



COMISIÓN REVISORA

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

ACTA No. 15 DE 2022

SESIÓN ORDINARIA 28, 29, 30 DE NOVIEMBRE, 01 Y 02 DE DICIEMBRE DE 2022

ORDEN DEL DÍA

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

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

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

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Dr. Jesualdo Fuentes González
Dr. Manuel José Martínez Orozco
Dr. Mario Francisco Guerrero Pabón
Dr. Fabio Ancizar Aristizábal Gutiérrez
Dr. José Gilberto Orozco Díaz
Dr. Kervis Asid Rodríguez Villanueva
Dr. Kenny Cristian Díaz Bayona
Dr. Andrey Forero Espinosa
Dr. Edwin Leonardo Lopez Ortega
Dra. Judith Del Carmen Mestre Arellano

Secretario:

Dr. Hugo Armando Badillo Arguelles

2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR

Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB

3. TEMAS A TRATAR

3.1 MOLÉCULAS NUEVAS

3.1.1 Medicamentos de síntesis

3.1.1.1. MEKTOVI 15 MG TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20228033
Radicado : 20221094255
Fecha : 24/05/2022
Interesado : Bayer S.A.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 15 mg de binimetinib.

Forma farmacéutica: Tabletas recubiertas.

Indicaciones:

Binimetinib en combinación con encorafenib está indicado en pacientes adultos para el tratamiento del melanoma no resecable o metastásico con mutación BRAF V600

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Precauciones y advertencias:

Binimetinib se debe administrar en combinación con encorafenib.

Prueba de la mutación del gen BRAF

Antes de iniciar el tratamiento con binimetinib en combinación con encorafenib, se debe confirmar que los pacientes presentan la mutación BRAF V600 mediante una prueba validada. La eficacia y seguridad de binimetinib en combinación con encorafenib solo se ha establecido en pacientes con tumores que expresan las mutaciones BRAF V600E y V600K. Binimetinib en combinación con encorafenib no se debe utilizar en pacientes con melanoma maligno sin mutaciones del gen de tipo salvaje BRAF.

Binimetinib combinado con encorafenib en pacientes cuya enfermedad ha progresado a un inhibidor de BRAF

Hay datos limitados relativos al uso de la combinación de binimetinib y encorafenib en pacientes cuyo melanoma no resecable o metastásico con mutación BRAF V600 ha progresado a un inhibidor de BRAF previo. Estos datos muestran que la eficacia de la combinación sería menor en estos pacientes.

Binimetinib combinado con encorafenib en pacientes con metástasis cerebrales

Hay datos sobre eficacia limitados relativos a la combinación de binimetinib y encorafenib en pacientes con melanoma con mutación BRAF V600 que presentan metástasis cerebrales.

Disfunción del ventrículo izquierdo (DVI)

La administración de binimetinib puede producir DVI, definida como una disminución sintomática o asintomática de la fracción de eyección.

Se recomienda evaluar la FEVI mediante ecocardiograma o ventriculografía con radionúclidos (MUGA) antes de comenzar el tratamiento con binimetinib, 1 mes después del inicio y luego cada 3 meses, aproximadamente, o con más frecuencia si está clínicamente indicado, mientras dure el tratamiento. Si se produce reducción de la FEVI, se puede abordar con una reducción de la dosis, la interrupción o suspensión del tratamiento.

No se ha confirmado la seguridad de binimetinib en combinación con encorafenib en pacientes con FEVI basal por debajo del 50 % o bien por debajo del LIN institucional. Por consiguiente, binimetinib se debe utilizar con precaución en estos pacientes; se suspenderá el tratamiento ante una disfunción ventricular izquierda sintomática, una disfunción de la FEVI de Grado 3 o 4 o un descenso absoluto de la FEVI ≥ 10 % respecto al valor inicial, y se evaluará la FEVI cada 2 semanas hasta la recuperación.

Hemorragia

La administración de binimetinib puede provocar hemorragias, incluidos acontecimientos hemorrágicos mayores. El riesgo de hemorragia puede incrementarse con el uso

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



concomitante de tratamientos anticoagulantes y antiagregantes plaquetarios. Los acontecimientos hemorrágicos de Grado ≥ 3 se deben tratar mediante la reducción de la dosis, la interrupción o suspensión del tratamiento y como esté clínicamente indicado.

Toxicidad ocular

La administración de binimetinib puede provocar toxicidad ocular, como DEPR y OVR. Se ha notificado también uveítis, como iridociclitis e iritis, en pacientes tratados con binimetinib en combinación con encorafenib.

No se recomienda la administración de binimetinib a pacientes con antecedentes de OVR. No se ha estudiado la seguridad de binimetinib en pacientes con factores predisponentes para OVR, como: glaucoma no controlado, hipertensión ocular, diabetes mellitus no controlada o antecedentes de síndromes de hiperviscosidad o hipercoagulabilidad. Por tanto, binimetinib se debe administrar con precaución a estos pacientes.

Los pacientes se deben someter a controles en cada consulta para detectar posibles trastornos visuales nuevos o un empeoramiento de los ya existentes. Si se identifican síntomas de trastornos visuales nuevos o un empeoramiento de los ya existentes, como disminución de la visión central, visión borrosa o pérdida de visión, se recomienda realizar rápidamente una exploración oftalmológica. Si se produce DEPR sintomático, se puede controlar con una reducción de la dosis, la interrupción o suspensión del tratamiento.

El tratamiento con binimetinib se debe suspender de forma permanente si se produce OVR.

Si, durante el tratamiento, el paciente presenta uveítis, ver sección 4.2 del folleto de información al profesional de encorafenib para obtener indicaciones.

Elevación de la CK y rabdomiólisis

Se han observado elevaciones asintomáticas de la CK en pacientes tratados con binimetinib, y se han notificado casos poco frecuentes de rabdomiólisis. Se deben extremar las precauciones en pacientes con trastornos neuromusculares asociados a una elevación de la CK y rabdomiólisis.

Se deben controlar mensualmente los niveles de CK y creatinina durante los primeros 6 meses de tratamiento y como esté clínicamente indicado. Se indicará al paciente que debe mantener una ingesta de líquidos adecuada durante el tratamiento. En función de la gravedad de los síntomas o del grado de elevación de la CK o la creatinina, podría ser necesario reducir la dosis, interrumpir o suspender de forma permanente el tratamiento con binimetinib.

Hipertensión

El tratamiento con binimetinib puede producir hipertensión o empeorar la ya existente. Se debe medir la presión arterial en la situación basal y a lo largo del tratamiento, y controlar la hipertensión con los tratamientos habituales si es necesario. En caso de hipertensión

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



grave, se recomienda interrumpir temporalmente la administración de binimetinib hasta que esté controlada.

Tromboembolismo venoso (TEV)

La administración de binimetinib puede producir TEV. Binimetinib se debe utilizar con precaución en pacientes con riesgo o antecedentes de TEV.

Si el paciente sufre TEV o embolia pulmonar, se debe tratar mediante la reducción de la dosis, la interrupción o la suspensión del tratamiento.

Neumonitis/Enfermedad pulmonar intersticial

La administración de binimetinib puede producir neumonitis/EPI. El tratamiento con binimetinib se debe suspender en pacientes con sospecha de neumonitis o EPI, incluidos aquellos que presentan síntomas pulmonares nuevos o progresivos, o signos como tos, disnea, hipoxia, opacidades reticulares o infiltrados pulmonares. El tratamiento con binimetinib se debe suspender de forma permanente en pacientes diagnosticados de neumonitis o EPI.

Nuevas neoplasias malignas primarias

Se han observado nuevas neoplasias malignas primarias, cutáneas y no cutáneas, en pacientes tratados con inhibidores del gen BRAF, las cuales también se pueden producir cuando se administra binimetinib en combinación con encorafenib.

Neoplasias malignas cutáneas

En pacientes tratados con binimetinib en combinación con encorafenib, se han observado neoplasias malignas cutáneas como carcinoma de células escamosas de la piel (CCEP), incluido el queratoacantoma.

Se debe realizar una evaluación dermatológica antes de comenzar el tratamiento con binimetinib y encorafenib, cada 2 meses mientras dure el tratamiento y hasta 6 meses después de la suspensión de este. Las lesiones sospechosas de la piel deben controlarse mediante resección dermatológica y evaluación dermopatológica. Se debe indicar a los pacientes que informen inmediatamente al médico si observan cualquier lesión cutánea nueva. El tratamiento con binimetinib y encorafenib debe continuar sin ninguna modificación de la dosis.

Neoplasias malignas no cutáneas

Teniendo en cuenta su mecanismo de acción, encorafenib puede promover el desarrollo de neoplasias malignas relacionadas con la activación de los oncogenes RAS por mutación u otros mecanismos. Los pacientes que reciben binimetinib en combinación con encorafenib se deben someter a una exploración de cabeza y cuello, una tomografía computarizada (TC) de tórax/abdomen, exámenes anales, y pélvicos (en el caso de las mujeres) y hemograma completo, antes del inicio, durante y al final del tratamiento, cuando esté clínicamente indicado.

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se debe considerar la suspensión permanente del tratamiento con binimetinib y encorafenib en pacientes que desarrollen neoplasias malignas no cutáneas positivas para mutaciones de RAS. Se debe evaluar con precaución la relación beneficio-riesgo antes de administrar binimetinib en combinación con encorafenib a pacientes con un cáncer previo o simultáneo relacionado con una mutación de RAS.

Anomalías de las pruebas analíticas hepáticas

Se pueden observar anomalías de las pruebas analíticas hepáticas, como elevaciones de la AST y la ALT, durante el tratamiento con binimetinib. Dichas anomalías analíticas hepáticas se deben vigilar antes de iniciar el tratamiento con binimetinib y encorafenib, al menos una vez al mes durante los primeros 6 meses de tratamiento y, posteriormente, cuando esté clínicamente indicado. Las anomalías de las pruebas analíticas hepáticas se deben controlar con una interrupción o reducción de la dosis, o la suspensión del tratamiento.

Insuficiencia hepática

La principal vía de eliminación de binimetinib es el metabolismo hepático, sobre todo por glucuronidación. Dado que no se recomienda el uso de encorafenib en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B) y grave (Child-Pugh C), no se recomienda la administración de binimetinib en estos pacientes.

Intolerancia a la lactosa

Mektovi contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditarias a la galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa, no deben tomar este medicamento.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

La seguridad (45 mg dos veces al día por vía oral) combinado con encorafenib (450 mg una vez al día por vía oral) (en adelante, denominado Combo 450) se evaluó en 274 pacientes con melanoma no reseccable o metastásico y mutación BRAF V600, en dos estudios de fase II (CMEK162X2110 y CLGX818X2109) y un estudio de fase III (CMEK162B2301, Parte 1) (en adelante, "población global con Combo 450"). A la dosis recomendada (n = 274) en pacientes con melanoma no reseccable o metastásico, las reacciones adversas más frecuentes (>25 %) en los pacientes tratados con binimetinib junto con encorafenib fueron: fatiga, náuseas, diarrea, vómitos, desprendimiento de retina, dolor abdominal, artralgia, elevación de la CK en sangre y mialgia.

La seguridad de encorafenib (300 mg una vez al día por vía oral) en combinación con binimetinib (45 mg dos veces al día por vía oral) se evaluó en 257 pacientes con melanoma no reseccable o metastásico y mutación BRAF V600 (en adelante, "población global con Combo 300"), en el estudio de fase III (CMEK162B2301, Parte 2). Las reacciones adversas

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



más frecuentes (>25%) en los pacientes tratados con encorafenib 300 mg administrado junto con binimetinib fueron fatiga, náuseas y diarrea.

Tabla de reacciones adversas

A continuación, se presentan las reacciones adversas clasificadas según la clasificación de órganos del sistema MedDRA y de acuerdo con su frecuencia, mediante la siguiente convención:

muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes (de $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras (de $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 3: Reacciones adversas en pacientes que reciben binimetinib en combinación con encorafenib a la dosis recomendada (n = 274)

Categoría de órgano o sistema	Reacción adversa	Frecuencia (todos los grados)
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas	Carcinoma de células escamosas de la piel ^a	Frecuente
	Carcinoma basocelular [*]	Frecuente
	Papiloma de piel [*]	Frecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia	Muy Frecuente
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad ^b	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía periférica [*]	Muy Frecuente
	Mareos [*]	Muy Frecuente
	Cefalea [*]	Muy Frecuente
	Disgeusia	Frecuente
	Paresia facial ^c	Poco Frecuente
Trastornos oculares	Alteración visual [*]	Muy Frecuente
	DEPR [*]	Muy Frecuente
	Uveítis [*]	Frecuente
Trastornos cardíacos	Disfunción del ventrículo izquierdo ^d	Frecuente
Trastornos vasculares	Hemorragia ^e	Muy Frecuente
	Hipertensión [*]	Muy Frecuente
	Tromboembolismo venoso ^f	Frecuente

Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal [*]	Muy Frecuente
	Diarrea [*]	Muy Frecuente
	Vómitos [*]	Muy Frecuente
	Náuseas	Muy Frecuente
	Estreñimiento	Muy Frecuente
	Colitis ^g	Frecuente
	Pancreatitis [*]	Poco Frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Hiperqueratosis [*]	Muy Frecuente
	Erupción [*]	Muy Frecuente
	Piel seca [*]	Muy Frecuente
	Prurito [*]	Muy Frecuente
	Alopecia [*]	Muy Frecuente
	Fotosensibilidad [*]	Frecuente
	Dermatitis acneiforme [*]	Frecuente
	Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar (EPP)	Frecuente
	Eritema [*]	Frecuente
	Paniculitis [*]	Frecuente
Trastornos	Artralgia [*]	Muy Frecuente
	Trastornos musculares/mialgia ^h	Muy Frecuente



Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Pirexia*	Muy Frecuente
	Edema periférico ⁱ	Muy Frecuente
	Fatiga*	Muy Frecuente
Exploraciones complementarias	Creatinfosfoquinasa (CK) en sangre elevada	Muy Frecuente
	Transaminasas elevadas*	Muy Frecuente
	γ-glutamil transferasa elevadas*	Muy Frecuente
	Creatinina en sangre elevada*	Frecuente
	Fosfatasa alcalina (FA) en sangre elevada	Frecuente
	Amilasa elevada	Frecuente
	Lipasa elevada	Frecuente

* términos compuestos que incluyen más de un término preferente

^a incluye queratoacantoma, carcinoma de células escamosas, carcinoma labial de células escamosas y carcinoma de células escamosas de la piel

^b incluye angioedema, hipersensibilidad a fármacos, hipersensibilidad, vasculitis por hipersensibilidad y urticaria

^c incluye trastorno del nervio facial, parálisis facial y paresia facial

^d incluye disfunción del ventrículo izquierdo, disminución de la fracción de eyección, insuficiencia cardíaca y fracción de eyección anómala

^e incluye hemorragia en distintos órganos, como hemorragia cerebral

^f incluye embolia pulmonar, trombosis venosa profunda, embolia, tromboflebitis, tromboflebitis superficial y trombosis

^g incluye colitis, colitis ulcerosa, enterocolitis y proctitis

^h incluye mialgia, debilidad muscular, espasmo muscular, lesión traumática muscular, miopatía y miositis

ⁱ incluye retención de líquidos, edema periférico y edema localizado

Cuando encorafenib se utilizó a una dosis de 300 mg una vez al día en combinación con binimetinib 45 mg dos veces al día (Combo 300) en el estudio CMEK162B2301-Parte 2, la categoría de frecuencia fue inferior comparado con la población global con Combo 450 para las siguientes reacciones adversas: anemia, neuropatía periférica, hemorragia, hipertensión, prurito (frecuente); y colitis, amilasa elevada y lipasa elevada (poco frecuente).

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

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

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

www.invima.gov.co



Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Neoplasias malignas cutáneas

Se notificó CCEP cuando se administró binimetinib en combinación con encorafenib.

Acontecimientos oculares

En la población global con Combo 450, se notificó DEPR en el 29,6 % (81/274) de los pacientes. DEPR de Grado 1 (asintomático) en el 21,2 % (58/274) de los pacientes; de Grado 2 en el 6,6 % (18/274) de los pacientes y de Grado 3 en el 1,8 % (5/274) de los pacientes. La mayoría de los acontecimientos notificados fueron retinopatía, desprendimiento de retina, líquido subretiniano, edema macular y coriorretinopatía, y obligaron a modificar la dosis o interrumpir la administración en el 4,7 % (13/274) de los pacientes. La mediana del tiempo hasta aparición del primer acontecimiento de DEPR (de cualquier Grado) fue de 1,5 meses (intervalo de 0,03 a 17,5 meses).

Se notificó alteración visual, que incluye visión borrosa y disminución de la agudeza visual, en el 21,5 % (59/274) de los pacientes. La alteración visual fue generalmente reversible.

También se notificó uveítis cuando se administró binimetinib en combinación con encorafenib.

En el estudio CMEK162B2301-Parte 2, en el grupo de Combo 300, se observó DEPR en el 12,5% (32/257) de los pacientes, que fue un acontecimiento de Grado 4 en el 0,4% (1/257) de los pacientes.

Disfunción del ventrículo izquierdo

En la población global con Combo 450, se notificó DVI en el 8,4 % (23/274) de los pacientes. Se produjeron acontecimientos de Grado 3 en el 1,1 % (3/274) de los pacientes. La DVI obligó a la suspensión del tratamiento en el 0,4% (1/274) de los pacientes y obligó a modificar la dosis o interrumpir la administración en el 6,6% (18/274) de los pacientes.

La mediana del tiempo hasta la primera aparición de DVI (de cualquier Grado) fue de 4,4 meses (intervalo de 0,03 a 21,3 meses) en pacientes con una FEVI inferior al 50 %. El valor medio de la FEVI disminuyó un 5,9 % en la población global con Combo 450: de una media del 63,9 % en la situación basal, al 58,1 %. La DVI fue por lo general reversible tras modificar la dosis o interrumpir la administración.

Hemorragia

Se observaron acontecimientos hemorrágicos en el 17,9 % (49/274) de los pacientes en la población global con Combo 450. La mayoría de los casos fueron de Grado 1 o 2 (14,6%), y el 3,3 % fueron de Grado 3 o 4. En unos pocos pacientes (0,7 % o 2/274) fue necesario interrumpir el tratamiento o reducir la dosis. Los acontecimientos hemorrágicos obligaron a suspender el tratamiento en el 1,1 % (3/274) de los pacientes. Los acontecimientos hemorrágicos más frecuentes fueron hematuria en el 3,3 % (9/274) de los pacientes,

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



hemorragia rectal en el 2,9 % (8/274) de los pacientes y hematoquecia en el 2,9 % (8/274) de los pacientes. Un paciente sufrió una úlcera hemorrágica mortal con fallo multiorgánico. Se produjo hemorragia cerebral en el 1,5 % (4/274) de los pacientes, con resultado de muerte en 3 pacientes. Todos los acontecimientos se produjeron en el contexto de metástasis cerebrales nuevas o que progresaron.

En el estudio CMEK162B2301-Parte 2, en el grupo de Combo 300, se observaron acontecimientos hemorrágicos en un 6,6% (17/257) de los pacientes, que fueron de Grado 3-4 en un 1,6% (4/257) de los pacientes.

Hipertensión

Se notificaron elevaciones de la presión arterial o empeoramiento de la hipertensión preexistente en el 11,7 % (32/274) de los pacientes tratados con Combo 450. Los acontecimientos de hipertensión notificados fueron de Grado 3 en el 5,5 % (15/274) de los pacientes, incluida crisis hipertensiva (0,4 % (1/274)). La hipertensión obligó a interrumpir la administración o al ajuste de dosis en el 2,9 % de los pacientes. Las reacciones adversas de hipertensión necesitaron tratamiento adicional en el 8,0 % (22/274) de los pacientes.

Tromboembolismo venoso

Sufrieron TEV el 4,7 % (13/274) de los pacientes tratados con Combo 450, incluido un 2,2 % (6/274) de los pacientes que presentaron embolismo pulmonar. La TEV notificada en la población global con Combo 450, fue de Grado 1 o 2 en el 3,6 % (10/274) de los pacientes y de Grado 3 o 4 en el 1,1% (3/274) de los pacientes. La TEV obligó a suspender el tratamiento en el 1,1 % (3/274) de los pacientes, y a administrar tratamiento adicional en el 4,7 % (13/274) de los pacientes.

Pancreatitis

Se notificó pancreatitis cuando se administró binimetinib en combinación con encorafenib.

Reacciones dermatológicas

Las reacciones dermatológicas pueden ocurrir cuando se usa binimetinib en combinación con encorafenib.

Erupción

En la población global con Combo 450, se produjo erupción en el 19,7 % (54/274) de los pacientes. La mayoría de los casos fueron leves, y se notificaron acontecimientos de Grado 3 o 4 en el 0,7 % (2/274) de los pacientes. La erupción obligó a suspender el tratamiento en el 0,4 % (1/274) de los pacientes y a interrumpir la administración del fármaco o modificar la dosis en el 1,1 % (3/274) de los pacientes.

Dermatitis acneiforme

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Presentaron dermatitis acneiforme el 4,4% (12/274) de los pacientes tratados con Combo 450, fue de Grado 1 y 2, y ningún caso obligó a suspender el tratamiento. Se notificó la modificación de la dosis en el 0,7% (2/274) de los pacientes.

Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar

Puede aparecer EPP cuando se administra binimetinib en combinación con encorafenib (ver sección 4.8 del folleto de información al profesional de encorafenib).

Fotosensibilidad

En la población global con Combo 450, se observó fotosensibilidad en el 4,0% (11/274) de los pacientes. La mayoría de los acontecimientos fueron de Grado 1 o 2, y se notificaron acontecimientos de Grado 3 en el 0,4% (1/274) de los pacientes y ningún acontecimiento obligó a la suspensión del tratamiento. Se notificó la interrupción de la administración o modificación de la dosis en el 0,4% (1/274) de los pacientes.

Paresia facial

Se notificó paresia facial cuando se usó binimetinib en combinación con encorafenib (ver sección 4.8 del folleto de información al profesional de encorafenib).

Elevación de la CK/rabdomiólisis

En la población global con Combo 450, se notificó elevación asintomática de la CK sanguínea en el 27,0 % (74/274) de los pacientes. La incidencia de reacciones adversas de Grado 3 o 4 fue del 5,8 % (16/274). La mediana del tiempo hasta la aparición del primer acontecimiento fue de 2,7 meses (intervalo: 0,5 a 17,5 meses).

Se notificó rabdomiólisis en el 0,4 % (1/274) de los pacientes tratados con encorafenib en combinación con binimetinib. En este paciente, la rabdomiólisis se produjo junto con una elevación sintomática de la CK de Grado 4.

Disfunción renal

Se observó elevación de la creatinina sanguínea y fallo renal cuando se administró binimetinib en combinación con encorafenib.

Anomalías de las pruebas analíticas hepáticas

Las incidencias de anomalías analíticas hepáticas en la población global con Combo 450 se indica a continuación:

- Elevación de transaminasas: 15,7% (43/274) global; Grado 3 o 4: 5,5% (15/274)
- Elevación de la GGT: 14,6% (40/274) global; Grado 3 o 4: 8,4% (23/274)

En el estudio CMEK162B2301-Parte 2, en el grupo de Combo 300, las incidencias de anomalías de las pruebas analíticas hepáticas se presentan a continuación:

- Elevación de transaminasas: 13,2% (34/257) global; Grado 3 o 4: 5,4% (14/257)
- Elevación de la GGT: 14,0% (36/257) global; Grado 3 o 4: 4,7% (12/257)

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Trastornos gastrointestinales

En la población global con Combo 450, se observó diarrea en el 38 % (104/274) de los pacientes, que fue de Grado 3 o 4 en el 3,3 % (9/274) de los pacientes. La diarrea obligó a suspender el tratamiento en el 0,4 % de los pacientes y a interrumpir la administración o modificar la dosis en el 4,4 % de los pacientes. Se produjo estreñimiento en el 24,1 % (66/274) de los pacientes, que fue de Grado 1 o 2. Se notificó dolor abdominal en el 27,4 % (75/274) de los pacientes, que fue de Grado 3 en el 2,6 % (7/274) de los pacientes.

Sufrieron náuseas el 41,6 % (114/274) de los pacientes, con acontecimientos de Grado 3 o 4 en el 2,6 % (7/274) de los pacientes. Sufrieron vómitos el 28,1 % (77/274) de los pacientes, con acontecimientos de Grado 3 o 4 en el 2,2 % (6/274) de los pacientes.

En el estudio CMEK162B2301-Parte 2, en el grupo de Combo 300, se observaron náuseas en el 27,2% (70/257) de los pacientes, que fueron de Grado 3 en el 1,6% (4/257) de los pacientes. Se produjeron vómitos en el 15,2% (39/257) de los pacientes, que fueron de Grado 3 en el 0,4% (1/257) de los pacientes. Se produjo diarrea en el 28,4% (73/257) de los pacientes, que fue de Grado 3 en el 1,6% (4/257) de los pacientes.

Los trastornos gastrointestinales se trataron normalmente con el tratamiento habitual.

Anemia

En la población global con Combo 450, se notificó anemia en el 19,7 % (54/274) de los pacientes, que fue de Grado 3 o 4 en el 4,7 % (13/274) de los pacientes. Ningún paciente tuvo que suspender el tratamiento debido a la anemia, aunque en el 1,5 % (4/274) fue necesario interrumpir la administración o modificar la dosis.

En el estudio CMEK162B2301-Parte 2, en el grupo de Combo 300, se observó anemia en el 9,7% (25/257) de los pacientes, que fue de Grado 3-4 en el 2,7% (7/257) de los pacientes.

Dolor de cabeza

En la población global con Combo 450, se produjo dolor de cabeza en el 21,5% (59/274) de los pacientes, que fue de Grado 3 en el 1,5% (4/274) de los pacientes.

En el estudio CMEK162B2301-Parte 2, en el grupo de Combo 300, se notificó dolor de cabeza en un 12,1% (31/257) de los pacientes, que fue de Grado 3 en el 0,4% (1/257) de los pacientes.

Fatiga

En la población global con Combo 450, se produjo fatiga en el 43,8% (120/274) de los pacientes, que fue de Grado 3 en el 2,9% (8/274) de los pacientes.



En el estudio CMEK162B2301-Parte 2, en el grupo de Combo 300, se observó fatiga en un 33,5% (86/257) de los pacientes, con acontecimientos de Grado 3-4 en el 1,6% (4/257) de los pacientes.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

En la población global con Combo 450 (n = 274), 194 pacientes (70,8 %) eran menores de 65 años, 65 pacientes (23,7 %) tenían entre 65 y 74 años y 15 pacientes (5,5 %) tenían más de 75 años. No se observaron diferencias globales en cuanto a seguridad y eficacia entre los pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) y los más jóvenes. La proporción de pacientes que experimentaron efectos adversos y efectos adversos graves fue similar en pacientes < 65 años y en aquellos de ≥ 65 años. Los efectos adversos más comunes registrados con mayor incidencia en pacientes ≥ 65 años en comparación con los pacientes menores de 65 años, incluyeron diarrea, prurito, elevación de la GGT y elevación de la fosfatasa alcalina en sangre. En el pequeño grupo de pacientes de ≥ 75 años (n = 15), los pacientes fueron más propensos a experimentar efectos adversos graves y efectos adversos que condujeron a la suspensión del tratamiento.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

Interacciones:

Efectos de otros medicamentos sobre binimetinib

Binimetinib se metaboliza principalmente por acción T1A1 mediante glucuronidación. Es poco probable que el alcance de las interacciones farmacológicas mediadas por la enzima UGT1A1 sea clínicamente relevante; sin embargo, ya que esto no se ha evaluado en un estudio clínico específico, los inductores (como rifampicina y fenobarbital) y los inhibidores (como indinavir, atazanavir y sorafenib) de la UGT1A1 se deben administrar con precaución.

Aunque encorafenib es un inhibidor reversible relativamente potente de la UGT1A1, no se han observado diferencias clínicas en la exposición a binimetinib cuando este se administra de forma concomitante con encorafenib.

Los inductores de las enzimas CYP1A2 (como la carbamazepina y la rifampicina) y los inductores del transporte de gp-P (como la hierba de San Juan o la fenitoína) pueden disminuir la exposición a binimetinib, lo que podría provocar una disminución de la eficacia.

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Efectos de binimetinib sobre otros medicamentos

Binimetinib es un potencial inductor de CYP1A2, y se debe tener precaución cuando se usa con sustratos sensibles (como la duloxetina o la teofilina).

Binimetinib es un inhibidor débil de OAT3, y se debe tener precaución cuando se usa con sustratos sensibles (como la pravastatina o el ciprofloxacino).

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Posología y modo de administración

El tratamiento con binimetinib en combinación con encorafenib se debe iniciar y supervisar bajo la responsabilidad de un médico con experiencia en el uso de medicamentos antineoplásicos.

Posología

La dosis recomendada de binimetinib es de 45 mg (tres tabletas de 15 mg) dos veces al día, lo que corresponde a una dosis total diaria de 90 mg, con una diferencia aproximada de 12 horas entre tomas.

Modificación de la dosis

Para controlar las reacciones adversas, puede ser necesario reducir la dosis, interrumpir temporalmente la administración o suspender el tratamiento (ver a continuación, las Tablas 1 y 2).

Para pacientes que reciben 45 mg de binimetinib dos veces al día, la dosis reducida de binimetinib recomendada es de 30 mg dos veces al día. No se recomiendan reducciones de la dosis por debajo de 30 mg dos veces al día. El tratamiento se debe suspender si el paciente no tolera la dosis de 30 mg dos veces al día por vía oral.

Si las reacciones adversas que obligaron a reducir la dosis se han controlado eficazmente, se puede considerar la posibilidad de volverla a subir la dosis a 45 mg dos veces al día. No se recomienda subir de nuevo la dosis a 45 mg dos veces al día cuando lo que obligó a reducirla fue una disfunción del ventrículo izquierdo (DVI) o cualquier toxicidad de Grado 4.

En las Tablas 1 y 2, a continuación, se indican las modificaciones de dosis recomendadas en caso de reacciones adversas.

Si se produce toxicidad relacionada con el tratamiento cuando se utiliza binimetinib en combinación con encorafenib, ambos tratamientos deben reducirse, interrumpirse o suspenderse de manera simultánea. Las excepciones en las que solo es necesario reducir la dosis de encorafenib (reacciones adversas relacionadas principalmente con encorafenib)

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



son: el síndrome de eritrodisestesia palmoplantar (EPP), la uveítis, la iritis e iridociclitis e intervalo QTc prolongado.

Si se produce alguna de estas toxicidades, ver sección 4.2 del folleto de información al profesional de encorafenib para obtener instrucciones sobre la modificación de la dosis del encorafenib.

Si se interrumpe de forma temporal la administración de binimetinib, se debe reducir la dosis de encorafenib a 300 mg una vez al día mientras dure la interrupción de binimetinib (ver las Tablas 1 y 2), ya que encorafenib no es bien tolerado a dosis de 450 mg en monoterapia. Si se suspende de forma permanente la administración de binimetinib, se debe suspender el tratamiento con encorafenib.

Si se interrumpe de forma temporal la administración de encorafenib (ver sección 4.2 del folleto de información al profesional de encorafenib), se debe interrumpir también la de binimetinib. Si se suspende de manera permanente la administración de encorafenib, se debe suspender también la de binimetinib. Para obtener más información sobre la posología y las modificaciones de dosis recomendadas de encorafenib, ver sección 4.2 del folleto de información al profesional de encorafenib.

Tabla 1: Modificaciones de dosis recomendadas para binimetinib (utilizado en combinación con encorafenib) para reacciones adversas seleccionadas

Grado de la reacción adversa ^a	Binimetinib
<i>Reacciones cutáneas</i>	
• Grado 2	Se debe continuar con binimetinib. Si la erupción empeora o no mejora en el plazo de 2 semanas de tratamiento, se debe suspender la administración de binimetinib hasta que mejore a Grado 0 o 1 y, luego, reanudar a la misma dosis si es el primer acontecimiento o a una dosis reducida si es de Grado 2 recurrente.
• Grado 3	Se debe suspender la administración de binimetinib hasta mejoría a Grado 0 o 1 y reanudar a la misma dosis si es el primer acontecimiento o a una dosis reducida si es de Grado 3 recurrente.
• Grado 4	Se debe suspender de forma permanente el tratamiento con binimetinib.
<i>Acontecimientos oculares</i>	
• Desprendimiento sintomático del epitelio pigmentario retiniano (DEPR) de Grado 2 o 3	Se debe suspender la administración de binimetinib durante un máximo de 2 semanas y repetir el control oftalmológico, incluida la evaluación de la agudeza visual. Si mejora a Grado 0 o 1, se debe reanudar binimetinib a la misma dosis. • Si mejora a Grado 2, se debe reanudar binimetinib a una dosis menor. • Si no mejora a Grado 2, se debe suspender de forma permanente el tratamiento con binimetinib.
• DEPR sintomático (Grado 4) asociado a una reducción de la agudeza visual (Grado 4)	Se debe suspender de forma permanente el tratamiento con binimetinib.
• Oclusión venosa retiniana (OVR)	Se debe suspender de forma permanente el tratamiento con binimetinib.
<i>Acontecimientos cardíacos</i>	
• Disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) de Grado 2 o descenso absoluto asintomático de la FEVI en más del 10 % respecto al valor basal y que esté por debajo del límite inferior normal (LIN)	Se debe evaluar la FEVI cada 2 semanas. • Si es asintomática: Se debe suspender la administración de binimetinib durante un máximo de 4 semanas. Se debe reanudar el tratamiento con binimetinib a dosis reducida si se cumplen todas las condiciones siguientes en el transcurso de 4 semanas: o FEVI en o por encima del LIN. o Descenso absoluto del 10 % o menos respecto al valor basal. • Si la FEVI no se recupera en 4 semanas, se debe suspender de forma permanente el tratamiento con binimetinib.



Grado de la reacción adversa^a	Binimetinib
<ul style="list-style-type: none"> Disminución de la FEVI de Grado 3 o 4 o disfunción del ventrículo izquierdo sintomática 	Se debe suspender de forma permanente el tratamiento con binimetinib. Se debe evaluar la FEVI cada 2 semanas hasta la recuperación.
<i>Rabdomiólisis/elevación de la creatinfosfoquinasa (CK, por sus siglas en inglés)</i>	
<ul style="list-style-type: none"> Grado 3 (CK >5 – 10 veces el límite superior normal (LSN)) asintomática 	Se debe mantener la dosis de binimetinib y procurar una hidratación adecuada del paciente.
<ul style="list-style-type: none"> Grado 4 (CK >10 veces el LSN) asintomática 	Se debe suspender la administración de binimetinib hasta que mejore a Grado 0 o 1. Se debe procurar una hidratación adecuada del paciente.
<ul style="list-style-type: none"> Grado 3 o Grado 4 (CK >5 veces el LSN) con síntomas musculares o insuficiencia renal 	<p>Se debe suspender la administración de binimetinib hasta que mejore a Grado 0 o 1.</p> <ul style="list-style-type: none"> Si se resuelve en 4 semanas, se debe reanudar el tratamiento con binimetinib a dosis reducida, o <ul style="list-style-type: none"> Se debe suspender de forma permanente el tratamiento con binimetinib.
<i>Tromboembolismo venoso (TEV)</i>	

<ul style="list-style-type: none"> Trombosis venosa profunda (TVP) no complicada o embolia pulmonar (EP) ≤ Grado 3 	<p>Se debe suspender la administración de binimetinib.</p> <ul style="list-style-type: none"> Si mejora a Grado 0 o 1, se debe reanudar el tratamiento con binimetinib a una dosis menor, o Si no mejora, se debe suspender de forma permanente el tratamiento con binimetinib.
<ul style="list-style-type: none"> EP de Grado 4 	Se debe suspender de forma permanente el tratamiento con binimetinib.

Grado de la reacción adversa^a	Binimetinib
<i>Anomalías en las pruebas analíticas hepáticas</i>	
<ul style="list-style-type: none"> Grado 2 aspartato aminotransferasa (AST) o alanina aminotransferasa (ALT) >3 a ≤5 veces el límite superior normal (LSN) 	Se debe continuar con binimetinib. Si no se produce mejoría en 2 semanas, se debe suspender la administración de binimetinib hasta que mejore a Grado 0 o 1 o a los valores iniciales y, después, reanudar el tratamiento a la misma dosis.
<ul style="list-style-type: none"> Primer acontecimiento de Grado 3 (AST o ALT >5 veces el LSN y bilirrubina en sangre >2 veces el LSN) 	<p>Se debe suspender la administración de binimetinib durante un máximo de 4 semanas.</p> <ul style="list-style-type: none"> Si mejora a Grado 0 o 1 o a los valores iniciales, se debe reanudar el tratamiento binimetinib a dosis reducida, o Si no mejora, se debe suspender de forma permanente el tratamiento con binimetinib.
<ul style="list-style-type: none"> Primer acontecimiento de Grado 4 (AST o ALT >20 LSN) 	<p>Se debe suspender la administración de binimetinib durante un máximo de 4 semanas.</p> <ul style="list-style-type: none"> Si mejora a Grado 0 o 1 o a los valores iniciales, se



<ul style="list-style-type: none"> Acontecimiento recurrente de Grado 3 (AST o ALT >5 veces el LSN y bilirrubina en sangre >2 veces el LSN) 	Se debe considerar suspender de forma permanente el tratamiento con binimetinib.
<ul style="list-style-type: none"> Acontecimiento recurrente de Grado 4 (AST o ALT >20 veces el LSN) 	Se debe suspender de forma permanente el tratamiento con binimetinib.
<i>Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/ Neumonitis</i>	
<ul style="list-style-type: none"> Grado 2 	<ul style="list-style-type: none"> Se debe suspender la administración de binimetinib durante un máximo de 4 semanas. Si mejora a Grado 0 o 1, se debe reanudar el tratamiento con binimetinib a dosis reducida, o Si no se resuelve en 4 semanas, se debe suspender de forma permanente el tratamiento con binimetinib.
<ul style="list-style-type: none"> Grado 3 o Grado 4 	Se debe suspender de forma permanente el tratamiento con binimetinib.

a Criterios Terminológicos Comunes para Acontecimientos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos (NCI- CTCAE, por sus siglas en inglés) versión 4.03

Tabla 2: Modificaciones de la dosis recomendadas para binimetinib (utilizado en combinación con encorafenib) para otras reacciones adversas

Grado de la reacción adversa	Binimetinib
<ul style="list-style-type: none"> Reacciones adversas recurrentes o intolerables de Grado 2 Primer acontecimiento de reacciones adversas de Grado 3 	Se debe suspender la administración de binimetinib durante un máximo de 4 semanas. <ul style="list-style-type: none"> Si mejora a Grado 0 o 1 o a los valores iniciales, se debe reanudar el tratamiento con binimetinib a dosis reducida, o Si no mejora, se debe suspender de forma permanente el tratamiento con binimetinib.
<ul style="list-style-type: none"> Primer acontecimiento de reacciones adversas de Grado 4 	Se debe suspender la administración de binimetinib durante un máximo de 4 semanas. <ul style="list-style-type: none"> Si mejora a Grado 0 o 1 o a los valores iniciales, se debe reanudar el tratamiento con binimetinib a dosis reducida, o Si no mejora, se debe suspender de forma permanente el tratamiento con binimetinib. O bien, se debe suspender de forma permanente el tratamiento con binimetinib.
<ul style="list-style-type: none"> Reacciones adversas recurrentes de Grado 3 	Se debe considerar suspender de forma permanente el tratamiento con binimetinib.
<ul style="list-style-type: none"> Reacciones adversas 	Se debe suspender de forma permanente el



Grado de la reacción adversa	Binimetinib
<ul style="list-style-type: none">Reacciones adversas recurrentes o intolerables de Grado 2Primer acontecimiento de reacciones adversas de Grado 3	Se debe suspender la administración de binimetinib durante un máximo de 4 semanas. <ul style="list-style-type: none">Si mejora a Grado 0 o 1 o a los valores iniciales, se debe reanudar el tratamiento con binimetinib a dosis reducida, oSi no mejora, se debe suspender de forma permanente el tratamiento con binimetinib.
<ul style="list-style-type: none">Primer acontecimiento de reacciones adversas de Grado 4	Se debe suspender la administración de binimetinib durante un máximo de 4 semanas. <ul style="list-style-type: none">Si mejora a Grado 0 o 1 o a los valores iniciales, se debe reanudar el tratamiento con binimetinib a dosis reducida, oSi no mejora, se debe suspender de forma permanente el tratamiento con binimetinib. <p>O bien, se debe suspender de forma permanente el tratamiento con binimetinib.</p>
<ul style="list-style-type: none">Reacciones adversas recurrentes de Grado 3	Se debe considerar suspender de forma permanente el tratamiento con binimetinib.
<ul style="list-style-type: none">Reacciones adversas recurrentes de Grado 4	Se debe suspender de forma permanente el tratamiento con binimetinib.

El tratamiento continuará hasta que el paciente deje de obtener beneficios de este o hasta la aparición de toxicidad inaceptable.

Dosis olvidadas

Si se olvida una dosis de binimetinib, no debe tomarla si faltan menos de 6 horas hasta la toma programada de la dosis siguiente.

Vómitos

Si el paciente sufre vómitos tras la administración de binimetinib, no debe tomar una dosis

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



adicional, sino esperar hasta la siguiente dosis programada.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No son necesarios ajustes de la dosis para pacientes mayores de 65 años.

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A). Dado que el encorafenib no se recomienda en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B) o grave (Child-Pugh C), no se recomienda la administración de binimetinib en estos pacientes.

Insuficiencia renal

No se recomiendan ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de binimetinib en niños y adolescentes. No se dispone de datos.

Método de administración

Mektovi es para uso oral.

Las tabletas deben tragarse enteras con agua. Pueden tomarse con o sin alimentos.

Condición de venta: Control especial, Venta Libre, Venta con fórmula médica, Uso Institucional

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

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto Versión LLD_COL_EU Pierre FabreSPC_3Sep2021_v1.0 allegado mediante radicado 20221094255
- IPP Versión LLD_COL_EU Pierre FabreSPC_3Sep2021_v1.0 allegado mediante radicado 20221094255

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita para binimetinib la indicación “...en

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



combinación con encorafenib está indicado en pacientes adultos para el tratamiento del melanoma no resecable o metastásico con mutación BRAF V600^W. Allega estudios preclínicos suficientes. Como soporte clínico principal presenta el estudio COLUMBUS cuya primera parte incluyó 576 pacientes en donde se compararon 3 brazos: La asociación encorafenib 450 mg y binimetinib 45 mg versus encorafenib 300 mg y el referente vemurafenib 960 mg/dos veces al día; la mediana de seguimiento fue de 48,8 meses mostrando diferencias en sobrevida global 33,6 meses para el brazo de la combinación, 23,5 meses para la monoterapia de encorafenib y 16,9 meses para vemurafenib. También hubo diferencias en la supervivencia libre de progresión que fue de 14,9 meses en la combinación versus 7,3 meses en el brazo de vemurafenib. En cuanto al perfil de seguridad se observó retinopatía en algunos casos seria, pirexia, incremento de transaminasas, fotosensibilización, anemia, infarto agudo al miocardio, colitis, enterocolitis como las más frecuentes, así mismo el interesado allegó análisis de calidad de vida mostrando respuestas favorables. La segunda parte comparó 240 pacientes que recibieron la asociación encorafenib 300 mg y binimetinib 45 mg versus 80 pacientes que recibieron encorafenib 300 mg, obteniendo una sobrevida libre de progresión de 12,9 meses en el brazo combo 300 versus 7,4 meses en el brazo de encorafenib.

A la Sala le llama la atención que el estudio comparó una asociación de un inhibidor BRAF mutado (encorafenib) más un inhibidor MEK (binimetinib) contra un inhibidor BRAF mutado (vemurafenib), lo que no permite estimar el real beneficio del binimetinib frente a otros inhibidores MEK en uso como trametinib o cobimetinib, que tienen indicación en el mismo tipo de pacientes.

Por lo anterior, la Sala solicita al interesado justificar la no inclusión de un inhibidor MEK en el brazo comparador del estudio COLUMBUS y justificar el carácter de nueva entidad química y la protección de datos para binimetinib establecida en el Decreto 2085 de 2002, dada la similitud en mecanismo de acción, indicación y eficacia con trametinib.

3.1.1.2. BRAFTOVI® 50 mg CÁPSULAS

Expediente : 20228043
Radicado : 20221094277
Fecha : 24/05/2022
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición: Cada capsula contiene 50 mg de Encorafenib

Forma farmacéutica: Capsula

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Indicaciones:

Encorafenib está indicado:

- En combinación con binimetinib en adultos para el tratamiento del melanoma no resecable o metastásico con mutación BRAF V600
- En combinación con cetuximab, para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer colorrectal metastásico (CCRm) con mutación BRAF V600E, que han recibido terapia sistémica previa

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Encorafenib se debe administrar en combinación con binimetinib (para pacientes con melanoma no resecable o metastásico con mutación BRAF V600), o en combinación con cetuximab (para pacientes con cáncer colorrectal metastásico con mutación BRAF V600E). Para obtener más información sobre las advertencias y precauciones relativas al tratamiento con binimetinib o cetuximab, ver sección de advertencias y precauciones de la información para prescribir de binimetinib o de la información para prescribir de cetuximab.

