en inglés) con Hemofilia A severa (factor VIII menos del 1% del valor normal), que recibieron por lo menos una dosis de ADYNOVATE en 6 estudios terminados, multicéntricos, prospectivos de etiqueta abierta y en 1 estudio clínico en curso. El número total de infusiones dentro de la base de datos de seguridad es de 74487.

La Tabla 3 enumera las reacciones adversas informadas durante los estudios clínicos.

Tabla 3: Reacciones adversas notificadas para ADYNOVATE

Clase del sistema orgánico del MedDRA	Término preferido de MedDRA	Número de sujetos n (%) (N=365)
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	25 (6.8%)
	Náuseas	8 (2.2%)
Trastornos oculares	Hiperemia ocular	3 (0.8%)
Trastorno del sistema inmunitario	Hipersensibilidad*	2 (0.5%)
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	41 (11.2%)
	Mareos	7 (1.9%)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Sarpullido	10 (2.7%)
	Urticaria	7 (1.9%)
	Erupción por drogas	1 (0.3%)
Trastornos vasculares	Ruborización	1 (0.27%)
Investigaciones	Aumento del recuento de eosinófilos	2 (0.5%)
Lesiones, envenenamiento y complicaciones de procedimiento	Reacción relacionada con la perfusión	2 (0.5%)

*El evento de hipersensibilidad fue una erupción transitoria leve no severa, que ocurrió en un paciente de 2 años de edad que había desarrollado una erupción previa mientras estaba en ADYNOVATE

Se informó de dos casos de pancreatitis aguda en adultos, sin causa precipitante identificada en uno de ellos, durante un estudio de extensión de los ensayos clínicos en el cual se evaluaron 137 sujetos. La administración de Adynovate® se continuó y los dos casos se resolvieron.

Immunogenicidad:

Los sujetos de los ensayos clínicos fueron monitoreados para evaluar anticuerpos neutralizantes contra FVIII. De los 6 ensayos clínicos completados en pacientes tratados previamente (PTP), en el ensayo controlado aleatorio que comparó diferentes regímenes de dosificación de Adynovate, un paciente tratado previamente desarrolló un inhibidor transitorio de FVIII de título bajo a 0,6 BU mientras recibía una dosis más frecuente con Adynovate. En un estudio de continuación con Adynovate, un paciente desarrolló un inhibidor transitorio de FVIII de título bajo (0,6 BU). La repetición de las pruebas no confirmó la presencia del inhibidor. Ambos sujetos continuaron el tratamiento sin cambios en la dosis de Adynovate.

La inmunogenicidad también se evaluó midiendo el desarrollo de anticuerpos de unión de tipos IgG e IgM contra el factor VIII, Factor VIII PEGilado (PEG), PEG y proteínas del ovario de hámster chino (CHO) usando ensayos validados de tipo ELISA. No se detectaron anticuerpos preexistentes de unión a sustancias emergentes de tratamiento contra FVIII, PEG-FVIII o PEG. De los 365 sujetos treinta y seis sujetos en total tenían anticuerpos preexistentes contra el factor VIII (n=5), el Factor VIII-PEG (n=31) y/o PEG (n=6) antes de

la primera exposición a ADYNOVATE. Veinticuatro sujetos que arrojaron resultados negativos en el tamizaje desarrollaron anticuerpos transitorios contra el factor VIII (n=10), FVIII-PEG (n=16) y/o PEG (n=3) en una o dos visitas consecutivas del estudio. Los anticuerpos fueron transitorios y no se detectaron en las visitas subsiguientes. Dos sujetos mostraron resultados positivos para anticuerpos de unión al final del estudio, o en el momento del corte de los datos. Los anticuerpos de unión que se detectaron antes de la exposición al ADYNOVATE, que se desarrollaron transitoriamente durante el ensayo o que seguían siendo detectables al final del estudio o en el corte de los datos, no se pudieron correlacionar con deterioro de la eficacia del tratamiento o alteración de los parámetros FC. No hubo una relación de causalidad entre los eventos adversos observados y los anticuerpos de unión salvo en un sujeto en el cual no se pudo descartar la relación de causalidad con base en los datos disponibles. Ningún sujeto tuvo anticuerpos contra la proteína CHO preexistentes o surgidos del tratamiento.