Prueba de la mutación del gen BRAF

Antes de iniciar el tratamiento con encorafenib, se debe confirmar que los pacientes presentan melanoma no resecable o metastásico con mutación BRAF V600 o cáncer colorrectal metastásico con mutación BRAF V600E mediante una prueba validada. La eficacia y seguridad de encorafenib solo se ha establecido en pacientes con tumores de melanoma que expresan las mutaciones BRAF V600E y V600K o tumores colorrectales que expresan la mutación BRAF V600E. Encorafenib no se debe utilizar en pacientes con melanoma maligno sin mutación de BRAF o cáncer colorrectal sin mutación de BRAF.

Encorafenib combinado con binimetinib en pacientes cuya enfermedad ha progresado a un inhibidor del gen BRAF

Hay datos limitados relativos al uso de la combinación de encorafenib con binimetinib en pacientes cuya enfermedad ha progresado a un inhibidor de BRAF previo administrado para el tratamiento de melanoma no resecable o metastásico con mutación BRAF V600. Estos datos muestran que la eficacia de la combinación sería menor en estos pacientes.

Encorafenib combinado con binimetinib en pacientes con metástasis cerebrales

Hay datos sobre eficacia limitados relativos a la combinación de encorafenib y binimetinib en pacientes con melanoma con mutación BRAF V600 que presentan metástasis cerebrales.

Disfunción del ventrículo izquierdo (DVI)

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se ha notificado DVI, definida como una disminución sintomática o asintomática de la fracción de eyección, cuando se administra encorafenib en combinación con binimetinib. Se recomienda evaluar la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) mediante ecocardiograma o ventriculografía con radionúclidos (MUGA) antes de comenzar el tratamiento con encorafenib y binimetinib, un mes después del inicio y luego cada 3 meses aproximadamente, o con más frecuencia si está clínicamente indicado, mientras dure el tratamiento. Si durante el tratamiento se produce DVI, ver sección de posología de la información para prescribir de binimetinib. No se ha establecido la seguridad de encorafenib en combinación con binimetinib en pacientes con una FEVI basal por debajo del 50 % o bien por debajo del límite inferior normal institucional. Por consiguiente, binimetinib se debe utilizar con precaución en estos pacientes; se suspenderá el tratamiento con binimetinib y encorafenib ante una disfunción sintomática del ventrículo izquierdo, una disminución de la FEVI de Grado 3 o 4 o un descenso absoluto de la FEVI $\geq 10\%$ respecto al valor inicial, y se evaluará la FEVI cada 2 semanas hasta la recuperación.

Hemorragia

La administración de encorafenib puede provocar hemorragias, incluidos acontecimientos hemorrágicos mayores. El riesgo de hemorragia puede incrementarse con el uso concomitante de tratamientos anticoagulantes y antiagregantes plaquetarios. Los acontecimientos hemorrágicos de Grado ≥ 3 se deben tratar mediante la interrupción de la administración de la dosis o la suspensión del tratamiento y como esté clínicamente indicado.

Toxicidad ocular

La administración de encorafenib puede provocar reacciones adversas oculares como uveítis, iritis e iridociclitis. Se ha notificado también DEPR en pacientes tratados con encorafenib en combinación con binimetinib. Los pacientes deben ser evaluados en cada visita para detectar síntomas de posibles trastornos visuales nuevos o un empeoramiento de los ya existentes. Si se identifican síntomas de trastornos visuales nuevos o un empeoramiento de los ya existentes, como una disminución de la visión central, visión borrosa o la pérdida de visión, se recomienda realizar rápidamente una exploración oftalmológica.

En caso de que se produzca un acontecimiento de uveítis, iridociclitis o iritis, durante el tratamiento, ver sección 4.2. Si, durante el tratamiento, el paciente presenta DEPR u OVR, ver sección de posología de la información para prescribir de binimetinib para obtener orientación.

Prolongación del intervalo QT

Se ha observado la prolongación del intervalo QT en pacientes tratados con inhibidores de BRAF. No se ha realizado ningún estudio exhaustivo para evaluar el potencial de prolongación del intervalo QT de encorafenib. En general, los resultados del tratamiento con encorafenib en monoterapia indican que el fármaco puede provocar un leve aumento del ritmo cardíaco. Los resultados agrupados de los estudios de combinación de

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



encorafenib con binimetinib a las dosis recomendadas, así como un estudio de encorafenib en monoterapia, indican que el fármaco puede provocar un ligero aumento del intervalo QTc. No hay datos suficientes para excluir una exposición clínicamente significativa dependiente de la prolongación del intervalo QT. Debido al posible riesgo de prolongación del intervalo QTc, se recomienda corregir las anomalías electrolíticas en suero, incluidos los niveles de magnesio y potasio, y controlar los factores de riesgo de prolongación del intervalo QTc (p. ej., insuficiencia cardíaca congestiva, bradiarritmias) antes de comenzar el tratamiento y durante el tratamiento. Se recomienda realizar un electrocardiograma (ECG) antes de comenzar el tratamiento con encorafenib, un mes después del inicio y luego cada 3 meses aproximadamente, o con más frecuencia si está clínicamente indicado, mientras dure el tratamiento. Si se produce una prolongación del intervalo QTc, se puede manejar con una reducción de la dosis, la interrupción o la suspensión del tratamiento, la corrección de las anomalías electrolíticas y el control de los factores de riesgo.

Nuevas neoplasias malignas primarias

Se han observado nuevas neoplasias malignas primarias, cutáneas y no cutáneas, en pacientes tratados con inhibidores de BRAF, las cuales también se pueden producir cuando se administra encorafenib.

Neoplasias malignas cutáneas

En pacientes tratados con inhibidores de BRAF, como encorafenib, se han observado neoplasias malignas cutáneas como el carcinoma de células escamosas de la piel (CCEP), incluido el queratoacantoma. Se han observado nuevos melanomas primarios en pacientes tratados con inhibidores de BRAF, como encorafenib. Se debe realizar una evaluación dermatológica previa al inicio del tratamiento con encorafenib, cada 2 meses mientras dure el tratamiento y hasta 6 meses después de la suspensión del tratamiento. Las lesiones sospechosas se deben tratar mediante resección dermatológica y evaluación dermatopatológica. Se debe indicar a los pacientes que informen inmediatamente al médico si observan cualquier lesión cutánea nueva. El tratamiento con encorafenib debe continuar sin ninguna modificación de la dosis.

Neoplasias malignas no cutáneas

Teniendo en cuenta su mecanismo

de acción, se recomienda una tomografía computarizada (TC) de tórax/abdomen, exámenes anales, y pélvicos (en el caso de las mujeres) y hemograma completo, antes del inicio, durante y al final del tratamiento, cuando esté clínicamente indicado. Se debe considerar la suspensión permanente del tratamiento con encorafenib en pacientes que desarrollen neoplasias malignas no cutáneas positivas para mutaciones de RAS. Se debe evaluar con precaución la relación beneficio-riesgo antes de administrar encorafenib a pacientes con un cáncer previo o simultáneo relacionado con una mutación de RAS.

Anomalías de las pruebas analíticas hepáticas

Se han observado anomalías de las pruebas analíticas hepáticas, como elevaciones de la AST y la ALT, durante el tratamiento con encorafenib. Las pruebas analíticas hepáticas se

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



deben vigilar antes de iniciar el tratamiento con encorafenib, al menos una vez al mes durante los primeros 6 meses de tratamiento y, posteriormente, cuando esté clínicamente indicado. Las anomalías analíticas hepáticas se deben controlar con una interrupción o reducción de la dosis, o la suspensión del tratamiento.

Insuficiencia hepática

Dado que encorafenib se metaboliza y elimina principalmente por vía hepática, los pacientes con insuficiencia hepática de leve a grave pueden ver aumentada su exposición al fármaco por encima del intervalo de exposición de variabilidad interindividual. En ausencia de datos clínicos, no se recomienda encorafenib en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave. Encorafenib se debe administrar con precaución en dosis de 300 mg una vez al día en pacientes con insuficiencia hepática leve. Se recomienda un control más exhaustivo de las toxicidades relacionadas con encorafenib en pacientes con insuficiencia hepática leve, que incluya reconocimiento clínico y pruebas de función hepática y realizar ECG cuando esté clínicamente indicado durante el tratamiento.

Insuficiencia renal

No hay datos disponibles de pacientes con insuficiencia renal grave. Encorafenib se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia renal grave. Se han notificado con frecuencia elevaciones de la creatinina durante el tratamiento con encorafenib en monoterapia o combinado con binimetinib o cetuximab. Los casos observados de fallo renal, como lesión renal aguda e insuficiencia renal, en general se asociaron a vómitos y deshidratación. Otros factores que contribuyen son la diabetes y la hipertensión. Se debe vigilar la creatinina en sangre cuando esté clínicamente indicado, y controlarse la elevación de la creatinina mediante modificaciones de la dosis o suspensión del tratamiento (ver tabla 4 en la sección 4.2). Los pacientes se deben asegurar de realizar una ingesta adecuada de líquidos durante el tratamiento.

Efectos de otros medicamentos sobre encorafenib

Se debe evitar el uso de inhibidores CYP3A durante el tratamiento con encorafenib. Si es necesario el uso concomitante de inhibidores potentes del CYP3A, por seguridad se debe controlar de forma atenta a los pacientes. Se debe tener precaución se administran de forma concomitante inhibidores moderados del CYP3A con encorafenib.

Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La seguridad de encorafenib (450 mg una vez al día por vía oral) en combinación con binimetinib (45 mg dos veces al día por vía oral) se evaluó en 274 pacientes con melanoma no reseccable o metastásico y mutación BRAF V600 (en adelante, "población global con Combo 450"), en dos estudios de fase II (CMEK162X2110 y CLGX818X2109) y un estudio

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



de fase III (CMEK162B2301, Parte 1). A la dosis recomendada (n = 274) en pacientes con melanoma no resecable o metastásico, las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 25\%$) en los pacientes tratados con encorafenib junto con binimetinib fueron: fatiga, náuseas, diarrea, vómitos, desprendimiento de retina, dolor abdominal, artralgia, elevación de la CK en sangre y mialgias. La seguridad de encorafenib (300 mg una vez al día por vía oral) en combinación con binimetinib (45 mg dos veces al día por vía oral) se evaluó en 257 pacientes con melanoma no resecable o metastásico y mutación BRAF V600 (en adelante, "población global con Combo 300"), en el estudio de fase III (CMEK162B2301, Parte 2). Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 25\%$) en los pacientes tratados con encorafenib 300 mg administrado junto con binimetinib fueron fatiga, náuseas y diarrea. El perfil de seguridad de encorafenib en monoterapia (300 mg una vez al día por vía oral) se basa en los datos de 217 pacientes con melanoma no resecable o metastásico y mutación BRAF V600 (en adelante, "población global de encorafenib 300"). Las reacciones adversas medicamentosas (RAM) notificadas con más frecuencia ($\geq 25\%$) con encorafenib 300 fueron: hiperqueratosis, alopecia, EPP, fatiga, erupción, artralgia, piel seca, náuseas, mialgias, cefalea, vómitos y prurito. La seguridad de encorafenib (300 mg una vez al día por vía oral) en combinación con cetuximab (dosificado según su información para prescribir) se evaluó en 216 pacientes con cáncer colorrectal metastásico con mutación BRAF V600E, basado en el estudio de fase III ARRAY-818-302. Las reacciones adversas más frecuentes ($>25\%$) notificadas en esta población fueron: fatiga, náuseas, diarrea, dermatitis acneiforme, dolor abdominal, artralgia/dolor musculoesquelético, disminución del apetito, erupción cutánea y vómitos. La tasa de interrupción de todos los fármacos del estudio debido a cualquier reacción adversa fue del 1,9% en pacientes tratados con encorafenib 300 mg en combinación con cetuximab.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas se presentan a continuación de acuerdo con la clasificación de órganos del sistema MedDRA y de acuerdo con su frecuencia, mediante la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes (de $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras (de $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad, dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 5: Reacciones adversas

Frecuencia	Encorafenib 300 mg en monoterapia (n = 217)	Encorafenib 450 mg en combinación con binimetinib (n = 274)	Encorafenib 300 mg en combinación con cetuximab (n = 216)
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas			
Muy frecuentes	Papiloma de piel* Nevus melanocítico		Nevus melanocítico
Frecuentes	CCEPa Nuevo melanoma primario*	CCEPa Carcinoma basocelular* Papiloma de piel*	CCEPa Papiloma de piel* Nuevo melanoma primario*
Poco frecuentes	Carcinoma basocelular		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			
Muy frecuentes		Anemia	
Trastornos del sistema inmunológico			
Frecuentes	Hipersensibilidad	Hipersensibilidad	Hipersensibilidad
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			
Muy frecuentes	Apetito disminuido		Apetito disminuido
Trastornos psiquiátricos			
Muy frecuentes	Insomnio		Insomnio
Trastornos del sistema nervioso			
Muy frecuentes	Cefalea* Neuropatía periférica* Disgeusia*	Neuropatía periférica* Mareos* Cefalea*	Neuropatía periférica* Cefalea*
Frecuentes	Paresia facial	Disgeusia*	Mareos* Disgeusia
Poco frecuentes		Paresia facial	
Trastornos oculares			
Muy frecuentes		Alteración visual* DEPR*	
Frecuentes		Uveítis*	
Poco frecuentes	Uveítis*		
Trastornos cardíacos			
Frecuentes	Taquicardia supraventricular	DVh	Taquicardia supraventricular



Muy frecuentes	Náuseas Vómitos* Estreñimiento	Náuseas Vómitos* Estreñimiento Dolor abdominal* Diarrea*	Náuseas Vómitos Estreñimiento Dolor abdominal* Diarrea*
Frecuentes		Colitis	
Poco frecuentes	Pancreatitis*	Pancreatitis*	Pancreatitis*
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
Muy frecuentes	EPP Hiperqueratosis* Erupción* Piel seca* Prurito* Alopecia* Eritemae Hiperpigmentación de la piel*	Hiperqueratosis* Erupción* Piel seca* Prurito* Alopecia*	Dermatitis acneliforme* Erupción* Piel seca* Prurito*
Frecuentes	Dermatitis acneliforme* Exfoliación de la piel* Fotosensibilidad*	Dermatitis acneliforme* EPP Eritema* Paniculitis* Fotosensibilidad*	Hiperpigmentación de la piel EPP Hiperqueratosis* Alopecia Eritemae
Poco frecuentes			Exfoliación de la piel*
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Muy frecuentes	Artralgia* Mialgia* Dolor en las extremidades Dolor de espalda	Artralgia* Trastornos musculares/mialgia* Dolor en las extremidades Dolor de espalda	Artralgia/ Dolor musculoesquelético* Mialgia/Trastornos musculares* Dolor en las extremidades Dolor de espalda
Frecuentes	Artritis*		
Poco frecuentes		Rabdomiólisis	
Trastornos renales y urinarios			
Frecuentes	Fallo renal*	Fallo renal*	Fallo renal*
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
		Fatiga*	



Frecuentes	Transaminasas elevadas* Creatinina en sangre elevada* Lipasa elevada	Fosfatasa alcalina (FA) en sangre Creatinina en sangre elevada* Amilasa elevada Lipasa elevada	Creatinina en sangre elevada* Transaminasas
Poco frecuentes	Amilasa elevada		Amilasa elevada Lipasa elevada

* Términos compuestos que incluyen más de un término preferente.
a Incluye, pero no limitado a, queratoacantoma y carcinoma de células escamosas.
b Incluye, pero no limitado a, angioedema, hipersensibilidad a fármacos, hipersensibilidad, vasculitis por hipersensibilidad, urticaria y reacción anafiláctica.
c Incluye trastorno del nervio facial, parálisis facial y parestia facial.
d Incluye, pero no limitado a, extrasístoles y taquicardia sinusal.
e Incluye eritema, eritema generalizado y eritema plantar.
f Incluye dermatitis exfoliativa, exfoliación de la piel y erupción exfoliativa.
g Incluye mialgia, fatiga muscular, lesión muscular, espasmo muscular y debilidad muscular.
h Incluye disfunción del ventrículo izquierdo, disminución de la fracción de eyección, insuficiencia cardíaca y fracción de eyección anómala.
i Incluye hemorragia en distintos órganos, como hemorragia cerebral.
j Incluye, pero no limitado a, embolia pulmonar, trombosis venosa profunda, embolia, tromboflebitis, tromboflebitis superficial y trombosis.
k Incluye coitis, coitis ulcerosa, enterocolitis y proctitis.
l Incluye mialgia, debilidad muscular, espasmo muscular, lesión muscular, miopatía y miositis.
m Incluye, pero no limitado a, retención de líquidos, edema periférico y edema localizado.

Cuando encorafenib se utilizó a una dosis de 300 mg g una vez al día en combinación con binimetinib 45 mg dos veces al día (Combo 300) en el estudio CMEK162B2301-Parte 2, I, la frecuencia fue inferior comparado con la población global con Combo 450 para las siguientes reacciones adversas: anemia, neuropatía periférica, hemorragia, hipertensión, prurito (frecuente); y colitis, amilasa elevada y lipasa elevada (poco frecuente).

Descripción de determinadas reacciones adversas

Neoplasias malignas cutáneas

Carcinoma de células escamosas de la piel

Melanoma

En la población global con Combo 450, se observaron CCEP, incluyendo queratoacantomas, en el 3,3% (9/274) de los pacientes. La mediana del tiempo hasta la aparición del primer acontecimiento de CCEP (de cualquier grado) fue de 6,5 meses (intervalo de 1,0 a 22,8 meses).

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En la población global de encorafenib 300, se notificaron CCEP en el 7,4% (16/217) de los pacientes. En el caso de los pacientes del estudio de fase III (CMEK162B2301) que desarrollaron CCEP, la mediana del tiempo hasta la aparición del primer acontecimiento (de cualquier Grado) fue de 2,3 meses (intervalo de 0,3 a 12,0 meses).

Cáncer colorrectal

En pacientes tratados con encorafenib 300 mg en combinación con cetuximab, se observó CCEP, incluido el queratoacantoma, en el 1,4% (3/216) de los pacientes. Los tiempos para el primer evento de CCEP (de cualquier grado) fueron de 0,5, 0,6 y 3,6 meses para estos 3 pacientes.

Nuevo melanoma primario

Melanoma

En la población global de encorafenib 300, se produjeron acontecimientos de nuevo melanoma primario en el 4,1% (9/217) de los pacientes, notificado como de Grado 1 en el 1,4% (3/217) de los pacientes, de Grado 2 en el 2,1% (4/217) de los pacientes, de Grado 3 en el 0,5% (1/217) de los pacientes y de Grado 4 en el 0,5% (1/217) de los pacientes.

Cáncer colorrectal

En pacientes tratados con encorafenib 300 mg en combinación con cetuximab, se produjeron acontecimientos de nuevo melanoma primario en el 1,9% (4/216) de los pacientes, notificado como de Grado 2 en el 0,9% (2/216) de los pacientes y de Grado 3 en el 0,9% (2/216) de los pacientes.

Acontecimientos oculares

Melanoma

En la población global con Combo 450, se notificó uveítis en el 4,4% (12/274) de los pacientes, siendo de Grado 1 en el 0,4% (1/274) de los pacientes, de Grado 2 en el 3,6% (10/274) de los pacientes y de Grado 3 en el 0,4% (1/274) de los pacientes. Se notificó alteración visual, como visión borrosa y disminución de la agudeza visual, en el 21,5% (59/274) de los pacientes. La uveítis y la alteración visual fueron por lo general reversibles. Se produjo DEPR en el 29,6% (81/274) de los pacientes, la mayoría de ellos presentaron Grado 1-2 y un 1,8% (5/274) presentaron Grado 3.

En el estudio CMEK162B2301-Parte 2, en el grupo de Combo 300, se observó DEPR en el 12,5% (32/257) de los pacientes, con Grado 4 en el 0,4% (1/257) de los pacientes.

Disfunción del ventrículo izquierdo

Se notificó DVI cuando se administró encorafenib en combinación con binimetinib en pacientes con melanoma.

Hemorragia

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Melanoma

Se observaron acontecimientos hemorrágicos en el 17,9% (49/274) de los pacientes en la población global con Combo 450. La mayoría de los acontecimientos fueron de Grado 1 o 2 (14,6 %), y el 3,3% fueron de Grado 3 o 4. En unos pocos pacientes (0,7% o 2/274) fue necesario interrumpir el tratamiento o reducir la dosis. Los acontecimientos hemorrágicos obligaron a suspender el tratamiento en el 1,1% (3/274) de los pacientes. Los acontecimientos hemorrágicos más frecuentes fueron hematuria en el 3,3% (9/274) de los pacientes, hemorragia rectal en el 2,9% (8/274) de los pacientes y hematoquecia en el 2,9% (8/274) de los pacientes. Un paciente sufrió una úlcera gástrica hemorrágica mortal con fallo multiorgánico.

Se notificó hemorragia cerebral en el 1,5% (4/274) de los pacientes, con resultado de muerte en 3 pacientes. Todos los acontecimientos se produjeron en el contexto de metástasis cerebrales nuevas o que progresaron. En el estudio CMEK162B2301-Parte 2, en el grupo de Combo 300, se observaron acontecimientos hemorrágicos en un 6,6% (17/257) de los pacientes, que fueron de Grado 3-4 en un 1,6% (4/257) de los pacientes.

Cáncer colorrectal

Se observaron acontecimientos hemorrágicos en el 21,3% (46/216) de los pacientes tratados con encorafenib 300 mg en combinación con cetuximab; 1,4% (3/216) de pacientes fueron acontecimientos de Grado 3 y se notificó un caso mortal. Se requirió de interrupción o reducciones de dosis en el 1,9% (4/216) de los pacientes. Los acontecimientos hemorrágicos obligaron a suspender el tratamiento en 1 paciente (0,5%).

Los acontecimientos hemorrágicos más frecuentes fueron epistaxis en el 6,9% (15/216) de los pacientes, hematoquecia en el 2,8% (6/216) y hemorragia rectal en el 2,8% (6/216) de los pacientes y hematuria en el 2,8% (6/216) de los pacientes.

Hipertensión

Se notificó hipertensión cuando se administró encorafenib en combinación con binimetinib en pacientes con melanoma.

Tromboembolismo venoso

Se notificó TEV cuando se administró encorafenib en combinación con binimetinib en pacientes con melanoma.

Pancreatitis

Melanoma

En la población global con Combo 450, se observó elevación de las enzimas pancreáticas, la mayoría de las veces asintomática. Se notificaron elevaciones de la amilasa y la lipasa en el 3,3% (9/274) y el 5,1% (14/274) de los pacientes, respectivamente. Se notificó pancreatitis en el 0,7% (2/274) de los pacientes. Ambos pacientes sufrieron acontecimientos de Grado 3. La pancreatitis obligó a interrumpir la administración del fármaco en el 0,4% (1/274) de los pacientes.



Cáncer colorrectal

En la población tratada con encorafenib 300 mg en combinación con cetuximab, se notificó pancreatitis de Grado 3 con elevaciones de la lipasa y la amilasa en 1 paciente (0,5%) y condujo a la interrupción de la dosis.

Reacciones dermatológicas

Erupción

Melanoma

En la población global con Combo 450, se produjo erupción en el 19,7% (54/274) de los pacientes. La mayoría de los casos fueron leves, y se notificaron acontecimientos de Grado 3 o 4 en el 0,7% (2/274) de los pacientes. La erupción obligó a suspender el tratamiento en el 0,4% (1/274) de los pacientes, y a interrumpir la administración del fármaco o modificar la dosis en el 1,1% (3/274) de los pacientes.

En la población conjunta de encorafenib 300, se notificó erupción en el 43,3% (94/217) de los pacientes. La mayoría de los casos fueron leves, y se notificaron acontecimientos de Grado 3 o 4 en el 4,6% (10/217) de los pacientes. La erupción obligó a suspender el tratamiento en el 0,5% (1/217) de los pacientes y a interrumpir la administración del fármaco o modificar la dosis en el 7,4% (16/217) de los pacientes.

Cáncer colorrectal

En pacientes tratados con encorafenib 300 mg en combinación con cetuximab, se produjo erupción en el 30,6% (66/216) de los pacientes. La mayoría de los acontecimientos fueron leves, y se notificaron acontecimientos de Grado 3 en el 0,5% (1/216) de los pacientes. La erupción provocó la interrupción de la dosis en 0,5% (1/216) de los pacientes.

Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar (EPP)

Melanoma

Se notificó EPP en el 6,2% (17/274) de los pacientes en la población global con Combo 450. Todas las reacciones adversas de EPP fueron de Grado 1 (3,3%) o Grado 2 (2,9%). Se tuvo que interrumpir o modificar la dosis en el 1,1% (3/274) de los pacientes. En el grupo de Combo 300 en la Parte 2 del estudio pivotal, se observó EPP en el 3,9% (10/257) de los pacientes, que fue de Grado 3 en el 0,4% (1/257) de los pacientes.

En la población conjunta de encorafenib 300, se notificó EPP en el 51,6% (112/217) de los pacientes. La mayoría de los acontecimientos fueron leves o moderados: de Grado 1 en el 12,4% (27/217) de los pacientes, de Grado 2 en el 26,7% (58/217) de los pacientes y de Grado 3 en el 12,4% (27/217) de los pacientes. El EPP obligó a suspender el tratamiento en el 4,1% (9/217) de los pacientes y a interrumpir o modificar la dosis en el 23,0% (50/217) de los pacientes.

Cáncer colorrectal

En la población tratada con encorafenib 300 mg en combinación con cetuximab, se notificó EPP en el 5,1% (11/216) de los pacientes. La mayoría de las reacciones adversas de EPP fueron de Grado 1 en 3,7% (8/216) de los pacientes. Se notificaron acontecimientos de

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Grado 2 en el 0,9% (2/216) de los pacientes, y de Grado 3 en el 0,5% (1/216) de los pacientes. No se requirió interrupción de la dosis, modificación de la dosis o interrupción del tratamiento.

Dermatitis acneiforme

Melanoma

Se notificó dermatitis acneiforme cuando se administró encorafenib en combinación con binimetinib.

Cáncer colorrectal

En pacientes tratados con encorafenib 300 mg en combinación con cetuximab, la dermatitis acneiforme ocurrió en el 33,3% (72/216) de los pacientes y fue principalmente de Grado 1 (en el 25,5% (55/216) de los pacientes) o Grado 2 (en el 6,9% (15/216) de los pacientes). Se notificó reducción o interrupción de la dosis en el 2,3% (5/216) de los pacientes. No se notificó la interrupción del tratamiento. La dermatitis acneiforme fue generalmente reversible.

Fotosensibilidad

Melanoma

En la población global con Combo 450, se observó fotosensibilidad en el 4,0% (11/274) de los pacientes. La mayoría de los acontecimientos fueron de Grado 1-2, se notificaron acontecimientos de Grado 3 en el 0,4% (1/274) de los pacientes y ningún acontecimiento obligó a suspender el tratamiento. Se notificó la interrupción o modificación de la dosis en el 0,4% (1/274) de los pacientes.

En la población conjunta de encorafenib 300, se notificó fotosensibilidad en el 4,1% (9/217) de los pacientes. Todos los acontecimientos fueron de Grado 1 o 2. Ningún acontecimiento requirió suspensión, modificación o interrupción de la dosis.

Paresia facial

Melanoma

En la población global con Combo 450, se produjo paresia facial en el 0,7% (2/274) de los pacientes, incluido el Grado 3 en el 0,4% (1/274) de los pacientes. Los acontecimientos fueron reversibles y ningún acontecimiento dio lugar a la suspensión del tratamiento. Se notificó interrupción o modificación de la dosis en el 0,4% (1/274) de los pacientes.

En la población conjunta de encorafenib 300, se observó paresia facial en el 7,4% (16/217) de los pacientes. La mayoría de los acontecimientos fueron de leves a moderados: Grado 1 en 2,3% (5/217), Grado 2 en 3,7% (8/217) y Grado 3 en 1,4% (3/217) de los pacientes. La mediana del tiempo hasta el inicio del primer evento de paresia facial fue de 0,3 meses (rango de 0,1 a 12,1 meses). La paresia facial, en general, fue reversible y obligó a la suspensión del tratamiento en el 0,9% (2/217) de los pacientes. Se notificó interrupción o modificación de la dosis en 3,7% (8/217) y se notificó tratamiento sintomático que incluía corticosteroides en 5,1% (11/217) de los pacientes.

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Elevación de la CK y rabdomiólisis

Se notificó elevación de la CK y rabdomiólisis cuando se administró encorafenib en combinación con binimetinib en pacientes con melanoma.

Disfunción renal

Melanoma

En la población global con Combo 450, se observó un leve aumento asintomático de la creatinina en sangre, principalmente de Grado 1, en el 6,2% (17/274) de los pacientes que recibieron Combo 450 mg. La incidencia de elevaciones de Grado 3 o 4 fue del 0,7% (2/274). Se notificaron acontecimientos de fallo renal, como lesión renal aguda e insuficiencia renal, en el 3,3% (9/274) de los pacientes tratados con la combinación de encorafenib y binimetinib, con acontecimientos de Grado 3 o 4 en el 2,2% (6/274) de los pacientes. El fallo renal fue por lo general reversible al interrumpir la administración del fármaco, rehidratar al paciente y adoptar otras medidas de soporte.

Cáncer colorrectal

Se notificó elevación de la creatinina en sangre en el 2,8% (6/216) de los pacientes tratados con encorafenib 300 mg en combinación con cetuximab. Todos fueron leves, excepto un acontecimiento de Grado 4. Los acontecimientos de insuficiencia renal fueron de Grado 3 o 4 y se notificaron como lesión renal aguda en el 1,9% (4/216) de los pacientes y fallo renal en el 0,5% (1/216) de los pacientes.

Anomalías de las pruebas analíticas hepáticas

Melanoma

Las incidencias de anomalías de las pruebas analíticas hepáticas en la población global con Combo 450 se indican a continuación:

- Elevación de transaminasas: 15,7% (43/274) global; Grado 3 a 4: 5,5% (15/274) Elevación de la GGT: 14,6% (40/274) global; Grado 3 a 4: 8,4% (23/274)
- En el estudio CMEK162B2301-Parte 2, en el grupo de Combo 300, la incidencia de anomalías de las pruebas analíticas hepáticas fue:
 - Elevación de transaminasas: 13,2% (34/257) global; Grado 3 a 4: 5,4% (14/257)
 - Elevación de la GGT: 14,0% (36/257) global; Grado 3 a 4: 4,7% (12/257)

Cáncer colorrectal

La incidencia de aumento de las transaminasas en pacientes tratados con encorafenib 300 mg en combinación con cetuximab fue del 8,8% (19/216) de los pacientes, con Grado 3 en el 1,4% (3/216) de los pacientes.

Trastornos gastrointestinales

Melanoma

En la población global con Combo 450, se observó diarrea en el 38% (104/274) de los pacientes, que fue de Grado 3 a 4 en el 3,3% (9/274) de los pacientes. La diarrea obligó a

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



suspender el tratamiento en el 0,4% de los pacientes y a interrumpir la administración o modificar la dosis en el 4,4% de los pacientes.

Se produjo estreñimiento en el 24,1% (66/274) de los pacientes, que fue de Grado 1 o 2. Se notificó dolor abdominal en el 27,4% (75/274) de los pacientes, que fue de Grado 3 en el 2,6% (7/274) de los pacientes. Sufrieron náuseas el 41,6% (114/274) de los pacientes, con acontecimientos de Grado 3 o 4 en el 2,6% (7/274) de los pacientes. Sufrieron vómitos el 28,1% (77/274) de los pacientes, con acontecimientos de Grado 3 o 4 en el 2,2% (6/274) de los pacientes.

En el estudio CMEK162B2301-Parte 2, en el grupo de Combo 300, se observaron náuseas en el 27,2% (70/257) de los pacientes, que fueron de Grado 3 en el 1,6% (4/257) de los pacientes. Se produjeron vómitos en el 15,2% (39/257) de los pacientes, que fueron de Grado 3 en el 0,4% (1/257) de los pacientes. Se produjo diarrea en el 28,4% (73/257) de los pacientes, que fue de Grado 3 en el 1,6% (4/257) de los pacientes.

Cáncer colorrectal

En pacientes tratados con encorafenib 300 mg en combinación con cetuximab, se observó diarrea en el 38,4% (83/216) de los pacientes que fue de Grado 3 en el 2,8% (6/216) de los pacientes. La diarrea obligó a suspender el tratamiento en el 0,5% (1/216) de los pacientes y la interrupción o modificación de la dosis en el 3,7% (8/216) de los pacientes.

Se notificó dolor abdominal en el 36,6% (79/216) de los pacientes que fue de grado 3 en el 5,1% (11/216) de los pacientes. Tuvieron náuseas el 38,0% (82/216) de los pacientes con acontecimientos de Grado 3 en el 0,5% (1/216) de los pacientes. Se produjeron vómitos en el 27,3% (59/216) de los pacientes con acontecimientos de Grado 3 en el 1,4% (3/216) de los pacientes. El estreñimiento apareció en el 18,1% (39/216) de los pacientes y fue de Grado 1 o 2. En general, los trastornos gastrointestinales se controlaron con el tratamiento habitual.

Anemia

Melanoma

En la población global con Combo 450, se notificó anemia en el 19,7% (54/274) de los pacientes, con Grado 3 o 4 en el 4,7% (13/274) de los pacientes. Ningún paciente tuvo que suspender el tratamiento debido a la anemia, aunque en el 1,5% (4/274) fue necesario interrumpir la administración o modificar la dosis. En el estudio CMEK162B2301-Parte 2, en el grupo de Combo 300, se observó anemia en el 9,7% (25/257) de los pacientes, que fue de Grado 3-4 en el 2,7% (7/257) de los pacientes.

Dolor de cabeza

Melanoma

En la población global con Combo 450, se produjo dolor de cabeza en el 21,5% (59/274) de los pacientes, que fue de Grado 3 en el 1,5% (4/274) de los pacientes. En el estudio CMEK162B2301-Parte 2, en el grupo de Combo 300, se notificó dolor de cabeza en un 12,1% (31/257) de los pacientes, que fue de Grado 3 en el 0,4% (1/257) de los pacientes.

Cáncer colorrectal

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En pacientes tratados con encorafenib 300 mg en combinación con cetuximab, se produjo dolor de cabeza en un 20,4% (44/216) de los pacientes y fue de Grado 1 o 2.

Fatiga

Melanoma

En la población global con Combo 450, se produjo fatiga en el 43,8% (120/274) de los pacientes, que fue de Grado 3 en el 2,9% (8/274) de los pacientes. En el estudio CMEK162B2301-Parte 2, en el grupo de Combo 300, se observó fatiga en un 33,5% (86/257) de los pacientes, con acontecimientos de Grado 3-4 en el 1,6% (4/257) de los pacientes.

Cáncer colorrectal

En pacientes tratados con encorafenib 300 mg en combinación con cetuximab, se notificó fatiga en un 56,9% (123/216) de los pacientes, con acontecimientos de Grado 3 en el 7,9% (17/216) de los pacientes.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

Melanoma

En la población global con Combo 450 (n = 274), 194 pacientes (70,8%) eran menores de 65 años, 65 pacientes (23,7%) tenían entre 65 y 74 años y 15 pacientes (5,5%) tenían más de 75 años. No se observaron diferencias globales en cuanto a seguridad o eficacia entre los pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) y los más jóvenes. La proporción de pacientes que experimentó un efecto adverso (EA) y un efecto adverso grave (EAG) fue similar en pacientes con < 65 años y en aquellos con ≥ 65 años. Los EAs más comunes registrados con mayor incidencia en pacientes con ≥ 65 años en comparación con los pacientes de < 65 años incluyeron la diarrea, el prurito, y la elevación de la GGT y la fosfatasa alcalina.

Cáncer colorrectal

En pacientes tratados con encorafenib 300 mg en combinación con cetuximab (n = 216), 134 pacientes (62%) tenían < 65 años, 62 pacientes (28,7%) tenían 65-74 años y 20 pacientes (9,3%) tenían ≥ 75 años. Los efectos adversos más comunes notificados con una mayor incidencia en pacientes de ≥ 65 años en comparación con pacientes de < 65 años incluyeron anemia, astenia, disminución del apetito y disnea.

Tanto en las poblaciones de melanoma como de cáncer colorrectal, debido a un número muy pequeño de pacientes tratados en el subgrupo de edad de pacientes con edad ≥ 75 años, no se pudieron evaluar las diferencias en la incidencia de EA en comparación con pacientes con edad < 75 años.

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

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas.

Interacciones:

Efectos de otros medicamentos sobre encorafenib

Encorafenib se metaboliza principalmente por la CYP3A4.

Inhibidores de la CYP3A4

La administración concomitante de inhibidores moderados (diltiazem) y potentes (posaconazol) de la CYP3A4 con dosis únicas de encorafenib en voluntarios sanos provocó un incremento de 2 y 3 veces del área bajo la curva de concentración-tiempo (ABC), respectivamente, y un aumento del 44,6% y 68,3% en la concentración máxima de encorafenib (C_{máx}), respectivamente.

Las predicciones basadas en modelos indican que el efecto de posaconazol tras la administración repetida puede ser similar para el ABC (aumento de 3 veces) y ligeramente mayor para la C_{máx} (aumento de 2,7 veces). Las predicciones basadas en modelos para ketoconazol sugieren un incremento de 5 veces para el ABC, aproximadamente, y de 3 a 4 veces para la C_{máx} de encorafenib después de la administración de encorafenib 450 y 300 mg una vez al día, respectivamente.

Por consiguiente, se debe evitar la administración concomitante de encorafenib con inhibidores potentes de la CYP3A4 (debido al aumento de la exposición a encorafenib y el posible incremento de la toxicidad; ver sección 5.2). Algunos ejemplos de inhibidores potentes de la CYP3A4 incluyen, pero no se limitan a, ritonavir, itraconazol, claritromicina, telitromicina, posaconazol y el zumo de pomelo. Si es inevitable el uso concomitante de inhibidores potentes del sistema enzimático CYP3A, por seguridad se debe controlar de manera atenta a los pacientes.

La administración concomitante de inhibidores moderados de la CYP3A4 debe hacerse con precaución. Algunos ejemplos de inhibidores moderados de la CYP3A4 son, entre otros: amiodarona, eritromicina, fluconazol, diltiazem, amprenavir e imatinib. Cuando se administra de forma concomitante encorafenib con un inhibidor moderado del CYP3A, por seguridad se debe controlar de manera atenta a los pacientes.

Inductores de la CYP3A4

La administración concomitante de encorafenib con un inductor de la CYP3A4 no se ha evaluado en ningún estudio clínico; sin embargo, es probable que la exposición a encorafenib se vea reducida y, por consiguiente, su eficacia puede resultar comprometida. Algunos ejemplos de inductores moderados o potentes de la CYP3A4 incluyen, pero no se limitan a, carbamazepina, rifampicina, fenitoína e hipérico (hierba de san Juan). Se debe considerar el uso de fármacos alternativos sin capacidad o con una capacidad mínima de inducir el CYP3A.

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Efectos de encorafenib sobre otros medicamentos

Sustratos del CYP

Encorafenib es tanto inductor como inhibidor de la CYP3A4. El uso concomitante con fármacos que sean sustratos de la CYP3A4 (p. ej., anticonceptivos hormonales) puede aumentar la toxicidad o restar eficacia a estos fármacos. La administración concomitante de fármacos que sean sustratos de la CYP3A4 se debe hacer con precaución. Encorafenib es un inhibidor de la UGT1A1. El uso concomitante de fármacos que sean sustratos de la UGT1A1 (p. ej., raltegravir, atorvastatina y dolutegravir) puede aumentar su exposición y, por consiguiente, se deben administrar con precaución.

Efecto de encorafenib sobre binimetinib

Aunque encorafenib es un inhibidor reversible relativamente potente de la UGT1A1, no se han observado diferencias clínicas en la exposición a binimetinib cuando este se administra de forma concomitante con encorafenib.

Sustratos transportadores

In vivo, encorafenib es un inhibidor de OATP1B1, OATP1B3 y/o BCRP. La coadministración de encorafenib con sustratos de OATP1B1, OATP1B3 o BCRP (como rosuvastatina, atorvastatina, metotrexato) puede producir un aumento de las concentraciones. In vitro, encorafenib es un inhibidor potencial de cierto número de otros transportadores. Los fármacos que son sustratos de los transportadores renales OAT1, OAT3, OCT2 (como furosemida o penicilina) o sustratos de los transportadores hepáticos OCT1 (como bosentán) o sustratos de P-gp (p. ej., posaconazol) también pueden ver aumentada su exposición.

Por consiguiente, estos fármacos, sustratos de transportadores, se deben coadministrar con precaución.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento con encorafenib se debe iniciar y supervisar bajo la responsabilidad de un médico con experiencia en el uso de medicamentos antineoplásicos.

Posología

Melanoma

La dosis recomendada de encorafenib es de 450 mg (seis cápsulas de 75 mg) una vez al día, cuando se utiliza en combinación con binimetinib.

Cáncer colorrectal

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La dosis recomendada de encorafenib es de 300 mg (cuatro cápsulas de 75 mg) una vez al día, cuando se utiliza en combinación con cetuximab.

Modificación de la dosis

Melanoma

Para controlar las reacciones adversas puede ser necesario reducir la dosis, interrumpir temporalmente la administración o suspender el tratamiento de encorafenib (ver las Tablas 1, 3 y 4). Para obtener información sobre la posología y las modificaciones de dosis recomendadas de binimetinib, consulte la sección de posología de la información para prescribir de binimetinib. En la Tabla 1 se indican las recomendaciones para la reducción de la dosis de encorafenib.

Tabla 1: Modificaciones de dosis recomendadas para encorafenib cuando se utiliza en combinación con binimetinib en la indicación de melanoma

Nivel de dosis	Dosis de encorafenib cuando se utiliza en combinación con binimetinib
Dosis inicial	450 mg una vez al día
1ª reducción de la dosis	300 mg una vez al día
2ª reducción de la dosis	200 mg una vez al día
Modificaciones posteriores	Hay datos limitados para la reducción de dosis a 100 mg una vez al día. Se debe suspender de forma permanente el tratamiento con encorafenib si el paciente no puede tolerar 100 mg una vez al día

a 225 mg también es una 2a reducción de la dosis aceptable en regiones en donde la concentración de 50 mg no está comercializada.

No se recomienda la administración de encorafenib a una dosis de 450 mg una vez al día en monoterapia. Si se interrumpe de manera temporal la administración de binimetinib, se debe reducir la dosis de encorafenib a 300 mg una vez al día mientras dure la interrupción de binimetinib (ver sección de posología de la información para prescribir de binimetinib), ya que encorafenib no se tolera bien a la dosis de 450 mg en monoterapia. Si se suspende de forma permanente la administración de binimetinib, se debe suspender el tratamiento con encorafenib.

Si se interrumpe de manera temporal la administración de encorafenib (ver tablas 3 y 4), se debe interrumpir también la de binimetinib. Si se suspende de forma permanente la administración de encorafenib, se debe suspender también la de binimetinib.

Si se produce toxicidad relacionada con el tratamiento, entonces la dosis de encorafenib y binimetinib se debe reducir, interrumpir o suspender. Las modificaciones de dosis son necesarias solo para binimetinib (reacciones adversas relacionadas principalmente con binimetinib) para lo siguiente: el desprendimiento del epitelio pigmentario retiniano (DEPR), la oclusión venosa retiniana (OVR), la enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis, la disfunción cardíaca, el aumento de la creatinfosfoquinasa (CK, por sus siglas en inglés) y la rbdomiólisis, y el tromboembolismo venoso (TEV).

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Si se produce una de estas toxicidades, ver sección de posología de la información para prescribir de binimetinib para obtener instrucciones sobre la modificación de la dosis de binimetinib.

Cáncer colorrectal

El manejo de las reacciones adversas puede requerir reducir la dosis, interrumpir temporalmente la administración o suspender el tratamiento de encorafenib (ver las Tablas 2, 3 y 4). Para obtener información sobre la posología y las modificaciones de dosis recomendadas de cetuximab, consulte la sección de posología de la información para prescribir de cetuximab. En la Tabla 2 se indican las recomendaciones para la reducción de la dosis de encorafenib.

Tabla 2: Modificaciones de dosis recomendadas para encorafenib cuando se utiliza en combinación con cetuximab en la indicación de CCRm

Nivel de dosis	Dosis de encorafenib cuando se utiliza en combinación con cetuximab
Dosis inicial	300 mg una vez al día
1ª reducción de la dosis	225 mg una vez al día
2ª reducción de la dosis	150 mg una vez al día

Si se suspende de forma permanente la administración de encorafenib, se debe suspender también la de cetuximab. Si se suspende de forma permanente la administración de cetuximab, se debe suspender también la de encorafenib.

Melanoma y cáncer colorrectal

Las modificaciones de dosis en caso de reacciones adversas se indican a continuación y en las tablas 3 y 4.

Para nuevas neoplasias malignas cutáneas primarias: No es necesario modificar la dosis de encorafenib.

Para nuevas neoplasias malignas no cutáneas primarias positivas para la mutación de RAS: Se debe considerar suspender el tratamiento con encorafenib de forma permanente.

Tabla 3: Modificaciones de dosis recomendadas para encorafenib cuando se utiliza en combinación con binimetinib o en combinación con cetuximab para determinadas reacciones adversas

Grado de la reacción adversa	Encorafenib
<i>Reacciones cutáneas</i>	
•Grado 2	Se debe continuar con encorafenib. Si la erupción empeora o no mejora en el plazo de 2 semanas de tratamiento, se debe suspender la administración de encorafenib hasta que mejore a Grado 0 o 1 y, después, reanudarla a la misma dosis.
•Grado 3	Se debe suspender la administración de encorafenib hasta que mejore a Grado 0 o 1 y reanudarla a la misma dosis en caso de ser el primer acontecimiento, o reanudarla a una dosis reducida si es de Grado 3 recurrente.
•Grado 4	Se debe suspender de forma permanente el tratamiento con encorafenib.
<i>Síndrome de eritrodismesia palmoplantar (EPP)</i>	
•Grado 2	Se debe continuar la administración de encorafenib e instaurar medidas de soporte tales como tratamientos tópicos. Si, a pesar del tratamiento de soporte, no mejora en 2 semanas, se debe suspender la administración de encorafenib hasta que mejore a Grado 0 o 1 y reanudarse a la misma dosis o a una dosis reducida.



•Grado 4	Se debe suspender de forma permanente el tratamiento con encorafenib y realizar un seguimiento con control oftalmológico.
<i>Prolongación del intervalo QTc</i>	
•QTcF >500 ms con una variación ≤60 ms respecto al valor previo al tratamiento.	Se debe suspender la administración de encorafenib (ver seguimiento en sección 4.4). Se debe reanudar el tratamiento con encorafenib a dosis reducida cuando el QTcF sea ≤500 ms.
•QTcF >500 ms con un aumento >60 ms respecto al valor previo al tratamiento	Se debe suspender de forma permanente el tratamiento con encorafenib (ver seguimiento en sección 4.4).
<i>Anomalías de las pruebas analíticas hepáticas</i>	
•Grado 2 (aspartato aminotransferasa (AST) o alanina aminotransferasa (ALT) >3 a ≤5 veces el límite superior normal (LSN))	Se debe continuar con encorafenib. • Si no se produce mejoría en 4 semanas, se debe suspender la administración de encorafenib hasta que mejore a Grado 0 o 1 o a los valores iniciales o previos al tratamiento y, después, reanudarse el tratamiento a la misma dosis
•Primer acontecimiento de Grado 3 (AST o ALT >5 veces el LSN y bilirrubina en sangre >2 veces el LSN)	Se debe suspender la administración de encorafenib durante un máximo de 4 semanas. • Si mejora a Grado 0 o 1 o a los valores iniciales, se debe reanudar el tratamiento a dosis reducida. • Si no mejora, se debe suspender de forma permanente el tratamiento con encorafenib.
•Primer acontecimiento de Grado 4 (AST o ALT >20 LSN)	Se debe suspender la administración de encorafenib durante un máximo de 4 semanas. • Si mejora a Grado 0 o 1 o a los valores iniciales, se debe reanudar el tratamiento a dosis reducida. • Si no mejora, se debe suspender de forma permanente el tratamiento con encorafenib.
•Grado 3 recurrente (AST o ALT > 5x LSN y bilirrubina en sangre > 2x LSN)	Se debe considerar la suspensión permanente de encorafenib.
•Acontecimiento recurrente de Grado 4 (AST o ALT >20 LSN)	Se debe suspender de forma permanente el tratamiento con encorafenib.
a Criterios Terminológicos Comunes para Acontecimientos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos (NCI CTCAE, por sus siglas en inglés) versión 4.03	
Tabla 4: Modificaciones de dosis recomendadas de encorafenib cuando se utiliza en combinación con binimetinib o en combinación con cetuximab para otras reacciones adversas	



Grado de la reacción adversa	Encorafenib
• Reacciones adversas recurrentes o intolerables de Grado 2 • Primer acontecimiento de reacciones adversas de Grado 3	Se debe suspender la administración de encorafenib durante un máximo de 4 semanas. • Si mejora a Grado 0 o 1 o a los valores iniciales, se debe reanudar el tratamiento a dosis reducida. • Si no mejora, se debe suspender de forma permanente el tratamiento con encorafenib.
• Primer acontecimiento de cualquier reacción adversa de Grado 4	Se debe suspender la administración de encorafenib durante un máximo de 4 semanas. • Si mejora a Grado 0 o 1 o a los valores iniciales, se debe reanudar el tratamiento a dosis reducida. • Si no mejora, se debe suspender de forma permanente el tratamiento con encorafenib.
• Reacciones adversas recurrentes de Grado 3	Se debe considerar suspender de forma permanente el tratamiento con encorafenib.
• Reacciones adversas recurrentes de Grado 4	Se debe suspender de forma permanente el tratamiento con encorafenib.

Duración del tratamiento

El tratamiento se continuará hasta que el paciente deje de obtener beneficio del mismo o hasta la aparición de toxicidad inaceptable.

Dosis olvidadas

Si el paciente olvida tomar una dosis de encorafenib, solo debe tomar la dosis olvidada en caso de que falten más de 12 horas hasta la siguiente dosis programada.

Vómitos

Si el paciente sufre vómitos tras la administración de encorafenib, no debe tomar una dosis adicional, sino esperar hasta la siguiente dosis programada.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No son necesarios ajustes de la dosis para pacientes mayores de 65 años.

Insuficiencia hepática

Los pacientes con insuficiencia hepática de leve a grave pueden presentar una mayor exposición a encorafenib.

Se debe administrar encorafenib con precaución a dosis de 300 mg una vez al día en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh clase A).

No se puede hacer una recomendación posológica en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh clase B) o grave (Child-Pugh clase C).

Insuficiencia renal

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada, según un análisis farmacocinético (FC) poblacional. No hay datos clínicos sobre el uso de encorafenib en pacientes con insuficiencia renal grave. Por consiguiente, no se puede

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



determinar la posible necesidad de un ajuste de dosis. Encorafenib se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia renal grave.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de encorafenib en niños y adolescentes. No se dispone de datos.

Método de administración

Braftovi® se toma vía oral. Las cápsulas deben tragarse enteras con agua. Pueden tomarse con o sin alimentos. Se debe evitar la administración de encorafenib con zumo de pomelo.

Condición de venta: Control especial, Venta Libre, Venta con fórmula médica, Uso Institucional

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

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto versión LL-PLD_ Col_ EU Pierre Fabre SPC_09Nov2021_v1.0. allegado mediante radicado
- Aprobación de la Información para Prescribir versión LLD_ Col_ EU Pierre Fabre SPC_09Nov2021_v1.0 allegado mediante radicado

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita para encorafenib las *indicaciones “ En combinación con binimetinib en adultos para el tratamiento del melanoma no resecable o metastásico con mutación BRAF V600 y en combinación con cetuximab, para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer colorrectal metastásico (CCRM) con mutación BRAF V600E, que han recibido terapia sistémica previa”.*

Allega estudios preclínicos que la Sala considera suficientes. En cuanto a los estudios clínicos, para la *indicación “En combinación con binimetinib en adultos para el tratamiento del melanoma no resecable o metastásico con mutación BRAF V600”* presenta como soporte principal el estudio COLUMBUS, abierto, cuya primera parte incluyó 576 pacientes en donde se compararon 3 brazos: La asociación encorafenib 450 mg y binimetinib 45 mg versus encorafenib 300 mg y el referente vemurafenib 960 mg/dos veces al día; la mediana de seguimiento fue de 48,8 meses mostrando diferencias en sobrevida global 33,6 meses para el brazo de la combinación, 23,5 meses para la monoterapia de encorafenib y 16,9 meses para

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



vemurafenib. También hubo diferencias en la supervivencia libre de progresión que fue de 14,9 meses en la combinación versus 7,3 meses en el brazo de vemurafenib. En cuanto al perfil de seguridad se observó retinopatía en algunos casos seria, pirexia, incremento de transaminasas, fotosensibilización, anemia, infarto agudo del miocardio, colitis, enterocolitis como las más frecuentes, así mismo el interesado allegó análisis de calidad de vida mostrando respuestas favorables. La segunda parte comparó 240 pacientes que recibieron la asociación encorafenib 300 mg y binimetinib 45 mg versus 80 pacientes que recibieron encorafenib 300 mg, obteniendo una sobrevida libre de progresión de 12,9 meses en el brazo combo 300 versus 7,4 meses en el brazo de encorafenib.

A la Sala le llama la atención que el estudio comparó una asociación de un inhibidor BRAF mutado (encorafenib) más un inhibidor MEK (binimetinib) contra un inhibidor BRAF mutado (vemurafenib), lo que no permite estimar el real beneficio del binimetinib frente a otros inhibidores MEK en uso como trametinib o cobimetinib, que tienen indicación en el mismo tipo de pacientes.

Por lo anterior, la Sala solicita al interesado justificar la no inclusión de un inhibidor MEK en el brazo comparador del estudio COLUMBUS.

Para la indicación *“en combinación con cetuximab, para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer colorrectal metastásico (CCRM) con mutación BRAF V600E”* presenta como soporte clínico principal el estudio BEACON CRC, abierto, que incluyó 665 pacientes adultos con cáncer colorrectal metastásico con mutación BRAF V600E, que habían recibido tratamiento previo y que fueron distribuidos en 3 grupos: 224 para recibir encorafenib más binimetinib y cetuximab (terapia triple), 220 para recibir encorafenib más cetuximab y 221 para recibir cetuximab con irinotecan o FOLFIRI (brazo control). La sobrevida global fue de 9 meses para grupo de terapia triple, 8,4 meses en el grupo que recibió encorafenib más cetuximab y 5,4 meses para el grupo control.

Se encontró una menor frecuencia de eventos adversos >grado 3 en el grupo de terapia doble con respecto a los otros dos. También se encontraron mejores valoraciones en las evaluaciones de calidad de vida en los brazos de terapia doble y triple con respecto al grupo control.

Analizada la información allegada la Sala solicita al interesado:

- Explicar cuál fue la razón para incluir cetuximab como parte de la terapia combinada incluido el brazo comparador habida cuenta que no está establecido que sea un control apropiado en pacientes con la mutación V600E.

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- **Allegar datos desagregados del grupo comparador que muestren los resultados de cetuximab más FOLFIRI y cetuximab más irinotecan.**

La Sala solicita al interesado justificar el carácter de nueva entidad química y la protección de datos para encorafenib establecida en el Decreto 2085 de 2002, dada la similitud en mecanismo de acción, indicación y eficacia con dabrafenib.

3.1.1.3. BRAFTOVI® 75 mg CÁPSULAS

Expediente : 20228043
Radicado : 20221094335
Fecha : 24/05/2022
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición: Cada capsula contiene 75 mg de Encorafenib

Forma farmacéutica: Capsula

Indicaciones:

Encorafenib está indicado:

- En combinación con binimetinib en adultos para el tratamiento del melanoma no resecable o metastásico con mutación BRAF V600
- En combinación con cetuximab, para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer colorrectal metastásico (CCRm) con mutación BRAF V600E, que han recibido terapia sistémica previa

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Encorafenib se debe administrar en combinación con binimetinib (para pacientes con melanoma no resecable o metastásico con mutación BRAF V600), o en combinación con cetuximab (para pacientes con cáncer colorrectal metastásico con mutación BRAF V600E). Para obtener más información sobre las advertencias y precauciones relativas al tratamiento con binimetinib o cetuximab, ver sección de advertencias y precauciones de la información para prescribir de binimetinib o de la información para prescribir de cetuximab.

Prueba de la mutación del gen BRAF

Antes de iniciar el tratamiento con encorafenib, se debe confirmar que los pacientes presentan melanoma no resecable o metastásico con mutación BRAF V600 o cáncer colorrectal metastásico con mutación BRAF V600E mediante una prueba validada. La eficacia y seguridad de encorafenib solo se ha establecido en pacientes con tumores de

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



melanoma que expresan las mutaciones BRAF V600E y V600K o tumores colorrectales que expresan la mutación BRAF V600E. Encorafenib no se debe utilizar en pacientes con melanoma maligno sin mutación de BRAF o cáncer colorrectal sin mutación de BRAF.

Encorafenib combinado con binimetinib en pacientes cuya enfermedad ha progresado a un inhibidor del gen BRAF

Hay datos limitados relativos al uso de la combinación de encorafenib con binimetinib en pacientes cuya enfermedad ha progresado a un inhibidor de BRAF previo administrado para el tratamiento de melanoma no resecable o metastásico con mutación BRAF V600. Estos datos muestran que la eficacia de la combinación sería menor en estos pacientes.

Encorafenib combinado con binimetinib en pacientes con metástasis cerebrales

Hay datos sobre eficacia limitados relativos a la combinación de encorafenib y binimetinib en pacientes con melanoma con mutación BRAF V600 que presentan metástasis cerebrales.

Disfunción del ventrículo izquierdo (DVI)

Se ha notificado DVI, definida como una disminución sintomática o asintomática de la fracción de eyección, cuando se administra encorafenib en combinación con binimetinib. Se recomienda evaluar la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) mediante ecocardiograma o ventriculografía con radionúclidos (MUGA) antes de comenzar el tratamiento con encorafenib y binimetinib, un mes después del inicio y luego cada 3 meses aproximadamente, o con más frecuencia si está clínicamente indicado, mientras dure el tratamiento. Si durante el tratamiento se produce DVI, ver sección de posología de la información para prescribir de binimetinib. No se ha establecido la seguridad de encorafenib en combinación con binimetinib en pacientes con una FEVI basal por debajo del 50 % o bien por debajo del límite inferior normal institucional. Por consiguiente, binimetinib se debe utilizar con precaución en estos pacientes; se suspenderá el tratamiento con binimetinib y encorafenib ante una disfunción sintomática del ventrículo izquierdo, una disminución de la FEVI de Grado 3 o 4 o un descenso absoluto de la FEVI $\geq 10\%$ respecto al valor inicial, y se evaluará la FEVI cada 2 semanas hasta la recuperación.

Hemorragia

La administración de encorafenib puede provocar hemorragias, incluidos acontecimientos hemorrágicos mayores. El riesgo de hemorragia puede incrementarse con el uso concomitante de tratamientos anticoagulantes y antiagregantes plaquetarios. Los acontecimientos hemorrágicos de Grado ≥ 3 se deben tratar mediante la interrupción de la administración de la dosis o la suspensión del tratamiento y como esté clínicamente indicado.

Toxicidad ocular

La administración de encorafenib puede provocar reacciones adversas oculares como uveítis, iritis e iridociclitis. Se ha notificado también DEPR en pacientes tratados con

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



encorafenib en combinación con binimetinib. Los pacientes deben ser evaluados en cada visita para detectar síntomas de posibles trastornos visuales nuevos o un empeoramiento de los ya existentes. Si se identifican síntomas de trastornos visuales nuevos o un empeoramiento de los ya existentes, como una disminución de la visión central, visión borrosa o la pérdida de visión, se recomienda realizar rápidamente una exploración oftalmológica.

En caso de que se produzca un acontecimiento de uveítis, iridociclitis o iritis, durante el tratamiento, ver sección 4.2. Si, durante el tratamiento, el paciente presenta DEPR u OVR, ver sección de posología de la información para prescribir de binimetinib para obtener orientación.

Prolongación del intervalo QT

Se ha observado la prolongación del intervalo QT en pacientes tratados con inhibidores de BRAF. No se ha realizado ningún estudio exhaustivo para evaluar el potencial de prolongación del intervalo QT de encorafenib. En general, los resultados del tratamiento con encorafenib en monoterapia indican que el fármaco puede provocar un leve aumento del ritmo cardiaco. Los resultados agrupados de los estudios de combinación de encorafenib con binimetinib a las dosis recomendadas, así como un estudio de encorafenib en monoterapia, indican que el fármaco puede provocar un ligero aumento del intervalo QTc. No hay datos suficientes para excluir una exposición clínicamente significativa dependiente de la prolongación del intervalo QT. Debido al posible riesgo de prolongación del intervalo QTc, se recomienda corregir las anomalías electrolíticas en suero, incluidos los niveles de magnesio y potasio, y controlar los factores de riesgo de prolongación del intervalo QTc (p. ej., insuficiencia cardiaca congestiva, bradiarritmias) antes de comenzar el tratamiento y durante el tratamiento. Se recomienda realizar un electrocardiograma (ECG) antes de comenzar el tratamiento con encorafenib, un mes después del inicio y luego cada 3 meses aproximadamente, o con más frecuencia si está clínicamente indicado, mientras dure el tratamiento. Si se produce una prolongación del intervalo QTc, se puede manejar con una reducción de la dosis, la interrupción o la suspensión del tratamiento, la corrección de las anomalías electrolíticas y el control de los factores de riesgo.

Nuevas neoplasias malignas primarias

Se han observado nuevas neoplasias malignas primarias, cutáneas y no cutáneas, en pacientes tratados con inhibidores de BRAF, las cuales también se pueden producir cuando se administra encorafenib.

Neoplasias malignas cutáneas

En pacientes tratados con inhibidores de BRAF, como encorafenib, se han observado neoplasias malignas cutáneas como el carcinoma de células escamosas de la piel (CCEP), incluido el queratoacantoma. Se han observado nuevos melanomas primarios en pacientes tratados con inhibidores de BRAF, como encorafenib. Se debe realizar una evaluación dermatológica previa al inicio del tratamiento con encorafenib, cada 2 meses mientras dure el tratamiento y hasta 6 meses después de la suspensión del tratamiento. Las lesiones sospechosas se deben tratar mediante resección dermatológica y evaluación

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



dermatopatológica. Se debe indicar a los pacientes que informen inmediatamente al médico si observan cualquier lesión cutánea nueva. El tratamiento con encorafenib debe continuar sin ninguna modificación de la dosis.

Neoplasias malignas no cutáneas

Teniendo en cuenta su mecanismo

de acción de cabeza y cuello, una tomografía computarizada (TC) de tórax/abdomen, exámenes anales, y pélvicos (en el caso de las mujeres) y hemograma completo, antes del inicio, durante y al final del tratamiento, cuando esté clínicamente indicado. Se debe considerar la suspensión permanente del tratamiento con encorafenib en pacientes que desarrollen neoplasias malignas no cutáneas positivas para mutaciones de RAS. Se debe evaluar con precaución la relación beneficio-riesgo antes de administrar encorafenib a pacientes con un cáncer previo o simultáneo relacionado con una mutación de RAS.

Anomalías de las pruebas analíticas hepáticas

Se han observado anomalías de las pruebas analíticas hepáticas, como elevaciones de la AST y la ALT, durante el tratamiento con encorafenib. Las pruebas analíticas hepáticas se deben vigilar antes de iniciar el tratamiento con encorafenib, al menos una vez al mes durante los primeros 6 meses de tratamiento y, posteriormente, cuando esté clínicamente indicado. Las anomalías analíticas hepáticas se deben controlar con una interrupción o reducción de la dosis, o la suspensión del tratamiento.

Insuficiencia hepática

Dado que encorafenib se metaboliza y elimina principalmente por vía hepática, los pacientes con insuficiencia hepática de leve a grave pueden ver aumentada su exposición al fármaco por encima del intervalo de exposición de variabilidad interindividual. En ausencia de datos clínicos, no se recomienda encorafenib en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave. Encorafenib se debe administrar con precaución en dosis de 300 mg una vez al día en pacientes con insuficiencia hepática leve. Se recomienda un control más exhaustivo de las toxicidades relacionadas con encorafenib en pacientes con insuficiencia hepática leve, que incluya reconocimiento clínico y pruebas de función hepática y realizar ECG cuando esté clínicamente indicado durante el tratamiento.

Insuficiencia renal

No hay datos disponibles de pacientes con insuficiencia renal grave. Encorafenib se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia renal grave. Se han notificado con frecuencia elevaciones de la creatinina durante el tratamiento con encorafenib en monoterapia o combinado con binimetinib o cetuximab. Los casos observados de fallo renal, como lesión renal aguda e insuficiencia renal, en general se asociaron a vómitos y deshidratación. Otros factores que contribuyen son la diabetes y la hipertensión. Se debe vigilar la creatinina en sangre cuando esté clínicamente indicado, y controlarse la elevación de la creatinina mediante modificaciones de la dosis o suspensión del tratamiento (ver tabla 4 en la sección 4.2). Los pacientes se deben asegurar de realizar una ingesta adecuada de líquidos durante el tratamiento.

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

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

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

www.invima.gov.co



Efectos de otros medicamentos sobre encorafenib

Se debe evitar el uso de inhibidores CYP3A durante el tratamiento con encorafenib. Si es necesario el uso concomitante de inhibidores potentes del CYP3A, por seguridad se debe controlar de forma atenta a los pacientes. Se debe tener precaución se administran de forma concomitante inhibidores moderados del CYP3A con encorafenib.

Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La seguridad de encorafenib (450 mg una vez al día por vía oral) en combinación con binimetinib (45 mg dos veces al día por vía oral) se evaluó en 274 pacientes con melanoma no reseccable o metastásico y mutación BRAF V600 (en adelante, "población global con Combo 450"), en dos estudios de fase II (CMEK162X2110 y CLGX818X2109) y un estudio de fase III (CMEK162B2301, Parte 1). A la dosis recomendada (n = 274) en pacientes con melanoma no reseccable o metastásico, las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 25\%$) en los pacientes tratados con encorafenib junto con binimetinib fueron: fatiga, náuseas, diarrea, vómitos, desprendimiento de retina, dolor abdominal, artralgia, elevación de la CK en sangre y mialgias. La seguridad de encorafenib (300 mg una vez al día por vía oral) en combinación con binimetinib (45 mg dos veces al día por vía oral) se evaluó en 257 pacientes con melanoma no reseccable o metastásico y mutación BRAF V600 (en adelante, "población global con Combo 300"), en el estudio de fase III (CMEK162B2301, Parte 2). Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 25\%$) en los pacientes tratados con encorafenib 300 mg administrado junto con binimetinib fueron fatiga, náuseas y diarrea. El perfil de seguridad de encorafenib en monoterapia (300 mg una vez al día por vía oral) se basa en los datos de 217 pacientes con melanoma no reseccable o metastásico y mutación BRAF V600 (en adelante, "población global de encorafenib 300"). Las reacciones adversas medicamentosas (RAM) notificadas con más frecuencia ($\geq 25\%$) con encorafenib 300 fueron: hiperqueratosis, alopecia, EPP, fatiga, erupción, artralgia, piel seca, náuseas, mialgias, cefalea, vómitos y prurito. La seguridad de encorafenib (300 mg una vez al día por vía oral) en combinación con cetuximab (dosificado según su información para prescribir) se evaluó en 216 pacientes con cáncer colorrectal metastásico con mutación BRAF V600E, basado en el estudio de fase III ARRAY-818-302. Las reacciones adversas más frecuentes ($> 25\%$) notificadas en esta población fueron: fatiga, náuseas, diarrea, dermatitis acneiforme, dolor abdominal, artralgia/dolor musculoesquelético, disminución del apetito, erupción cutánea y vómitos. La tasa de interrupción de todos los fármacos del estudio debido a cualquier reacción adversa fue del 1,9% en pacientes tratados con encorafenib 300 mg en combinación con cetuximab.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas se presentan a continuación de acuerdo con la clasificación de órganos del sistema MedDRA y de acuerdo con su frecuencia, mediante la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes (de

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



≥1/1.000 a <1/100), raras (de ≥1/10.000 a <1/1.000), muy raras (<1/10.000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles.). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad, dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 5: Reacciones adversas

Frecuencia	Encorafenib 300 mg en monoterapia (n = 217)	Encorafenib 450 mg en combinación con binimetinib (n = 274)	Encorafenib 300 mg en combinación con cetuximab (n = 216)
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas			
Muy frecuentes	Papiloma de piel* Nevus melanocítico		Nevus melanocítico
Frecuentes	CCEPa Nuevo melanoma primario*	CCEPa Carcinoma basocelular* Papiloma de piel*	CCEPa Papiloma de piel* Nuevo melanoma primario*
Poco frecuentes	Carcinoma basocelular		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			
Muy frecuentes		Anemia	
Trastornos del sistema inmunológico			
Frecuentes	Hipersensibilidad	Hipersensibilidad	Hipersensibilidad
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			
Muy frecuentes	Apetito disminuido		Apetito disminuido
Trastornos psiquiátricos			
Muy frecuentes	Insomnio		Insomnio
Trastornos del sistema nervioso			
Muy frecuentes	Cefalea* Neuropatía periférica* Disgeusia*	Neuropatía periférica* Mareos* Cefalea *	Neuropatía periférica* Cefalea*
Frecuentes	Paresia facial	Disgeusia*	Mareos* Disgeusia
Poco frecuentes		Paresia facial	
Trastornos oculares			
Muy frecuentes		Alteración visual* DEPR*	
Frecuentes		Uveítis*	
Poco frecuentes	Uveítis*		
Trastornos cardíacos			
Frecuentes	Taquicardia supraventricular	DVI*	Taquicardia supraventricular
Trastornos vasculares			
Muy frecuentes		Hemorragia Hipertensión*	Hemorragia
Frecuentes		TEV)	
Trastornos gastrointestinales			

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



Muy frecuentes	Náuseas Vómitos* Estreñimiento	Náuseas Vómitos* Estreñimiento Dolor abdominal* Diarrea*	Náuseas Vómitos Estreñimiento Dolor abdominal* Diarrea*
Frecuentes		Colitis	
Poco frecuentes	Pancreatitis*	Pancreatitis*	Pancreatitis*
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
Muy frecuentes	EPP Hiperqueratosis* Erupción* Piel seca* Prurito* Alopecia* Eritemae Hiperpigmentación de la piel*	Hiperqueratosis* Erupción* Piel seca* Prurito* Alopecia*	Dermatitis acnelforme* Erupción* Piel seca* Prurito*
Frecuentes	Dermatitis acnelforme* Exfoliación de la piel* Fotosensibilidad*	Dermatitis acnelforme* EPP Eritema* Paniculitis* Fotosensibilidad*	Hiperpigmentación de la piel EPP Hiperqueratosis* Alopecia Eritemae
Poco frecuentes			Exfoliación de la piel*
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Muy frecuentes	Artralgia* Mialgia* Dolor en las extremidades Dolor de espalda	Artralgia* Trastornos musculares/mialgia* Dolor en las extremidades Dolor de espalda	Artralgia/ Dolor musculoesquelético* Miopatía/Trastornos musculares* Dolor en las extremidades Dolor de espalda
Frecuentes	Artritis*		
Poco frecuentes		Rabdomiólisis	
Trastornos renales y urinarios			
Frecuentes	Fallo renal*	Fallo renal*	Fallo renal*
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
Muy frecuentes	Fatiga* Pirexia*	Fatiga* Pirexia* Edema periférico*	Fatiga* Pirexia*
Exploraciones complementarias			
Muy frecuentes	γ-glutamil transferasa (GGT) elevada*	Creatinofosfoquinasa en sangre elevada γ-glutamil transferasa (GGT) elevada* Transaminasas elevadas*	



Frecuentes	Transaminasas elevadas* Creatinina en sangre elevada* Lipasa elevada	Fosfatasa alcalina (FA) en sangre Creatinina en sangre elevada* Amilasa elevada Lipasa elevada	Creatinina en sangre elevada* Transaminasas
Poco frecuentes	Amilasa elevada		Amilasa elevada Lipasa elevada

*Terminos compuestos que incluyen más de un término preferente.
a Incluye, pero no limitado a, queratoacantoma y carcinoma de células escamosas.
b Incluye, pero no limitado a, angioedema, hipersensibilidad a fármacos, hipersensibilidad, vasculitis por hipersensibilidad, urticaria y reacción anafiláctica.
c Incluye trastorno del nervio facial, parálisis facial y parestia facial.
d Incluye, pero no limitado a, extrasístoles y taquicardia sinusal.
e Incluye eritema, eritema generalizado y eritema plantar.
f Incluye dermatitis exfoliativa, exfoliación de la piel y erupción exfoliativa.
g Incluye mialgia, fatiga muscular, lesión muscular, espasmo muscular y debilidad muscular.
h Incluye disfunción del ventrículo izquierdo, disminución de la fracción de eyección, insuficiencia cardíaca y fracción de eyección anómala.
i Incluye hemorragia en distintos órganos, como hemorragia cerebral.
j Incluye, pero no limitado a, embolia pulmonar, trombosis venosa profunda, embolia, tromboflebitis, tromboflebitis superficial y trombosis.
k Incluye oofitis, coelitis ulcerosa, enterocolitis y proctitis.
l Incluye mialgia, debilidad muscular, espasmo muscular, lesión muscular, miopatía y miositis.
m Incluye, pero no limitado a, retención de líquidos, edema periférico y edema localizado.

Cuando encorafenib se utilizó a una dosis de 300 mg g una vez al día en combinación con binimetinib 45 mg dos veces al día (Combo 300) en el estudio CMEK162B2301-Parte 2, I, la frecuencia fue inferior comparado con la población global con Combo 450 para las siguientes reacciones adversas: anemia, neuropatía periférica, hemorragia, hipertensión, prurito (frecuente); y colitis, amilasa elevada y lipasa elevada (poco frecuente).

Descripción de determinadas reacciones adversas

Neoplasias malignas cutáneas

Carcinoma de células escamosas de la piel

Melanoma

En la población global con Combo 450, se observaron CCEP, incluyendo queratoacantomas, en el 3,3% (9/274) de los pacientes. La mediana del tiempo hasta la aparición del primer acontecimiento de CCEP (de cualquier grado) fue de 6,5 meses (intervalo de 1,0 a 22,8 meses).

En la población global de encorafenib 300, se notificaron CCEP en el 7,4% (16/217) de los pacientes. En el caso de los pacientes del estudio de fase III (CMEK162B2301) que desarrollaron CCEP, la mediana del tiempo hasta la aparición del primer acontecimiento (de cualquier Grado) fue de 2,3 meses (intervalo de 0,3 a 12,0 meses).

Cáncer colorrectal

En pacientes tratado En pacientes tratados con encorafenib 300 mg en combinación con cetuximab, se observó CCEP, incluido el queratoacantoma, en el 1,4% (3/216) de los

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



pacientes. Los tiempos para el primer evento de CCEP (de cualquier grado) fueron de 0,5, 0,6 y 3,6 meses para estos 3 pacientes.

Nuevo melanoma primario

Melanoma

En la población global de encorafenib 300, se produjeron acontecimientos de nuevo melanoma primario en el 4,1% (9/217) de los pacientes, notificado como de Grado 1 en el 1,4% (3/217) de los pacientes, de Grado 2 en el 2,1% (4/217) de los pacientes, de Grado 3 en el 0,5% (1/217) de los pacientes y de Grado 4 en el 0,5% (1/217) de los pacientes.

Cáncer colorrectal

En pacientes tratados con encorafenib 300 mg en combinación con cetuximab, se produjeron acontecimientos de nuevo melanoma primario en el 1,9% (4/216) de los pacientes, notificado como de Grado 2 en el 0,9% (2/216) de los pacientes y de Grado 3 en el 0,9% (2/216) de los pacientes.

Acontecimientos oculares

Melanoma

En la población global con Combo 450, se notificó uveítis en el 4,4% (12/274) de los pacientes, siendo de Grado 1 en el 0,4% (1/274) de los pacientes, de Grado 2 en el 3,6% (10/274) de los pacientes y de Grado 3 en el 0,4% (1/274) de los pacientes. Se notificó alteración visual, como visión borrosa y disminución de la agudeza visual, en el 21,5% (59/274) de los pacientes. La uveítis y la alteración visual fueron por lo general reversibles. Se produjo DEPR en el 29,6% (81/274) de los pacientes, la mayoría de ellos presentaron Grado 1-2 y un 1,8% (5/274) presentaron Grado 3.

En el estudio CMEK162B2301-Parte 2, en el grupo de Combo 300, se observó DEPR en el 12,5% (32/257) de los pacientes, con Grado 4 en el 0,4% (1/257) de los pacientes.

Disfunción del ventrículo izquierdo

Se notificó DVI cuando se administró encorafenib en combinación con binimetinib en pacientes con melanoma.

Hemorragia

Melanoma

Se observaron acontecimientos hemorrágicos en el 17,9% (49/274) de los pacientes en la población global con Combo 450. La mayoría de los acontecimientos fueron de Grado 1 o 2 (14,6 %), y el 3,3% fueron de Grado 3 o 4. En unos pocos pacientes (0,7% o 2/274) fue necesario interrumpir el tratamiento o reducir la dosis. Los acontecimientos hemorrágicos obligaron a suspender el tratamiento en el 1,1% (3/274) de los pacientes. Los acontecimientos hemorrágicos más frecuentes fueron hematuria en el 3,3% (9/274) de los pacientes, hemorragia rectal en el 2,9% (8/274) de los pacientes y hematoquecia en el 2,9%

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



(8/274) de los pacientes. Un paciente sufrió una úlcera gástrica hemorrágica mortal con fallo multiorgánico.

Se notificó hemorragia cerebral en el 1,5% (4/274) de los pacientes, con resultado de muerte en 3 pacientes. Todos los acontecimientos se produjeron en el contexto de metástasis cerebrales nuevas o que progresaron. En el estudio CMEK162B2301-Parte 2, en el grupo de Combo 300, se observaron acontecimientos hemorrágicos en un 6,6% (17/257) de los pacientes, que fueron de Grado 3-4 en un 1,6% (4/257) de los pacientes.

Cáncer colorrectal

Se observaron acontecimientos hemorrágicos en el 21,3% (46/216) de los pacientes tratados con encorafenib 300 mg en combinación con cetuximab; 1,4% (3/216) de pacientes fueron acontecimientos de Grado 3 y se notificó un caso mortal. Se requirió de interrupción o reducciones de dosis en el 1,9% (4/216) de los pacientes. Los acontecimientos hemorrágicos obligaron a suspender el tratamiento en 1 paciente (0,5%).

Los acontecimientos hemorrágicos más frecuentes fueron epistaxis en el 6,9% (15/216) de los pacientes, hematoquecia en el 2,8% (6/216) y hemorragia rectal en el 2,8% (6/216) de los pacientes y hematuria en el 2,8% (6/216) de los pacientes.

Hipertensión

Se notificó hipertensión cuando se administró encorafenib en combinación con binimetinib en pacientes con melanoma.

Tromboembolismo venoso

Se notificó TEV cuando se administró encorafenib en combinación con binimetinib en pacientes con melanoma.

Pancreatitis

Melanoma

En la población global con Combo 450, se observó elevación de las enzimas pancreáticas, la mayoría de las veces asintomática. Se notificaron elevaciones de la amilasa y la lipasa en el 3,3% (9/274) y el 5,1% (14/274) de los pacientes, respectivamente. Se notificó pancreatitis en el 0,7% (2/274) de los pacientes. Ambos pacientes sufrieron acontecimientos de Grado 3. La pancreatitis obligó a interrumpir la administración del fármaco en el 0,4% (1/274) de los pacientes.

Cáncer colorrectal

En la población tratada con encorafenib 300 mg en combinación con cetuximab, se notificó pancreatitis de Grado 3 con elevaciones de la lipasa y la amilasa en 1 paciente (0,5%) y condujo a la interrupción de la dosis.

Reacciones dermatológicas

Erupción

Melanoma

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En la población global con Combo 450, se produjo erupción en el 19,7% (54/274) de los pacientes. La mayoría de los casos fueron leves, y se notificaron acontecimientos de Grado 3 o 4 en el 0,7% (2/274) de los pacientes. La erupción obligó a suspender el tratamiento en el 0,4% (1/274) de los pacientes, y a interrumpir la administración del fármaco o modificar la dosis en el 1,1% (3/274) de los pacientes.

En la población conjunta de encorafenib 300, se notificó erupción en el 43,3% (94/217) de los pacientes. La mayoría de los casos fueron leves, y se notificaron acontecimientos de Grado 3 o 4 en el 4,6% (10/217) de los pacientes. La erupción obligó a suspender el tratamiento en el 0,5% (1/217) de los pacientes y a interrumpir la administración del fármaco o modificar la dosis en el 7,4% (16/217) de los pacientes.

Cáncer colorrectal

En pacientes tratados con encorafenib 300 mg en combinación con cetuximab, se produjo erupción en el 30,6% (66/216) de los pacientes. La mayoría de los acontecimientos fueron leves, y se notificaron acontecimientos de Grado 3 en el 0,5% (1/216) de los pacientes. La erupción provocó la interrupción de la dosis en 0,5% (1/216) de los pacientes.

Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar (EPP)

Melanoma

Se notificó EPP en el 6,2% (17/274) de los pacientes en la población global con Combo 450. Todas las reacciones adversas de EPP fueron de Grado 1 (3,3%) o Grado 2 (2,9%). Se tuvo que interrumpir o modificar la dosis en el 1,1% (3/274) de los pacientes. En el grupo de Combo 300 en la Parte 2 del estudio pivotal, se observó EPP en el 3,9% (10/257) de los pacientes, que fue de Grado 3 en el 0,4% (1/257) de los pacientes.

En la población conjunta de encorafenib 300, se notificó EPP en el 51,6% (112/217) de los pacientes. La mayoría de los acontecimientos fueron leves o moderados: de Grado 1 en el 12,4% (27/217) de los pacientes, de Grado 2 en el 26,7% (58/217) de los pacientes y de Grado 3 en el 12,4% (27/217) de los pacientes. El EPP obligó a suspender el tratamiento en el 4,1% (9/217) de los pacientes y a interrumpir o modificar la dosis en el 23,0% (50/217) de los pacientes.

Cáncer colorrectal

En la población tratada con encorafenib 300 mg en combinación con cetuximab, se notificó EPP en el 5,1% (11/216) de los pacientes. La mayoría de las reacciones adversas de EPP fueron de Grado 1 en 3,7% (8/216) de los pacientes. Se notificaron acontecimientos de Grado 2 en el 0,9% (2/216) de los pacientes, y de Grado 3 en el 0,5% (1/216) de los pacientes. No se requirió interrupción de la dosis, modificación de la dosis o interrupción del tratamiento.

Dermatitis acneiforme

Melanoma

Se notificó dermatitis acneiforme cuando se administró encorafenib en combinación con binimetinib.

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Cáncer colorrectal

En pacientes tratados con encorafenib 300 mg en combinación con cetuximab, la dermatitis acneiforme ocurrió en el 33,3% (72/216) de los pacientes y fue principalmente de Grado 1 (en el 25,5% (55/216) de los pacientes) o Grado 2 (en el 6,9% (15/216) de los pacientes). Se notificó reducción o interrupción de la dosis en el 2,3% (5/216) de los pacientes. No se notificó la interrupción del tratamiento. La dermatitis acneiforme fue generalmente reversible.

Fotosensibilidad

Melanoma

En la población global con Combo 450, se observó fotosensibilidad en el 4,0% (11/274) de los pacientes. La mayoría de los acontecimientos fueron de Grado 1-2, se notificaron acontecimientos de Grado 3 en el 0,4% (1/274) de los pacientes y ningún acontecimiento obligó a suspender el tratamiento. Se notificó la interrupción o modificación de la dosis en el 0,4% (1/274) de los pacientes.

En la población conjunta de encorafenib 300, se notificó fotosensibilidad en el 4,1% (9/217) de los pacientes. Todos los acontecimientos fueron de Grado 1 o 2. Ningún acontecimiento requirió suspensión, modificación o interrupción de la dosis.

Paresia facial

Melanoma

En la población global con Combo 450, se produjo paresia facial en el 0,7% (2/274) de los pacientes, incluido el Grado 3 en el 0,4% (1/274) de los pacientes. Los acontecimientos fueron reversibles y ningún acontecimiento dio lugar a la suspensión del tratamiento. Se notificó interrupción o modificación de la dosis en el 0,4% (1/274) de los pacientes.

En la población conjunta de encorafenib 300, se observó paresia facial en el 7,4% (16/217) de los pacientes. La mayoría de los acontecimientos fueron de leves a moderados: Grado 1 en 2,3% (5/217), Grado 2 en 3,7% (8/217) y Grado 3 en 1,4% (3/217) de los pacientes. La mediana del tiempo hasta el inicio del primer evento de paresia facial fue de 0,3 meses (rango de 0,1 a 12,1 meses). La paresia facial, en general, fue reversible y obligó a la suspensión del tratamiento en el 0,9% (2/217 de los pacientes). Se notificó interrupción o modificación de la dosis en 3,7% (8/217) y se notificó tratamiento sintomático que incluía corticosteroides en 5,1% (11/217) de los pacientes.

Elevación de la CK y rabdomiólisis

Se notificó elevación de la CK y rabdomiólisis cuando se administró encorafenib en combinación con binimetinib en pacientes con melanoma.

Disfunción renal

Melanoma

En la población global con Combo 450, se observó un leve aumento asintomático de la creatinina en sangre, principalmente de Grado 1, en el 6,2% (17/274) de los pacientes que

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



recibieron Combo 450 mg. La incidencia de elevaciones de Grado 3 o 4 fue del 0,7% (2/274). Se notificaron acontecimientos de fallo renal, como lesión renal aguda e insuficiencia renal, en el 3,3% (9/274) de los pacientes tratados con la combinación de encorafenib y binimetinib, con acontecimientos de Grado 3 o 4 en el 2,2% (6/274) de los pacientes. El fallo renal fue por lo general reversible al interrumpir la administración del fármaco, rehidratar al paciente y adoptar otras medidas de soporte.

Cáncer colorrectal

Se notificó elevación de la creatinina en sangre en el 2,8% (6/216) de los pacientes tratados con encorafenib 300 mg en combinación con cetuximab. Todos fueron leves, excepto un acontecimiento de Grado 4. Los acontecimientos de insuficiencia renal fueron de Grado 3 o 4 y se notificaron como lesión renal aguda en el 1,9% (4/216) de los pacientes y fallo renal en el 0,5% (1/216) de los pacientes.

Anomalías de las pruebas analíticas hepáticas

Melanoma

Las incidencias de anomalías de las pruebas analíticas hepáticas en la población global con Combo 450 se indican a continuación:

- Elevación de transaminasas: 15,7% (43/274) global; Grado 3 a 4: 5,5% (15/274) Elevación de la GGT: 14,6% (40/274) global; Grado 3 a 4: 8,4% (23/274)
- En el estudio CMEK162B2301-Parte 2, en el grupo de Combo 300, la incidencia de anomalías de las pruebas analíticas hepáticas fue:
 - Elevación de transaminasas: 13,2% (34/257) global; Grado 3 a 4: 5,4% (14/257)
 - Elevación de la GGT: 14,0% (36/257) global; Grado 3 a 4: 4,7% (12/257)

Cáncer colorrectal

La incidencia de aumento de las transaminasas en pacientes tratados con encorafenib 300 mg en combinación con cetuximab fue del 8,8% (19/216) de los pacientes, con Grado 3 en el 1,4% (3/216) de los pacientes.

Trastornos gastrointestinales

Melanoma

En la población global con Combo 450, se observó diarrea en el 38% (104/274) de los pacientes, que fue de Grado 3 a 4 en el 3,3% (9/274) de los pacientes. La diarrea obligó a suspender el tratamiento en el 0,4% de los pacientes y a interrumpir la administración o modificar la dosis en el 4,4% de los pacientes.

Se produjo estreñimiento en el 24,1% (66/274) de los pacientes, que fue de Grado 1 o 2. Se notificó dolor abdominal en el 27,4% (75/274) de los pacientes, que fue de Grado 3 en el 2,6% (7/274) de los pacientes. Sufrieron náuseas el 41,6% (114/274) de los pacientes, con acontecimientos de Grado 3 o 4 en el 2,6% (7/274) de los pacientes. Sufrieron vómitos el 28,1% (77/274) de los pacientes, con acontecimientos de Grado 3 o 4 en el 2,2% (6/274) de los pacientes.

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En el estudio CMEK162B2301-Parte 2, en el grupo de Combo 300, se observaron náuseas en el 27,2% (70/257) de los pacientes, que fueron de Grado 3 en el 1,6% (4/257) de los pacientes. Se produjeron vómitos en el 15,2% (39/257) de los pacientes, que fueron de Grado 3 en el 0,4% (1/257) de los pacientes. Se produjo diarrea en el 28,4% (73/257) de los pacientes, que fue de Grado 3 en el 1,6% (4/257) de los pacientes.

Cáncer colorrectal

En pacientes tratados con encorafenib 300 mg en combinación con cetuximab, se observó diarrea en el 38,4% (83/216) de los pacientes que fue de Grado 3 en el 2,8% (6/216) de los pacientes. La diarrea obligó a suspender el tratamiento en el 0,5% (1/216) de los pacientes y la interrupción o modificación de la dosis en el 3,7% (8/216) de los pacientes.

Se notificó dolor abdominal en el 36,6% (79/216) de los pacientes que fue de grado 3 en el 5,1% (11/216) de los pacientes. Tuvieron náuseas el 38,0% (82/216) de los pacientes con acontecimientos de Grado 3 en el 0,5% (1/216) de los pacientes. Se produjeron vómitos en el 27,3% (59/216) de los pacientes con acontecimientos de Grado 3 en el 1,4% (3/216) de los pacientes. El estreñimiento apareció en el 18,1% (39/216) de los pacientes y fue de Grado 1 o 2. En general, los trastornos gastrointestinales se controlaron con el tratamiento habitual.

Anemia

Melanoma

En la población global con Combo 450, se notificó anemia en el 19,7% (54/274) de los pacientes, con Grado 3 o 4 en el 4,7% (13/274) de los pacientes. Ningún paciente tuvo que suspender el tratamiento debido a la anemia, aunque en el 1,5% (4/274) fue necesario interrumpir la administración o modificar la dosis. En el estudio CMEK162B2301-Parte 2, en el grupo de Combo 300, se observó anemia en el 9,7% (25/257) de los pacientes, que fue de Grado 3-4 en el 2,7% (7/257) de los pacientes.