A partir de un estudio en curso en pacientes no tratados previamente < 6 años con hemofilia A severa, se notificaron 9 casos de desarrollo de inhibidores de FVIII asociados con el tratamiento con Adynovate.

La detección de anticuerpos que reaccionan contra el factor VIII depende en alto grado de muchos factores, que incluyen la sensibilidad y especificidad del ensayo, la manipulación de la muestra, el momento en que se recoge la muestra, los medicamentos concomitantes y la enfermedad subyacente. Por esto, la comparación de la incidencia de los anticuerpos contra el ADYNOVATE con la incidencia de los anticuerpos contra otros productos puede resultar engañosa.

Uso en poblaciones específicas

Embarazo

Resumen de riesgos

No se dispone de datos sobre el uso del ADYNOVATE en mujeres embarazadas que permitan informar un riesgo asociado con el medicamento. No se han hecho estudios de reproducción en animales con ADYNOVATE. Se desconoce si el ADYNOVATE puede causarle daños al feto cuando se administra a una mujer embarazada o si puede afectar la capacidad reproductiva. El ADYNOVATE solo deberá administrarse a una mujer embarazada si claramente es necesario.

En la población general de Estados Unidos se estima que el riesgo de fondo de defectos congénitos mayores y abortos espontáneos en embarazos clínicamente reconocidos es de 2-4% y 15-20%, respectivamente.

Lactancia

Resumen de riesgos

No hay información sobre la presencia del ADYNOVATE en la leche humana, el efecto sobre el lactante, o los efectos sobre la producción de leche. Los beneficios para la salud y el desarrollo de la lactancia materna deben ser considerados junto con la necesidad clínica de la madre de usar el ADYNOVATE y cualquier efecto adverso potencial que pueda afectar al lactante por el uso del ADYNOVATE o la patología materna subyacente.

Uso en niños

Se han hecho estudios de eficacia y seguridad en 91 pacientes pediátricos tratados previamente, niños con edades de 1 a <18 años que recibieron por lo menos una dosis de ADYNOVATE como parte de la profilaxis habitual o el tratamiento según necesidad de los episodios hemorrágicos, o el manejo perioperatorio. Los sujetos adolescentes de 12 a <18 años de edad (n=25) se reclutaron en el ensayo de seguridad y eficacia en adultos y adolescentes, y los sujetos <12 años de edad (n=66) se reclutaron en un ensayo pediátrico. La seguridad y la eficacia del ADYNOVATE en la profilaxis habitual y el tratamiento de los episodios hemorrágicos fueron comparables en niños y adultos.

Los estudios de farmacocinética en niños (<12 años) han demostrado mayor depuración, una vida media más corta y menor recuperación incremental del factor VIII en comparación con los adultos. Dado que la depuración (con base en el peso corporal en kg) ha demostrado ser más alta en los niños (<12 años), en esta población puede ser necesario el ajuste de la dosis o la dosificación más frecuente con base el peso corporal en kg.

Uso en ancianos

Los estudios clínicos con ADYNOVATE no incluyen sujetos mayores de 65 años de edad.

Interacciones: No reporta

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

- En cada etiquetado de los viales de Adynovate se indica la potencia del factor VIII en unidades internacionales (UI). Ésta puede ser distinta de la del contenido nominal/potencia del vial. Una unidad internacional corresponde a la actividad de factor VIII contenida en un mililitro de plasma humano normal.
- Inicie el tratamiento bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la hemofilia A.

- La dosis y la duración del tratamiento dependen de la gravedad de la deficiencia de factor VIII, de la localización y de la extensión de la hemorragia; así como del estado clínico del paciente. Se requiere un seguimiento cuidadoso de terapia de reemplazo en casos de episodios hemorrágicos graves o potencialmente fatales.
- La asignación de la potencia se determina empleando un ensayo de coagulación de una etapa. Los niveles de factor VIII en el plasma se pueden monitorear clínicamente usando un ensayo de coagulación de una etapa.
- Calcule la dosis requerida de Adynovate basándose en el hallazgo empírico de que una unidad internacional de Adynovate por kg peso corporal aumenta el nivel de factor VIII circulante en 2 UI por dL de plasma. Utilice la fórmula siguiente para calcular el aumento esperado in vivo del nivel de factor VIII circulante expresado como UI por dL (o % del normal) y la dosis para lograr el aumento máximo deseado in vivo del nivel de factor VIII:

Incremento estimado de factor VIII (UI/dL o % del normal) = [Dosis total (UI)/peso corporal (kg)] x 2 (UI/dL por UI/kg)

Dosis (UI) = Peso corporal (kg) x Aumento deseado de factor VIII (UI/dL o % del normal) x 0,5 (UI/kg por UI/dL)

- Los pacientes pueden variar en sus respuestas farmacocinéticas (p.ej., aclaramiento, vida media, recuperación in vivo) y clínicas. Base la dosis y la frecuencia de Adynovate en la respuesta clínica individual.

Tratamiento a demanda y control de episodios de sangrado

En la Tabla 1 se ofrece una guía para calcular la dosis de Adynovate para el tratamiento a demanda y el control de episodios de sangrado. El nivel de actividad del factor VIII circulante debe mantenerse en los niveles plasmáticos descritos o superiores (en UI por dL o % del normal).

Tabla 1: Dosificación para el tratamiento a demanda y el control de episodios de sangrado

Tipo de episodio de sangrado	Nivel de factor VIII requerido (UI/dL o % del normal)	Dosis* (UI/Kg)	Frecuencia de dosificación	Duración del tratamiento
Menor Hemartrosis sin complicaciones, sangrado muscular leve o episodio de sangrado oral leve	20-40	10-20	12-24	Tratar hasta que se detenga el sangrado
Moderado				

856

Acta No. 01 de 2025 SEMPB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Sangrado intramuscular, sangrado en la cavidad oral, hemartrosis definitivas y trauma conocido	30-60	15-30	12-24	Tratar hasta que se detenga el sangrado
Mayor Sangrado gastrointestinal significativo, hemorragia intratorácica o intraabdominal, sangrado en los espacios retroperitoneal o retrofaríngeo o en la vaina del psoas ilíaco, fracturas, trauma en la cabeza	60-100	30-50	8-24	Tratar hasta que se detenga el sangrado

* *Dosis (UI/kg) = Aumento deseado de factor VIII (UI/dL o % del normal) x 0,5 (UI/kg por UI/dL)*

Profilaxis de rutina

Administrar 40-50 UI por kg de peso corporal 2 veces a la semana. Ajustar la dosis basándose en la respuesta clínica del paciente.

Grupo etario: Indicado en niños y adultos.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 17.5.0.0.N10

Con relación al inserto y la información para prescribir, el interesado adjuntó en el Anexo 23 de la respuesta a Auto, el inserto e IPP con fecha revisado: 12/2016. La Sala aclara que la última versión aprobada es la V2 de septiembre del 2022 mediante Resolución No.2024000500 del 10 de enero de 2024.

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 2.0 del producto ADYNOVATE se considera que:

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

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

Siendo las 16:00 del día 31 de enero de 2025, se da por terminada la sesión.

Se firma por los que en ella intervinieron:

MARIO FRANCISCO GUERRERO
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

JOSÉ JULIÁN LÓPEZ GUTIÉRREZ
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

JENNY PATRICIA CLAVIJO ROJAS
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

FABIO ANCIZAR ARISTIZÁBAL
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

KERVIS ASID RODRÍGUEZ V.

Miembro SEMPB

Sesión Virtual

ANDREY FORERO ESPINOSA

Miembro SEMPB

Sesión Virtual

GLORIA CECILIA PEÑUELA SÁNCHEZ

Miembro SEMPB

Sesión Virtual

DANAIDA ERIKA SANDOVAL PEÑA

Miembro SEMPB

Sesión Virtual

WILLIAM SAZA LONDOÑO

Miembro SEMPB

Sesión Virtual

SANDRA MARÍA MONTOYA ESCOBAR

**Director Técnico de Medicamentos y
Productos Biológicos**

Presidente SEMPB

Sesión Virtual

HUGO ARMANDO BADILLO ARGUELLES

Secretario SEMPB

Sesión Virtual