Dolor de cabeza

Melanoma

En la población global con Combo 450, se produjo dolor de cabeza en el 21,5% (59/274) de los pacientes, que fue de Grado 3 en el 1,5% (4/274) de los pacientes. En el estudio CMEK162B2301-Parte 2, en el grupo de Combo 300, se notificó dolor de cabeza en un 12,1% (31/257) de los pacientes, que fue de Grado 3 en el 0,4% (1/257) de los pacientes.

Cáncer colorrectal

En pacientes tratados con encorafenib 300 mg en combinación con cetuximab, se produjo dolor de cabeza en un 20,4% (44/216) de los pacientes y fue de Grado 1 o 2.

Fatiga

Melanoma

En la población global con Combo 450, se produjo fatiga en el 43,8% (120/274) de los pacientes, que fue de Grado 3 en el 2,9% (8/274) de los pacientes. En el estudio CMEK162B2301-Parte 2, en el grupo de Combo 300, se observó fatiga en un 33,5%

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



(86/257) de los pacientes, con acontecimientos de Grado 3-4 en el 1,6% (4/257) de los pacientes.

Cáncer colorrectal

En pacientes tratados con encorafenib 300 mg en combinación con cetuximab, se notificó fatiga en un 56,9% (123/216) de los pacientes, con acontecimientos de Grado 3 en el 7,9% (17/216) de los pacientes.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

Melanoma

En la población global con Combo 450 (n = 274), 194 pacientes (70,8%) eran menores de 65 años, 65 pacientes (23,7%) tenían entre 65 y 74 años y 15 pacientes (5,5%) tenían más de 75 años. No se observaron diferencias globales en cuanto a seguridad o eficacia entre los pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) y los más jóvenes. La proporción de pacientes que experimentó un efecto adverso (EA) y un efecto adverso grave (EAG) fue similar en pacientes con < 65 años y en aquellos con ≥ 65 años. Los EAs más comunes registrados con mayor incidencia en pacientes con ≥ 65 años en comparación con los pacientes de < 65 años incluyeron la diarrea, el prurito, y la elevación de la GGT y la fosfatasa alcalina.

Cáncer colorrectal

En pacientes tratados con encorafenib 300 mg en combinación con cetuximab (n = 216), 134 pacientes (62%) tenían < 65 años, 62 pacientes (28,7%) tenían 65-74 años y 20 pacientes (9,3%) tenían ≥ 75 años. Los efectos adversos más comunes notificados con una mayor incidencia en pacientes de ≥ 65 años en comparación con pacientes de < 65 años incluyeron anemia, astenia, disminución del apetito y disnea.

Tanto en las poblaciones de melanoma como de cáncer colorrectal, debido a un número muy pequeño de pacientes tratados en el subgrupo de edad de pacientes con edad ≥ 75 años, no se pudieron evaluar las diferencias en la incidencia de EA en comparación con pacientes con edad < 75 años.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

Interacciones:

Efectos de otros medicamentos sobre encorafenib

Encorafenib se metaboliza principalmente por la CYP3A4.

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Inhibidores de la CYP3A4

La administración concomitante de inhibidores moderados (diltiazem) y potentes (posaconazol) de la CYP3A4 con dosis únicas de encorafenib en voluntarios sanos provocó un incremento de 2 y 3 veces del área bajo la curva de concentración-tiempo (ABC), respectivamente, y un aumento del 44,6% y 68,3% en la concentración máxima de encorafenib (C_{máx}), respectivamente.

Las predicciones basadas en modelos indican que el efecto de posaconazol tras la administración repetida puede ser similar para el ABC (aumento de 3 veces) y ligeramente mayor para la C_{máx} (aumento de 2,7 veces). Las predicciones basadas en modelos para ketoconazol sugieren un incremento de 5 veces para el ABC, aproximadamente, y de 3 a 4 veces para la C_{máx} de encorafenib después de la administración de encorafenib 450 y 300 mg una vez al día, respectivamente.

Por consiguiente, se debe evitar la administración concomitante de encorafenib con inhibidores potentes de la CYP3A4 (debido al aumento de la exposición a encorafenib y el posible incremento de la toxicidad; ver sección 5.2). Algunos ejemplos de inhibidores potentes de la CYP3A4 incluyen, pero no se limitan a, ritonavir, itraconazol, claritromicina, telitromicina, posaconazol y el zumo de pomelo. Si es inevitable el uso concomitante de inhibidores potentes del sistema enzimático CYP3A, por seguridad se debe controlar de manera atenta a los pacientes.

La administración concomitante de inhibidores moderados de la CYP3A4 debe hacerse con precaución. Algunos ejemplos de inhibidores moderados de la CYP3A4 son, entre otros: amiodarona, eritromicina, fluconazol, diltiazem, amprenavir e imatinib. Cuando se administra de forma concomitante encorafenib con un inhibidor moderado del CYP3A, por seguridad se debe controlar de manera atenta a los pacientes.

Inductores de la CYP3A4

La administración concomitante de encorafenib con un inductor de la CYP3A4 no se ha evaluado en ningún estudio clínico; sin embargo, es probable que la exposición a encorafenib se vea reducida y, por consiguiente, su eficacia puede resultar comprometida. Algunos ejemplos de inductores moderados o potentes de la CYP3A4 incluyen, pero no se limitan a, carbamazepina, rifampicina, fenitoína e hipérico (hierba de san Juan). Se debe considerar el uso de fármacos alternativos sin capacidad o con una capacidad mínima de inducir el CYP3A.

Efectos de encorafenib sobre otros medicamentos

Sustratos del CYP

Encorafenib es tanto inductor como inhibidor de la CYP3A4. El uso concomitante con fármacos que sean sustratos de la CYP3A4 (p. ej., anticonceptivos hormonales) puede aumentar la toxicidad o restar eficacia a estos fármacos. La administración concomitante de fármacos que sean sustratos de la CYP3A4 se debe hacer con precaución. Encorafenib es un inhibidor de la UGT1A1. El uso concomitante de fármacos que sean sustratos de la

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



UGT1A1 (p. ej., raltegravir, atorvastatina y dolutegravir) puede aumentar su exposición y, por consiguiente, se deben administrar con precaución.

Efecto de encorafenib sobre binimetinib

Aunque encorafenib es un inhibidor reversible relativamente potente de la UGT1A1, no se han observado diferencias clínicas en la exposición a binimetinib cuando este se administra de forma concomitante con encorafenib.

Sustratos transportadores

In vivo, encorafenib es un inhibidor de OATP1B1, OATP1B3 y/o BCRP. La coadministración de encorafenib con sustratos de OATP1B1, OATP1B3 o BCRP (como rosuvastatina, atorvastatina, metotrexato) puede producir un aumento de las concentraciones. In vitro, encorafenib es un inhibidor potencial de cierto número de otros transportadores. Los fármacos que son sustratos de los transportadores renales OAT1, OAT3, OCT2 (como furosemida o penicilina) o sustratos de los transportadores hepáticos OCT1 (como bosentán) o sustratos de P-gp (p. ej., posaconazol) también pueden ver aumentada su exposición.

Por consiguiente, estos fármacos, sustratos de transportadores, se deben coadministrar con precaución.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento con encorafenib se debe iniciar y supervisar bajo la responsabilidad de un médico con experiencia en el uso de medicamentos antineoplásicos.

Posología

Melanoma

La dosis recomendada de encorafenib es de 450 mg (seis cápsulas de 75 mg) una vez al día, cuando se utiliza en combinación con binimetinib.

Cáncer colorrectal

La dosis recomendada de encorafenib es de 300 mg (cuatro cápsulas de 75 mg) una vez al día, cuando se utiliza en combinación con cetuximab.

Modificación de la dosis

Melanoma

Para controlar las reacciones adversas puede ser necesario reducir la dosis, interrumpir temporalmente la administración o suspender el tratamiento de encorafenib (ver las Tablas 1, 3 y 4). Para obtener información sobre la posología y las modificaciones de dosis recomendadas de binimetinib, consulte la sección de posología de la información para

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



prescribir de binimetinib. En la Tabla 1 se indican las recomendaciones para la reducción de la dosis de encorafenib.

Tabla 1: Modificaciones de dosis recomendadas para encorafenib cuando se utiliza en combinación con binimetinib en la indicación de melanoma

Nivel de dosis	Dosis de encorafenib cuando se utiliza en combinación con binimetinib
Dosis inicial	450 mg una vez al día
1ª reducción de la dosis	300 mg una vez al día
2ª reducción de la dosis	200 mg una vez al día
Modificaciones posteriores	Hay datos limitados para la reducción de dosis a 100 mg una vez al día. Se debe suspender de forma permanente el tratamiento con encorafenib si el paciente no puede tolerar 100 mg una vez al día

a 225 mg también es una 2ª reducción de la dosis aceptable en regiones en donde la concentración de 50 mg no está comercializada.

No se recomienda la administración de encorafenib a una dosis de 450 mg una vez al día en monoterapia. Si se interrumpe de manera temporal la administración de binimetinib, se debe reducir la dosis de encorafenib a 300 mg una vez al día mientras dure la interrupción de binimetinib (ver sección de posología de la información para prescribir de binimetinib), ya que encorafenib no se tolera bien a la dosis de 450 mg en monoterapia. Si se suspende de forma permanente la administración de binimetinib, se debe suspender el tratamiento con encorafenib.

Si se interrumpe de manera temporal la administración de encorafenib (ver tablas 3 y 4), se debe interrumpir también la de binimetinib. Si se suspende de forma permanente la administración de encorafenib, se debe suspender también la de binimetinib.

Si se produce toxicidad relacionada con el tratamiento, entonces la dosis de encorafenib y binimetinib se debe reducir, interrumpir o suspender. Las modificaciones de dosis son necesarias solo para binimetinib (reacciones adversas relacionadas principalmente con binimetinib) para lo siguiente: el desprendimiento del epitelio pigmentario retiniano (DEPR), la oclusión venosa retiniana (OVR), la enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis, la disfunción cardíaca, el aumento de la creatinfosfoquinasa (CK, por sus siglas en inglés) y la rabdomiólisis, y el tromboembolismo venoso (TEV).

Si se produce una de estas toxicidades, ver sección de posología de la información para prescribir de binimetinib para obtener instrucciones sobre la modificación de la dosis de binimetinib.

Cáncer colorrectal

El manejo de las reacciones adversas puede requerir reducir la dosis, interrumpir temporalmente la administración o suspender el tratamiento de encorafenib (ver las Tablas 2, 3 y 4). Para obtener información sobre la posología y las modificaciones de dosis recomendadas de cetuximab, consulte la sección de posología de la información para

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



prescribir de cetuximab. En la Tabla 2 se indican las recomendaciones para la reducción de la dosis de encorafenib.

Tabla 2: Modificaciones de dosis recomendadas para encorafenib cuando se utiliza en combinación con cetuximab en la indicación de CCRm

Nivel de dosis	Dosis de encorafenib cuando se utiliza en combinación con cetuximab
Dosis inicial	300 mg una vez al día
1ª reducción de la dosis	225 mg una vez al día
2ª reducción de la dosis	150 mg una vez al día

Si se suspende de forma permanente la administración de encorafenib, se debe suspender también la de cetuximab. Si se suspende de forma permanente la administración de cetuximab, se debe suspender también la de encorafenib.

Melanoma y cáncer colorrectal

Las modificaciones de dosis en caso de reacciones adversas se indican a continuación y en las tablas 3 y 4.

Para nuevas neoplasias malignas cutáneas primarias: No es necesario modificar la dosis de encorafenib.

Para nuevas neoplasias malignas no cutáneas primarias positivas para la mutación de RAS: Se debe considerar suspender el tratamiento con encorafenib de forma permanente.

Tabla 3: Modificaciones de dosis recomendadas para encorafenib cuando se utiliza en combinación con binimetinib o en combinación con cetuximab para determinadas reacciones adversas

Grado de la reacción adversa	Encorafenib
<i>Reacciones cutáneas</i>	
•Grado 2	Se debe continuar con encorafenib. Si la erupción empeora o no mejora en el plazo de 2 semanas de tratamiento, se debe suspender la administración de encorafenib hasta que mejore a Grado 0 o 1 y, después, reanudarla a la misma dosis.
•Grado 3	Se debe suspender la administración de encorafenib hasta que mejore a Grado 0 o 1 y reanudarla a la misma dosis en caso de ser el primer acontecimiento, o reanudarla a una dosis reducida si es de Grado 3 recurrente.
•Grado 4	Se debe suspender de forma permanente el tratamiento con encorafenib.
<i>Síndrome de entrodisestesia palmoplantar (EPP)</i>	
•Grado 2	Se debe continuar la administración de encorafenib e instaurar medidas de soporte tales como tratamientos tópicos. Si, a pesar del tratamiento de soporte, no mejora en 2 semanas, se debe suspender la administración de encorafenib hasta que mejore a Grado 0 o 1 y reanudarse a la misma dosis o a una dosis reducida.
•Grado 3	Se debe suspender la administración de encorafenib, instaurar medidas de soporte tales como tratamientos tópicos, y se debe examinar al paciente semanalmente. Encorafenib se debe reanudar a la misma dosis o a una dosis reducida cuando mejore a Grado 0 o 1.
<i>Uveítis, incluidas iritis e indociclitis</i>	
•Grado 1-3	En caso de uveítis de Grado 1 o 2 que no responde a tratamiento ocular específico (p. ej., tópico) o de uveítis de Grado 3, se debe suspender la administración de encorafenib y repetirse el control oftalmológico a las 2 semanas. <ul style="list-style-type: none"> • Si la uveítis es de Grado 1 y mejora a Grado 0, se debe reanudar el tratamiento a la misma dosis. • Si la uveítis es de Grado 2 o 3 y mejora a Grado 0 o 1, se debe reanudar el tratamiento a dosis reducida. • Si no mejora en 6 semanas, se debe repetir el control oftalmológico, y suspender de forma permanente el tratamiento con encorafenib.



•Grado 4	Se debe suspender de forma permanente el tratamiento con encorafenib y realizar un seguimiento con control oftalmológico.
<i>Prolongación del intervalo QTc</i>	
•QTcF >500 ms con una variación ≤60 ms respecto al valor previo al tratamiento.	Se debe suspender la administración de encorafenib (ver seguimiento en sección 4.4). Se debe reanudar el tratamiento con encorafenib a dosis reducida cuando el QTcF sea ≤500 ms.
•QTcF >500 ms con un aumento >60 ms respecto al valor previo al tratamiento	Se debe suspender de forma permanente el tratamiento con encorafenib (ver seguimiento en sección 4.4).
<i>Anomalías de las pruebas analíticas hepáticas</i>	
•Grado 2 (aspartato aminotransferasa (AST) o alanina aminotransferasa (ALT) >3 a ≤5 veces el límite superior normal (LSN))	Se debe continuar con encorafenib. • Si no se produce mejoría en 4 semanas, se debe suspender la administración de encorafenib hasta que mejore a Grado 0 o 1 o a los valores iniciales o previos al tratamiento y, después, reanudarse el tratamiento a la misma dosis
•Primer acontecimiento de Grado 3 (AST o ALT >5 veces el LSN y bilirrubina en sangre >2 veces el LSN)	Se debe suspender la administración de encorafenib durante un máximo de 4 semanas. • Si mejora a Grado 0 o 1 o a los valores iniciales, se debe reanudar el tratamiento a dosis reducida. • Si no mejora, se debe suspender de forma permanente el tratamiento con encorafenib.
•Primer acontecimiento de Grado 4 (AST o ALT >20 LSN)	Se debe suspender la administración de encorafenib durante un máximo de 4 semanas. • Si mejora a Grado 0 o 1 o a los valores iniciales, se debe reanudar el tratamiento a dosis reducida. • Si no mejora, se debe suspender de forma permanente el tratamiento con encorafenib.
•Grado 3 recurrente (AST o ALT > 5x LSN y bilirrubina en sangre > 2x LSN)	Se debe considerar la suspensión permanente de encorafenib.
•Acontecimiento recurrente de Grado 4 (AST o ALT >20 LSN)	Se debe suspender de forma permanente el tratamiento con encorafenib.

a Criterios Terminológicos Comunes para Acontecimientos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos (NCI CTCAE, por sus siglas en inglés) versión 4.03

Tabla 4: Modificaciones de dosis recomendadas de encorafenib cuando se utiliza en combinación con binimetinib o en combinación con cetuximab para otras reacciones adversas

Grado de la reacción adversa	Encorafenib
•Reacciones adversas recurrentes o intolerables de Grado 2 •Primer acontecimiento de reacciones adversas de Grado 3	Se debe suspender la administración de encorafenib durante un máximo de 4 semanas. • Si mejora a Grado 0 o 1 o a los valores iniciales, se debe reanudar el tratamiento a dosis reducida. • Si no mejora, se debe suspender de forma permanente el tratamiento con encorafenib.
•Primer acontecimiento de cualquier reacción adversa de Grado 4	Se debe suspender la administración de encorafenib durante un máximo de 4 semanas. • Si mejora a Grado 0 o 1 o a los valores iniciales, se debe reanudar el tratamiento a dosis reducida. • Si no mejora, se debe suspender de forma permanente el tratamiento con encorafenib.
•Reacciones adversas recurrentes de Grado 3	Se debe considerar suspender de forma permanente el tratamiento con encorafenib.
•Reacciones adversas recurrentes de Grado 4	Se debe suspender de forma permanente el tratamiento con encorafenib.



Duración del tratamiento

El tratamiento se continuará hasta que el paciente deje de obtener beneficio del mismo o hasta la aparición de toxicidad inaceptable.

Dosis olvidadas

Si el paciente olvida tomar una dosis de encorafenib, solo debe tomar la dosis olvidada en caso de que falten más de 12 horas hasta la siguiente dosis programada.

Vómitos

Si el paciente sufre vómitos tras la administración de encorafenib, no debe tomar una dosis adicional, sino esperar hasta la siguiente dosis programada.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No son necesarios ajustes de la dosis para pacientes mayores de 65 años.

Insuficiencia hepática

Los pacientes con insuficiencia hepática de leve a grave pueden presentar una mayor exposición a encorafenib.

Se debe administrar encorafenib con precaución a dosis de 300 mg una vez al día en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh clase A).

No se puede hacer una recomendación posológica en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh clase B) o grave (Child-Pugh clase C).

Insuficiencia renal

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada, según un análisis farmacocinético (FC) poblacional. No hay datos clínicos sobre el uso de encorafenib en pacientes con insuficiencia renal grave. Por consiguiente, no se puede determinar la posible necesidad de un ajuste de dosis. Encorafenib se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia renal grave.

Población pediátrica

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

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

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

www.invima.gov.co



No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de encorafenib en niños y adolescentes. No se dispone de datos.

Método de administración

Braftovi® se toma vía oral. Las cápsulas deben tragarse enteras con agua. Pueden tomarse con o sin alimentos. Se debe evitar la administración de encorafenib con zumo de pomelo.

Condición de venta: Control especial, Venta Libre, Venta con fórmula médica, Uso Institucional

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

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto versión LL-PLD_ Col_ EU Pierre Fabre SPC_09Nov2021_v1.0. allegado mediante radicado
- Aprobación de la Información para Prescribir versión LLD_ Col_ EU Pierre Fabre SPC_09Nov2021_v1.0 allegado mediante radicado

CONCEPTO: Dado que se trata del mismo principio activo, con la misma información farmacológica y distinta concentración del numeral 3.1.1.2 de esta misma Acta, el concepto es el mismo: *“Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita para encorafenib las indicaciones “ En combinación con binimetinib en adultos para el tratamiento del melanoma no reseccable o metastásico con mutación BRAF V600 y en combinación con cetuximab, para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer colorrectal metastásico (CCRm) con mutación BRAF V600E, que han recibido terapia sistémica previa”.*

Allega estudios preclínicos que la Sala considera suficientes. En cuanto a los estudios clínicos, para la indicación “En combinación con binimetinib en adultos para el tratamiento del melanoma no reseccable o metastásico con mutación BRAF V600” presenta como soporte principal el estudio COLUMBUS, abierto, cuya primera parte incluyó 576 pacientes en donde se compararon 3 brazos: La asociación encorafenib 450 mg y binimetinib 45 mg versus encorafenib 300 mg y el referente vemurafenib 960 mg/dos veces al día; la mediana de seguimiento fue de 48,8 meses mostrando diferencias en sobrevida global 33,6 meses para el brazo de la combinación, 23,5 meses para la monoterapia de encorafenib y 16,9 meses para vemurafenib. También hubo diferencias en la supervivencia libre de progresión que

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



fue de 14,9 meses en la combinación versus 7,3 meses en el brazo de vemurafenib. En cuanto al perfil de seguridad se observó retinopatía en algunos casos seria, pirexia, incremento de transaminasas, fotosensibilización, anemia, infarto agudo del miocardio, colitis, enterocolitis como las más frecuentes, así mismo el interesado allegó análisis de calidad de vida mostrando respuestas favorables. La segunda parte comparó 240 pacientes que recibieron la asociación encorafenib 300 mg y binimetinib 45 mg versus 80 pacientes que recibieron encorafenib 300 mg, obteniendo una sobrevida libre de progresión de 12,9 meses en el brazo combo 300 versus 7,4 meses en el brazo de encorafenib.

A la Sala le llama la atención que el estudio comparó una asociación de un inhibidor BRAF mutado (encorafenib) más un inhibidor MEK (binimetinib) contra un inhibidor BRAF mutado (vemurafenib), lo que no permite estimar el real beneficio del binimetinib frente a otros inhibidores MEK en uso como trametinib o cobimetinib, que tienen indicación en el mismo tipo de pacientes.

Por lo anterior, la Sala solicita al interesado justificar la no inclusión de un inhibidor MEK en el brazo comparador del estudio COLUMBUS.

Para la indicación “en combinación con cetuximab, para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer colorrectal metastásico (CCRm) con mutación BRAF V600E” presenta como soporte clínico principal el estudio BEACON CRC, abierto, que incluyó 665 pacientes adultos con cáncer colorrectal metastásico con mutación BRAF V600E, que habían recibido tratamiento previo y que fueron distribuidos en 3 grupos: 224 para recibir encorafenib más binimetinib y cetuximab (terapia triple), 220 para recibir encorafenib más cetuximab y 221 para recibir cetuximab con irinotecan o FOLFIRI (brazo control). La sobrevida global fue de 9 meses para grupo de terapia triple, 8,4 meses en el grupo que recibió encorafenib más cetuximab y 5,4 meses para el grupo control.

Se encontró una menor frecuencia de eventos adversos >grado 3 en el grupo de terapia doble con respecto a los otros dos. También se encontraron mejores valoraciones en las evaluaciones de calidad de vida en los brazos de terapia doble y triple con respecto al grupo control.

Analizada la información allegada la Sala solicita al interesado:

- **Explicar cuál fue la razón para incluir cetuximab como parte de la terapia combinada incluido el brazo comparador habida cuenta que no está establecido que sea un control apropiado en pacientes con la mutación V600E.**
- **Allegar datos desagregados del grupo comparador que muestren los resultados de cetuximab más FOLFIRI y cetuximab más irinotecan.**

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La Sala solicita al interesado justificar el carácter de nueva entidad química y la protección de datos para encorafenib establecida en el Decreto 2085 de 2002, dada la similitud en mecanismo de acción, indicación y eficacia con dabrafenib.”

3.1.1.4. FIRIALTA®20MG TABLETAS

Expediente : 20202924
Radicado : 20211097641/ 20221107886
Fecha : 06/06/2022
Interesado : Bayer S.A.
Composición:

Cada tableta contiene 20 mg de Finerenona

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones:

Firialta® está indicado para retrasar la progresión de la enfermedad renal y reducir el riesgo de eventos cardiovasculares adversos mayores (muerte cardiovascular, infarto de miocardio no letal, accidente cerebrovascular no letal) y hospitalización por insuficiencia cardíaca en adultos con enfermedad renal crónica y diabetes tipo 2.

Contraindicaciones:

FIRIALTA® está contraindicado en pacientes:

- que estén tomando medicamentos concomitantes que sean inhibidores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, itraconazol, ketoconazol, ritonavir, nelfinavir, cobicistat, claritromicina, telitromicina y nefazodona).
- con enfermedad de Addison.

Precauciones y advertencias:

Hiperpotasemia

Se ha observado hiperpotasemia en pacientes tratados con Firialta®.

Algunos pacientes tienen un mayor riesgo de desarrollar hiperpotasemia. Los factores de riesgo incluyen TFGe baja, potasio sérico elevado y episodios previos de hiperpotasemia. Considerar una monitorización más frecuente en estos pacientes.

No se recomienda el inicio del tratamiento con Firialta® si el potasio sérico es > 5.0 mmol/L. Si el potasio sérico es > 4.8 a 5.0 mmol/L, se puede considerar el inicio del tratamiento con Firialta® con un control adicional de potasio sérico dentro de las primeras 4 semanas según las características del paciente y los niveles séricos de potasio.

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Suspender el tratamiento con Firalta® si el potasio sérico es > 5.5 mmol/L. Seguir las directrices locales para el tratamiento de la hiperpotasemia. Reiniciar Firalta® a 10 mg una vez al día si el potasio sérico es ≤ 5.0 mmol/L.

Volver a medir el potasio sérico y la TFGe en todos los pacientes 4 semanas después del inicio, reinicio o incremento de la dosis del tratamiento con Firalta®. Posteriormente, volver a medir el potasio sérico periódicamente y según sea necesario según las características del paciente y los niveles séricos de potasio.

Medicamentos concomitantes

El riesgo de hiperpotasemia también puede aumentar con la administración de medicamentos concomitantes que pueden aumentar el potasio sérico.

Evite el uso concomitante de Firalta® con los siguientes medicamentos:

- diuréticos ahorradores de potasio (por ejemplo, amilorida, triamtereno)
- otros antagonistas del receptor de mineralocorticoides (ARM) (por ejemplo, eplerenona, esaxerenona, espironolactona, canrenona)

Use FIRIALTA® con precaución y supervise el potasio sérico cuando se administre concomitantemente con los siguientes medicamentos:

- suplementos de potasio
- trimetoprima o trimetoprima-sulfametoxazol. Puede ser necesario suspender temporalmente Firalta®.

Insuficiencia renal

El riesgo de hiperpotasemia aumenta con la disminución de la función renal. Se debe realizar un control continuo de la función renal según sea necesario de acuerdo con la práctica clínica habitual.

No se recomienda el inicio del tratamiento con Firalta® en pacientes con TFGe <25 mL/min/1.73 m² ya que la experiencia clínica es limitada.

Continuar el tratamiento con Firalta® teniendo precaución con respecto a los niveles séricos de potasio en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal (TFGe <15 mL/min/1.73 m²) ya que la experiencia clínica es limitada.

Insuficiencia renal

El riesgo de hiperpotasemia aumenta con la disminución de la función renal. Se debe realizar un control continuo de la función renal según sea necesario de acuerdo con la práctica clínica habitual.

No se recomienda el inicio del tratamiento con Firalta® en pacientes con TFGe <25 mL/min/1.73 m² ya que la experiencia clínica es limitada.

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Continuar el tratamiento con Firalta® teniendo precaución con respecto a los niveles séricos de potasio en pacientes con enfermedad renal terminal (TFGe <15 mL/min/1.73 m²) ya que la experiencia clínica es limitada.

Insuficiencia hepática

No se han estudiado pacientes con insuficiencia hepática grave (Child Pugh C). Debido a un esperado aumento significativo en la exposición a finerenona, se debe evitar el uso de Firalta® en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Debido a un incremento en la exposición a finerenona, se debe considerar la monitorización adicional del potasio sérico y adaptar la monitorización de acuerdo con las características del paciente en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B).

Uso concomitante de sustancias que afectan la exposición a finerenona

Inhibidores moderados y débiles de CYP3A4

Es esperado que el uso concomitante de Firalta® con inhibidores moderados del CYP3A4 (por ejemplo, eritromicina y verapamilo) e inhibidores débiles del CYP3A4 (por ejemplo, amiodarona y fluvoxamina) aumente la exposición a finerenona. Monitorear el potasio sérico, especialmente durante el inicio o cambios en la dosis de FIRIALTA® o del inhibidor de CYP3A4.

Inductores potentes y moderados de CYP3A4

Evitar el uso concomitante de Firalta® con inductores potentes de CYP3A4 (por ejemplo, rifampicina, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, hierba de San Juan) o inductores moderados de CYP3A4 (por ejemplo, efavirenz), con los cuales se espera que disminuyan notablemente las concentraciones plasmáticas de finerenona y den lugar a un efecto terapéutico reducido. Considerar como alternativa la selección de un medicamento concomitante con potencial débil o nulo para inducir CYP3A4.

Toronja

Evitar la ingesta concomitante de toronja o jugo de toronja, ya que se espera que aumente la concentración plasmática de finerenona.

Toxicidad embrionofetal

Los datos en animales han mostrado toxicidad reproductiva. Se desconoce la relevancia para los humanos. Firalta® no debe usarse durante el embarazo a menos que se haya considerado cuidadosamente el beneficio para la madre y el riesgo para el feto. Si la paciente queda embarazada durante el tratamiento con Firalta®, se debe informar a la paciente de los posibles riesgos para el feto.

Aconsejar a las mujeres en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Firalta®. Aconsejar a las mujeres que no amamenten durante el tratamiento con Firalta®

Reacciones adversas:

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Resumen del perfil de seguridad

La seguridad de Firalta® en pacientes con enfermedad renal crónica y diabetes tipo 2 se evaluó en dos estudios clínicos de fase III FIDELIO-DKD y FIGARO-DKD. En el estudio FIDELIO-DKD, 2,827 pacientes recibieron Firalta® (10 o 20 mg una vez al día) con una duración media del tratamiento de 2.2 años. En el estudio FIGARO-DKD, 3683 pacientes recibieron Firalta (10 o 20 mg una vez al día) con una duración media del tratamiento de 2.9 años.

La reacción adversa reportada con mayor frecuencia ($\geq 10\%$) fue hiperpotasemia.

Lista tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas reportadas con Firalta® se resumen en la Tabla 2 a continuación por clase de sistema u órgano de MedDRA y por frecuencia.

Las reacciones adversas están categorizadas por clase de sistema u órgano y luego por frecuencia, con las más frecuentes primero, utilizando la siguiente convención:

- muy frecuentes ($\geq 1/10$)
- frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)
- poco frecuentes ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$)
- infrecuente ($\geq 1/10,000$ a $< 1 / 1,000$)
- muy infrecuente ($< 1/10,000$)

Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se clasifican en orden decreciente de severidad.

Tabla 2: Reacciones adversas reportadas con Firalta® en el estudio de fase III FIDELIO-DKD y FIGARO-DKD combinados)

MedDRA Clase de sistema u órgano	Muy frecuente	Frecuente
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Hiperpotasemia ¹	Hiponatremia Hiperuricemia ²
Trastornos vasculares		Hipotensión ³
Estudios de laboratorio y gabinete		Disminución de la tasa de filtración glomerular ⁴

¹ incluye aumento de potasio en sangre e hiperpotasemia

² incluye disminución de sodio en sangre e hiponatremia

³ incluye aumento del ácido úrico en sangre e hiperuricemia

⁴ Se observó hiperuricemia asintomática. En el estudio FIGARO-DKD, se observó un aumento desde el inicio en la media de ácido úrico en suero de hasta 0.3 mg/dl en el grupo de Firalta en comparación con el de placebo, que se atenuó con el tiempo. No se notificaron interrupciones del tratamiento relacionadas con la hiperuricemia

⁵ incluye disminución de la presión arterial, disminución de la presión arterial diastólica, hipotensión diastólica e hipotensión

⁶ En pacientes tratados con Firalta®, la presión arterial sistólica (PAS) media disminuyó en 3 mmHg y la presión arterial diastólica (PAD) media disminuyó en 1-2 mmHg en el primer mes, permaneciendo estable a partir de entonces. La mayoría de los episodios de hipotensión fueron leves o moderados y se resolvieron. Los eventos asociados con hipotensión, por ejemplo, mareos, síncope o caídas, no fueron más frecuentes en los pacientes que usaban Firalta® en comparación con el placebo.

⁷ Una disminución inicial de la TFGe (media de 2 mL/min /1.73 m²) se atenuó con el tiempo en comparación con el placebo. Se ha demostrado que esta disminución es reversible después de la interrupción del tratamiento.



Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Hiperpotasemia

En el estudio FI ELIO-DKD, que incluyó a pacientes con ERC (TFGe media de 44.3 ml/min/1.73 m²) y DT2, se reportaron eventos de hiperpotasemia en el 18.3% de los pacientes tratados con Firialta® en comparación con el 9.0% de los pacientes tratados con placebo. Se observó un incremento con respecto al valor inicial en el potasio sérico medio en el primer mes de tratamiento de aproximadamente 0.2 mmol/L en el grupo de Firialta® en comparación con el placebo, que permaneció estable a partir de entonces.

Interacciones:

Efectos de otras sustancias sobre finerenona

Finerenona se elimina casi exclusivamente a través de la vía del metabolismo oxidativo mediado por el citocromo P450 (CYP) (principalmente CYP3A4 [90%] con una pequeña contribución de CYP2C8 [10%]).

Efecto de los inhibidores de CYP3A4 sobre finerenona

Inhibidores potentes de CYP3A4

Las simulaciones sugieren que el uso concomitante de Firialta® con itraconazol (200 mg, dos veces al día), un inhibidor potente de CYP3A4, incrementa el ABC de finerenona (+531%) y la C_{máx} (+137%). También se prevé que la claritromicina (500 mg, dos veces al día), otro inhibidor potente, aumente el ABC de finerenona (+428%) y la C_{máx} (+125%). Debido a un marcado aumento esperado en la exposición a finerenona, el uso concomitante de Firialta® con itraconazol, claritromicina y otros inhibidores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, Ketoconazol, ritonavir, nelfinavir, cobicistat, telitromicina o nefazodona) está contraindicado.

Inhibidores moderados de CYP3A4

El uso concomitante de eritromicina (500 mg, tres veces al día), un inhibidor moderado de CYP3A4, aumentó el ABC y la C_{máx} medias de finerenona en un 248% y un 88%, respectivamente. Otro inhibidor moderado de CYP3A4, el verapamilo (comprimido de

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



liberación controlada de 240 mg una vez al día), aumentó el ABC y la Cmáx medias de finerenona en un 170% y un 120%, respectivamente. El potasio sérico puede aumentar y, por tanto, se recomienda la monitorización del potasio sérico.

Inhibidores débiles de CYP3A4

En un análisis de Firalta® en pacientes, se estimó que el uso de amiodarona, un inhibidor débil de CYP3A4, resultó en un aumento del 21% del ABC de finerenona. Las simulaciones sugieren que la fluvoxamina (100 mg, dos veces al día), otro inhibidor débil, aumenta el ABC (+57%) y la Cmáx (+38%) de finerenona. El potasio sérico puede aumentar y, por tanto, se recomienda monitorizar el potasio sérico.

Toronja

Se espera que la ingesta concomitante de toronja o jugo de toronja aumente la concentración plasmática de finerenona y debe evitarse.

Efecto de inductores potentes y moderados de CYP3A4 sobre finerenona

Las simulaciones sugieren que la rifampicina (600 mg, una vez al día), un inductor potente de CYP3A4, reduce el ABC (-93%) y la Cmáx (-86%) de finerenona. Se predice que efavirenz (600 mg, una vez al día), un inductor moderado de CYP3A4, disminuirá el ABC (-81%) y la Cmáx (+ -68%) de finerenona.

El uso concomitante de Firalta® con rifampicina y otros inductores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, hierba de San Juan) o con efavirenz y otros inductores moderados del CYP3A4, disminuye notablemente la concentración plasmática de finerenona, lo que resulta en un efecto terapéutico reducido y debe evitarse.

Interacciones farmacodinámicas

Medicamentos que incrementan el potasio sérico.

Se prevé que los medicamentos que incrementan el potasio sérico aumentarán el riesgo de hiperpotasemia cuando se utilicen concomitantemente con Firalta®.

Debe evitarse el uso concomitante de Firalta® con los siguientes medicamentos:

- diuréticos ahorradores de potasio (por ejemplo, amilorida, triamtereno)
- otros antagonistas de los receptores de mineralocorticoides (ARM) (por ejemplo, eplerenona, esaxerenona, espironolactona, canrenona)

Firalta® se debe usar con precaución y se debe monitorear el potasio sérico cuando se administra concomitantemente con los siguientes medicamentos:

- suplementos de potasio
- trimetoprima o trimetoprima-sulfametoxazol. Puede ser necesario suspender temporalmente Firalta®.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

La dosis objetivo recomendada de Firalta® es de 20 mg una vez al día.

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

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

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

www.invima.gov.co



Inicio del tratamiento

Se recomienda iniciar el tratamiento con Firalta® cuando el potasio sérico sea ≤ 4.8 mmol/L. Para la monitorización del potasio sérico, ver "Continuación del tratamiento".

Si el potasio sérico es > 4.8 a 5.0 mmol/L, se puede considerar el inicio del tratamiento con Firalta® con un control adicional del potasio sérico dentro de las primeras 4 semanas según las características del paciente y los niveles séricos de potasio.

Si el potasio sérico es > 5.0 mmol/L, no se recomienda el inicio del tratamiento con Firalta®. Determinar la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) para determinar la dosis inicial.

La dosis inicial de Firalta® es:

- 20 mg una vez al día si la TFGe es ≥ 60 mL/min/1.73 m²
- 10 mg una vez al día si la TFGe es ≥ 25 a <60 mL/min/1.73 m²

No se recomienda el inicio del tratamiento con Firalta® en pacientes con TFGe < 25 mL/min/1.73 m² ya que la experiencia clínica es limitada.

Continuación del tratamiento

Cuatro semanas después del inicio, la reanudación o el incremento de la dosis del tratamiento con Firalta® medir nuevamente el potasio sérico y la TFGe. Consulte la Tabla 1 para determinar la continuación del tratamiento con Firalta® y el ajuste de la dosis. A partir de entonces, vuelva a medir el potasio sérico periódicamente y conforme sea necesario según las características del paciente y los niveles séricos de potasio.

Tabla 1: Continuación del tratamiento con Firalta® y ajuste de la dosis

Potasio sérico (mmol/L)	Dosis de Firalta® (después de 4 semanas y posteriormente)
≤ 4.8	Mantener 20 mg una vez al día. Para los pacientes que toman 10 mg una vez al día, incrementar la dosis a 20 mg una vez al día si la TFGe no ha disminuido $> 30\%$ en comparación con la medición anterior.
$> 4.8 - 5.5$	Mantener la dosis.
> 5.5	Suspender Firalta®. Reanudar con 10 mg una vez al día si el potasio sérico es ≤ 5.0 mmol/L.

Dosis olvidadas

La dosis olvidada debe tomarse lo antes posible una vez detectada la omisión, pero solo el mismo día.

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Si esto no es posible, se debe omitir la dosis y tomar la siguiente dosis de acuerdo a la prescripción. No se deben tomar dos dosis para compensar la dosis olvidada. La dosis diaria máxima de Firalta® es de 20 mg.

Información adicional sobre poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia renal

Inicio del tratamiento con Firalta®

En pacientes con TFG_e > 25 a <60 mL/min/1.73 m², la dosis inicial de Firalta® es de 10 mg una vez al día. Ver sección "Inicio del tratamiento".

En pacientes con TFG_e <25 mL/min/1.73 m², no se recomienda el inicio del tratamiento con Firalta® ya que la experiencia clínica es limitada.

Continuación del tratamiento con Firalta®

En pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave, continuar el tratamiento con Firalta® y ajustar la dosis en función del potasio sérico. Medir la TFG_e 4 semanas después del inicio para determinar el incremento de la dosis. Ver la Tabla 1 y la sección "Continuación del tratamiento".

En pacientes con enfermedad renal en etapa terminal (TFG_e <15 mL/min/1.73 m²), continuar el tratamiento con Firalta® teniendo precaución con respecto a los niveles séricos de potasio ya que la experiencia clínica es limitada.

Pacientes con insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática grave (Child Pugh C), evite el tratamiento con Firalta®.

En pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B), considere la monitorización adicional del potasio sérico y adapte la monitorización de acuerdo a las características del paciente.

Pacientes que toman medicamentos concomitantes

En pacientes que toman Firalta® de forma concomitante con inhibidores moderados o débiles del CYP3A4, suplementos de potasio, trimetoprima o trimetoprima-sulfametoxazol, considerar una monitorización adicional del potasio sérico y adaptar la monitorización de acuerdo con las características del paciente y tomar las decisiones de tratamiento de Firalta® como se indica en la Tabla 1. Puede ser necesaria la suspensión temporal de Firalta® cuando se toma trimetoprima o trimetoprimasulfametoxazol.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



2022001910 emitido mediante Acta No. 14 de 2021 numeral 3.1.1.3 con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto versión 03 Con base en la decisión del CGL con fecha del: 15 de diciembre 2021 allegado mediante radicado No. 20221107886
- Información para prescribir versión 03 Con base en la decisión del CGL con fecha del: 15 de diciembre 2021 allegado mediante radicado No. 20221107886

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado en respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta No. 14 de 2021, numeral 3.1.1.3., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado no da respuesta satisfactoria al Auto. La Sala considera que se mantienen las mismas incertidumbres, teniendo en cuenta que los estudios presentados FIDELIO DKD y FIGARO DKD utilizaron variables de desenlaces compuestas encontrando un modesto beneficio en las mismas, en el estudio FIDELIO DKD arrastrado por una pequeña diferencia en la disminución sostenida de la TFGe a $\geq 40\%$ (en relación con el valor inicial, 16.9% versus 20.3% con placebo) y en el estudio FIGARO DKD por la diferencia en la hospitalización por falla cardíaca; lo que limita concluir sobre el posible beneficio en pacientes diabéticos tipo 2 con falla renal estadio 3 y 4 con albuminuria.

El interesado tampoco da respuesta al requerimiento de la Sala en el sentido de no explicar la falta de comparación con medicamentos que tienen el mismo mecanismo de acción, como espirolactona, principio activo para el cual están aprobadas las indicaciones falla cardíaca e hipertensión arterial.

El interesado tampoco responde al concepto de la Sala en el sentido de que en las indicaciones *"... se informa sobre las características de los pacientes que se pueden beneficiar con el tratamiento y que no es adecuado hacer referencia a potenciales efectos benéficos del tratamiento en las indicaciones, por cuanto, si no se presenta la magnitud de los mismos junto con la magnitud del riesgo de efectos adversos, es información desbalanceada que puede inducir a un uso inadecuado del medicamento. La información respecto a beneficios y riesgos con sus magnitudes puede ir en el apartado de estudios clínicos"*.

Por lo anterior, la Sala recomienda negar la solicitud del interesado.

3.1.1.5. TEGOPRAZAN

Expediente : 20229151
Radicado : 20221108213

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Fecha : 7/06/2022
Interesado : Aulen Pharma S.A.

Composición: Cada tableta contiene 50 mg de Tegoprazan

Forma farmacéutica: Tabletas

Indicaciones:

- Tratamiento de la enfermedad por reflujo erosiva
- Tratamiento de la enfermedad por reflujo no erosiva
- Tratamiento de úlcera gástrica
- Adyuvante en la erradicación de H. pylori

Contraindicaciones:

- Pacientes con hipersensibilidad conocida al tegoprazan o a cualquiera de los componentes de la formulación.
- Pacientes con administración concomitante de atazanavir, nelfinavir o rilpivirina
- Embarazo o lactancia.

Precauciones y advertencias:

Precauciones generales

• En la presencia de cualquier síntoma de alarma (por ejemplo, pérdida de peso no intencional importante, vómito recurrente, disfagia, hematemesis o melena) y cuando se sospecha o está presente una úlcera gástrica, se debe excluir la malignidad, ya que el tratamiento con K-CAB puede aliviar los síntomas y retrasar el diagnóstico.

• Cianocobalamina (Vitamina B12) deficiencia: Tratamiento diario con cualesquier medicamentos que supriman el ácido durante un periodo prolongado de tiempo (por ejemplo, más de 3 años) puede llevar a la mala absorción de cianocobalamina (vitamina B-12) ocasionada por hipo- o aclorhidria. Ocurren informes raros de deficiencia de cianocobalamina con una terapia supresora de ácido que se ha reportado en la literatura. Se debe considerar este diagnóstico si se observan síntomas clínicos consistentes con la deficiencia de cianocobalamina.

• Fractura de huesos: Diversos estudios de observación publicados sugieren que se puede asociar la terapia con el inhibidor de la bomba de protones (PPI) con un riesgo aumento de fracturas relacionadas con osteoporosis de la cadera, muñeca o columna vertebral. Ha aumentado el riesgo de fractura en pacientes que recibieron altas dosis (definido como dosis múltiples diarias) y una terapia PPI a largo plazo (un año o más). Los pacientes deben utilizar la dosis adecuada y la duración más corta de la terapia con K-CAB adecuada para la condición que se está tratando. Los pacientes en riesgo de fracturas relacionadas con la osteoporosis deben manejarse de acuerdo a los lineamientos de tratamiento establecidos.

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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





Los pacientes en riesgo de fracturas relacionadas con la osteoporosis deben manejarse a los lineamientos de tratamiento establecidos.

- Se ha reportado en raras ocasiones la hipomagnesemia en pacientes tratados con PPI durante por lo menos tres meses, en la mayoría de los casos después de un año de terapia. En la mayoría de los pacientes, el tratamiento con hipomagnesemia requirió el reemplazo de magnesio y discontinuación de PPI (Inhibidores de la Bomba de Protones). Para los pacientes que esperan estar en un tratamiento prolongado o que toman K-CAB con medicamentos como digoxina o medicamentos que pueden ocasionar hipomagnesemia (por ejemplo, diuréticos), los profesionales de la salud pueden considerar monitorear los niveles de magnesio antes del inicio del tratamiento y periódicamente. Los eventos adversos serios incluyen tetania, arritmias y convulsiones.

- La acidez gástrica disminuida se debe a los inhibidores de la bomba de protones, que aumentan los conteos de bacterias normalmente presentes en el tracto gastrointestinal. El tratamiento con supresores de ácido gástrico pudiera aumentar posiblemente el riesgo de infecciones gastrointestinales como Salmonella, Campylobacter y Clostridium difficile. Los estudios de observación publicados sugieren que la terapia PPI pudiera asociarse con un riesgo aumento de diarrea asociada con Clostridium difficile (CDAD), especialmente en pacientes hospitalizados. Este diagnóstico se debe considerar para una diarrea que no mejora. Se ha reportado el CDAD con el uso de casi todos los agentes antibacterianos. Los pacientes deben utilizar la dosis más baja y la duración más corta de la terapia con K-CAB adecuada para la condición que está siendo tratada.

Los siguientes pacientes deben ser tratados con precaución

- Deterioro hepático: No hay datos en pacientes con deterioro hepático.
- Deterioro renal: No hay datos en pacientes con deterioro renal.
- Personas mayores: En general, debe administrarse con precaución a los pacientes mayores teniendo en mente una frecuencia mayor de las funciones fisiológicas disminuidas como el hígado o el riñón.

Reacciones adversas:

Se realizaron un total de 5 estudios clínicos con la enfermedad por reflujo gastroesofágico erosivo y la enfermedad de reflujo gastroesofágico no erosivo y pacientes con úlcera gástrica. Se trataron 360 pacientes con 50 mg de tegoprazan. Los eventos adversos y reacciones adversas de medicamentos (marcados con *) que se reportaron durante las pruebas clínicas son los siguientes;

Eventos adversos reportados en por lo menos 1% de los sujetos

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Sistema corporal	Eventos adversos
Gastrointestinal	Nausea, diarrea, dispepsia
Infecciones e infestaciones	Nasofaringitis, infección viral del trato respiratorio superior
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Incomodidad del pecho

Eventos adversos reportados en menos de 1% de los sujetos

Sistema corporal	Eventos adversos
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal en la parte superior*, incomodidad abdominal*, estreñimiento*, dolor abdominal*, distensión abdominal*, vómito, eructos, dolor abdominal inferior, úlcera gástrica*, hemorragia anal, duodenitis erosiva*, flatulencias*, pólipos gástricos*, enfermedad por reflujo gastroesofágico*, metaplasia intestinal, hematemesis, hemorroides, melena*
Infecciones e infestaciones	Foliculitis*, rinofaringitis* gastroenteritis bacteriana, tuberculosis latente
Investigaciones de laboratorio	Aumento de alanina aminotransferasa*, aumento de aspartato aminotransferasa *, aumento gamma-glutamilttransferasa*, aumento de bilirrubina en sangre*, aumento de creatina fosfoquinasa en sangre*, presencia de sangre en orina*, hematíes positivos en orina, aumento gastrina en sangre*, aumento

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



	triglicéridos en sangre*
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Fatiga*
Lesiones, envenenamiento y complicaciones del procedimiento	Contractura de ligamentos, concusión, excoriación, fractura de pies, lesiones de articulaciones, contractura del músculo
Trastornos de tejido conectivo y músculo esquelético	Mialgia*, artralgia*, tendonitis*
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza*, mareo
Trastornos del tejido subcutáneo y de la piel	Angioedema, dermatitis, dermatitis seborreica *
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos*, dolor orofaríngeo, irritación de garganta
Sistema reproductivo y trastornos en el pecho	Descarga vaginal, prurito vulvovaginal, calcificaciones del pecho*, adenomiosis, Quistes en los ovarios
Trastornos hepatobiliares	Cálculo del ducto biliar, quiste hepático
Trastornos renales y urinarios	Vejiga hipertónica*, nocturia, quistes renales
Neoplasmas benignos, malignos y no especificados (que incluyen quistes y pólipos)	Cáncer de mama, adenoma del tracto gastrointestinal*, adenocarcinoma gástrico, leiomioma uterino
Trastornos cardíacos	Extrasístoles ventriculares*
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Linfadenitis*, anemia*
Trastornos psiquiátricos	Insomnio*
Procedimientos quirúrgicos y médicos	Implantación dental
Trastornos de oídos y laberinto	Dolor de oídos*
Trastornos de metabolismo y nutrición	Diabetes mellitus
Trastornos vasculares	Hipertensión
Trastornos endócrinos	Quiste tiroideo*

Se realizaron dos estudios clínicos en pacientes con úlcera péptica y/o gastritis atrófica crónica que fueron positivos para H. pylori. Se trató a 314 pacientes con tegoprazan de 50 mg, en combinación con amoxicilina de 1 g y claritromicina de 500 mg. Los eventos adversos y las reacciones adversas al fármaco (marcadas con *) informados durante la prueba clínica se indican a continuación;

Eventos adversos reportados en por menos 1% de los sujetos

Sistema corporal	Eventos adversos
Gastrointestinal	Diarrea*, dolor abdominal en la parte superior*, distensión*, dispepsia*, náusea*, dolor abdominal*
Trastornos del sistema nervioso	Disgeusia*, dolor de cabeza*
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Urticaria*

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Eventos adversos reportados en menos de 1% de los sujetos

Sistema corporal	Eventos adversos
Gastrointestinal	Estreñimiento*, boca seca*, molestia abdominal*, incontinencia anal*, duodenitis, hematoquecia, parestesia oral*, vómitos
Trastornos del sistema nervioso	Mareos*, migraña*, somnolencia*, trastorno del gusto*
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Prurito*, eritema*, erupción*, erupción por
Sistema corporal	Eventos adversos
	medicamentos*, erupción cutánea tóxica*
Infecciones e infestaciones	Rinofaringitis, cistitis, herpes zóster, foliculitis*, orzuelo, rinosinusitis, amigdalitis*
Investigaciones de laboratorio	Aumento de creatina fosfoquinasa en sangre*, aumento de aspartato aminotransferasa, aumento de triglicéridos en sangre, aumento de LDH*
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración	Astenia*, dolor torácico*
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Dolor de espalda, mialgia*, rigidez musculoesquelética*
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disfonía, tos, olor bucofaringeo
Trastornos cardíacos	Palpitaciones*
Trastornos vasculares	Sofoco*, enrojecimiento*
Trastornos oculares	Coroiditis*, trastorno de la retina*
Trastornos psiquiátricos	Insomnio*
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (que incluyen quistes y pólipos)	Adenoma de colon
Trastornos hepato biliares	Esteatosis hepática
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Diabetes mellitus tipo 2

Interacciones:

Los medicamentos dependientes del pH Gástrico para Absorción

Debido a sus efectos en la secreción de ácidos gástricos, el tegoprazan puede reducir la absorción de medicamentos donde el pH gástrico es un determinante importante de su biodisponibilidad. Como con otros medicamentos que disminuyen la acidez intragástrica, la absorción de medicamentos como ketoconazol, itraconazol, éster de ampicilina, atazanavir, sales de hierro, erlotinib, gefitinib y micofenolato de mofetilo (MMF) pueden disminuir durante el tratamiento con tegoprazan. Mientras puede aumentar la absorción de medicamentos como digoxina durante el tratamiento con K-CAB. Debido a que tegoprazan inhibe la secreción de ácidos gástricos, la coadministración de atazanavir, nelfinavir y

Acta No. 15 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



rilpivirina con tegoprazan se espera que disminuya la concentración de plasma de atazanavir, nelfinavir o rilpivirina que depende del pH gástrico para absorción, los resultados en una pérdida del efecto terapéutico. Por lo tanto, está contraindicado el uso concomitante de atazanavir, nelfinavir rilpivirina con K-CAB.

El tegoprazan se metaboliza principalmente mediante CYP3A4. El uso concomitante de claritromicina, un inhibidor CYP3A4, con tegoprazan aumenta el AUC_t de tegoprazan y claritromicina 2.5 veces y 1.25 veces, respectivamente.

El tegoprazan ha demostrado que no tiene efectos significativos clínicamente en la farmacocinética de amoxicilina.

Tegoprazan ha demostrado que no tiene efectos clínicamente significativos en los perfiles farmacocinéticos de atorvastatina.

Efectos de otros fármacos en tegoprazan

Tegoprazan es metabolizado en el hígado por CYP3A4. Estudios in vitro han demostrado que ketoconazol, un inhibidor de CYP3A4, inhibe significativamente el metabolismo de tegoprazan, mientras que los inhibidores de CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 y CYP2D6 no reducen significativamente el metabolismo de tegoprazan. El uso concomitante de tegoprazan con inhibidores de CYP3A4 podría elevar la exposición de tegoprazan.

Tegoprazan es un sustrato de P-gp. Estudios in vitro han demostrado que la tasa de flujo de tegoprazan fue reducida por verapamilo, un inhibidor de P-gp. La administración simultánea de tegoprazan y de inhibidores de P-gp puede aumentar la exposición a través del incremento en la absorción gastrointestinal de tegoprazan.

En sujetos adultos sanos, la administración simultánea de tegoprazan con claritromicina (sustratos e inhibidores de CYP3A4 y P-gp) aumentó la C_{ss,máx.} y el AUC_t de tegoprazan 1.65 veces y 2.5 veces, respectivamente. El AUC_t de claritromicina aumentó ligeramente 1.25 veces y no hubo un aumento significativo de la C_{ss,máx.} No se observaron eventos adversos ni reacciones adversas al fármaco que tuvieran importancia clínica.

En sujetos adultos sanos, la administración simultánea de tegoprazan con metronidazol, tetraciclina y bismuto disminuyó el AUC₀₋₁₂ y la C_{ss,máx.} de tegoprazan 0.78 veces y 0.75 veces, respectivamente; y el AUC₀₋₁₂ del metabolito de tegoprazan M1 disminuyó 0.77 veces y la C_{ss,máx.} 0.84 veces, en comparación con la administración de tegoprazan solo. Sin embargo, no se observaron reacciones adversas o reacciones adversas al fármaco que tuvieran importancia clínica.

Efectos de tegoprazan en otros fármacos

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Estudios in vitro han demostrado que tegoprazan presentó una inhibición competitiva contra CYP2C8 y CYP3A4. Pero los valores de IC50 fueron unas 25 veces más altos que la concentración plasmática máxima de la dosis recomendada en humanos.

Para OATP1B1, hubo una diferencia en la actividad inhibitoria de tegoprazan según los sustratos y se espera que las concentraciones plasmáticas de algunos fármacos que son sustrato para OATP1B1 puedan aumentar ligeramente teniendo en cuenta la C_{máx}. a dosis clínicas.

Como resultado de la administración simultanea de tegoprazan con metronidazol, tetraciclina y bismuto a adultos sanos, en comparación con la administración simultánea de metronidazol, tetraciclina y bismuto, la farmacocinética de metronidazol no se afectó y el AUC₀₋₆ de tetraciclina disminuyó 0.62 veces, la C_{ss,máx}, disminuyó 0.64 veces, el AUC₀₋₆ de bismuto aumentó 1.55 veces y la C_{ss,máx}. aumentó 1.38 veces, pero no se observaron reacciones adversas o reacciones adversas al fármaco que tuvieran importancia clínica.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Posología

En adultos

Tratamiento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico erosivo

- 50 mg una vez al día durante 4 semanas. Para pacientes que no cicatrizan o tienen síntomas persistentes después de 4 semanas, se puede considerar un tratamiento adicional de 4 semanas.

Tratamiento de enfermedad gastroesofágica no erosiva

- 50 mg una vez al día durante 4 semanas.

Tratamiento de úlcera gástrica

- 50 mg una vez al día durante 8 semanas.

Erradicación de H. pylori que se proporciona concurrentemente con un tratamiento de terapia de antibióticos adecuada en pacientes con úlcera péptica y/o gastritis atrófica crónica.

- Se debe tratar a pacientes con una infección de H. pylori con una terapia de erradicación. Tegoprazan de 50 mg, claritromicina de 500 mg y amoxicilina de un 1 g administrado dos veces al día oralmente durante 7 días.

El K-CAB puede tomarse independientemente de la comida.

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Población pediátrica

Todavía no se establece la seguridad y eficacia clínica de K-CAB en pacientes pediátricos y adolescentes.

Condición de venta: Venta con fórmula facultativa

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

- Evaluación farmacológica

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

Composición: Cada tableta contiene 50 mg de Tegoprazan

Forma farmacéutica: Tabletas

Indicaciones:

- Tratamiento de la enfermedad por reflujo erosiva
- Tratamiento de la enfermedad por reflujo no erosiva
- Tratamiento de úlcera gástrica
- Adyuvante en la erradicación de *H. pylori*

Contraindicaciones:

- Pacientes con hipersensibilidad conocida al tegoprazan o a cualquiera de los componentes de la formulación.
- Pacientes con administración concomitante de atazanavir, nelfinavir o rilpivirina
- Embarazo o lactancia.

Precauciones y advertencias:

Precauciones generales

- En la presencia de cualquier síntoma de alarma (por ejemplo, pérdida de peso no intencional importante, vómito recurrente, disfagia, hematemesis o melena) y cuando se sospecha o está presente una úlcera gástrica, se debe excluir la malignidad, ya que el tratamiento con K-CAB puede aliviar los síntomas y retrasar el diagnóstico.

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



•**Cianocobalamina (Vitamina B12) deficiencia:** Tratamiento diario con cualesquier medicamentos que supriman el ácido durante un periodo prolongado de tiempo (por ejemplo, más de 3 años) puede llevar a la mala absorción de cianocobalamina (vitamina B-12) ocasionada por hipo- o aclorhidria. Ocurren informes raros de deficiencia de cianocobalamina con una terapia supresora de ácido que se ha reportado en la literatura. Se debe considerar este diagnóstico si se observan síntomas clínicos consistentes con la deficiencia de cianocobalamina.

•**Fractura de huesos:** Diversos estudios de observación publicados sugieren que se puede asociar la terapia con el inhibidor de la bomba de protones (PPI) con un riesgo aumento de fracturas relacionadas con osteoporosis de la cadera, muñeca o columna vertebral. Ha aumentado el riesgo de fractura en pacientes que recibieron altas dosis (definido como dosis múltiples diarias) y una terapia PPI a largo plazo (un año o más). Los pacientes deben utilizar la dosis adecuada y la duración más corta de la terapia con K-CAB adecuada para la condición que se está tratando. Los pacientes en riesgo de fracturas relacionadas con la osteoporosis deben manejarse de acuerdo a los lineamientos de tratamiento establecidos. Los pacientes en riesgo de fracturas relacionadas con la osteoporosis deben manejarse a los lineamientos de tratamiento establecidos.

•**Se ha reportado en raras ocasiones la hipomagnesemia en pacientes tratados con PPI durante por lo menos tres meses, en la mayoría de los casos después de un año de terapia. En la mayoría de los pacientes, el tratamiento con hipomagnesemia requirió el reemplazo de magnesio y discontinuación de PPI (Inhibidores de la Bomba de Protones). Para los pacientes que esperan estar en un tratamiento prolongado o que toman K-CAB con medicamentos como digoxina o medicamentos que pueden ocasionar hipomagnesemia (por ejemplo, diuréticos), los profesionales de la salud pueden considerar monitorear los niveles de magnesio antes del inicio del tratamiento y periódicamente. Los eventos adversos serios incluyen tetania, arritmias y convulsiones.**

•**La acidez gástrica disminuida se debe a los inhibidores de la bomba de protones, que aumentan los conteos de bacterias normalmente presentes en el tracto gastrointestinal. El tratamiento con supresores de ácido gástrico pudiera aumentar posiblemente el riesgo de infecciones gastrointestinales como Salmonella, Campylobacter y Clostridium difficile. Los estudios de observación publicados sugieren que la terapia PPI pudiera asociarse con un riesgo aumento de diarrea asociada con Clostridium difficile (CDAD), especialmente en pacientes hospitalizados. Este diagnóstico se debe considerar para una diarrea que no mejora. Se ha reportado el CDAD con el uso de casi todos los agentes antibacterianos. Los pacientes deben utilizar la dosis más baja y la duración más corta de la terapia con K-CAB adecuada para la condición que está siendo tratada.**

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Los siguientes pacientes deben ser tratados con precaución

- Deterioro hepático: No hay datos en pacientes con deterioro hepático.
- Deterioro renal: No hay datos en pacientes con deterioro renal.
- Personas mayores: En general, debe administrarse con precaución a los pacientes mayores teniendo en mente una frecuencia mayor de las funciones fisiológicas disminuidas como el hígado o el riñón.

Reacciones adversas:

Se realizaron un total de 5 estudios clínicos con la enfermedad por reflujo gastroesofágico erosivo y la enfermedad de reflujo gastroesofágico no erosivo y pacientes con úlcera gástrica. Se trataron 360 pacientes con 50 mg de tegoprazan. Los eventos adversos y reacciones adversas de medicamentos (marcados con *) que se reportaron durante las pruebas clínicas son los siguientes;

Eventos adversos reportados en por lo menos 1% de los sujetos

Sistema corporal	Eventos adversos
Gastrointestinal	Nausea, diarrea, dispepsia
Infecciones e infestaciones	Nasofaringitis, infección viral del trato respiratorio superior
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Incomodidad del pecho

Eventos adversos reportados en menos de 1% de los sujetos

Sistema corporal	Eventos adversos
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal en la parte superior*, incomodidad abdominal*, estreñimiento*, dolor abdominal*, distensión abdominal*, vómito, eructos, dolor abdominal inferior, úlcera gástrica*, hemorragia anal, duodenitis erosiva*, flatulencias*, pólipos gástricos*, enfermedad por reflujo gastroesofágico*, metaplasia intestinal, hematemesis, hemorroides, melena*
Infecciones e infestaciones	Foliculitis*, rinofaringitis* gastroenteritis bacteriana, tuberculosis latente
Investigaciones de laboratorio	Aumento de alanina aminotransferasa*, aumento de aspartato aminotransferasa *, aumento gama-glutamilttransferasa*, aumento de bilirrubina en sangre*, aumento de creatina fosfoquinasa en sangre*, presencia de sangre en orina*, hematíes positivos en orina, aumento gastrina en sangre*, aumento

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



	triglicéridos en sangre*
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Fatiga*
Lesiones, envenenamiento y complicaciones del procedimiento	Contractura de ligamentos, concusión, excoriación, fractura de pies, lesiones de articulaciones, contractura del músculo
Trastornos de tejido conectivo y músculo esquelético	Mialgia*, artralgia*, tendonitis*
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza*, mareo
Trastornos del tejido subcutáneo y de la piel	Angioedema, dermatitis, dermatitis seborreica *
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos*, dolor orofaríngeo, irritación de garganta
Sistema reproductivo y trastornos en el pecho	Descarga vaginal, prurito vulvovaginal, calcificaciones del pecho*, adenomiosis, Quistes en los ovarios
Trastornos hepatobiliares	Cálculo del ducto biliar, quiste hepático
Trastornos renales y urinarios	Vejiga hipertónica*, nocturia, quistes renales
Neoplasmas benignos, malignos y no especificados (que incluyen quistes y pólipos)	Cáncer de mama, adenoma del tracto gastrointestinal*, adenocarcinoma gástrico, leiomioma uterino
Trastornos cardíacos	Extrasístoles ventriculares*
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Linfadenitis*, anemia*
Trastornos psiquiátricos	Insomnio*
Procedimientos quirúrgicos y médicos	Implantación dental
Trastornos de oídos y laberinto	Dolor de oídos*
Trastornos de metabolismo y nutrición	Diabetes mellitus
Trastornos vasculares	Hipertensión
Trastornos endócrinos	Quiste tiroideo*

Se realizaron dos estudios clínicos en pacientes con úlcera péptica y/o gastritis atrófica crónica que fueron positivos para H. pylori. Se trató a 314 pacientes con tegoprazan de 50 mg, en combinación con amoxicilina de 1 g y claritromicina de 500 mg. Los eventos adversos y las reacciones adversas al fármaco (marcadas con *) informados durante la prueba clínica se indican a continuación;

Eventos adversos reportados en por menos 1% de los sujetos

Sistema corporal	Eventos adversos
Gastrointestinal	Diarrea*, dolor abdominal en la parte superior*, distensión*, dispepsia*, náusea*, dolor abdominal*
Trastornos del sistema nervioso	Disgeusia*, dolor de cabeza*
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Urticaria*

Eventos adversos reportados en menos de 1% de los sujetos

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Sistema corporal	Eventos adversos
Gastrointestinal	Estreñimiento*, boca seca*, molestia abdominal*, incontinencia anal*, duodenitis, hematoquecia, parestesia oral*, vómitos
Trastornos del sistema nervioso	Mareos*, migraña*, somnolencia*, trastorno del gusto*
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Prurito*, eritema*, erupción*, erupción por
Sistema corporal	Eventos adversos
	medicamentos*, erupción cutánea tóxica*
Infecciones e infestaciones	Rinofaringitis, cistitis, herpes zóster, foliculitis*, orzuelo, rinosinusitis, amigdalitis*
Investigaciones de laboratorio	Aumento de creatina fosfoquinasa en sangre*, aumento de aspartato aminotransferasa, aumento de triglicéridos en sangre, aumento de LDH*
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración	Astenia*, dolor torácico*
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Dolor de espalda, mialgia*, rigidez musculoesquelética*
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disfonía, tos, olor bucofaringeo
Trastornos cardíacos	Palpitaciones*
Trastornos vasculares	Sofoco*, enrojecimiento*
Trastornos oculares	Coroiditis*, trastorno de la retina*
Trastornos psiquiátricos	Insomnio*
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (que incluyen quistes y pólipos)	Adenoma de colon
Trastornos hepatobiliares	Esteatosis hepática
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Diabetes mellitus tipo 2

Interacciones:

Los medicamentos dependientes del pH Gástrico para Absorción

Debido a sus efectos en la secreción de ácidos gástricos, el tegoprazan puede reducir la absorción de medicamentos donde el pH gástrico es un determinante importante de su biodisponibilidad. Como con otros medicamentos que disminuyen la acidez intragástrica, la absorción de medicamentos como ketoconazol, itraconazol, éster de ampicilina, atazanavir, sales de hierro, erlotinib, gefitinib y micofenolato de mofetilo (MMF) pueden disminuir durante el tratamiento con tegoprazan. Mientras puede aumentar la absorción de medicamentos como digoxina durante el tratamiento con K-CAB. Debido a que tegoprazan inhibe la secreción de ácidos gástricos, la coadministración de atazanavir, nelfinavir y rilpivirina con tegoprazan se espera que

Acta No. 15 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



disminuya la concentración de plasma de atazanavir, nelfinavir o rilpivirina que depende del pH gástrico para absorción, los resultados en una pérdida del efecto terapéutico. Por lo tanto, está contraindicado el uso concomitante de atazanavir, nelfinavir rilpivirina con K-CAB.

El tegoprazan se metaboliza principalmente mediante CYP3A4. El uso concomitante de claritromicina, un inhibidor CYP3A4, con tegoprazan aumenta el AUCT de tegoprazan y claritromicina 2.5 veces y 1.25 veces, respectivamente.

El tegoprazan ha demostrado que no tiene efectos significativos clínicamente en la farmacocinética de amoxicilina.

Tegoprazan ha demostrado que no tiene efectos clínicamente significativos en los perfiles farmacocinéticos de atorvastatina.

Efectos de otros fármacos en tegoprazan

Tegoprazan es metabolizado en el hígado por CYP3A4. Estudios in vitro han demostrado que ketoconazol, un inhibidor de CYP3A4, inhibe significativamente el metabolismo de tegoprazan, mientras que los inhibidores de CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 y CYP2D6 no reducen significativamente el metabolismo de tegoprazan. El uso concomitante de tegoprazan con inhibidores de CYP3A4 podría elevar la exposición de tegoprazan.

Tegoprazan es un sustrato de P-gp. Estudios in vitro han demostrado que la tasa de eflujo de tegoprazan fue reducida por verapamilo, un inhibidor de P-gp. La administración simultánea de tegoprazan y de inhibidores de P-gp puede aumentar la exposición a través del incremento en la absorción gastrointestinal de tegoprazan.

En sujetos adultos sanos, la administración simultánea de tegoprazan con claritromicina (sustratos e inhibidores de CYP3A4 y P-gp) aumentó la $C_{ss,máx.}$ y el AUC_T de tegoprazan 1.65 veces y 2.5 veces, respectivamente. El AUC_T de claritromicina aumentó ligeramente 1.25 veces y no hubo un aumento significativo de la $C_{ss,máx.}$ No se observaron eventos adversos ni reacciones adversas al fármaco que tuvieran importancia clínica.

En sujetos adultos sanos, la administración simultánea de tegoprazan con metronidazol, tetraciclina y bismuto disminuyó el AUC_{0-12} y la $C_{ss,máx.}$ de tegoprazan 0.78 veces y 0.75 veces, respectivamente; y el AUC_{0-12} del metabolito de tegoprazan M1 disminuyó 0.77 veces y la $C_{ss,máx.}$ 0.84 veces, en comparación con la administración de tegoprazan solo. Sin embargo, no se observaron reacciones adversas o reacciones adversas al fármaco que tuvieran importancia clínica.

Efectos de tegoprazan en otros fármacos

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Estudios in vitro han demostrado que tegoprazan presentó una inhibición competitiva contra CYP2C8 y CYP3A4. Pero los valores de IC50 fueron unas 25 veces más altos que la concentración plasmática máxima de la dosis recomendada en humanos.

Para OATP1B1, hubo una diferencia en la actividad inhibitoria de tegoprazan según los sustratos y se espera que las concentraciones plasmáticas de algunos fármacos que son sustrato para OATP1B1 puedan aumentar ligeramente teniendo en cuenta la C_{máx.} a dosis clínicas.

Como resultado de la administración simultanea de tegoprazan con metronidazol, tetraciclina y bismuto a adultos sanos, en comparación con la administración simultánea de metronidazol, tetraciclina y bismuto, la farmacocinética de metronidazol no se afectó y el AUC₀₋₆ de tetraciclina disminuyó 0.62 veces, la C_{ss,máx.} disminuyó 0.64 veces, el AUC₀₋₆ de bismuto aumentó 1.55 veces y la C_{ss,máx.} aumentó 1.38 veces, pero no se observaron reacciones adversas o reacciones adversas al fármaco que tuvieran importancia clínica.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Posología

En adultos

Tratamiento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico erosivo

- 50 mg una vez al día durante 4 semanas. Para pacientes que no cicatrizan o tienen síntomas persistentes después de 4 semanas, se puede considerar un tratamiento adicional de 4 semanas.

Tratamiento de enfermedad gastroesofágica no erosiva

- 50 mg una vez al día durante 4 semanas.

Tratamiento de úlcera gástrica

- 50 mg una vez al día durante 8 semanas.

Erradicación de H. pylori que se proporciona concurrentemente con un tratamiento de terapia de antibióticos adecuada en pacientes con úlcera péptica y/o gastritis atrófica crónica.

- Se debe tratar a pacientes con una infección de H. pylori con una terapia de erradicación. Tegoprazan de 50 mg, claritromicina de 500 mg y amoxicilina de un 1 g administrado dos veces al día oralmente durante 7 días.

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



El K-CAB puede tomarse independientemente de la comida.

Población pediátrica

Todavía no se establece a seguridad y eficacia clínica de K-CAB en pacientes pediátricos y adolescentes.

Condición de venta: Venta con fórmula facultativa

Norma farmacológica: 8.1.9.0.N10

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

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 5.1 del producto K-CAB, se considera que:

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

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

3.1.1.6. EVRYSDI

Expediente : 20197087
Radicado : 20211022968 /20211197126/
20211241056/20221086985/20221119137/20221119375
Fecha : 16/06/2022
Interesado : F. Hoffmann - La Roche Ltd.
Composición:
Cada tableta recubierta contiene 60 mg de Risdiplam

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Indicaciones:

Risdiplam está indicado para iniciar tratamiento a pacientes con atrofia muscular espinal 5q confirmada con diagnóstico genético con 2 o más copias del gen SMN2 y con valoración de estado funcional motor con base en escala validada: o tipo 1 o tipo 2 y 3 en pacientes hasta los 25 años de edad No hay información disponible sobre la eficacia de este medicamento a largo plazo. En todos los casos se debe revisar periódicamente, de manera individualizada, la necesidad de continuar con el tratamiento con base en la aplicación de escalas validadas de función motora acordes con el estado clínico del paciente.

Contraindicaciones:

Evrysdi está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al risdiplam o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Advertencias y precauciones generales:

Toxicidad embriofetal: Se ha observado toxicidad embriofetal en estudios en animales. Se debe informar de los riesgos a los pacientes con capacidad de procrear, que deben usar métodos anticonceptivos sumamente eficaces durante el tratamiento y durante al menos 1 mes después de la última dosis de Evrysdi en el caso de las mujeres y durante al menos 4 meses después de la última dosis de Evrysdi en el caso de los varones.

Posibles efectos sobre la fecundidad masculina: Debido a los efectos reversibles de Evrysdi sobre la fecundidad masculina, según las observaciones realizadas en estudios en animales, los pacientes varones no deben donar esperma mientras reciban el tratamiento ni durante los 4 meses posteriores a la última dosis de Evrysdi.

Abuso y dependencia del fármaco: Evrysdi no tiene capacidad de causar abuso o dependencia.

Capacidad para conducir o utilizar maquinas: Evrysdi no influye en la capacidad para conducir y utilizar maquinas.

Reacciones adversas:

Ensayos clínicos:

Resumen del perfil de seguridad: El perfil de seguridad de Evrysdi se basa en tres ensayos clínicos: FIREFISH, SUNFISH y JEWELFISH.

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



El estudio FIREFISH es un estudio sin enmascaramiento, de dos partes, en el que se incluyó a 62 pacientes con AME de inicio infantil de 2,2-6,9 meses de edad. Cincuenta y cinco pacientes recibieron tratamiento con Evrysdi durante más de 12 meses (intervalo: 18 días-35 meses). Las reacciones adversas observadas en ensayos clínicos en pacientes con AME de inicio infantil que se presentan en la tabla 2 se basan en el análisis combinado de pacientes de las partes 1 y 2 del estudio FIREFISH. Las reacciones adversas se definen como aquellos eventos adversos que se producen en 25% de los pacientes y cuya asociación causal con Evrysdi es posible.

El estudio SUNFISH es un estudio de dos partes realizado en pacientes con AME de inicio tardío de 2-25 años de edad. Las reacciones adversas observadas en ensayos clínicos de pacientes con AME de inicio tardío se incluyen en la tabla 3 se basan en la parte 2 del estudio SUNFISH. (n = 180), la porción aleatorizada, con enmascaramiento doble, comparativa con placebo y con una duración del seguimiento de al menos 12 meses. Las reacciones adversas se definen como aquellos eventos adversos que se producen en 25% de los pacientes tratados con Evrysdi que ocurrieron con una frecuencia 25% mayor o al menos con una frecuencia 2 veces mayor que en los pacientes del grupo comparativo con placebo y cuya asociación causal con Evrysdi es posible.

Tabla 2 Resumen de las reacciones adversas en pacientes con Ame de inicio infantil observadas en el estudio FIREFISH (partes 1 y 2)

Categoría del MedDRA de órgano, aparato o sistema afectado	Reacción adversa	Incidencia N = 62 n (%)	Número de eventos/ 100 años-paciente Exposición total en años-paciente: 87,9	Categoría de frecuencia
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	10 (16,1)	13,7	Muy frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción*	17 (27,4)	23,9	Muy frecuente

* Incluye los términos de erupción, erupción maculopapulosa, eritema, dermatitis, dermatitis alérgica, erupción papulosa y foliculitis.

Tabla 3 Resumen de las reacciones adversas en pacientes con AME de inicio tardío observadas en la parte 2 del estudio FIREFISH



Categoría del MedDRA de órgano, aparato o sistema afectado	Reacción adversa	Evrysdi N = 120 n (%)	Placebo N = 60 n (%)	Categoría de frecuencia
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	20 (16,7)	5 (8,3)	Muy frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción*	20 (16,7)	1 (1,7)	Muy frecuente

* Incluye los términos de erupción, erupción maculopapulosa, eritema, dermatitis alérgica, erupción eritematosa, foliculitis, erupción papulosa.

Las reacciones adversas de diarrea y erupción se produjeron sin que hubiera un momento o un patrón clínico identificables y se resolvieron a pesar del tratamiento en curso con Evrysdi en pacientes con AME de inicio infantil y con AME de inicio tardío. Estos eventos no son indicativos del efecto sobre tejidos epiteliales observado en estudios en animales.

Perfil de seguridad en pacientes que han recibido anteriormente tratamiento para la AME

El perfil de seguridad de Evrysdi en el tratamiento de pacientes del estudio JEWELFISH que no habían recibido anteriormente tratamiento concuerda con el perfil de seguridad observado en pacientes con AME que no habían recibido anteriormente tratamiento y fueron tratados con Evrysdi en los estudios FIREFISH (partes 1 y 2) y SUNFISH (partes 1 y 2). En el estudio JEWELFISH, se incluyó a 76 pacientes tratados anteriormente con nusinersén y 14 pacientes tratados anteriormente con onasemnogén abeparvovec

Interacciones:

El risdiplam se metaboliza principalmente por la flavomonooxigenasa 1 y 3 (FMO1 y FMO3), y también por las enzimas del sistema del citocromo P450 (CYP) 1A1, 2J2, 3A4 y 3A7. El risdiplam no es un sustrato de la proteína de multirresistencia a fármacos 1 (MDR1) humana.

- Efectos de otros medicamentos sobre Evrysdi:

La administración concomitante de itraconazol, un inhibidor potente de la CYP3A, en dosis de 200 mg dos veces al día, junto con una dosis única de 6 mg de risdiplam por vía oral, no mostro un efecto de trascendencia clínica en la farmacocinética del risdiplam (aumento del 11% del área bajo la curva de concentración en función del tiempo [ABC] y disminución del 9% de la concentración máxima [C_{máx}]). No es necesario ajustar la dosis cuando se administre Evrysdi junto con un inhibidor de la CYP3A. No se prevé que se produzcan interacciones farmacológicas a través de la vía de la FMO1 y la FMO3Ya.

- Efectos de Evrysdi sobre otros medicamentos:

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



In vitro, el risdiplam y su principal metabolito circulante, M1, no indujeron a las enzimas del CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 o 3A4. In vitro, el risdiplam y M1 no inhibían (inhibición reversible o dependiente del tiempo) a ninguna de las enzimas del CYP analizadas (CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6), con la excepción de la CYP3A.

Evrysdi es un inhibidor débil de la CYP3A. En sujetos adultos sanos, la administración de Evrysdi una vez al día durante 2 semanas aumento ligeramente la exposición al midazolam, un sustrato marcador de la CYP3A (ABC: 11%; C_{máx}: 16%). No se considera que el grado de interacción sea de trascendencia clínica, por lo que no es necesario ajustar la dosis si se administran sustratos de la CYP3A. Según el modelo farmacocinético de base fisiológica (FCBF), se espera que la magnitud del efecto sea similar en los niños y en lactantes de incluso 2 meses de edad.

En estudios in vitro se ha demostrado que el risdiplam y su metabolito principal no son inhibidores importantes de la MDR1 humana, el polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP) 1B1, el OATP1B3 ni los transportadores de aniones orgánicos 1 y 3 (OAT1 y OAT3). Sin embargo, el risdiplam y su metabolito son inhibidores in vitro del transportador de cationes orgánicos 2 (OCT2) humano y de los transportadores de expulsión de toxinas y múltiples fármacos (MATE)1 y MATE2 K. A concentraciones terapéuticas del fármaco, no se prevé ninguna interacción con sustratos del OCT2. Según datos de estudios in vitro, Evrysdi puede aumentar las concentraciones plasmáticas de fármacos que se eliminan a través de MATE1 o MATE2-K. Se desconoce la trascendencia clínica de la administración concomitante con sustratos de MATE1 o MATE2 K.

Vía de administración: Oral o enteral

Dosificación y Grupo etario:

La solución oral de Evrysdi debe reconstituirla a un profesional sanitario antes de su dispensación.

Condición de venta: Venta con formula medica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 20211022968 emitido mediante Acta No. 08 de 2021 numeral 3.1.1.12 con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

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

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado en respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta No. 08 de 2021, numeral 3.1.1.12., la Sala

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 60 mg de Risdiplam

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Risdiplam está indicado para iniciar tratamiento a pacientes con atrofia muscular espinal 5q confirmada con diagnóstico genético con 2 o más copias del gen SMN2 y con valoración de estado funcional motor con base en escala validada: o tipo 1 o tipo 2 y 3 en pacientes hasta los 25 años de edad No hay información disponible sobre la eficacia de este medicamento a largo plazo. En todos los casos se debe revisar periódicamente, de manera individualizada, la necesidad de continuar con el tratamiento con base en la aplicación de escalas validadas de función motora acordes con el estado clínico del paciente.

Contraindicaciones:

Evrysdi está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al risdiplam o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Advertencias y precauciones generales:

Toxicidad embrifetal: Se ha observado toxicidad embrifetal en estudios en animales. Se debe informar de los riesgos a los pacientes con capacidad de procrear, que deben usar métodos anticonceptivos sumamente eficaces durante el tratamiento y durante al menos 1 mes después de la última dosis de Evrysdi en el caso de las mujeres y durante al menos 4 meses después de la última dosis de Evrysdi en el caso de los varones.

Posibles efectos sobre la fecundidad masculina: Debido a los efectos reversibles de Evrysdi sobre la fecundidad masculina, según las observaciones realizadas en estudios en animales, los pacientes varones no deben donar esperma mientras reciban el tratamiento ni durante los 4 meses posteriores a la última dosis de Evrysdi. Abuso y dependencia del fármaco: Evrysdi no tiene capacidad de causar abuso o dependencia.

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Capacidad para conducir o utilizar maquinas: Evrysdi no influye en la capacidad para conducir y utilizar maquinas.

Reacciones adversas:

Ensayos clínicos:

Resumen del perfil de seguridad: El perfil de seguridad de Evrysdi se basa en tres ensayos clínicos: FIREFISH, SUNFISH y JEWELFISH.

El estudio FIREFISH es un estudio sin enmascaramiento, de dos partes, en el que se incluyó a 62 pacientes con AME de inicio infantil de 2,2-6,9 meses de edad. Cincuenta y cinco pacientes recibieron tratamiento con Evrysdi durante más de 12 meses (intervalo: 18 días-35 meses). Las reacciones adversas observadas en ensayos clínicos en pacientes con AME de inicio infantil que se presentan en la tabla 2 se basan en el análisis combinado de pacientes de las partes 1 y 2 del estudio FIREFISH. Las reacciones adversas se definen como aquellos eventos adversos que se producen en 25% de los pacientes y cuya asociación causal con Evrysdi es posible.

El estudio SUNFISH es un estudio de dos partes realizado en pacientes con AME de inicio tardío de 2-25 años de edad. Las reacciones adversas observadas en ensayos clínicos de pacientes con AME de inicio tardío se incluyen en la tabla 3 se basan en la parte 2 del estudio SUNFISH. (n = 180), la porción aleatorizada, con enmascaramiento doble, comparativa con placebo y con una duración del seguimiento de al menos 12 meses. Las reacciones adversas se definen como aquellos eventos adversos que se producen en 25% de los pacientes tratados con Evrysdi que ocurrieron con una frecuencia 25% mayor o al menos con una frecuencia 2 veces mayor que en los pacientes del grupo comparativo con placebo y cuya asociación causal con Evrysdi es posible.

Tabla 2 Resumen de las reacciones adversas en pacientes con Ame de inicio infantil observadas en el estudio FIREFISH (partes 1 y 2)

Categoría del MedDRA de órgano, aparato o sistema afectado	Reacción adversa	Incidencia N = 62 n (%)	Número de eventos/ 100 años-paciente Exposición total en años-paciente: 87,9	Categoría de frecuencia
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	10 (16,1)	13,7	Muy frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción*	17 (27,4)	23,9	Muy frecuente

* Incluye los términos de erupción, erupción maculopapulosa, eritema, dermatitis, dermatitis alérgica, erupción papulosa y foliculitis.

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Tabla 3 Resumen de las reacciones adversas en pacientes con AME de inicio tardío observadas en la parte 2 del estudio FIREFISH

Categoría del MedDRA de órgano, aparato o sistema afectado	Reacción adversa	Evrysdi N = 120 n (%)	Placebo N = 60 n (%)	Categoría de frecuencia
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	20 (16,7)	5 (8,3)	Muy frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción*	20 (16,7)	1 (1,7)	Muy frecuente

* Incluye los términos de erupción, erupción maculopapulosa, eritema, dermatitis alérgica, erupción eritematosa, foliculitis, erupción papulosa.

Las reacciones adversas de diarrea y erupción se produjeron sin que hubiera un momento o un patrón clínico identificables y se resolvieron a pesar del tratamiento en curso con Evrysdi en pacientes con AME de inicio infantil y con AME de inicio tardío. Estos eventos no son indicativos del efecto sobre tejidos epiteliales observado en estudios en animales.

Perfil de seguridad en pacientes que han recibido anteriormente tratamiento para la AME

El perfil de seguridad de Evrysdi en el tratamiento de pacientes del estudio JEWELFISH que no habían recibido anteriormente tratamiento concuerda con el perfil de seguridad observado en pacientes con AME que no habían recibido anteriormente tratamiento y fueron tratados con Evrysdi en los estudios FIREFISH (partes 1 y 2) y SUNFISH (partes 1 y 2). En el estudio JEWELFISH, se incluyó a 76 pacientes tratados anteriormente con nusinersén y 14 pacientes tratados anteriormente con onasemnogén abeparvovec

Interacciones:

El risdiplam se metaboliza principalmente por la flavomonooxigenasa 1 y 3 (FMO1 y FMO3), y también por las enzimas del sistema del citocromo P450 (CYP) 1A1, 2J2, 3A4 y 3A7. El risdiplam no es un sustrato de la proteína de multirresistencia a fármacos 1 (MDR1) humana.

- Efectos de otros medicamentos sobre Evrysdi:

La administración concomitante de itraconazol, un inhibidor potente de la CYP3A, en dosis de 200 mg dos veces al día, junto con una dosis única de 6 mg de risdiplam por vía oral, no mostro un efecto de trascendencia clínica en la farmacocinética del risdiplam (aumento del 11% del área bajo la curva de concentración en función del tiempo [ABC] y disminución del 9% de la concentración máxima [C_{máx}]). No es



necesario ajustar la dosis cuando se administre Evrysdi junto con un inhibidor de la CYP3A. No se prevé que se produzcan interacciones farmacológicas a través de la vía de la FMO1 y la FMO3Ya.

- Efectos de Evrysdi sobre otros medicamentos:

In vitro, el risdiplam y su principal metabolito circulante, M1, no indujeron a las enzimas del CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 o 3A4. In vitro, el risdiplam y M1 no inhibían (inhibición reversible o dependiente del tiempo) a ninguna de las enzimas del CYP analizadas (CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6), con la excepción de la CYP3A.

Evrysdi es un inhibidor débil de la CYP3A. En sujetos adultos sanos, la administración de Evrysdi una vez al día durante 2 semanas aumento ligeramente la exposición al midazolam, un sustrato marcador de la CYP3A (ABC: 11%; C_{máx}: 16%). No se considera que el grado de interacción sea de trascendencia clínica, por lo que no es necesario ajustar la dosis si se administran sustratos de la CYP3A. Según el modelo farmacocinético de base fisiológica (FCBF), se espera que la magnitud del efecto sea similar en los niños y en lactantes de incluso 2 meses de edad.

En estudios in vitro se ha demostrado que el risdiplam y su metabolito principal no son inhibidores importantes de la MDR1 humana, el polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP) 1B1, el OATP1B3 ni los transportadores de aniones orgánicos 1 y 3 (OAT1 y OAT3). Sin embargo, el risdiplam y su metabolito son inhibidores in vitro del transportador de cationes orgánicos 2 (OCT2) humano y de los transportadores de expulsión de toxinas y múltiples fármacos (MATE)1 y MATE2 K. A concentraciones terapéuticas del fármaco, no se prevé ninguna interacción con sustratos del OCT2. Según datos de estudios in vitro, Evrysdi puede aumentar las concentraciones plasmáticas de fármacos que se eliminan a través de MATE1 o MATE2-K. Se desconoce la trascendencia clínica de la administración concomitante con sustratos de MATE1 o MATE2 K.

Vía de administración: Oral o enteral

Dosificación y Grupo etario:

La solución oral de Evrysdi debe reconstituirla a un profesional sanitario antes de su dispensación.

Condición de venta: Venta con formula medica

Norma farmacológica: 8.2.7.0.N200 se aceptan únicamente para iniciar tratamiento a pacientes con atrofia muscular espinal 5q.

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 1.1 del producto EVRYSDI 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 Risdiplam 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.

3.1.1.7. XIDROPA® DROXIOPA 300mg CÁPSULA

Expediente : 20178274
Radicado : 20201058501/ 20221064861
Fecha : 20/04/2022
Interesado : Laboratorios Legrand S.A
Composición:

Cada cápsula contiene 300mg de Droxidopa
Forma farmacéutica: Cápsula

Indicaciones:

Droxidopa está indicado para el tratamiento de la hipotensión ortostática neurogénica sintomática, que produce mareos ortostáticos, sensación de desvanecimiento severos, causada por disautonomías primarias, como: enfermedad de Parkinson, atrofia multisistémica y falla autonómica pura, adicionalmente en deficiencia de la enzima dopamina beta-hidroxilasa, y neuropatía autonómica no diabética.

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a droxidopa o a cualquier componente de su formulación

Precauciones y advertencias:

Preocupaciones relacionadas con los efectos adversos:

Anafilaxia / reacciones alérgicas: se han notificado reacciones de hipersensibilidad. Las reacciones pueden incluir anafilaxia, angioedema, broncoespasmo, erupción cutánea y urticaria; Es posible que sea necesario un tratamiento de emergencia. Suspenda el uso e inicie el soporte médico inmediato si ocurre una reacción de hipersensibilidad.

Hipertensión supina: Droxidopa puede causar o exacerbar la hipertensión en decúbito supino, de tal manera que se aconseje a los pacientes que eleven la cabecera de la cama cuando descansen o duerman. En caso de duda, se recomienda monitorizar la presión arterial en posición supina antes y durante el tratamiento y con mayor frecuencia cuando aumente las dosis. Reduzca o suspenda droxidopa si persiste la hipertensión en decúbito supino. La presión arterial debe controlarse, tanto en decúbito supino como en la posición recomendada para dormir con almohadas. Se recomienda la última dosis del día administrarla al menos 3 horas antes de acostarse para reducir el riesgo de hipertensión en decúbito supino durante el sueño.

Hiperpirexia y confusión: Se ha reportado un complejo de síntomas similares al síndrome neuroléptico maligno; Los síntomas incluyen hiperpirexia y confusión. Observe a los pacientes con cuidado con cambios en la dosis o cuando se administre concomitantemente levodopa o si el paciente está recibiendo neurolépticos.

Problemas relacionados con la enfermedad:

- **Enfermedad cardiovascular:** Droxidopa puede exacerbar la cardiopatía isquémica existente, las arritmias y falla cardíaca congestiva; considere el riesgo potencial antes de iniciar la terapia.
- **Implicaciones para el embarazo:** No hay datos disponibles sobre el uso de droxidopa en mujeres embarazadas ni del riesgo de defectos congénitos importantes o aborto y aunque droxidopa no ha producido toxicidad reproductiva significativa en ratas o conejos hembra embarazadas o en sus fetos, se han observado eventos adversos en algunos estudios de reproducción animal.
- **Consideraciones en lactancia materna:** No se sabe si droxidopa se excreta en la leche materna. Debido a la posibilidad de reacciones adversas graves en el lactante, no es recomendada su prescripción en lactancia materna.

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Reacciones adversas:

Las reacciones adversas más comunes que ocurren con droxidopa son:

Sistema Nervioso Central: Cefalea (6% a 13%), vértigo (4 a 10%), hiperpirexia y confusión.

Cardiovascular: Hipertensión (2% to 7%). El riesgo de hipertensión en decúbito supino fue mayor en los que tomaron droxidopa vs placebo, aunque el análisis combinado de estudios no demostró un riesgo significativamente mayor en comparación con placebo

Gastrointestinal: Náusea (9%)

Ensayos a largo plazo: Estos estudios de etiqueta abierta han reportado caídas, infecciones del tracto urinario, y síncope.

Estudios Postmarketing: Han reportado: Dolor abdominal, agitación, visión borrosa, accidente cerebrovascular, dolor de pecho, confusión, delirio, diarrea, fatiga, alucinaciones, hiperpirexia, reacción de hipersensibilidad (incluyendo anafilaxia, angioedema, broncoespasmo, erupción cutánea, urticaria), deterioro de memoria, y pancreatitis

Tabla 6: Eventos adversos reportados con droxidopa

Sistema	Evento
Sistema Nervioso Central	Cefalea, vértigo, confusión, caídas, síncope agitación, accidente cerebrovascular, deterioro de memoria e hiperpirexia
Cardiovascular	Hipertensión, dolor de pecho y fatiga
Gastrointestinal	Náusea, dolor abdominal, diarrea y pancreatitis
Infecciones	Infecciones del tracto urinario,
Ojos	Visión borrosa
Piel	Erupción cutánea y urticaria

Interacciones:

Carbidopa: Puede disminuir el efecto terapéutico de Droxidopa. Carbidopa puede disminuir las concentraciones séricas del metabolito activo de Droxidopa.

Inhibidores de la monoaminoxidasa no selectivos: pueden aumentar el efecto hipertensivo de Droxidopa, Sin embargo, el uso concomitante de inhibidores selectivos de MAO-B, si se pueden administrar, como rasagilina o selegilina, ya que estos se permitieron en los ensayos clínicos con droxidopa

Norepinefrina: Puede aumentar el efecto hipertensivo de Droxidopa.

Acta No. 15 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Agonistas del receptor serotonina 5-HT_{1D}: pueden aumentar el efecto hipertensivo de Droxidopa.

Efedrina, midodrina, triptanos y Linezolid: Pueden aumentar el efecto hipertensivo de Droxidopa.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

La dosis recomendada de XIDROPA® (Droxidopa) es:

En hipotensión ortostática neurogénica: Dosis inicial de 100 mg 3 veces al día por vía oral; se puede incrementar 100 mg 3 veces al día cada 24 a 48 horas según respuesta sintomática, con dosis máxima de 1800 mg / día.

Dosificación en condiciones especiales:

Falla renal:

- Depuración de creatinina > 30 mL / min: No es necesario realizar ajustes de dosis. En depuración de creatinina ≤30 mL / minuto: no se ha estudiado a profundidad. Por tal razón no se requieren ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada

Insuficiencia hepática:

- Un análisis farmacocinético en cuanto a la función hepática, evaluada por aspartato aminotransferasa (AST), alanina aminotransferasa (ALT), fosfatasa alcalina y bilirrubina total, no influyó con la exposición de droxidopa, sin embargo, no se han realizado estudios con pacientes de falla hepática. Al parecer no se necesitan ajustes de dosis en insuficiencia hepática leve a moderada.

Adulto mayor:

- No es necesario ajustar dosis en geriatría.
- Pediatría No se ha establecido la seguridad y eficacia de droxidopa en pacientes pediátricos.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicações y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2022001047 emitido mediante Acta No. 15 de 2021 numeral 3.1.1.3, y Acta No.17 de 2020, SEMNNIMB, numeral 3.1.1.4 con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 20201058501
- Información para prescribir allegada mediante radicado No. 20201058501

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado en respuesta a los requerimientos emitidos en las Actas No. 15 de 2021, numeral 3.1.1.3 y 17 de 2020 numeral 3.1.1.4., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la considera que la información adicional incluye análisis de uso del medicamento en “mundo real” que muestra un perfil de eficacia y seguridad al menos comparable al fármaco midodrina, uno de los agentes utilizados en esta indicación. La Sala recomienda aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición:

Cada cápsula contiene 300mg de Droxidopa
Forma farmacéutica: Cápsula

Xidropa® está indicado como coadyuvante del tratamiento no farmacológico en pacientes con hipotensión ortostática neurogénica sintomática causada por insuficiencia autonómica primaria (enfermedad de Parkinson, atrofia multisistémica e insuficiencia autónoma pura), deficiencia de dopamina beta-hidroxilasa y neuropatía autónoma no diabética.

La duración del tratamiento se recomienda hasta por dos semanas (no se ha demostrado la eficacia por más de 2 semanas de tratamiento). La continuidad de la terapia con Xidropa® deberá evaluarse periódicamente. Se recomienda su uso en pacientes que han sufrido un deterioro considerable y para quienes los cuidados clínicos estándar, incluyendo tratamiento no farmacológico (tal como uso de medidas de soporte), expansión de fluidos y cambios de estilo de vida no han sido exitosos.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a droxidopa o a cualquier componente de su formulación

Precauciones y advertencias:

Preocupaciones relacionadas con los efectos adversos:

Anafilaxia / reacciones alérgicas: se han notificado reacciones de hipersensibilidad. Las reacciones pueden incluir anafilaxia, angioedema, broncoespasmo, erupción

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



cutánea y urticaria; Es posible que sea necesario un tratamiento de emergencia. Suspenda el uso e inicie el soporte médico inmediato si ocurre una reacción de hipersensibilidad.

Hipertensión supina: Droxidopa puede causar o exacerbar la hipertensión en decúbito supino, de tal manera que se aconseje a los pacientes que eleven la cabecera de la cama cuando descansen o duerman. En caso de duda, se recomienda monitorizar la presión arterial en posición supina antes y durante el tratamiento y con mayor frecuencia cuando aumente las dosis. Reduzca o suspenda droxidopa si persiste la hipertensión en decúbito supino. La presión arterial debe controlarse, tanto en decúbito supino como en la posición recomendada para dormir con almohadas. Se recomienda la última dosis del día administrarla al menos 3 horas antes de acostarse para reducir el riesgo de hipertensión en decúbito supino durante el sueño.

Hiperpirexia y confusión: Se ha reportado un complejo de síntomas similares al síndrome neuroléptico maligno; Los síntomas incluyen hiperpirexia y confusión. Observe a los pacientes con cuidado con cambios en la dosis o cuando se administre concomitantemente levodopa o si el paciente está recibiendo neurolépticos.

Problemas relacionados con la enfermedad:

- **Enfermedad cardiovascular:** Droxidopa puede exacerbar la cardiopatía isquémica existente, las arritmias y falla cardíaca congestiva; considere el riesgo potencial antes de iniciar la terapia.
- **Implicaciones para el embarazo:** No hay datos disponibles sobre el uso de droxidopa en mujeres embarazadas ni del riesgo de defectos congénitos importantes o aborto y aunque droxidopa no ha producido toxicidad reproductiva significativa en ratas o conejos hembra embarazadas o en sus fetos, se han observado eventos adversos en algunos estudios de reproducción animal.
- **Consideraciones en lactancia materna:** No se sabe si droxidopa se excreta en la leche materna. Debido a la posibilidad de reacciones adversas graves en el lactante, no es recomendada su prescripción en lactancia materna.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas más comunes que ocurren droxidopa son:

Sistema Nervioso Central: Cefalea (6% a 13%), vértigo (4 a 10%), hiperpirexia y confusión.

Cardiovascular: Hipertensión (2% to 7%). El riesgo de hipertensión en decúbito supino fue mayor en los que tomaron droxidopa vs placebo, aunque el análisis

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



combinado de estudios no demostró un riesgo significativamente mayor en comparación con placebo

Gastrointestinal: Náusea (9%)

Ensayos a largo plazo: Estos estudios de etiqueta abierta han reportado caídas, infecciones del tracto urinario, y síncope.

Estudios Postmarketing: Han reportado: Dolor abdominal, agitación, visión borrosa, accidente cerebrovascular, dolor de pecho, confusión, delirio, diarrea, fatiga, alucinaciones, hiperpirexia, reacción de hipersensibilidad (incluyendo anafilaxia, angioedema, broncoespasmo, erupción cutánea, urticaria), deterioro de memoria, y pancreatitis

Tabla 6: Eventos adversos reportados con droxidopa

Sistema	Evento
Sistema Nervioso Central	Cefalea, vértigo, confusión, caídas, síncope agitación, accidente cerebrovascular, deterioro de memoria e hiperpirexia
Cardiovascular	Hipertensión, dolor de pecho y fatiga
Gastrointestinal	Náusea, dolor abdominal, diarrea y pancreatitis
Infecciones	Infecciones del tracto urinario,
Ojos	Visión borrosa
Piel	Erupción cutánea y urticaria

Interacciones:

Carbidopa: Puede disminuir el efecto terapéutico de Droxidopa. Carbidopa puede disminuir las concentraciones séricas del metabolito activo de Droxidopa.

Inhibidores de la monoaminoxidasa no selectivos: pueden aumentar el efecto hipertensivo de Droxidopa, Sin embargo, el uso concomitante de inhibidores selectivos de MAO-B, si se pueden administrar, como rasagilina o selegilina, ya que estos se permitieron en los ensayos clínicos con droxidopa

Norepinefrina: Puede aumentar el efecto hipertensivo de Droxidopa.

Agonistas del receptor serotonina 5-HT1D: pueden aumentar el efecto hipertensivo de Droxidopa.

Efedrina, midodrina, triptanos y Linezolid: Pueden aumentar el efecto hipertensivo de Droxidopa.

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

La dosis recomendada de XIDROPA® (Droxidopa) es:

En hipotensión ortostática neurogénica: Dosis inicial de 100 mg 3 veces al día por vía oral; se puede incrementar 100 mg 3 veces al día cada 24 a 48 horas según respuesta sintomática, con dosis máxima de 1800 mg / día.

Dosificación en condiciones especiales:

Falla renal:

- Depuración de creatinina > 30 mL / min: No es necesario realizar ajustes de dosis. En depuración de creatinina \leq 30 mL / minuto: no se ha estudiado a profundidad. Por tal razón no se requieren ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada

Insuficiencia hepática:

- Un análisis farmacocinético en cuanto a la función hepática, evaluada por aspartato aminotransferasa (AST), alanina aminotransferasa (ALT), fosfatasa alcalina y bilirrubina total, no influyó con la exposición de droxidopa, sin embargo, no se han realizado estudios con pacientes de falla hepática. Al parecer no se necesitan ajustes de dosis en insuficiencia hepática leve a moderada.

Adulto mayor:

- No es necesario ajustar dosis en geriatría.
- Pediatría No se ha establecido la seguridad y eficacia de droxidopa en pacientes pediátricos.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica:7.7.0.0.N10

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

La Sala le recuerda al interesado que en el Acta 15 de 2021 numeral 3.1.2.2 se negaron los perfiles de disolución para optar a bioexención por proporcionalidad de dosis para la presentación de 100mg.

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Finalmente, la Sala encuentra que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento emitido mediante Acta 17 de 2020 numeral 3.1.1.3, por tanto, recomienda aprobar el estudio de bioequivalencia para el producto Xidropa® 300mg (Droxidropa) de Laboratorios Legrand S.A. frente el producto de referencia Northera® de Lundbeck NA LTD.

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

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

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

3.1.2. Medicamentos biológicos

3.1.2.1. **DANYELZA® 4 MG/M**

Expediente : 20228049
Radicado : 20221094407
Fecha : 24/05/2022
Interesado : Tecnofarma Colombia S.A.S.

Composición:

Cada vial contiene Naxitamab 40 mg en 10 ml de solución

Forma farmacéutica: Solución para infusión.

Indicaciones:

DANYELZA está indicado, en combinación con el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), para el tratamiento de pacientes pediátricos de más de 1 año y pacientes adultos con neuroblastoma de alto riesgo resistente o recidivante en

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



hueso o médula ósea que demostraron una respuesta esta menor o una enfermedad estable a la terapia anterior.

Esta indicación está aprobada bajo aprobación acelerada en base a la tasa de respuesta global y la duración de la respuesta [ver Estudios clínicos]. La aprobación continua puede depender de la verificación y descripción del beneficio clínico en uno o más estudios de confirmación.

Contraindicaciones:

DANYELZA está contraindicado en pacientes con antecedentes de reacción de hipersensibilidad grave a naxitamab. Entre las reacciones, se incluyó anafilaxis.

Precauciones y advertencias:

Reacciones graves relacionadas con la infusión

DANYELZA puede causar reacciones graves relacionadas con la infusión que requieren una intervención urgente, que incluye la reanimación con líquidos, la administración de broncodilatadores y corticosteroides, la admisión en la unidad de cuidados intensivos, la reducción de la velocidad de infusión o la interrupción de la infusión de DANYELZA. Las reacciones relacionadas con la infusión incluyeron hipotensión, broncoespasmo, hipoxia y estridor.

Se produjeron reacciones graves relacionadas con la infusión en el 4 % de los pacientes del Estudio 201 y en el 18 % de los pacientes del Estudio 12-230. Se produjeron reacciones relacionadas con la infusión de cualquiera de los grados en el 100 % de los pacientes del Estudio 201 y en el 94 % de los pacientes del Estudio 12-230. Se produjo hipotensión de cualquier grado en el 100 % de los pacientes del Estudio 201 y en el 89 % de los pacientes del Estudio 12-230.

En el Estudio 201, el 68 % de los pacientes experimentaron reacciones a la infusión de Grado 3 o 4; y en el Estudio 12-230, el 32 % de los pacientes experimentaron reacciones a la infusión de Grado 3 o 4. Se produjo anafilaxia en el 12 % de los pacientes y 2 pacientes (8 %) tuvieron que interrumpir permanentemente el uso de DANYELZA debido a la anafilaxia en el Estudio 201. Un paciente del Estudio 12-230 (1,4 %) experimentó un paro cardíaco de Grado 4, una hora y media después de la finalización de la infusión de DANYELZA.

En el Estudio 201, las reacciones a la infusión generalmente ocurrieron dentro de las 24 horas posteriores a la finalización de la infusión de DANYELZA, con mayor frecuencia dentro de los 30 minutos posteriores al inicio. Las reacciones a la infusión fueron más frecuentes durante la primera infusión de DANYELZA en cada ciclo. El ochenta por ciento de los pacientes requirió una reducción en la velocidad de infusión y debió interrumpirse

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



una infusión en 80 % de los pacientes por, al menos, una reacción relacionada con la infusión.

Premedicar con un antihistamínico, acetaminofén, un antagonista H2 y un corticosteroide, según lo recomendado [consulte la sección Dosis y administración]. Controlar de cerca a los pacientes para detectar signos y síntomas de reacciones a la infusión durante, al menos, 2 horas después de completar cada infusión de DANYELZA. Se debe hacer en un entorno donde se disponga de medicamentos y equipos de reanimación cardiopulmonar.

Reducir la velocidad, interrumpir la infusión o la administración de DANYELZA de forma permanente según la gravedad y establecer el tratamiento médico adecuado según sea necesario.

Neurotoxicidad

DANYELZA puede causar neurotoxicidad grave, que incluye dolor neuropático intenso, mielitis transversa y síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible.

Dolor

El dolor, que incluye dolor abdominal, dolor óseo, dolor de cuello y dolor en las extremidades, se presentó en el 100 % de los pacientes del Estudio 201 y en el 94 % de los pacientes del Estudio 12-230. El dolor de Grado 3 se presentó en el 72 % de los pacientes del Estudio 201. Un paciente del Estudio 201 (4 %) necesitó la interrupción de la infusión debido al dolor. El dolor generalmente comenzó durante la infusión de DANYELZA y duró una mediana de menos de un día en el Estudio 201 (rango de menos de un día hasta 62 días).

Premedicar con fármacos que traten el dolor neuropático (por ejemplo, gabapentina) y opioides orales. Administrar opioides intravenosos según sea necesario para el dolor irruptivo [ver Posología y Modo de administración]. Interrumpir el uso de DANYELZA de forma permanente en función de la gravedad.

Mielitis transversa

Se produjo mielitis transversa con DANYELZA. Interrumpir el uso de DANYELZA de forma permanente en pacientes que desarrollen mielitis transversa.

Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (RPLS)

El síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (RPLS) (también conocido como síndrome de encefalopatía posterior reversible o PRES) se produjo en 2 (2,8 %) pacientes del Estudio 12-230. Los eventos ocurrieron 2 y 7 días después de la finalización del primer ciclo de DANYELZA. Controlar la presión arterial durante y después de la infusión de DANYELZA y evaluar los síntomas neurológicos [ver Advertencias y Precauciones]. Interrumpir el uso de DANYELZA de forma permanente en caso del RPLS sintomático.

Neuropatía periférica

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La neuropatía periférica, que incluye la neuropatía sensorial periférica, la neuropatía motora periférica, la parestesia y la neuralgia, se produjo en el 32 % de los pacientes del Estudio 201 y en el 25 % de los pacientes del Estudio 12-230. La mayoría de los signos y síntomas de la neuropatía comenzaron el día de la infusión y la neuropatía duró una mediana de 5,5 días (rango de 0 a 22 días) en el Estudio 201 y 0 días (rango de 0 a 22 días) en el Estudio 12-230.

Interrumpir el uso de DANYELZA de forma permanente en función de la gravedad.

Trastornos neurológicos del ojo

Se produjeron trastornos neurológicos del ojo que incluían pupilas desiguales, visión borrosa, trastornos de la acomodación, midriasis, trastorno visual y fotofobia en el 24 % de los pacientes del Estudio 201 y en el 19 % de los pacientes del Estudio 12-230. Los trastornos neurológicos del ojo duraron una mediana de 17 días (rango de 0 a 84 días) en el Estudio 201 con 2 pacientes (8 %) que experimentaron un evento que no se había resuelto en el momento del corte de datos, y una mediana de 1 día (rango de menos un día a 21 días) en el Estudio 12-230. Interrumpir el uso de DANYELZA de forma permanente en función de la gravedad.

Retención urinaria prolongada

Se produjo retención urinaria en 1 paciente (4 %) en el Estudio 201 y en 3 pacientes (4 %) en el Estudio 12-230. Todos los eventos en ambos estudios ocurrieron el día de una infusión de DANYELZA y duraron entre 0 y 24 días. Interrumpir el uso de DANYELZA de forma permanente en pacientes con retención urinaria que no sana después de la interrupción de los opioides.

Hipertensión

Se produjo hipertensión en el 44 % de los pacientes del Estudio 201 y en el 28 % de los pacientes del Estudio 12-230 que recibieron DANYELZA. Se produjo hipertensión de Grado 3 o 4 en el 4 % de los pacientes del Estudio 201 y en el 7 % de los pacientes del Estudio 12-230. En cuatro pacientes (6 %) del Estudio 12-230, se interrumpió el uso de DANYELZA de manera permanente debido a hipertensión. En ambos estudios, la mayoría de los eventos ocurrieron el día de la infusión de DANYELZA y hasta 9 días después de la infusión de DANYELZA.

No se debe iniciar el uso de DANYELZA en pacientes con hipertensión no controlada. Controlar la presión arterial durante la infusión y, diariamente, los días 1 a 8 de cada ciclo de DANYELZA. También, evaluar las complicaciones de la hipertensión, incluido el RPLS [ver Advertencias y Precauciones]. Interrumpir la infusión de DANYELZA y reanudar a un ritmo reducido, o interrumpir el uso de DANYELZA de manera permanente según la gravedad.

Toxicidad embriofetal

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En base a su mecanismo de acción, DANYELZA puede dañar al feto cuando se administra en una mujer embarazada. Se deberá informar a las mujeres en edad reproductiva, incluso a las mujeres embarazadas, sobre los riesgos potenciales que pueden provocar al feto. Se deberá recomendar a las mujeres en edad reproductiva que utilicen un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con DANYELZA y hasta dos meses después de la dosis final.

Uso en poblaciones específicas

Embarazo

Resumen del riesgo

En base a su mecanismo de acción, DANYELZA puede dañar al feto cuando se administra en mujeres embarazadas [consulte la sección Farmacología clínica]. No hay datos disponibles sobre el uso de DANYELZA en mujeres embarazadas y no se realizaron estudios de reproducción animal con DANYELZA. Los anticuerpos monoclonales de IgG1 se transportan a través de la placenta de forma lineal a medida que avanza el embarazo, y la mayor cantidad se transfiere durante el tercer trimestre. Se deberá informar a las mujeres embarazadas sobre los riesgos potenciales que pueden provocar al feto.

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

Datos en animales

Los estudios no clínicos sugieren que el dolor neuropático inducido por el naxitamab está mediado por la unión del anticuerpo al antígeno GD2 localizado en la superficie de las fibras nerviosas periféricas y la mielina y la subsiguiente inducción de actividad citotóxica inmunomediada.

En un modelo de rata desnuda, se produjo hiperplasia de leve a moderada y erosión de la mucosa glandular del estómago, ocasionalmente acompañada de inflamación difusa. Se observó la recuperación completa de todos los descubrimientos histopatológicos en el estómago de ratas macho; sin embargo, sólo se observó una recuperación parcial en los estómagos de las ratas hembras durante el período sin fármaco de cuatro semanas

Lactancia

Resumen del riesgo

No hay datos sobre la presencia de naxitamab en la leche materna o de sus efectos en el niño amamantado o en la producción de leche; sin embargo, la IgG humana está presente en la leche materna. Debido a las posibles reacciones adversas graves que puede generar DANYELZA en un niño amamantado, se deberá recomendar a las mujeres que no amamenten durante el tratamiento y durante 2 meses después de la dosis final de DANYELZA.

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Mujeres y hombres en edad fértil

DANYELZA de causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada [ver Uso en poblaciones específicas].

Prueba de embarazo

Se deberá verificar el estado de embarazo de las mujeres en edad reproductiva antes de iniciar el tratamiento con DANYELZA.

Anticoncepción

Mujeres

Se deberá recomendar a las mujeres en edad reproductiva que utilicen un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y durante 2 meses después de la dosis final de DANYELZA.

Uso pediátrico

La seguridad y la eficacia de DANYELZA, en combinación con GM-CSF para el tratamiento del neuroblastoma de alto riesgo resistente o recidivante en hueso o médula ósea en pacientes que demostraron una respuesta parcial, una respuesta menor o una enfermedad estable después de un tratamiento previo, se estableció en pacientes pediátricos mayores a 1 año.

No se estableció la seguridad y la eficacia en pacientes pediátricos menores de 1 año.

Uso geriátrico

El neuroblastoma es en gran parte una enfermedad de pacientes pediátricos y adultos jóvenes. Los estudios clínicos de DANYELZA en combinación con GM-CSF no incluyeron pacientes de 65 años o más.

Carcinogenia, mutagenia y deterioro de la fertilidad

No se realizaron estudios en animales para evaluar el potencial carcinogénico o mutagénico del naxitamab.

No se realizaron estudios específicos que evalúen los efectos del naxitamab con respecto a la fertilidad en animales.

Reacciones adversas:

Las siguientes reacciones adversas también se describen en otra parte de la ficha técnica

- Reacciones graves relacionadas con la infusión
- Neurotoxicidad
- Hipertensión

Experiencia en ensayos clínicos

Dado que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy diferentes, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no se pueden

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



comparar directamente con las tasas en ensayos clínicos de otro fármaco y puede que no reflejen las tasas observadas en la práctica.

La seguridad de DANYELZA en combinación con GM-CSF se evaluó en pacientes con neuroblastoma de alto riesgo resistente o recidivante en hueso o médula ósea que demostraron una respuesta parcial o menor o una enfermedad estable después de la terapia inicial o posterior, y en pacientes que estaban en segunda remisión completa, de dos estudios de etiqueta abierta, de un único grupo, el Estudio 201 (n=25) y el Estudio 12- 230 (n=72). Los pacientes recibieron 9 mg/kg/ciclo de DANYELZA administrado en tres infusiones intravenosas separadas de 3 mg/kg (día 1, 3 y 5), en la primera semana de cada ciclo. Los pacientes también recibieron 250 µg/m²/día de GM-CSF por vía subcutánea los días -4 a 0 y 500 µg/m²/día de GM-CSF por vía subcutánea los días 1 a 5.

Las reacciones adversas más frecuentes en los Estudios 201 y 12-230 (≥25 % en ambos estudios) son reacciones relacionadas con la infusión, dolor, taquicardia, vómitos, tos, náuseas, diarrea, disminución del apetito, hipertensión, fatiga, eritema multiforme, neuropatía periférica, urticaria, pirexia, dolor de cabeza, reacción en el lugar de la inyección, edema, ansiedad, edema localizado e irritabilidad. Las anomalías de laboratorio de Grado 3 o 4 más frecuentes (≥5 % en ambos estudios) fueron la disminución de linfocitos, la disminución de neutrófilos, la disminución de hemoglobina, la disminución del recuento de plaquetas, la disminución de potasio, el aumento de alanina aminotransferasa, la disminución de glucosa, la disminución de calcio, la disminución de albúmina, la disminución de sodio y la disminución de fosfato.

Estudio 201

En el Estudio 201, entre los 25 pacientes que recibieron DANYELZA en combinación con GM-CSF, el 12 % estuvo expuesto durante 6 meses o más y ninguno estuvo expuesto durante más de un año.

Las reacciones adversas graves se produjeron en el 32 % de los pacientes que recibieron DANYELZA en combinación con GM-GSF. Las reacciones adversas graves en más de un paciente incluyeron reacción anafiláctica (12 %) y dolor (8 %). La interrupción permanente de DANYELZA debido a una reacción adversa se produjo en el 12 % de los pacientes. Las reacciones adversas que resultaron en la interrupción permanente de DANYELZA incluyeron reacción anafiláctica (8 %) y depresión respiratoria (4 %).

Las interrupciones de la dosis de DANYELZA debido a una reacción adversa se produjeron en el 84 % de los pacientes. Las reacciones adversas que requirieron la interrupción de la dosis en > 10 % de los pacientes incluyeron hipotensión y broncoespasmo.

En la Tabla 6, se resumen las reacciones adversas del Estudio 201.

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Tabla 6. Reacciones adversas (> 10 %) en pacientes con neuroblastoma de alto riesgo resistente o recidivante en hueso o médula ósea que recibieron DANYELZA con GM-CSF en el Estudio 201

Reacción adversa	DANYELZA con GM-CSF ¹ (n=25)	
	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)
Sistema orgánico		
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración		
Dolor ²	100	72
Reacción ³ relacionada con la infusión	100	68
Edema	28	0
Cansancio ⁴	28	0
Pirexia ⁵	28	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Tos	60	0
Rinorrea	24	0
Trastornos vasculares		
Hipertensión	44	4
Trastornos gastrointestinales		
Vómitos	60	4
Diarrea	56	8
Náuseas	56	0
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Urticaria ⁷	32	4
Trastornos cardíacos		
Taquicardia ⁶	84	4
Trastornos del sistema nervioso		
Neuropatía periférica ⁸	32	0
Dolor de cabeza	28	8
Nivel de conciencia reducido	24	16

Trastornos oculares		
Trastornos neurológicos del ojo ⁹	24	0
Trastornos del sistema inmunológico		
Reacción anafiláctica	12	12
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		
Disminución del apetito	16	0
Infecciones e infestaciones		
Influenza	12	0
Infección por rinovirus	12	0
Infección del tracto respiratorio superior	12	0
Exploraciones complementarias		
Pérdida de peso	12	0
Trastornos psiquiátricos		
Ansiedad	12	0

¹Las reacciones adversas se clasificaron utilizando CTCAE, versión 4.0.

²El dolor incluye dolor, dolor abdominal, dolor en las extremidades, dolor de huesos, dolor de cuello, dolor de espalda y dolor musculoesquelético.

³La reacción relacionada con la infusión incluye hipotensión, broncoespasmo, enrojecimiento, sibilancias, estridor, urticaria, disnea, pirexia, reacción relacionada con la infusión, edema facial, edema bucal, edema de la lengua, edema de labios, edema de las vías respiratorias, escalofríos, hipoxia, prurito y erupción el día de la infusión o el día siguiente a la infusión.

⁴La fatiga incluye fatiga, astenia.

⁵Pirexia que no se produce el día de la infusión o el día siguiente a la infusión

⁶La taquicardia incluye taquicardia sinusal y taquicardia

⁷Urticaria que no se produce el día de la infusión o el día siguiente a la infusión

⁸La neuropatía periférica incluye neuropatía sensitiva periférica, parestesia, neuralgia.

⁹Los trastornos neurológicos del ojo incluyen pupilas desiguales, visión borrosa y midriasis.



Las reacciones adversas clínicamente relevantes que ocurrieron en $\leq 10\%$ de los pacientes que recibieron DANYELZA con GM-CSF incluyeron edema periférico (8 %).

En la Tabla 7, se resumen los valores anormales de laboratorio del Estudio 201.

Tabla 7. Valores anormales de laboratorio seleccionados ($>20\%$) que empeoran desde el inicio en pacientes con neuroblastoma de alto riesgo resistente o recidivante en hueso o médula ósea que recibieron DANYELZA con GM-CSF en el Estudio 201

Valor de laboratorio anormal	DANYELZA con GM-CSF ¹ n=25	
	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)
Química		
Disminución de potasio	63	8
Disminución de la albúmina	50	0
Aumento de la alanina aminotransferasa	42	8
Disminución del sodio	29	0
Hematología		
Disminución de linfocitos	74	30
Disminución en el recuento de plaquetas	65	17
Disminución de neutrófilos	61	39
Disminución de la hemoglobina	48	4

¹La tabla presenta los parámetros de laboratorio con clasificación disponible según los CTCAE, versión 4.0. La evaluación inicial fue el último valor no faltante antes de la primera dosis de DANYELZA. La incidencia de cada prueba se basa en el número de pacientes que tuvieron un valor inicial y, al menos, una medición de laboratorio asociada al estudio (rango: de 23 a 24 pacientes).

esto

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



Las reacciones adversas graves se produjeron en el 40 % de los pacientes que recibieron DANYELZA en combinación con GM-GSF. Las reacciones adversas graves en >5 % de los pacientes incluyeron hipertensión (14 %), hipotensión (11 %) y pirexia (8 %). La interrupción permanente de DANYELZA debido a una reacción adversa se produjo en el 8 % de los pacientes. Se interrumpió DANYELZA de manera permanente en cuatro pacientes (6 %) debido a hipertensión y en un paciente (1,4 %) debido al RPLS.

En la Tabla 8, se resumen las reacciones adversas del Estudio 12-230.

Tabla 8. Reacciones adversas (>10 %) en pacientes con neuroblastoma de alto riesgo resistente o recidivante en hueso o médula ósea que recibieron DANYELZA con GM-CSF en el Estudio 12-230

Reacción adversa	DANYELZA con GM-CSF ^{1,2} (n=72)	
	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)
Sistema orgánico		
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración		
Reacción relacionada con la infusión ³	94	32
Dolor ⁴	94	2,8
Cansancio ⁵	44	0
Reacción en el lugar de la inyección	28	0
Edema localizado	25	0
Pirexia ⁶	11	0
Trastornos vasculares		
Hipertensión	28	7
Trastornos gastrointestinales		
Vómitos	63	2,8
Náuseas	57	1,4
Diarrea	50	4,2
Constipación	15	0
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Eritema multiforme	33	0
Hiperhidrosis	17	0
Eritema	11	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Tos	57	0
Dolor orofaríngeo	15	0
Rinorrea	15	0
Trastornos del sistema nervioso		
Neuropatía periférica ⁷	25	0
Dolor de cabeza	18	0
Letargo	14	0



Trastornos del metabolismo y de la nutrición		
Disminución del apetito	53	4,2
Trastornos cardíacos		
Taquicardia sinusal	44	1,4
Trastornos psiquiátricos		
Ansiedad	26	0
Irritabilidad	25	0
Exploraciones complementarias		
Sonidos de respiración anormales	15	0
Lesiones y complicaciones de procedimientos		
Contusión	15	0
Infecciones e infestaciones		
Infección por rinovirus	14	0
Infección por enterovirus	13	0
Trastornos oculares		
Trastornos neurológicos del ojo ⁸	19	0

¹En el Estudio 12-230, se informaron todas las reacciones adversas que ocurrieron en los Ciclos 1 y 2, y las reacciones adversas de gravedad \geq Grado 3 que ocurrieron en ciclos posteriores. En la fase de búsqueda de dosis, también se notificaron reacciones adversas inesperadas de Grado 2 para los Ciclos 3 y posteriores.

²Las reacciones adversas se clasificaron utilizando CTCAE, versión 4.0.

³La reacción relacionada con la infusión incluye hipotensión, broncoespasmo, enrojecimiento, sibilancias, estridor, urticaria, disnea, pirexia, edema facial, edema periorbitario, inflamación en los labios, lengua hinchada, escalofríos, hipoxia, prurito, erupción maculopapular y erupción eritematosa que aparece el día de la infusión o al día siguiente de la infusión.

⁴El dolor incluye dolor, dolor abdominal, dolor en las extremidades, dolor de huesos, dolor de cuello, dolor de espalda, dolor de pecho no cardíaco, dolor en fosa lumbar y dolor musculoesquelético.

⁵La fatiga incluye fatiga, astenia.

⁶Pirexia que no se produce el día de la infusión o el día siguiente a la infusión.

⁷La neuropatía periférica incluye neuropatía sensitiva periférica, neuropatía motora periférica, parestesia, neuralgia.

⁸Los trastornos neurológicos del ojo incluyen pupilas desiguales, visión borrosa, trastornos de la acomodación, trastorno visual y fotofobia.

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Las reacciones adversas clínicamente relevantes que ocurrieron en ≤ 10 % de los pacientes que recibieron DANYELZA con GM-CSF incluyeron apnea (4,2 %), hipopnea (2,8 %), edema generalizado (2,8 %), edema periférico (8,3 %) e infección relacionada con el dispositivo (4,2 %).

En la Tabla 9, se resumen los valores anormales de laboratorio del Estudio 12-230.

Tabla 9. Valores anormales de laboratorio seleccionados (>20 %) que empeoran desde el inicio en pacientes con neuroblastoma de alto riesgo resistente o recidivante en hueso o médula ósea que recibieron DANYELZA con GM-CSF en el Estudio 12-230.

Valor de laboratorio anormal	DANYELZA con GM-CSF ¹ n=72	
	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)
Química		
Aumento de la glucosa	74	0
Disminución de la albúmina	68	7
Disminución de calcio	64	8
Aumento de la alanina aminotransferasa	55	9
Disminución del magnesio	54	0
Aumento de aspartato aminotransferasa	49	4
Disminución de fosfato	47	5
Disminución de potasio	47	32
Disminución del sodio	38	6
Disminución de la glucosa	29	8
Hematología		
Disminución de linfocitos	79	56
Disminución de la hemoglobina	76	42
Disminución de neutrófilos	72	46
Disminución de plaquetas	71	40

¹La tabla presenta los parámetros de laboratorio con clasificación disponible según los CTCAE, versión 4.0. La evaluación inicial fue el último valor no faltante antes de la primera dosis de DANYELZA. La incidencia de cada prueba se basa en el número de pacientes que tuvieron un valor inicial y, al menos, una medición de laboratorio asociada al estudio (rango: de 19 a 72 pacientes).

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Inmunogenicidad

Como ocurre con todas las proteínas terapéuticas, existe la probabilidad de inmunogenicidad. La detección de la formación de anticuerpos contra el fármaco depende en gran medida de la sensibilidad y especificidad del ensayo. Además, la incidencia observada de positividad de anticuerpos contra el fármaco (incluido el anticuerpo neutralizante) en un ensayo puede verse influenciada por varios factores, incluida la metodología del ensayo, el manejo de la muestra, la programación de la recolección de la muestra, los medicamentos concomitantes y la enfermedad subyacente. Por estas razones, la comparación de la incidencia de anticuerpos contra el fármaco en los estudios descritos a continuación con la incidencia de anticuerpos contra el fármaco en otros estudios o con otros productos de naxitamab puede ser engañosa.

En el Estudio 201, 2 de 24 pacientes (8 %) dieron positivo en anticuerpos contra el fármaco (ADA) después del tratamiento con DANYELZA.

En el Estudio 12-230, 27 de 117 pacientes (23 %) dieron positivo para ADA después del tratamiento con DANYELZA mediante un ensayo que no fue completamente validado; por lo tanto, la incidencia de ADA puede no ser confiable.

Experiencia posterior a la comercialización/Informes espontáneos

Se identificaron las siguientes reacciones adversas a partir de informes de acceso ampliado con el uso de DANYELZA. 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.

Neurológico: Mielitis transversa

Interacciones: N/A

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Dosis recomendada

La dosis recomendada de DANYELZA es de 3 mg/kg/día (hasta 150 mg/día) el primer, tercer y quinto día de cada ciclo de tratamiento, administrada como una infusión intravenosa después de la dilución [ver Preparación y Administración] en combinación con el GM-CSF por vía subcutánea, como se muestra en la Tabla 3. Consulte la información de prescripción de GM-CSF para obtener información sobre las dosis recomendadas.

Los ciclos de tratamiento se repiten cada 4 semanas hasta lograr una respuesta completa o una respuesta parcial, seguidos de 5 ciclos adicionales cada 4 semanas. Los ciclos posteriores se pueden repetir cada 8 semanas. Interrumpir el uso de DANYELZA y GM-CSF si se observa una progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable.

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Administrar medicamentos antes de la infusión y tratamiento de apoyo, según corresponda, durante la infusión. [ver Premedicaciones y Medicamentos de apoyo]

La posología recomendada para cada ciclo de tratamiento se describe a continuación y en la Tabla 3:

- Días -4 a 0: administrar 250 µg/m²/día de GM-CSF mediante inyección subcutánea, 5 días antes de la infusión de DANYELZA.
- Días 1 a 5: administrar 500 µg/m²/día de GM-CSF mediante inyección subcutánea. Administrar al menos 1 hora antes de la administración de DANYELZA, los días 1, 3 y 5.
- Días 1, 3 y 5: administrar 3 mg/kg día de DANYELZA hasta 150 mg/día) mediante infusión intravenosa.

Tabla 3. Dosis y planificación del GM-CSF y DANYELZA dentro de un ciclo de tratamiento

Día	-4	-3	-2	-1	0	1	2	3	4	5
GM-CSF subcutáneo	250 µg/m ² /día					500 µg/m ² /día				
DANYELZA intravenoso						3 mg/kg/día		3 mg/kg/día		3 mg/kg/día

Dosis omitidas

Si se olvida una dosis de DANYELZA, administre la dosis omitida durante la semana siguiente antes del Día 10. Administre 500 µg/m²/día de GM-CSF el primer día de la infusión de DANYELZA, y el día anterior y el día de la segunda y tercera infusión, respectivamente (es decir, un total de 5 días con 500 µg/m²/día).

Premedicaciones y medicamentos de apoyo

Manejo del dolor antes y durante la infusión:

- Cinco días antes de la primera infusión de DANYELZA en cada ciclo, inicie un curso de 12 días (del día -4 al día 7) de medicación profiláctica para el dolor neuropático, como gabapentina.
- Administre opioides orales de 45 a 60 minutos antes del inicio de cada infusión de DANYELZA y opioides intravenosos adicionales, según sea necesario, para el dolor irruptivo durante la infusión.
- Considere el uso de ketamina para el dolor que no se controla adecuadamente con opioides.

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Premedicación: Reduzca el riesgo de reacciones relacionadas con la infusión y náuseas/vómitos.

- Administre corticosteroides intravenosos (por ejemplo, 2 mg/kg de metilprednisolona con una dosis máxima de 80 mg o una dosis equivalente de corticosteroides) de 30 minutos a 2 horas antes de la primera infusión de DANYELZA. Administre premedicación con corticosteroides para las posteriores infusiones si se produjo una reacción grave a la infusión con la infusión anterior o durante el ciclo anterior.

- Administre un antihistamínico, un antagonista H2, acetaminofén y un antiemético 30 minutos antes de cada infusión.

Modificaciones de la dosis por reacciones adversas

Las modificaciones de dosis recomendadas de DANYELZA por reacciones adversas se presentan en la Tabla 4

Tabla 4. Modificaciones de dosis recomendadas de DANYELZA para reacciones adversas

Reacción adversa	Gravedad ¹	Modificaciones de la dosis
Reacciones relacionadas con la infusión [ver Advertencias y Precauciones]	Grado 2 Se define como: Se indica la interrupción del tratamiento o la infusión, pero se observa una respuesta rápida al tratamiento	<ul style="list-style-type: none"> • Reducir la velocidad de infusión de DANYELZA al 50 % de la velocidad anterior y vigilar de cerca hasta lograr la recuperación a Grado \leq 1

	<p>sintomático (por ejemplo, antihistamínicos, NSAIDS, narcóticos, líquidos IV); medicamentos profilácticos indicados durante \leq24 horas</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Aumentar la velocidad de infusión de manera gradual a la velocidad anterior al evento, según se tolere
	<p>Grado 3 Se define como: Prolongado (por ejemplo, no responde rápidamente a la medicación sintomática o se produce una breve interrupción de la infusión); recurrencia de los síntomas después de la mejoría inicial; hospitalización indicada por secuelas clínicas</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Interrumpir inmediatamente la infusión de DANYELZA y controlar detenidamente hasta lograr la recuperación a Grado \leq 2 • Reanudar la infusión al 50 % de la velocidad antes del evento y aumentar de manera gradual la velocidad de la infusión hasta la velocidad de infusión antes del evento, según se tolere. • Interrumpir el uso de DANYELZA de manera permanente en pacientes que no respondan a la intervención médica.
	<p>Reacciones relacionadas con la infusión de Grado 4 que se definen como: Consecuencias potencialmente mortales: se indica una intervención urgente o anafilaxis de Grado 3 o 4</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Interrumpir el uso de DANYELZA de manera permanente
Dolor [ver Advertencias y Precauciones]	Grado 3 que no responde a las medidas de apoyo máximas	<ul style="list-style-type: none"> • Interrumpir el uso de DANYELZA de manera permanente



Dolor [ver Advertencias y Precauciones]	Grado 3 que no responde a las medidas de apoyo máximas	<ul style="list-style-type: none"> • Interrumpir el uso de DANYELZA de manera permanente
Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (RPLS) [ver Advertencias y Precauciones]	Todos los grados	<ul style="list-style-type: none"> • Interrumpir el uso de DANYELZA de manera permanente
Mielitis transversa [ver Advertencias y Precauciones]	Todos los grados	<ul style="list-style-type: none"> • Interrumpir el uso de DANYELZA de manera permanente
Neuropatía periférica [ver Advertencias y Precauciones]	Neuropatía motora: Grado 2 o superior o Neuropatía sensorial: Grado 3 o 4	<ul style="list-style-type: none"> • Interrumpir el uso de DANYELZA de manera permanente
Trastornos neurológicos del ojo [ver Advertencias y Precauciones]	Grado 2 a 4 que resulta en una disminución de la agudeza visual o limitación de las actividades de la vida diaria	<ul style="list-style-type: none"> • Suspender el uso de DANYELZA hasta que se resuelva el problema • Si se resuelve, reanudar DANYELZA al 50 % de la dosis anterior; (siempre que se tolere sin la recurrencia de los síntomas) aumentar gradualmente la dosis de DANYELZA antes de la aparición de los síntomas • Interrumpir permanentemente el uso de DANYELZA si no se resuelve

		en 2 semanas o en caso de recurrencia.
	Pérdida total o parcial de la visión	<ul style="list-style-type: none"> • Interrumpir el uso de DANYELZA de manera permanente
Retención urinaria prolongada [ver Advertencias y Precauciones]	Persiste después de la interrupción de los opioides	<ul style="list-style-type: none"> • Interrumpir el uso de DANYELZA de manera permanente
Hipertensión [ver Advertencias y Precauciones]	Grado 3	<ul style="list-style-type: none"> • Suspender DANYELZA o pausar la infusión hasta que la recuperación sea \leq Grado 2 • Reanudar la infusión al 50 % de la velocidad anterior; si se tolera sin la recurrencia de los síntomas, aumentar gradualmente la dosis de DANYELZA hasta la velocidad antes de la aparición de los síntomas • Interrumpir el uso de



	Grado 3	<ul style="list-style-type: none">Suspender la administración de DANYELZA hasta que la recuperación sea de Grado ≤ 2
Otras reacciones adversas [ver Reacciones adversas]		<ul style="list-style-type: none">Si se resuelve a Grado ≤ 2, reanude DANYELZA a la misma velocidadInterrumpir el uso de DANYELZA de manera permanente si no se logra el Grado ≤ 2 en 2 semanas
	Grado 4	<ul style="list-style-type: none">Interrumpir el uso de DANYELZA de manera permanente

¹Según los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos (CTCAE) v 5.0

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto Versión Danyelza_PI CO_FDA(Nov20) _Rev Nov21 allegado mediante radicado No. 20221094407

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- IPP Versión Danyelza_PI CO_FDA(Nov20) _Rev Nov21 allegado mediante radicado No. 20221094407

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado presenta Naxatimab, un anticuerpo monoclonal anti-GD2 3F8 que estimula la citotoxicidad inmune celular frente a las células tumorales que expresan GD2- Solicitud basada en los estudios 201 (NCT 03363373) con 22 pacientes y el estudio 12-230 (NCT 01757626), con 38 pacientes, examinando como desenlace central la frecuencia de respuesta global (ORR) y la duración de la respuesta, estudios de tipo abierto, de un solo brazo.

Los resultados mostraron una ORR de 45% (95% CI, 24% - 68%) en el estudio 201 y una ORR de 34% (95% CI, 20% - 51%) en el estudio 12-230. Menos de un tercio de los pacientes alcanzaron una duración de la respuesta de 6 meses o más (30% de respondedores en el estudio 201 y 23% de pacientes en el estudio 12-230). No presenta resultados sobre el efecto en calidad de vida en los estudios mencionados.

En cuanto a seguridad, puede causar reacciones de infusión serias, como anafilaxia, paro cardíaco, broncoespasmo e hipotensión, generalmente dentro de las 24 horas del procedimiento, la mayoría en el primer ciclo. También puede causar dolor e hipertensión severos, mielitis transversa y síndrome encefalopático reversible, linfopenia, neutropenia, trombocitopenia, hipocalemia, hipoglicemia, hipocalcemia, hiponatremia, hipofosfatemia, entre otros.

La Sala considera que, siendo la indicación solicitada una patología de pronóstico grave, se requiere más información clínica de los estudios allegados y/o estudios clínicos adicionales que muestre el beneficio del fármaco en desenlaces de mayor relevancia clínica. Lo allegado muestra como desenlace la tasa de respuesta (ORR), pero es incierto cómo se refleja esto en el pronóstico de los pacientes y en su calidad de vida.

En cuanto a calidad, el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad, los cuales relacionarán y detallarán en el acto administrativo.

3.2. MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS COMPETIDORES (Registro Sanitario Nuevo)

3.2.1. UDENYCA

Expediente : 20196816
Radicado : 20201258789 / 20221057337 / 20221107780
Fecha : 06/06/2022
Interesado : Gador S.A.S.

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Cada mL contiene 10 mg de Pegfilgrastim

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

UDENYCA está indicado para disminuir la incidencia de la infección, manifestada por la neutropenia febril, en pacientes con malignidades no mieloides tratados con medicamentos anti-cancerígenos mielosupresores asociados con una incidencia clínicamente significativa de neutropenia febril.

Limitaciones de Uso

UDENYCA no está indicado para la movilización de células progenitoras de sangre periférica para trasplante de células madre hematopoyéticas.

Contraindicaciones:

UDENYCA está contraindicado en pacientes con antecedentes de reacciones alérgicas graves a productos de pegfilgrastimo de filgrastim

Precauciones y advertencias:

Ruptura Esplénica

Puede ocurrir ruptura esplénica después de la administración de productos de pegfilgrastim, incluidos casos fatales. Se debe evaluar a los pacientes que refieran dolor en la parte superior izquierda del abdomen o en el hombro izquierdo después de recibir UDENYCA, ya que pueden ser signos de esplenomegalia o ruptura esplénica.

Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda

Los pacientes a los que se les administra productos de pegfilgrastim pueden presentar Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda (SDRA). Se debe evaluar a los pacientes que desarrollen fiebre, infiltrados pulmonares, o dificultad respiratoria después de recibir UDENYCA. En pacientes con SDRA se debe suspender UDENYCA.

Reacciones alérgicas graves

Se pueden producir reacciones alérgicas graves, incluida anafilaxia, en pacientes a quienes se les administran productos de pegfilgrastim. La mayoría de los eventos reportados ocurrieron durante la exposición inicial. Las reacciones alérgicas, incluida la anafilaxia, pueden reaparecer a los pocos días de la suspensión del tratamiento antialérgico inicial.

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se debe suspender permanentemente UDENYCA en pacientes con reacciones alérgicas graves. No se debe administrar UDENYCA a pacientes con antecedentes de reacciones alérgicas graves a productos de pegfilgrastim o de filgrastim.

Uso en Pacientes con Trastornos Drepanocíticos

Pueden ocurrir crisis drepanocíticas graves, y a veces fatales, en pacientes con trastornos drepanocíticos a quienes se les administran productos de pegfilgrastim. Se debe suspender UDENYCA si se presenta una crisis drepanocítica.

Glomerulonefritis

Se ha producido glomerulonefritis en pacientes a quienes se les administraron productos de pegfilgrastim. Los diagnósticos se basaron en azotemia, hematuria (microscópica y macroscópica), proteinuria, y biopsia renal. En general, los eventos de glomerulonefritis se resolvieron después de la reducción de la dosis o la suspensión de los productos de pegfilgrastim. En caso de sospecha de glomerulonefritis, se debe evaluar la causa. Si es probable la relación causal, se debe considerar la reducción de la dosis o la interrupción de UDENYCA.

Leucocitosis

Se han observado recuentos de glóbulos blancos (RGB) de $100 \times 10^9/L$ o más en pacientes a quienes se les administran productos de pegfilgrastim. Se recomienda monitorear el hemograma completo durante la terapia con UDENYCA.

Trombocitopenia

Se ha reportado trombocitopenia en pacientes a quienes se les administran productos de pegfilgrastim. Se deben controlar los recuentos de plaquetas.

Síndrome de Fuga Capilar

Se ha reportado síndrome de fuga capilar después de la administración de G-CSF, incluidos productos de pegfilgrastim, que se caracteriza por hipotensión, hipoalbuminemia, edema, y hemoconcentración.

Los episodios varían en frecuencia y gravedad y podrían ser potencialmente mortales si se retrasa el tratamiento. Los pacientes que desarrollan síntomas del síndrome de fuga capilar se deben supervisar estrictamente y deben recibir tratamiento sintomático estándar, que podría incluir la necesidad de cuidados intensivos.

Posibles Efectos Estimulantes del Crecimiento Tumoral en Células Malignas

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



El receptor del factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) a través del cual actúan los productos de pegfilgrastim y de filgrastim, se ha encontrado en líneas de células tumorales. No se puede excluir la posibilidad de que los productos de pegfilgrastim actúen como factor de crecimiento para algún tipo de tumor, incluidas las neoplasias malignas mieloides y la mielodisplasia, enfermedades para las cuales no están aprobados los productos de pegfilgrastim.

Síndrome Mielodisplásico (SMD) y Leucemia Mieloide Aguda (LMA) en Pacientes con Cáncer de Mama y Cáncer de Pulmón

El SMD y la LMA se han asociado con el uso de productos de pegfilgrastim concomitantemente con quimioterapia y/o radioterapia en pacientes con cáncer de mama y cáncer de pulmón. En estas circunstancias, se debe supervisar a los pacientes en busca de signos y síntomas de SMD/LMA.

Aortitis

Se ha reportado aortitis en pacientes a quienes se les administran productos de pegfilgrastim.

Podría presentarse en la primera semana después del inicio de la terapia. Las manifestaciones podrían incluir signos y síntomas generalizados como fiebre, dolor abdominal, malestar general, dolor de espalda, y aumento en los marcadores inflamatorios (ej.: proteína c reactiva y recuento de glóbulos blancos). Se debe considerar la posibilidad de aortitis en pacientes que desarrollen estos signos y síntomas sin etiología conocida. Se debe suspender Udenyca en caso de sospecha de aortitis.

Diagnóstico por Imágenes Nucleares

El aumento en la actividad hematopoyética de la médula ósea en respuesta a la terapia con factores de crecimiento se ha asociado con cambios positivos transitorios en las gammagrafías óseas. Esto se debe tener en cuenta al momento de interpretar los resultados de las gammagrafías óseas.

Reacciones adversas:

Las siguientes reacciones adversas serias se analizan en mayor detalle en otras secciones del prospecto:

- Rotura Esplénica
- Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda
- Reacciones Alérgicas Graves
- Uso en Pacientes con Trastornos de Drepanocíticos

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Glomerulonefritis
- Leucocitosis
- Trombocitopenia
- Síndrome de Fuga Capilar
- Posibles Efectos Estimulantes del Crecimiento Tumoral en Células Malignas
- Síndrome Mielodisplásico (SMD)
- Leucemia Mieloide Aguda (LMA)
- Aortitis

Experiencia en Ensayos Clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un medicamento no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro medicamento y podrían no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

Los datos de seguridad de los ensayos clínicos de pegfilgrastim se basan en 932 pacientes a quienes se les administró pegfilgrastim en siete ensayos clínicos aleatorizados. La población tenía entre 21 y 88 años de edad y el 92% eran mujeres. El origen étnico de la población era 75% blancos, 18% hispanos, 5% negros y 1% asiáticos. Los pacientes con tumores de mama (n = 823), de pulmón y torácicos (n = 53), y linfoma (n = 56) recibieron pegfilgrastim después de quimioterapia citotóxica no mielosupresora. La mayoría de los pacientes recibieron una dosis única de 100 mcg/kg (n = 259) o una dosis única de 6 mg (n = 546) por ciclo de quimioterapia durante 4 ciclos.

Los siguientes datos de reacciones adversas presentados en la Tabla 2 provienen de un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, realizado en pacientes con cáncer de mama metastásico o no metastásico a quienes se les administró docetaxel 100 mg/m² cada 21 días (Estudio 3). En total se asignaron aleatoriamente 928 pacientes para recibir 6 mg de pegfilgrastim (n = 467) o placebo (n = 461). Los pacientes tenían entre 21 y 88 años de edad y el 99% eran mujeres. El origen étnico de la población era 66% blancos, 31% hispanos, 2% negros y <1% asiáticos, nativo americano u otro.

Las reacciones adversas más frecuentes fueron dolor óseo y dolor en las extremidades, que ocurrieron en $\geq 5\%$ de los pacientes y presentaron una diferencia entre grupos superior a $\geq 5\%$ en el grupo de pegfilgrastim de los ensayos clínicos controlados con placebo.

Tabla 2. Reacciones Adversas con una Incidencia Mayor $\geq 5\%$ en los Pacientes tratados con Pegfilgrastim en Comparación con el Placebo en el Estudio 3

Sistema Corporal Reacción Adversa	Placebo (N= 461)	6 mg de pegfilgrastim SC el Día 2 (N= 467)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		
Dolor de huesos	26%	31%
Dolor en las Extremidades	4%	9%

Leucocitosis

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En los estudios clínicos, se observó leucocitosis (recuento de glóbulos blancos $> 100 \times 10^9/L$) en menos del 1% de los 932 pacientes con neoplasias malignas no mieloides a quienes se les administró pegfilgrastim. No se reportaron complicaciones atribuibles a la leucocitosis en los estudios clínicos.

Inmunogenicidad

Al igual que con todas las proteínas terapéuticas, existe un potencial de inmunogenicidad. La detección de la formación de anticuerpos depende en gran medida de la sensibilidad y especificidad del ensayo. Además, la incidencia observada de positividad a anticuerpos (incluidos los anticuerpos neutralizantes) en un ensayo podría verse influenciada por varios factores, incluida la metodología del ensayo, el manejo de las muestras, el momento de recolección de las muestras, los medicamentos concomitantes, y la enfermedad subyacente. Por estas razones, la comparación de la incidencia de anticuerpos en los estudios descritos a continuación con la incidencia de anticuerpos en otros estudios o con otros productos de pegfilgrastim podría ser engañosa.

Los anticuerpos de unión a pegfilgrastim se detectaron mediante un ensayo BIAcore. El límite aproximado de detección para este ensayo es 500 ng/mL. Se detectaron anticuerpos de unión preexistentes en aproximadamente el 6% (51/849) de los pacientes con cáncer de mama metastásico. Cuatro de los 521 participantes que recibieron tratamiento con pegfilgrastim y presentaron un resultado negativo en la línea de base desarrollaron anticuerpos de unión a pegfilgrastim después del tratamiento. No se detectaron anticuerpos neutralizantes en ninguno de estos 4 pacientes utilizando un bioensayo basado en células.

Experiencia Posterior a la Comercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación de productos de pegfilgrastim. Debido a que estas reacciones son reportadas de forma voluntaria por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar con fiabilidad su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al medicamento.

- Ruptura esplénica y esplenomegalia (bazo dilatado)
- Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda (SDRA)

Reacciones alérgicas/ hipersensibilidad, incluida anafilaxia, erupción cutánea, urticaria, y eritema y rubefacción generalizados

- Crisis drepanocítica
- Glomerulonefritis
- Leucocitosis
- Trombocitopenia
- Síndrome de fuga capilar
- Reacciones en el lugar de la inyección

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Síndrome de Sweet (dermatosis neutrofílica febril aguda), vasculitis cutánea
- Síndrome Mielodisplásico (SMD) y Leucemia Mieloide Aguda (LMA) en pacientes con cáncer de mama y cáncer de pulmón sometidos a quimioterapia y/o radioterapia
- Aortitis (ver Advertencias y Precauciones)
- Hemorragia alveolar

Interacciones:

No se ha establecido definitivamente la seguridad y eficacia de Neupogen, administrado el mismo día que la quimioterapia citotóxica mielosupresora. No se recomienda el uso de Neupogen desde 24 horas antes hasta 24 horas después de la quimioterapia, debido a la sensibilidad de las células mieloides, en fase de replicación rápida, a la quimioterapia citotóxica mielosupresora. Las evidencias preliminares provenientes de un pequeño número de pacientes tratados concomitantemente con Neupogen y 5- Fluorouracilo indican que se puede exacerbar la gravedad de la neutropenia. Todavía no se ha investigado en ensayos clínicos la posible interacción con otros factores de crecimiento hematopoyético y citocinas. Debido a que el litio estimula la liberación de neutrófilos, es probable que potencie el efecto de Neupogen. Aunque esta interacción no se ha investigado formalmente, no hay evidencia de que pueda ser nociva.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Pacientes con Cáncer Sometidos a Quimioterapia Mielosupresora

La dosis recomendada de UDENYCA es una única inyección subcutánea de 6 mg administrada una vez por ciclo de quimioterapia. Para la dosis en pacientes pediátricos con un peso menor a 45 kg, ver la Tabla 1. No administrar entre UDENYCA entre los 14 días previos y las 24 horas posteriores a la administración de quimioterapia citotóxica.

Administración

UDENYCA se administra por vía subcutánea utilizando una jeringa prellenada monodosis para uso manual.

Antes de utilizar el producto, retire la caja del refrigerador y deje que la jeringa prellenada de UDENYCA alcance la temperatura ambiente durante al menos 30 minutos. Deseche la jeringa prellenada si se dejó a temperatura ambiente por más de 48 horas.

Los medicamentos para administración parenteral (jeringa prellenada) deben inspeccionarse visualmente en busca de partículas y decoloración antes de su administración, siempre y cuando la solución y el envase lo permitan. No administre UDENYCA si observa decoloración o partículas.

La tapa de la aguja de la jeringa prellenada no está hecha de látex de caucho natural.

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Pacientes pediátricos que pesan menos de 45 kg

La jeringa prellenada de UDENYCA no está diseñada para permitir la administración directa de dosis inferiores a 0,6 mL (6 mg). La jeringa no tiene marcas de graduación, que son necesarias para medir con exactitud las dosis de UDENYCA inferiores a 0,6 mL (6 mg) para administración directa a los pacientes. Por lo tanto, no se recomienda la administración directa a pacientes que requieran dosis menores a 0,6 mL (6 mg) debido a la posibilidad de errores de dosificación. Ver la Tabla 1.

Tabla1. Dosificación de UDENYCA para pacientes pediátricos que pesan menos de 45 kg

Peso Corporal	Dosis de UDENYCA	Volumen a Administrar
< 10 kg*	Ver abajo*	Ver abajo*
10 a 20 kg	1,5 mg	0,15 mL
21 a 30 kg	2,5 mg	0,25 mL
31 a 44 kg	4 mg	0,4 mL

*Para pacientes pediátricos con un peso menor a 10 kg, administrar 0,1 mg/kg (0,01 mL/kg) de UDENYCA.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021017560 emitido mediante Acta No. 08 de 2021 numeral 3.2.5 con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 20221107780
- Información para prescribir Revisado en junio de 2021 allegado mediante radicado No. 20221107780
- Instructivo de uso allegado mediante radicado No. 20221107780

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado en respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta No. 08 de 2021, numeral 3.2.5., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, únicamente con la siguiente información:

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Cada mL contiene 10 mg de Pegfilgrastim

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

UDENYCA está indicado para disminuir la incidencia de la infección, manifestada por la neutropenia febril, en pacientes con malignidades no mieloides tratados con medicamentos anti-cancerígenos mielosupresores asociados con una incidencia clínicamente significativa de neutropenia febril.

Limitaciones de Uso

UDENYCA no está indicado para la movilización de células progenitoras de sangre periférica para trasplante de células madre hematopoyéticas.

Contraindicaciones:

UDENYCA está contraindicado en pacientes con antecedentes de reacciones alérgicas graves a productos de pegfilgrastimo de filgrastim

Precauciones y advertencias:

Ruptura Esplénica

Puede ocurrir ruptura esplénica después de la administración de productos de pegfilgrastim, incluidos casos fatales. Se debe evaluar a los pacientes que refieran dolor en la parte superior izquierda del abdomen o en el hombro izquierdo después de recibir UDENYCA, ya que pueden ser signos de esplenomegalia o ruptura esplénica.

Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda

Los pacientes a los que se les administra productos de pegfilgrastim pueden presentar Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda (SDRA). Se debe evaluar a los pacientes que desarrollen fiebre, infiltrados pulmonares, o dificultad respiratoria después de recibir UDENYCA. En pacientes con SDRA se debe suspender UDENYCA.

Reacciones alérgicas graves

Se pueden producir reacciones alérgicas graves, incluida anafilaxia, en pacientes a quienes se les administran productos de pegfilgrastim. La mayoría de los eventos reportados ocurrieron durante la exposición inicial. Las reacciones alérgicas, incluida la anafilaxia, pueden reaparecer a los pocos días de la suspensión del tratamiento antialérgico inicial. Se debe suspender permanentemente UDENYCA en

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



pacientes con reacciones alérgicas graves. No se debe administrar Udenyca a pacientes con antecedentes de reacciones alérgicas graves a productos de pegfilgrastim o de filgrastim.

Uso en Pacientes con Trastornos Drepanocíticos

Pueden ocurrir crisis drepanocíticas graves, y a veces fatales, en pacientes con trastornos drepanocíticos a quienes se les administran productos de pegfilgrastim. Se debe suspender Udenyca si se presenta una crisis drepanocítica.

Glomerulonefritis

Se ha producido glomerulonefritis en pacientes a quienes se les administraron productos de pegfilgrastim. Los diagnósticos se basaron en azotemia, hematuria (microscópica y macroscópica), proteinuria, y biopsia renal. En general, los eventos de glomerulonefritis se resolvieron después de la reducción de la dosis o la suspensión de los productos de pegfilgrastim. En caso de sospecha de glomerulonefritis, se debe evaluar la causa. Si es probable la relación causal, se debe considerar la reducción de la dosis o la interrupción de Udenyca.

Leucocitosis

Se han observado recuentos de glóbulos blancos (RGB) de $100 \times 10^9/L$ o más en pacientes a quienes se les administran productos de pegfilgrastim. Se recomienda monitorear el hemograma completo durante la terapia con Udenyca.

Trombocitopenia

Se ha reportado trombocitopenia en pacientes a quienes se les administran productos de pegfilgrastim. Se deben controlar los recuentos de plaquetas.

Síndrome de Fuga Capilar

Se ha reportado síndrome de fuga capilar después de la administración de G-CSF, incluidos productos de pegfilgrastim, que se caracteriza por hipotensión, hipoalbuminemia, edema, y hemoconcentración.

Los episodios varían en frecuencia y gravedad y podrían ser potencialmente mortales si se retrasa el tratamiento. Los pacientes que desarrollan síntomas del síndrome de fuga capilar se deben supervisar estrictamente y deben recibir tratamiento sintomático estándar, que podría incluir la necesidad de cuidados intensivos.

Posibles Efectos Estimulantes del Crecimiento Tumoral en Células Malignas

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



El receptor del factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) a través del cual actúan los productos de pegfilgrastim y de filgrastim, se ha encontrado en líneas de células tumorales. No se puede excluir la posibilidad de que los productos de pegfilgrastim actúen como factor de crecimiento para algún tipo de tumor, incluidas las neoplasias malignas mieloides y la mielodisplasia, enfermedades para las cuales no están aprobados los productos de pegfilgrastim.

Síndrome Mielodisplásico (SMD) y Leucemia Mieloide Aguda (LMA) en Pacientes con Cáncer de Mama y Cáncer de Pulmón

El SMD y la LMA se han asociado con el uso de productos de pegfilgrastim concomitantemente con quimioterapia y/o radioterapia en pacientes con cáncer de mama y cáncer de pulmón. En estas circunstancias, se debe supervisar a los pacientes en busca de signos y síntomas de SMD/LMA.

Aortitis

Se ha reportado aortitis en pacientes a quienes se les administran productos de pegfilgrastim.

Podría presentarse en la primera semana después del inicio de la terapia. Las manifestaciones podrían incluir signos y síntomas generalizados como fiebre, dolor abdominal, malestar general, dolor de espalda, y aumento en los marcadores inflamatorios (ej.: proteína c reactiva y recuento de glóbulos blancos). Se debe considerar la posibilidad de aortitis en pacientes que desarrollen estos signos y síntomas sin etiología conocida. Se debe suspender UDENYCA en caso de sospecha de aortitis.

Diagnóstico por Imágenes Nucleares

El aumento en la actividad hematopoyética de la médula ósea en respuesta a la terapia con factores de crecimiento se ha asociado con cambios positivos transitorios en las gammagrafías óseas. Esto se debe tener en cuenta al momento de interpretar los resultados de las gammagrafías óseas.

Reacciones adversas:

Las siguientes reacciones adversas serias se analizan en mayor detalle en otras secciones del prospecto:

- Rotura Esplénica
- Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda
- Reacciones Alérgicas Graves
- Uso en Pacientes con Trastornos de Drepanocíticos

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Glomerulonefritis
- Leucocitosis
- Trombocitopenia
- Síndrome de Fuga Capilar
- Posibles Efectos Estimulantes del Crecimiento Tumoral en Células Malignas
- Síndrome Mielodisplásico (SMD)
- Leucemia Mieloide Aguda (LMA)
- Aortitis

Experiencia en Ensayos Clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un medicamento no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro medicamento y podrían no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

Los datos de seguridad de los ensayos clínicos de pegfilgrastim se basan en 932 pacientes a quienes se les administró pegfilgrastim en siete ensayos clínicos aleatorizados. La población tenía entre 21 y 88 años de edad y el 92% eran mujeres. El origen étnico de la población era 75% blancos, 18% hispanos, 5% negros y 1% asiáticos. Los pacientes con tumores de mama (n = 823), de pulmón y torácicos (n = 53), y linfoma (n = 56) recibieron pegfilgrastim después de quimioterapia citotóxica no mielosupresora. La mayoría de los pacientes recibieron una dosis única de 100 mcg/kg (n = 259) o una dosis única de 6 mg (n = 546) por ciclo de quimioterapia durante 4 ciclos.

Los siguientes datos de reacciones adversas presentados en la Tabla 2 provienen de un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, realizado en pacientes con cáncer de mama metastásico o no metastásico a quienes se les administró docetaxel 100 mg/m² cada 21 días (Estudio 3). En total se asignaron aleatoriamente 928 pacientes para recibir 6 mg de pegfilgrastim (n = 467) o placebo (n = 461). Los pacientes tenían entre 21 0 y 88 años de edad y el 99% eran mujeres. El origen étnico de la población era 66% blancos, 31% hispanos, 2% negros y <1% asiáticos, nativo americano u otro.

Las reacciones adversas más frecuentes fueron dolor óseo y dolor en las extremidades, que ocurrieron en $\geq 5\%$ de los pacientes y presentaron una diferencia entre grupos superior a $\geq 5\%$ en el grupo de pegfilgrastim de los ensayos clínicos controlados con placebo.

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Tabla 2. Reacciones Adversas con una Incidencia Mayor \geq 5% en los Pacientes tratados con Pegfilgrastim en Comparación con el Placebo en el Estudio 3

Sistema Corporal Reacción Adversa	Placebo (N= 461)	6 mg de pegfilgrastim SC el Día 2 (N= 467)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		
Dolor de huesos	26%	31%
Dolor en las Extremidades	4%	9%

Leucocitosis

En los estudios clínicos, se observó leucocitosis (recuento de glóbulos blancos $> 100 \times 10^9/L$) en menos del 1% de los 932 pacientes con neoplasias malignas no mieloides a quienes se les administró pegfilgrastim. No se reportaron complicaciones atribuibles a la leucocitosis en los estudios clínicos.

Inmunogenicidad

Al igual que con todas las proteínas terapéuticas, existe un potencial de inmunogenicidad. La detección de la formación de anticuerpos depende en gran medida de la sensibilidad y especificidad del ensayo. Además, la incidencia observada de positividad a anticuerpos (incluidos los anticuerpos neutralizantes) en un ensayo podría verse influenciada por varios factores, incluida la metodología del ensayo, el manejo de las muestras, el momento de recolección de las muestras, los medicamentos concomitantes, y la enfermedad subyacente. Por estas razones, la comparación de la incidencia de anticuerpos en los estudios descritos a continuación con la incidencia de anticuerpos en otros estudios o con otros productos de pegfilgrastim podría ser engañosa.

Los anticuerpos de unión a pegfilgrastim se detectaron mediante un ensayo BIAcore. El límite aproximado de detección para este ensayo es 500 ng/mL. Se detectaron anticuerpos de unión preexistentes en aproximadamente el 6% (51/849) de los pacientes con cáncer de mama metastásico. Cuatro de los 521 participantes que recibieron tratamiento con pegfilgrastim y presentaron un resultado negativo en la línea de base desarrollaron anticuerpos de unión a pegfilgrastim después del tratamiento. No se detectaron anticuerpos neutralizantes en ninguno de estos 4 pacientes utilizando un bioensayo basado en células.

Experiencia Posterior a la Comercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación de productos de pegfilgrastim. Debido a que estas reacciones son reportadas de forma voluntaria por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar con fiabilidad su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al medicamento.

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Ruptura esplénica y esplenomegalia (bazo dilatado)
 - Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda (SDRA)
- Reacciones alérgicas/ hipersensibilidad, incluida anafilaxia, erupción cutánea, urticaria, y eritema y rubefacción generalizados
- Crisis drepanocítica
 - Glomerulonefritis
 - Leucocitosis
 - Trombocitopenia
 - Síndrome de fuga capilar
 - Reacciones en el lugar de la inyección
 - Síndrome de Sweet (dermatosis neutrofílica febril aguda), vasculitis cutánea
 - Síndrome Mielodisplásico (SMD) y Leucemia Mieloide Aguda (LMA) en pacientes con cáncer de mama y cáncer de pulmón sometidos a quimioterapia y/o radioterapia
- Aortitis (ver Advertencias y Precauciones)
 - Hemorragia alveolar

Interacciones:

No se ha establecido definitivamente la seguridad y eficacia de Neupogen, administrado el mismo día que la quimioterapia citotóxica mielosupresora. No se recomienda el uso de Neupogen desde 24 horas antes hasta 24 horas después de la quimioterapia, debido a la sensibilidad de las células mieloides, en fase de replicación rápida, a la quimioterapia citotóxica mielosupresora. Las evidencias preliminares provenientes de un pequeño número de pacientes tratados concomitantemente con Neupogen y 5- Fluorouracilo indican que se puede exacerbar la gravedad de la neutropenia. Todavía no se ha investigado en ensayos clínicos la posible interacción con otros factores de crecimiento hematopoyético y citocinas. Debido a que el litio estimula la liberación de neutrófilos, es probable que potencie el efecto de Neupogen. Aunque esta interacción no se ha investigado formalmente, no hay evidencia de que pueda ser nociva.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Pacientes con Cáncer Sometidos a Quimioterapia Mielosupresora

La dosis recomendada de UDENYCA es una única inyección subcutánea de 6 mg administrada una vez por ciclo de quimioterapia. Para la dosis en pacientes pediátricos con un peso menor a 45 kg, ver la Tabla 1. No administrar entre UDENYCA entre los 14 días previos y las 24 horas posteriores a la administración de quimioterapia citotóxica.

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Administración

UDENYCA se administra por vía subcutánea utilizando una jeringa prellenada monodosis para uso manual.

Antes de utilizar el producto, retire la caja del refrigerador y deje que la jeringa prellenada de UDENYCA alcance la temperatura ambiente durante al menos 30 minutos. Deseche la jeringa prellenada si se dejó a temperatura ambiente por más de 48 horas.

Los medicamentos para administración parenteral (jeringa prellenada) deben inspeccionarse visualmente en busca de partículas y decoloración antes de su administración, siempre y cuando la solución y el envase lo permitan. No administre UDENYCA si observa decoloración o partículas.

La tapa de la aguja de la jeringa prellenada no está hecha de látex de caucho natural. Pacientes pediátricos que pesan menos de 45 kg

La jeringa prellenada de UDENYCA no está diseñada para permitir la administración directa de dosis inferiores a 0,6 mL (6 mg). La jeringa no tiene marcas de graduación, que son necesarias para medir con exactitud las dosis de UDENYCA inferiores a 0,6 mL (6 mg) para administración directa a los pacientes. Por lo tanto, no se recomienda la administración directa a pacientes que requieran dosis menores a 0,6 mL (6 mg) debido a la posibilidad de errores de dosificación. Ver la Tabla 1.

Tabla1. Dosificación de UDENYCA para pacientes pediátricos que pesan menos de 45 kg

Peso Corporal	Dosis de UDENYCA	Volumen a Administrar
< 10 kg*	Ver abajo*	Ver abajo*
10 a 20 kg	1,5 mg	0,15 mL
21 a 30 kg	2,5 mg	0,25 mL
31 a 44 kg	4 mg	0,4 mL

*Para pacientes pediátricos con un peso menor a 10 kg, administrar 0,1 mg/kg (0,01 mL/kg) de UDENYCA.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 17.7.0.0.N10

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto, la información para prescribir Revisado en junio de 2021 y el instructivo de uso allegados mediante radicado No. 20221107780.

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 1.7 del producto Udenyca, se considera que:

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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

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

3.3. OTRAS FARMACOLÓGICAS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

3.3.2. Nueva forma farmacéutica

3.3.2.1. TRULICITY 3MG/0,5 ML

Expediente : 20229942
Radicado : 20221115437
Fecha : 14/06/2022
Interesado : Eli Lilly Kinsale Limited

Composición: Cada jeringa Prellenada de 0,5 ml contiene 3 mg de Dulaglutid

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Diabetes Mellitus Tipo 2

Trulicity® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 insuficientemente controlada como adyuvante a la dieta y ejercicio:

- Como monoterapia cuando el uso de metformina no se considera apropiado debido a intolerancia o contraindicaciones
- En combinación con otros medicamentos para el tratamiento de la diabetes cuando el tratamiento con metformina ha sido insuficiente.

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o alguno de los excipientes incluidos en la sección Fórmula Cualitativa-Cuantitativa.

Contraindicado en pacientes con historia personal o familiar de cáncer medular tiroideo o en pacientes con síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 2.

Precauciones y advertencias:

Trazabilidad

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

Diabetes mellitus tipo 1 o cetoacidosis diabética

No se debe utilizar dulaglutida en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 o para el tratamiento de la cetoacidosis diabética. La dulaglutida no sustituye a la insulina.

Se ha notificado cetoacidosis diabética en pacientes insulino dependientes después de una interrupción rápida o reducción de la dosis de insulina (ver sección Posología y Modo de Administración).

Riesgo de tumores de células C tiroideas

La dulaglutida ocasiona en ratas macho y hembra un incremento en la incidencia de tumores de células C tiroideas (combinación de adenomas y carcinomas) relacionado con la dosis y dependiente de la duración del tratamiento después de la exposición a lo largo de la vida (ver sección Datos preclínicos sobre seguridad).

Agonistas del receptor del péptido similar al glucagón (GLP-1) han inducido adenomas y carcinomas de células C tiroideas en ratones y ratas con exposiciones clínicamente relevantes. Se desconoce si Trulicity® causará tumores de células C tiroideas, incluyendo cáncer medular tiroideo (CMT), en humanos, puesto que la relevancia humana de tumores de células C tiroideas inducidos por dulaglutida en roedores no ha sido determinada.

Fue reportado un caso de CMT en un paciente tratado con Trulicity®. Este paciente tenía niveles de calcitonina pretratamiento de aproximadamente 8 veces el límite superior normal (LSN). Han sido reportados casos de CMT en pacientes tratados con liraglutida, otro agonista del receptor GLP-1, en el periodo post-comercialización; los datos de estos reportes son insuficientes para establecer o excluir una relación causal entre el CMT y el uso de agonistas del receptor GLP-1 en humanos.

Trulicity® está contraindicado en pacientes con historia personal o familiar de CMT o en pacientes con neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (NEM 2).

Aconsejar a los pacientes sobre el riesgo potencial para el CMT con el uso de Trulicity® e informarles de los síntomas de los tumores tiroideos (por ejemplo, una masa en el cuello, disfagia, disnea, ronquera persistente).

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



El valor del monitoreo de rutina de la calcitonina sérica y el ultrasonido de tiroides es incierto para la detección temprana de CMT en pacientes tratados con Trulicity®. Este monitoreo puede incrementar el riesgo de procedimientos innecesarios, debido a la baja especificidad de la prueba de calcitonina sérica y una alta incidencia de antecedentes de enfermedad tiroidea. Valores de calcitonina sérica significativamente elevados pueden indicar CMT y los pacientes con CMT generalmente tienen valores de calcitonina >50 ng/L. Si la calcitonina sérica es medida y se encuentra elevada, el paciente debe ser evaluado más a fondo. Los pacientes con nódulos tiroideos observados en el examen físico o imágenes del cuello también deben ser evaluados más a fondo.

Enfermedad gastrointestinal grave

Dulaglutida no se ha estudiado en pacientes con enfermedad gastrointestinal grave, incluyendo gastroparesia grave y por tanto no se recomienda en estos pacientes.

Deshidratación

En pacientes tratados con dulaglutida, especialmente al inicio del tratamiento, se han dado casos de deshidratación llevando a veces a insuficiencia renal aguda o empeoramiento de la insuficiencia renal. Muchas de las reacciones adversas renales comunicadas ocurrieron en pacientes que habían experimentado náuseas, vómitos, diarrea o deshidratación. Se debe informar a los pacientes tratados con dulaglutida sobre el riesgo potencial de deshidratación, particularmente relacionada con las reacciones adversas gastrointestinales, y tomar precauciones para evitar la eliminación de líquidos.

Pancreatitis aguda

El uso de agonistas del receptor de GLP-1, se ha asociado con riesgo de desarrollar pancreatitis aguda. En ensayos clínicos, se ha notificado pancreatitis aguda en asociación con dulaglutida.

Se debe informar a los pacientes de los síntomas característicos de la pancreatitis aguda. Ante la sospecha de pancreatitis, se debe interrumpir el tratamiento con dulaglutida. Si se confirma pancreatitis, no se debe reanudar el tratamiento con dulaglutida. En ausencia de otros signos y síntomas de pancreatitis aguda, las elevaciones de enzimas pancreáticas por sí solas no son predictivas de pancreatitis aguda.

Hipoglucemia

Los pacientes a los que se les administra dulaglutida en combinación con sulfonilurea o insulina pueden presentar un riesgo mayor de hipoglucemia. El riesgo de hipoglucemia puede ser menor reduciendo la dosis de sulfonilurea o insulina.

Contenido en sodio

Este medicamento contiene menos de 1mmol de sodio (23 mg) por dosis por lo que se considera esencialmente “exento de sodio”.

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

En los ensayos fase 2 y 3 completados para el registro inicial de dulaglutide 0,75 mg y 1,5 mg, 4.006 pacientes estuvieron expuestos a dulaglutide sola o en combinación con otros medicamentos hipoglucemiantes. Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia durante los ensayos clínicos fueron trastornos gastrointestinales, incluyendo náuseas, vómitos y diarrea. En general, estas reacciones fueron de intensidad leve o moderada y de naturaleza transitoria. Los resultados del estudio de resultados cardiovasculares a largo plazo con 4.949 pacientes aleatorizados a dulaglutide y a los que se les realizó seguimiento durante una mediana de 5,4 años fueron consistentes con estos hallazgos.

Tabla de reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas basándose en la evaluación durante la duración completa de los ensayos clínicos en fase 2 y fase 3, del estudio de desenlace cardiovascular a largo plazo y en notificaciones poscomercialización y se listan en la Tabla 1 según los términos MedDRA seleccionados según el sistema de clasificación de órganos y en orden de incidencia decreciente (muy frecuentes: $\geq 1/10$; frecuentes $\geq 1/100$ a $< 1/10$; poco frecuentes: $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$; raras: $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$; muy raras: $< 1/10.000$ y frecuencia no conocida: no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de incidencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de frecuencia. Se ha calculado la frecuencia de las reacciones adversas en función de su incidencia en los registros de los estudios de fase 2 y fase 3.

Tabla 1: Frecuencia de reacciones adversas con dulaglutida

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	No conocida
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad	Reacción anafiláctica [#]	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipoglucemia* (cuando se usa en combinación con insulina, glimepirida, metformina [†] o metformina más glimepirida)	Hipoglucemia* (cuando se usa en monoterapia o en combinación con metformina más pioglitazona)	Deshidratación		
Trastornos gastrointestinales	Náuseas, diarrea, vómitos [†] , dolor abdominal [†]	Disminución del apetito, dispepsia, estreñimiento, flatulencia, distensión abdominal, enfermedad por reflujo gastroesofágico, eructos		Pancreatitis aguda, retraso en el vaciado gástrico	Obstrucción intestinal no mecánica
Trastornos hepato biliares			Colelitiasis, colecistitis		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				Angioedema [#]	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Fatiga	Reacciones en el lugar de la inyección		
Exploraciones complementarias		Taquicardia sinusal, bloqueo auriculoventricular de primer grado (BAV)			

[#] Procedentes de notificaciones poscomercialización.

* Hipoglucemia sintomática documentada con niveles de glucosa en sangre \leq a 3,9 mmol/L

Proposed Truth Copy v 2.0 (20Apr22)

SAIL TI: 2020-0004277 + 2020-0005011 + 2020-0005108 + 2021-0005408 + 2021-0005712

[†] Solo con dulaglutida 1,5 mg. Con dulaglutida 0,75 mg, las reacciones adversas que se presentan son las que cumplen con la frecuencia del siguiente grupo de menor incidencia.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

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

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742.2121

www.invima.gov.co



Hipoglucemia

Cuando se utilizó dulaglutida 0,75 mg y 1,5 mg en monoterapia o en combinación con metformina sola o metformina y pioglitazona, la incidencia de hipoglucemia sintomática documentada fue de 5,9% a 10,9% y la tasa fue de 0,14 a 0,62 casos/paciente/año y no se notificaron episodios de hipoglucemia grave.

Las incidencias de hipoglucemia sintomática documentada con el uso de dulaglutida 0,75 mg y 1,5 mg en combinación con una sulfonilurea y metformina fueron 39,0% y 40,3% respectivamente, y las tasas fueron 1,67 y 1,67 casos/paciente/año. Las incidencias de casos de hipoglucemia grave fueron 0% y 0,7% y las tasas fueron 0,00 y 0,01 casos/paciente/año para cada dosis respectivamente. La incidencia de hipoglucemia sintomática documentada cuando se utilizó dulaglutida 1,5 mg con sulfonilurea sola fue 11,3% y la tasa fue 0,90 casos/paciente/año, y no hubo episodios de hipoglucemia grave.

La incidencia de hipoglucemia sintomática documentada con el uso de dulaglutida 1,5 mg en combinación con insulina glargina fue 35,3% y la tasa fue de 3,38 casos/paciente/año. La incidencia de casos de hipoglucemia grave fue 0,7% y la tasa fue de 0,01 casos/paciente/año.

Dulaglutida 0,75 mg y 1,5 mg utilizadas en combinación con insulina prandial, mostraron una incidencia de 85,3% y 80,0% respectivamente y unas tasas de 35,66 y 31,06 casos/paciente/año. Las incidencias de casos graves de hipoglucemia fueron 2,4% y 3,4% con tasas de 0,05 y 0,06 casos/paciente/año.

En un ensayo fase 3 hasta la semana 52, las incidencias de hipoglucemia sintomática documentada con el uso de dulaglutida 1,5 mg, 3 mg y 4,5 mg en combinación con metformina fueron 3,1 %, 2,4 % y 3,1 %, respectivamente, y las tasas fueron 0,07, 0,05 y 0,07 casos/paciente/año; se notificó un episodio de hipoglucemia grave con dulaglutida 1,5 mg y 4,5 mg, respectivamente.

Reacciones adversas gastrointestinales

Un informe acumulativo de casos gastrointestinales de hasta 104 semanas de duración con dulaglutida 0,75 mg y 1,5 mg incluyó náuseas (12,9% y 21,2% respectivamente), diarrea (10,7% y 13,7%) y vómitos (6,9% y 11,5%). Estos casos fueron en general leves o moderados en intensidad y se comunicó una mayor frecuencia de los mismos durante las 2 primeras semanas de tratamiento descendiendo a lo largo de las siguientes 4 semanas tras las cuales, la tasa permaneció relativamente constante.

Un informe acumulativo de casos gastrointestinales de un ensayo fase 3 de 52 semanas de duración con dosis de dulaglutida de 1,5 mg, 3 mg y 4,5 mg respectivamente, incluyó náuseas (14,2 %, 16,1 % y 17,3 %), diarrea (7,7 %, 12,0 % y 11,6 %) y vómitos (6,4 %, 9,1 % y 10,1 %).

En los estudios de farmacología clínica de hasta 6 semanas llevados a cabo en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, la mayoría de los trastornos gastrointestinales fueron notificados durante los primeros 2-3 días tras la dosis inicial y descendieron con las siguientes dosis.

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Pancreatitis aguda

La incidencia de pancreatitis aguda en ensayos de registro fase 2 y 3 fue de 0,07% para dulaglutida comparada con 0,14% para placebo y 0,19% para comparadores con o sin tratamiento antidiabético de base añadido. También se han notificado pancreatitis aguda y pancreatitis en el entorno post-comercialización.

Enzimas pancreáticas

Dulaglutida se asocia con incrementos medios desde valores iniciales en enzimas pancreáticas (lipasa y/o amilasa pancreática) de 11% a 21% (ver sección Advertencias y Precauciones Especiales de Uso). En ausencia de otros signos y síntomas de pancreatitis aguda, las elevaciones de enzimas pancreáticas por sí solas no son predictivas de pancreatitis aguda.

Aumento de la frecuencia cardiaca

Se observaron pequeños aumentos medios en la frecuencia cardiaca con dulaglutida 0,75 mg y 1,5 mg de 2 a 4 latidos por minuto (lpm) y una incidencia de taquicardia sinusal de 1,3% y 1,4% respectivamente con un aumento concomitante de ≥ 15 lpm desde valores basales.

En un ensayo fase 3 con dosis de dulaglutida de 1,5 mg, 3 mg y 4,5 mg, la incidencia de taquicardia sinusal con un aumento concomitante de ≥ 15 lpm desde valores basales fue de 2,6 %, 1,9 % y 2,6 %, respectivamente. Se observaron aumentos medios en la frecuencia cardiaca de 1 a 4 latidos por minuto (lpm).

Bloqueo AV de grado uno/prolongación del intervalo PR

Se observaron con dulaglutida 0,75 mg y 1,5 mg pequeños aumentos medios de 2 a 3 ms en el intervalo PR desde valores basales y una incidencia en bloqueo AV de grado uno de 1,5% y 2,4% respectivamente.

En un ensayo fase 3 con dosis de dulaglutida de 1,5 mg, 3 mg y 4,5 mg, la incidencia en bloqueo AV de grado uno fue de 1,2 %, 3,8 % y 1,7 %, respectivamente. Se observaron aumentos medios de 3 a 5 ms en el intervalo PR desde valores basales.

Inmunogenicidad

En ensayos de registro, el tratamiento con dulaglutida se asoció con una incidencia del 1,6% de anticuerpos antidulaglutida emergentes, indicando que las modificaciones estructurales en las partes del GLP-1 y de la IGg4 modificada de la molécula de dulaglutida, junto con una alta homología con el GLP-1 e IGg4 nativos, minimizan el riesgo de respuesta inmune contra dulaglutida. Los pacientes con anticuerpos antidulaglutida generalmente presentaron títulos bajos, y aunque el número de pacientes que desarrolló anticuerpos antidulaglutida fue bajo, el análisis de los datos de fase 3 no mostró un claro impacto de anticuerpos antidulaglutida sobre cambios en HbA1c. Ninguno de los pacientes con hipersensibilidad sistémica desarrolló anticuerpos antidulaglutida.

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Hipersensibilidad

En los ensayos de registro fase 2 y 3, se notificaron casos de hipersensibilidad sistémica (p.ej. urticaria, edema) en el 0,5% de los pacientes que recibieron dulaglutida. Se han notificado de forma rara casos de reacción anafiláctica con el uso poscomercialización de dulaglutida.

Reacciones en el lugar de la inyección

Se notificaron reacciones adversas en el lugar de la inyección en el 1,9% de los pacientes que recibieron dulaglutida. En el 0,7% de los pacientes, se notificaron reacciones adversas en el lugar de la inyección potencialmente mediadas por mecanismos inmunitarios (p.ej. erupción cutánea, eritema) las cuales normalmente fueron leves.

Interrupción del tratamiento por reacciones adversas

En estudios de 26 semanas de duración, la incidencia de interrupción del tratamiento debido a reacciones adversas con dulaglutida fue del 2,6% (0,75 mg) y del 6,1% (1,5 mg), frente al 3,7% con placebo. A lo largo de un estudio de hasta 104 semanas de duración, la incidencia de interrupciones de tratamiento debida a reacciones adversas con dulaglutida fue del 5,1% (0,75 mg) y 8,4% (1,5 mg). Las reacciones adversas más frecuentes que dieron lugar a una interrupción de dulaglutida 0,75 mg y 1,5 mg fueron náuseas (1,0%, 1,9% respectivamente), diarrea (0,5%, 0,6%) y vómitos (0,4%, 0,6%) y en general se notificaron en las primeras 4- 6 semanas.

En un ensayo fase 3 con dosis de dulaglutida de 1,5 mg, 3 mg y 4,5 mg, la incidencia de interrupción del tratamiento debido a reacciones adversas durante 52 semanas fue del 6,0 % (1,5 mg), 7,0 % (3 mg) y 8,5 % (4,5 mg). Las reacciones adversas más frecuentes que dieron lugar a una interrupción de dulaglutida 1,5 mg, 3 mg y 4,5 mg, respectivamente, fueron náuseas (1,3 %, 1,3 %, 1,5 %), diarrea (0,2 %, 1,0 %, 1,0 %), y vómitos (0,0 %, 0,8 %, 1,3 %).

Dosis de dulaglutida de 3 mg y 4,5 mg

El perfil de seguridad en pacientes tratados con dulaglutida 3 mg y 4,5 mg una vez a la semana es consistente con el descrito anteriormente para dosis de dulaglutida de 0,75 mg y 1,5 mg una vez a la semana.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas según los procedimientos locales vigentes.

Interacciones

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Dulaglutida retrasa el vaciado gástrico y puede afectar a los niveles de absorción de medicamentos administrados de forma concomitante por vía oral. Dosis de hasta 1.5mg de dulaglutida no afectaron de manera clínicamente relevante a la absorción de los medicamentos estudiados administrados por vía oral en los estudios de farmacología clínica que se describen a continuación. La ausencia de interacciones importantes, clínicamente relevantes, fueron predichas para la dosis de 4,5 mg mediante simulaciones utilizando modelado PBPK (del inglés physiologically-based pharmaco-kinetic modelling), estudio de la farmacocinética basado en la fisiología.

Existe una potencial alteración de la exposición al medicamento en pacientes recibiendo dulaglutida en combinación con medicamentos orales con una absorción gastrointestinal rápida o de liberación prolongada, especialmente en el momento del inicio del tratamiento con dulaglutida.

Sitagliptina

No se vio afectada la exposición a sitagliptina cuando se administró junto a una dosis única de 1.5 mg de dulaglutida. Tras la administración junto a 2 dosis consecutivas de 1.5mg de dulaglutida, el AUC (0- τ) y Cmax de sitagliptina descendieron en aproximadamente un 7,4% y un 23,1% respectivamente. El tmax de sitagliptina aumentó aproximadamente 0,5 horas tras la administración conjunta con dulaglutida comparado con sitagliptina sola.

Sitagliptina puede producir hasta un 80% de inhibición de DPP-4 durante un periodo de 24 horas. Dulaglutida (1,5 mg) administrada junto a sitagliptina aumentó la exposición de dulaglutida y Cmax en aproximadamente un 38% y un 27% respectivamente, y la mediana de tmax aumentó aproximadamente 24 horas. Por lo tanto, dulaglutida presenta un alto grado de protección frente a la inactivación contra DPP-4 (ver sección Propiedades Farmacodinámicas). Este incremento en la exposición puede aumentar los efectos de dulaglutida sobre los niveles de glucosa en sangre.

Paracetamol

Tras una primera dosis de 1 y 3 mg de dulaglutida, se produjo una disminución en la Cmax de paracetamol del 36% y del 50% respectivamente y la mediana del tmax se produjo más tarde (3 y 4 horas respectivamente). Después de una administración conjunta de hasta 3 mg de dulaglutida en el estado estacionario, no hubo diferencias estadísticamente significativas en el AUC (0-12), Cmax ni tmax de paracetamol. No es necesario ajustar la dosis de paracetamol cuando se administra con dulaglutida.

Atorvastatina

La Cmax y AUC (0- ∞) de atorvastatina y su principal metabolito o-hidroxiatorvastatina descendió hasta un 70% y 21% respectivamente cuando se administraron 1,5 mg de dulaglutida junto con atorvastatina.

La media de t1/2 de atorvastatina y o-hidroxiatorvastatina aumentó un 17% y un 41% respectivamente tras la administración de dulaglutida. Estas observaciones no son

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



clínicamente relevantes. No es necesario ajustar la dosis de atorvastatina cuando se administra con dulaglutida.

Digoxina

Tras la administración de digoxina con 2 dosis consecutivas de dulaglutida 1,5 mg en el estado estacionario, no hubo cambios en la exposición global (AUC_T) y t_{max} de digoxina; y C_{max} disminuyó hasta un 22%. No es esperable que este cambio tenga consecuencias clínicas. No es necesario un ajuste de dosis de digoxina cuando se administra con dulaglutida.

Antihipertensivos

Múltiples dosis de dulaglutida 1,5 mg administradas junto con lisinopril en el estado estacionario, no causaron cambios clínicamente relevantes en el AUC o C_{max} de lisinopril. En los Días 3 y 24 del ensayo se observaron retrasos estadísticamente significativos de aproximadamente 1 hora en el t_{max} de lisinopril.

Cuando una dosis única de 1,5 mg de dulaglutida se administró con metoprolol, el AUC y C_{max} de metoprolol aumentaron un 19% y 32% respectivamente. Aunque el t_{max} de metoprolol se retrasó 1 hora, este cambio no fue estadísticamente significativo. Estos cambios no se consideraron clínicamente relevantes, por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis de lisinopril o metoprolol cuando se administran con dulaglutida.

Warfarina

Ni la exposición a los enantiómeros S- y R- de warfarina ni la C_{max} del enantiómero R- de warfarina se vieron afectados tras la administración con dulaglutida (1,5 mg), y la C_{max} del enantiómero S- de warfarina disminuyó un 22%. AUC_{INR} aumentó un 2% lo cual es poco probable que se considere clínicamente significativo y no hubo efecto sobre la respuesta de la razón normalizada internacional máxima (international normalised ratio response, INR_{max} por sus siglas en inglés). El tiempo de respuesta de la razón normalizada internacional (t_{INRmax}) se retrasó 6 horas, lo cual es consistente con el retraso que se produjo en el t_{max} de los enantiómeros S- y R- de warfarina de aproximadamente 4 y 6 horas respectivamente. Estos cambios no son clínicamente relevantes. No es necesario un ajuste de la dosis de warfarina cuando se administra con dulaglutida.

Anticonceptivos orales

Dulaglutida (1,5 mg) administrada junto a un anticonceptivo oral (norgestinato 0,18 mg / etinilestradiol 0,025 mg) no tuvo efecto sobre la exposición general a norelgestromina y etinilestradiol. Se observaron reducciones estadísticamente significativas en C_{max} del 26% y 13% y retrasos en el t_{max} de 2 y 0,30 horas para norelgestromina y etinilestradiol respectivamente. Estas observaciones no fueron clínicamente relevantes. No es necesario un ajuste de dosis de anticonceptivos orales cuando se administran junto con dulaglutida.

Metformina

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Tras la administración de múltiples dosis de 1,5 mg de dulaglutida con metformina en estado estacionario (formulación de liberación inmediata), se observó un aumento del AUC_T de metformina de hasta un 15% y un descenso de C_{max} de hasta un 12% respectivamente, sin cambios en t_{max}. Estos cambios son consistentes con el retraso del vaciado gástrico de dulaglutida y están en el rango de la variabilidad farmacocinética de metformina y por lo tanto no son clínicamente relevantes. No es necesario un ajuste de dosis para metformina de liberación inmediata cuando se administra junto con dulaglutida.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Posología

Monoterapia

La dosis recomendada es 0,75 mg una vez a la semana.

En combinación

La dosis recomendada es 1,5 mg una vez a la semana.

Para poblaciones potencialmente vulnerables se puede considerar 0,75 mg una vez a la semana como dosis inicial.

Para un control glucémico adicional,

- la dosis de 1,5 mg se puede aumentar a 3 mg una vez a la semana, después de al menos 4 semanas.
- la dosis de 3 mg se puede aumentar a 4,5 mg una vez a la semana, después de al menos 4 semanas. La dosis máxima es de 4,5 mg una vez a la semana.

Cuando Trulicity® se añade a un tratamiento previo con metformina y/o pioglitazona, se puede mantener la dosis actual de metformina y/o pioglitazona. Cuando Trulicity® se añade a un tratamiento previo con metformina y/o un inhibidor del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2), se puede mantener la dosis actual de metformina y/o iSGLT2. Cuando se añade a un tratamiento previo con sulfonilurea o insulina, se puede considerar dar una dosis más baja de sulfonilurea o insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia.

El uso de Trulicity® no requiere un autocontrol de los niveles de glucosa en sangre. Es necesario realizar autocontroles de la glucemia para ajustar la dosis de sulfonilurea o insulina, en particular cuando se inicia el tratamiento con Trulicity® y se reduce la insulina. Se recomienda una reducción gradual de la dosis de insulina.

Dosis olvidadas

Si se olvida una dosis, esta se debe administrar tan pronto como sea posible si quedan al menos 3 días (72 horas) hasta la próxima dosis programada. Si quedan menos de 3 días (72 horas) para la próxima dosis programada, se debe omitir la dosis olvidada y la siguiente

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



dosis se debe administrar de forma habitual en el día programado. En ambos casos, los pacientes pueden continuar después con su dosis semanal programada.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No es necesario un ajuste de dosis en función de la edad.

Insuficiencia renal

No es necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave [tasa de filtrado glomerular estimada (TFGe) < 90 a ≥ 15 mL/min/1,73 m²].

La experiencia en pacientes con insuficiencia renal en fase terminal (< 15 mL/min/1,73 m²) es muy limitada, por ello Trulicity® no puede ser recomendado en esta población.

Insuficiencia hepática

No es necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de dulaglutida en niños menores de 18 años. No se dispone de datos.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto e Información para prescribir CDS20NOV2019 Proposed Truth Copy v 2.0 (20Apr22) allegados mediante radicado No. 20221115437

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que, el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad, los cuales relacionarán y detallarán en el acto administrativo.

3.4. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES

3.4.1. Medicamentos de síntesis

3.4.1.1 FORXIGA® 10 mg Comprimidos Recubiertos

Expediente : 20067183

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Radicado : 20211092403 / 20211242357
Fecha : 16/11/2021
Interesado : AstraZeneca Colombia S.A.S.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 12,3mg de Dapagliflozina propanodiol monohidrato equivalente a 10 mg de Dapagliflozina

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: (Del Registro)

Diabetes mellitus tipo 2:

Forxiga® (dapagliflozina) está indicado como:

Monoterapia: forxiga® (dapagliflozina) está indicado para pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en monoterapia en quienes no pueden utilizar metformina.

Adición al tratamiento con otros fármacos: forxiga® (dapagliflozina) está indicado para pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en terapia combinada con otros medicamentos hipoglicemiantes, incluyendo insulina, cuando éstos junto con la dieta y el ejercicio no proveen adecuado control glicémico.

Falla cardíaca:

Forxiga® (dapagliflozina) está indicado en pacientes adultos como tratamiento complementario a la terapia estándar para el tratamiento de la falla cardíaca sintomática con fracción de eyección reducida de menos del 40%, que vengan siendo controlados con terapia de base y con niveles plasmáticos elevados de péptido natriurético.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Hipersensibilidad a los principios activos o cualquiera de los excipientes.

Insuficiencia renal grave.

Menores de 18 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. 2021014543 emitido mediante Acta No. 14 de 2021 numeral 3.4.1.5 con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

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

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

www.invima.gov.co





- Modificación de reacciones adversas
- Nuevas interacciones
- Inserto Clave 3-2020 Doc ID-004009449 V4.0 allegado mediante radicado No. 20211242357
- Información para Prescribir Clave 3-2021 allegado mediante radicado No. 20211242357

Nuevas indicaciones

Diabetes mellitus tipo 2

FORXIGA® está indicado como:

- Monoterapia: FORXIGA® está indicado para pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en monoterapia en quienes no pueden utilizar metformina.
- Adición al tratamiento con otros fármacos: FORXIGA® está indicado para pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en terapia combinada con otros medicamentos hipoglicemiantes, incluyendo insulina, cuando éstos junto con la dieta y el ejercicio no proveen adecuado control glicémico.

Para los resultados de los estudios con respecto a la combinación de terapias, efectos en el control glucémico, acontecimientos cardiovasculares y renales, así como las poblaciones estudiadas.

Falla cardíaca

FORXIGA® (dapagliflozina) está indicado en pacientes adultos como tratamiento complementario a la terapia estándar para el tratamiento de la falla cardíaca sintomática con fracción de eyección reducida de menos del 40%, que vengán siendo controlados con terapia de base y con niveles plasmáticos elevados de péptido natriurético.

Enfermedad renal crónica

FORXIGA® está indicado en adultos para el tratamiento de la enfermedad renal crónica.

Nueva dosificación / grupo etario

Posología

Diabetes mellitus tipo 2

La dosis recomendada es de 10 mg de dapagliflozina una vez al día.

Cuando la dapagliflozina se usa en combinación con insulina o un secretagogo de la insulina, como una sulfonilurea, puede considerarse una dosis menor de insulina o del secretagogo de la insulina para disminuir el riesgo de hipoglucemia.

Falla cardíaca

La dosis recomendada es de 10 mg de dapagliflozina una vez al día.

En el estudio DAPA-HF, la dapagliflozina se administró junto con otras terapias para la insuficiencia cardíaca (ver sección 5.1).

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Enfermedad renal crónica

La dosis recomendada es de 10 mg de dapagliflozina una vez al día.

En el estudio DAPA-CKD, dapagliflozina se administró junto con otras terapias para la enfermedad renal crónica.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

No está indicado ningún ajuste de dosis basado en la función renal.

Debido a la experiencia limitada, no se recomienda iniciar el tratamiento con dapagliflozina en pacientes con TFG < 25 ml/min.

En pacientes con diabetes mellitus, la eficacia hipoglucemiante de dapagliflozina se reduce cuando la tasa de filtración glomerular (TFG) es < 45 ml/min y probablemente sea inexistente en pacientes con insuficiencia renal grave. Por lo tanto, si la TFG cae por debajo de 45 ml/min, se debe considerar un tratamiento adicional para disminuir la glucosa en pacientes con diabetes mellitus si se necesita un control glucémico mayor.

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada.

Edad avanzada (≥ 65 años)

No se recomienda ningún ajuste de dosis en función de la edad.

Población pediátrica (Pacientes niños y adolescentes)

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de dapagliflozina en niños y adolescentes (pacientes entre 0 y 18 años). No hay datos disponibles.

Método de administración

Forxiga® puede tomarse por vía oral una vez al día, a cualquier hora del día, con o sin alimentos. Los comprimidos deben tragarse enteros.

Nuevas contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes

Nuevas precauciones o advertencias

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Insuficiencia renal

Debido a la experiencia limitada, no se recomienda iniciar el tratamiento con dapagliflozina en pacientes con TFG < 25 ml/min.

La eficacia hipoglucemiante de dapagliflozina depende de la función renal, y esta se reduce en pacientes con TFG < 45 ml/min y probablemente sea inexistente en pacientes con insuficiencia renal grave.

En un estudio en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con insuficiencia renal moderada (TFG < 60 ml/min), una mayor proporción de pacientes tratados con dapagliflozina presentaron reacciones adversas de aumento en la creatinina, fósforo, hormona paratiroidea (PTH) e hipotensión, en comparación con placebo.

Insuficiencia hepática

Existe experiencia limitada en estudios clínicos con pacientes con insuficiencia hepática. La exposición a dapagliflozina aumenta en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Uso en pacientes en riesgo de depleción del volumen y/o hipotensión

Debido a su mecanismo de acción, dapagliflozina aumenta la diuresis que puede dar lugar a un ligero descenso de la presión arterial observado en los estudios clínicos.

Puede ser más pronunciada en pacientes con concentraciones muy altas de glucosa en sangre.

Se debe tener precaución en pacientes para los que una caída de la presión arterial inducida por la dapagliflozina pudiera suponer un riesgo, tales como pacientes con tratamiento antihipertensivo con antecedentes de hipotensión o pacientes de edad avanzada.

En caso de enfermedades intercurrentes que puedan conducir a una depleción del volumen (por ejemplo, enfermedades gastrointestinales), se recomienda una estrecha monitorización del estado del volumen (por ejemplo, exploración física, medición de la tensión arterial, pruebas analíticas incluyendo hematocrito) y de los electrolitos. Se recomienda la interrupción temporal del tratamiento con dapagliflozina en pacientes que desarrollen depleción del volumen hasta que ésta se corrija.

Cetoacidosis diabética

Los inhibidores del cotransportador de sodio glucosa 2 (SGLT2) se deben usar con precaución en pacientes con riesgo aumentado de CAD. Los pacientes que pueden tener mayor riesgo de CAD incluyen pacientes con una baja reserva funcional de las células beta (por ej., pacientes con diabetes tipo 1, pacientes con diabetes tipo 2 con péptido-C disminuido o diabetes autoinmune latente del adulto (LADA) o pacientes con antecedentes de pancreatitis), pacientes con cuadros que conducen a una ingesta restringida de

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



alimentos o deshidratación grave, pacientes para los cuales las dosis de insulina estén reducidas y pacientes con requerimientos aumentados de insulina debido a enfermedad médica aguda, cirugía o alcoholismo.

El riesgo de cetoacidosis diabética se debe considerar en el caso de síntomas inespecíficos tales como náuseas, vómitos, anorexia, dolor abdominal, sed excesiva, dificultad respiratoria, confusión, fatiga o somnolencia inusuales. Si estos síntomas aparecen, se debe evaluar de forma inmediata a los pacientes para valorar si se trata de una cetoacidosis, independientemente de los niveles de glucosa en sangre.

Antes de iniciar dapagliflozina, se deben considerar los factores en la historia clínica del paciente que predispongan a la cetoacidosis.

Se debe de interrumpir el tratamiento en pacientes que están hospitalizados por un procedimiento quirúrgico mayor o enfermedades agudas graves. Se recomienda controlar las cetonas en estos pacientes. Se prefiere la determinación de los niveles de cuerpos cetónicos en sangre a la determinación en orina. El tratamiento con dapagliflozina se puede reanudar cuando los valores de cuerpos cetónicos sean normales y el estado del paciente se haya estabilizado.

Diabetes mellitus tipo 2

Se han notificado casos raros de CAD, incluyendo casos mortales y potencialmente mortales, en pacientes tratados con inhibidores del SGLT2, incluida dapagliflozina. En varios casos, la presentación del cuadro clínico fue atípico con ascenso moderado de los niveles de glucosa en sangre, por debajo de 14 mmol/l (250 mg/dl).

En pacientes en los que se sospeche o diagnostique CAD, se debe interrumpir el tratamiento con dapagliflozina de inmediato.

No se recomienda reiniciar el tratamiento con el inhibidor del SGLT2 en pacientes que experimenten CAD durante el tratamiento con un inhibidor del SGLT2, a menos que se identifique otro factor bien definido que lo desencadenara y se haya resuelto.

Fascitis necrosante del perineo (gangrena de Fournier)

Se han notificado casos poscomercialización de fascitis necrosante del perineo (también conocida como gangrena de Fournier) en pacientes de ambos sexos tratados con inhibidores del SGLT2. Se trata de un acontecimiento raro pero grave y potencialmente mortal que requiere intervención quirúrgica urgente y tratamiento antibiótico.

Se indicará a los pacientes que acudan al médico si presentan una combinación de síntomas como dolor, dolor a la palpación, eritema o inflamación en la región genital o perineal, con fiebre o malestar general. Tenga en cuenta que la infección urogenital o el absceso perineal pueden preceder a la fascitis necrosante. Si se sospecha gangrena de Fournier, se debe interrumpir Forxiga e instaurar un tratamiento inmediato (incluidos antibióticos y desbridamiento quirúrgico).

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Infecciones del tracto urinario

La excreción urinaria de glucosa puede asociarse a un aumento del riesgo de infecciones del tracto urinario; por eso se considerará la interrupción temporal de dapagliflozina durante el tratamiento de la pielonefritis o la urosepsis.

Edad avanzada (≥ 65 años)

Los pacientes de edad avanzada pueden presentar mayor riesgo de depleción del volumen y es más probable que sean tratados con diuréticos.

Es más probable que los pacientes de edad avanzada presenten una función renal alterada, y/o estén en tratamiento con medicamentos antihipertensivos que puedan provocar cambios en la función renal tales como inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) y antagonistas del receptor tipo 1 de la angiotensina II (ARA). Se aplican las mismas recomendaciones para la función renal en pacientes de edad avanzada, que para los demás pacientes.

Insuficiencia cardíaca

Existe experiencia limitada con dapagliflozina en la clase IV de la NYHA.

Enfermedad renal crónica

No hay experiencia con dapagliflozina en el tratamiento de enfermedad renal crónica en pacientes sin diabetes que no presentan albuminuria. Los pacientes con albuminuria podrían beneficiarse más del tratamiento con dapagliflozina.

Amputación de miembros inferiores

Se ha observado un aumento de casos de amputación de miembros inferiores (principalmente del dedo del pie) en ensayos clínicos a largo plazo en la diabetes mellitus tipo 2 con inhibidores SGLT2. Se desconoce si esto constituye un efecto de clase. Es importante aconsejar a los pacientes con diabetes acerca del cuidado rutinario preventivo del pie.

Análisis de orina

Debido a su mecanismo de acción, los pacientes que estén tomando Forxiga, presentaran resultados positivos para la glucosa en orina.

Lactosa

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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

Nuevas reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Diabetes mellitus tipo 2

En los estudios clínicos en diabetes tipo 2, más de 15.000 pacientes han sido tratados con dapagliflozina.

La evaluación primaria de seguridad y tolerabilidad se llevó a cabo en un análisis conjunto pre- especificado de 13 estudios a corto plazo (hasta 24 semanas) controlados con placebo, con 2.360 sujetos tratados con dapagliflozina 10 mg y 2.295 tratados con placebo.

En el estudio de resultados cardiovasculares de dapagliflozina en diabetes mellitus tipo, 8.574 pacientes recibieron dapagliflozina 10 mg y 8.569 recibieron placebo durante un tiempo medio de exposición de 48 meses. En total, hubo 30.623 pacientes-año de exposición a dapagliflozina.

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia a través de los estudios clínicos fueron las infecciones genitales.

Falla cardíaca

En el estudio de resultados cardiovasculares de dapagliflozina en pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida (estudio DAPA-HF), se trató a 2.368 pacientes con dapagliflozina 10 mg y a 2.368 pacientes con placebo durante una mediana de tiempo de exposición de 18 meses. La población de pacientes incluía pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y sin diabetes, y pacientes con TFGe ≥ 30 ml/min/1,73 m².

El perfil de seguridad general de dapagliflozina en los pacientes con insuficiencia cardíaca fue consistente con el perfil de seguridad conocido de dapagliflozina.

Enfermedad renal crónica

En el estudio de resultados renales de dapagliflozina en pacientes con enfermedad renal crónica (DAPA-CKD), se trató a 2.149 pacientes con dapagliflozina 10 mg y a 2.149 pacientes con placebo durante una mediana de tiempo de exposición de 27 meses. La población de pacientes incluía pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y sin diabetes, con TFGe ≥ 25 a ≤ 75 ml/min/1,73 m², y albuminuria (cociente de albúmina/creatinina en orina [CACo] ≥ 200 y ≤ 5.000 mg/g). El tratamiento se continuaba si la TFGe disminuía a niveles por debajo de 25 ml/min/1,73 m².

El perfil de seguridad general de dapagliflozina en pacientes con enfermedad renal crónica fue consistente con el perfil de seguridad conocido de dapagliflozina.

Tabla de reacciones adversas

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas en los estudios clínicos controlados con placebo y en la experiencia poscomercialización. Ninguna ha resultado estar relacionada con la dosis. Las reacciones adversas enumeradas a continuación se clasifican según la frecuencia y clasificación por órganos y sistemas (SOC). Las categorías de frecuencia se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 1. Reacciones adversas en estudios clínicos controlados con placebo^a y experiencia poscomercialización

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes *	Poco frecuentes *	Raros	Muy raros	
<i>Infecciones e infestaciones</i>		Vulvovaginitis, balanitis e infecciones genitales relacionadas ^{s*,b,c} Infección del tracto urinario ^{*,b,d}	Infección por hongos ^{**}		Fascitis necrosante del perineo (gangrena de Fournier) ^{b,i}	
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	Hipoglucemia (cuando se usa con SU o insulina) ^b		Depleción del volumen ^{b,e} Sed ^{**}	Cetoacidosis diabética (cuando se emplea en diabetes mellitus tipo 2) ^{b,i,k}		

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

<i>Trastornos del sistema nervioso</i>		Mareos				
<i>Trastornos gastrointestinales</i>			Estreñimiento** Sequedad de boca**			
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>		Erupción ^l			Angioedema	
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>		Dolor de espalda*				
<i>Trastornos renales y urinarios</i>		Disuria Poliuria* ^f	Nicturia**			
<i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</i>			Prurito vulvovaginal** Prurito genital**			
<i>Exploraciones complementarias</i>		Aumento del hematocrito ^e Disminución del aclaramiento renal de creatinina durante el tratamiento inicial ^b Dislipidemia ^a	Aumento de la creatinina sanguínea durante el tratamiento inicial** ^b Aumento de la urea sanguínea** Disminución de peso**			

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- ^a La tabla muestra los datos de 24 semanas (corto plazo) independientemente del tratamiento de rescate glucémico.
- ^b Ver información adicional a continuación en la subsección correspondiente.
- ^c Vulvovaginitis, balanitis e infecciones genitales relacionadas incluyen, por ejemplo, los términos preferentes predefinidos: infección micótica vulvovaginal, infección vaginal, balanitis, infección fúngica genital, candidiasis vulvovaginal, vulvovaginitis, balanitis por *Candida*, candidiasis genital, infección genital, infección genital masculina, infección del pene, vulvitis, vaginitis bacteriana y absceso vulvar.
- ^d Infección del tracto urinario incluye los siguientes términos preferentes, listados en orden de frecuencia notificada: infección del tracto urinario, cistitis, infección del tracto urinario por *Escherichia*, infección del tracto genitourinario, pielonefritis, trigonitis, uretritis, infección renal y prostatitis.
- ^e La depleción del volumen incluye, por ejemplo, los términos preferentes predefinidos: deshidratación, hipovolemia, hipotensión.
- ^f La poliuria incluye los siguientes términos preferentes: polaquiuria, poliuria, aumento de la diuresis.
- ^g La variación media del hematocrito respecto del valor inicial fue del 2,30% con dapagliflozina 10 mg frente al -0,33% con placebo. Los valores de hematocrito >55% fueron notificados en el 1,3% de los sujetos tratados con dapagliflozina 10 mg frente al 0,4% de los sujetos con placebo.
- ^h El porcentaje medio de cambio desde el valor inicial para dapagliflozina 10 mg frente a placebo, respectivamente, fue de: colesterol total 2,5% frente a -0,0%; colesterol HDL 6,0% frente a 2,7%; colesterol LDL 2,9% frente a -1,0%; triglicéridos -2,7% frente a -0,7%.
- ⁱ Ver sección 4.4
- ^j La reacción adversa fue identificada durante la vigilancia poscomercialización. Erupción incluye los siguientes términos preferentes, listados en orden de frecuencia en los estudios clínicos: erupción, erupción generalizada, erupción prurítica, erupción macular, erupción maculo-papular, erupción pustular, erupción vesicular y erupción eritematosa. En estudios clínicos controlados con activo o con placebo (dapagliflozina, N=5936, Control total, N=3403), la frecuencia de la erupción fue similar en dapagliflozina (1,4%) y en el control total (1,4%), respectivamente.
- ^k Notificada en el estudio de resultados cardiovasculares en pacientes con diabetes tipo 2 (DECLARE). La frecuencia se basa en el promedio anual.
- ^{*} Notificadas en $\geq 2\%$ de los sujetos y $\geq 1\%$ más y al menos 3 sujetos más tratados con dapagliflozina 10 mg en comparación con placebo.
- ^{**} Notificadas por el investigador como posiblemente relacionadas, probablemente relacionadas o relacionadas con el tratamiento del ensayo y notificadas en $\geq 0,2\%$ de los sujetos y un $\geq 0,1\%$ más veces y en al menos 3 sujetos más tratados con dapagliflozina 10 mg en comparación con placebo.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Vulvovaginitis, balanitis e infecciones genitales relacionadas

En el conjunto de los 13 estudios de seguridad, se notificó vulvovaginitis, balanitis e infecciones genitales relacionadas en el 5,5% y 0,6% de los sujetos que recibieron dapagliflozina 10 mg y placebo, respectivamente. La mayoría de las infecciones fueron de

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



leves a moderadas, y los sujetos respondieron a un ciclo inicial de tratamiento convencional y rara vez ocasionaron la interrupción del tratamiento con dapagliflozina. Estas infecciones fueron más frecuentes en mujeres (8,4% y 1,2% para dapagliflozina y placebo, respectivamente) y los sujetos con antecedentes presentaban mayor probabilidad de infección recurrente.

En el estudio de resultados cardiovasculares con dapagliflozina, el número de pacientes con acontecimientos adversos graves de infecciones genitales fue bajo y equilibrado: 2 pacientes en cada uno de los grupos de dapagliflozina y placebo.

En el estudio DAPA-HF, ningún paciente informó de acontecimientos adversos graves por infecciones genitales en el grupo de dapagliflozina y uno en el grupo de placebo. Hubo 7 (0,3%) pacientes con acontecimientos adversos que dieron lugar a interrupciones por infecciones genitales en el grupo de dapagliflozina y ninguno en el grupo de placebo.

En el estudio DAPA-CKD, hubo 3 (0,1%) pacientes con acontecimientos adversos graves por infecciones genitales en el grupo de dapagliflozina y ninguno en el grupo de placebo. Hubo 3 (0,1%) pacientes con acontecimientos adversos que dieron lugar a la interrupción debido a infecciones genitales en el grupo de dapagliflozina y ninguno en el grupo de placebo. Los acontecimientos adversos graves de infecciones genitales o acontecimientos adversos que dieron lugar a la interrupción debido a infecciones genitales no se notificaron para ningún paciente sin diabetes.

Fascitis necrosante del perineo (gangrena de Fournier)

Se han notificado casos poscomercialización de gangrena de Fournier en pacientes tratados con inhibidores SGLT2, incluyendo dapagliflozina.

En el estudio de resultados cardiovasculares con dapagliflozina de 17.160 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y una mediana de tiempo de exposición de 48 meses, se reportaron un total de 6 casos de gangrena de Fournier, uno en el grupo tratado con dapagliflozina y 5 en el grupo con placebo.

Todos los pacientes con gangrena de Fournier eran de sexo masculino, obesos con diabetes mellitus tipo 2. Para todos los 6 casos, no se presentaron eventos de infecciones genitales o del tracto urinario al mismo tiempo o en cualquier momento antes de haber desarrollado el evento de gangrena de Fournier.

Hipoglucemia

La frecuencia de hipoglucemia dependió del tipo de tratamiento de base utilizado en los estudios clínicos en la diabetes mellitus.

Para estudios de dapagliflozina en monoterapia, de adición a metformina o de adición a sitagliptina (con o sin metformina), la frecuencia de episodios menores de hipoglucemia fue similar (< 5%) entre los grupos de tratamiento, incluido el grupo placebo hasta las 102 semanas de tratamiento. En todos los estudios, los acontecimientos mayores de hipoglucemia fueron poco frecuentes y comparables entre los grupos tratados con dapagliflozina o placebo. Los estudios con tratamientos de adición a sulfonilurea y de adición a insulina presentaron mayor incidencia de hipoglucemia.

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En un estudio de adición a glibenclámir, en las semanas 24 y 48, se notificaron episodios menores de hipoglucemia más frecuentemente en el grupo tratado con dapagliflozina 10 mg más glibenclámir (6,0% y 7,9%, respectivamente) que en el grupo de placebo más glibenclámir (2,1% y 2,1%, respectivamente).

En un estudio de adición a insulina se notificaron episodios de hipoglucemia grave en el 0,5% y 1,0% de los sujetos tratados con dapagliflozina 10 mg más insulina en las semanas 24 y 104, respectivamente, y en el 0,5% de los sujetos de grupos tratados con placebo más insulina en las semanas 24 y 104. En las semanas 24 y 104, se notificaron episodios de hipoglucemia leve, respectivamente, en el 40,3% y 53,1% de los sujetos que recibieron dapagliflozina 10 mg más insulina y en el 34,0% y 41,6% de los sujetos que recibieron placebo más insulina.

En un estudio de adición a metformina y una sulfonilurea, de hasta 24 semanas, no se notificaron episodios de hipoglucemia grave. Se notificaron episodios menores de hipoglucemia en el 12,8% de los sujetos que recibieron dapagliflozina 10 mg más metformina y una sulfonilurea y en el 3,7% de los que recibieron placebo más metformina y una sulfonilurea.

En el estudio de resultados cardiovasculares con dapagliflozina, no se observó un aumento del riesgo de hipoglucemia grave con la terapia de dapagliflozina en comparación con placebo. Se notificaron acontecimientos graves de hipoglucemia en 58 (0,7%) pacientes tratados con dapagliflozina y en 83 (1,0%) pacientes tratados con placebo.

En el estudio DAPA-HF se notificaron acontecimientos graves de hipoglucemia en 4 (0,2%) pacientes de ambos grupos de tratamiento, dapagliflozina y placebo; y se observaron sólo en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

En el estudio DAPA-CKD, los acontecimientos graves de hipoglucemia fueron notificados en 14 (0,7%) pacientes en el grupo de dapagliflozina y 28 (1,3%) pacientes en el grupo de placebo, y observados solo en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

Depleción del volumen

En el conjunto de los 13 estudios de seguridad, se notificaron reacciones indicativas de depleción del volumen (incluyendo notificaciones de deshidratación, hipovolemia o hipotensión) en el 1,1% y 0,7%, de los sujetos tratados con dapagliflozina 10 mg, y placebo, respectivamente; las reacciones graves se dieron en < 0,2% de los sujetos, repartidos de forma equilibrada entre dapagliflozina 10 mg y placebo.

En el estudio de resultados cardiovasculares con dapagliflozina, el número de pacientes con acontecimientos indicativos de depleción del volumen fue equilibrado entre los grupos de tratamiento: 213 (2,5%) y 207 (2,4%) en los grupos de dapagliflozina y placebo, respectivamente. Se notificaron acontecimientos adversos graves en 81 (0,9%) y 70 (0,8%) en los grupos de dapagliflozina y placebo, respectivamente. Los acontecimientos fueron generalmente equilibrados entre los grupos de tratamiento a través de los subgrupos de edad, uso de diurético, presión arterial e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA)/antagonistas de los receptores tipo 1 de angiotensina II (ARAII). En pacientes con valores iniciales de TFGe < 60 ml/min/1,73 m², hubo 19 casos de reacciones

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



adversas graves de depleción del volumen en el grupo de dapagliflozina y 13 casos en el grupo placebo.

En el estudio DAPA-HF, el número de pacientes con acontecimientos que sugerían una depleción del volumen fue de 170 (7,2%) en el grupo de dapagliflozina y de 153 (6,5%) en el grupo placebo. Hubo menos pacientes con acontecimientos graves de síntomas que sugerían una depleción del volumen en el grupo de dapagliflozina (23 [1,0%]) en comparación con el grupo placebo (38 [1,6%]). Los resultados fueron similares independientemente de la presencia basal de diabetes y de la TFGe inicial.

En el estudio DAPA-CKD, el número de pacientes con acontecimientos que sugerían depleción de volumen fue de 120 (5,6%) en el grupo de dapagliflozina y 84 (3,9%) en el grupo placebo. Hubo 16 (0,7%) pacientes con acontecimientos graves de síntomas que sugerían depleción de volumen en el grupo de dapagliflozina y 15 (0,7%) pacientes en el grupo de placebo.

Cetoacidosis diabética en diabetes mellitus tipo 2

En el estudio de resultados cardiovasculares con dapagliflozina, con un tiempo de exposición media de 48 meses, los acontecimientos de CAD se notificaron en 27 pacientes en el grupo de dapagliflozina 10 mg y 12 pacientes en el grupo placebo. Los acontecimientos ocurrieron distribuidos de forma uniforme durante el periodo del estudio. De los 27 pacientes con acontecimientos de CAD en el grupo de dapagliflozina, 22 tomaban insulina como tratamiento concomitante al mismo tiempo que el acontecimiento. Los factores desencadenantes de CAD fueron los esperados en una población de diabetes mellitus tipo 2.

En el estudio DAPA-HF, se notificaron acontecimientos de CAD en 3 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en el grupo de dapagliflozina y ninguno en el grupo placebo.

En el estudio DAPA-CKD, no se notificaron acontecimientos de CAD en ningún paciente en el grupo de dapagliflozina y en 2 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en el grupo de placebo.

Infecciones del tracto urinario

En el conjunto de los 13 estudios de seguridad, las infecciones del tracto urinario se notificaron más frecuentemente con dapagliflozina 10 mg en comparación con placebo (4,7% frente al 3,5%, respectivamente). La mayoría de las infecciones fueron de leve a moderadas, y los sujetos respondieron a un ciclo inicial de tratamiento convencional y rara vez ocasionaron la interrupción del tratamiento con dapagliflozina. Estas infecciones fueron más frecuentes en mujeres y los sujetos con antecedentes presentaban mayor probabilidad de infección recurrente.

En el estudio de resultados cardiovasculares con dapagliflozina, los acontecimientos graves de infecciones del tracto urinario se notificaron de forma menos frecuente para dapagliflozina 10 mg en comparación con placebo, 79 (0,9%) acontecimientos frente a 109 (1,3%) acontecimientos, respectivamente.

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En el estudio DAPA-HF, el número de pacientes con acontecimientos adversos graves de infecciones del tracto urinario fue de 14 (0,6%) en el grupo de dapagliflozina y 17 (0,7%) en el grupo placebo.

Hubo 5 (0,2%) pacientes con acontecimientos adversos que dieron lugar a interrupciones por infecciones del tracto urinario en cada uno de los grupos, dapagliflozina y placebo.

En el estudio DAPA-CKD, el número de pacientes con acontecimientos adversos graves de infecciones del tracto urinario fue de 29 (1,3%) en el grupo de dapagliflozina y 18 (0,8%) en el grupo placebo. Hubo 8 (0,4%) pacientes con acontecimientos adversos que dieron lugar a interrupciones por infecciones del tracto urinario en el grupo de dapagliflozina y 3 (0,1%) en el grupo placebo. El número de pacientes sin diabetes que notificó acontecimientos adversos graves de infecciones del tracto urinario o acontecimientos adversos que dieron lugar a interrupciones por infecciones del tracto urinario fue similar entre los grupos de tratamiento (6 [0,9%] frente a 4 [0,6%] para los acontecimientos adversos graves y 1 [0,1%] frente a 0 para acontecimientos adversos que dieron lugar a la interrupción en los grupos de dapagliflozina y placebo, respectivamente).

Aumento de creatinina

Las reacciones adversas relacionadas con el aumento de creatinina se agruparon (p. ej. descenso del aclaramiento de creatinina renal, insuficiencia renal, incremento de la creatinina sérica y descenso de la tasa de filtración glomerular). En el conjunto de los 13 estudios de seguridad, esta agrupación de reacciones se notificó en el 3,2% y el 1,8% de los pacientes que recibieron dapagliflozina 10 mg y placebo, respectivamente. En pacientes con función renal normal o insuficiencia renal leve (valor inicial de eGFR \geq 60 ml/min/1,73m²) esta agrupación de reacciones se notificó en el 1,3% y el 0,8% de los pacientes que recibieron dapagliflozina 10 mg y placebo, respectivamente. Estas reacciones fueron más comunes en pacientes con un valor inicial de eGFR \geq 30 y $<$ 60 ml/min/1,73m² (18,5% dapagliflozina 10 mg frente a 9,3% con placebo).

Una evaluación adicional de los pacientes que presentaban acontecimientos adversos relacionados con el riñón mostró que la mayoría presentaba cambios en la creatinina sérica de \leq 0,5 mg/dl desde el valor inicial. Los aumentos en creatinina fueron generalmente transitorios durante el tratamiento continuado o reversible después de la interrupción del tratamiento.

En el estudio DECLARE, incluyendo pacientes de edad avanzada y pacientes con insuficiencia renal (TFGe menor de 60 ml/min/1,73 m²), la TFGe disminuyó a lo largo del tiempo en ambos grupos de tratamiento. En el primer año, la TFGe media fue ligeramente inferior, y a los 4 años, la TFGe media fue ligeramente superior en el grupo de dapagliflozina en comparación con el grupo placebo.

En el estudio DAPA-HF, la TFGe disminuyó con el tiempo tanto en el grupo de dapagliflozina como en el grupo placebo. La disminución inicial de la TFGe media fue de -4,3 ml/min/1,73 m² en el grupo de dapagliflozina y de -1,1 ml/min/1,73 m² en el grupo placebo. A los 20 meses, el cambio desde el valor inicial en la TFGe fue similar entre los grupos de tratamiento: -5,3 ml/min/1,73 m² para dapagliflozina y -4,5 ml/min/1,73 m² para placebo.

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En el estudio DAPA-CKD, la TFGe disminuyó con el tiempo tanto en el grupo de dapagliflozina como en el grupo placebo. La disminución inicial (día 14) de la TFGe media fue de $-4,0 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ en el grupo de dapagliflozina y de $-0,8 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ en el grupo placebo. A los 28 meses, el cambio desde el valor inicial en la TFGe fue similar entre los grupos de tratamiento: $-7,4 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ para dapagliflozina y $-8,6 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ para placebo.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

La notificación de sospechas de reacciones adversas después de la autorización del medicamento es importante. Permite la monitorización continua del equilibrio riesgo/beneficio del medicamento.

Nuevas interacciones

Interacciones farmacodinámicas

Diuréticos

La dapagliflozina puede aumentar el efecto diurético de las tiazidas y diuréticos del asa y puede aumentar el riesgo de deshidratación e hipotensión.

Insulina y secretagogos de la insulina

La insulina y los secretagogos de la insulina, como las sulfonilureas, provocan hipoglucemia. Por lo tanto, puede necesitarse una dosis menor de insulina o de un secretagogo de la insulina para disminuir el riesgo de hipoglucemia cuando se usan en combinación con dapagliflozina en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

Interacciones farmacocinéticas

El metabolismo de dapagliflozina se produce principalmente vía glucuronoconjugación mediada por la UDP glucuronosiltransferasa 1A9 (UGT1A9).

En estudios in vitro, la dapagliflozina no fue inhibidor del citocromo P450 (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, ni inductor de CYP1A2, CYP2B6 o CYP3A4. Por consiguiente, no se espera que la dapagliflozina altere el aclaramiento metabólico de los fármacos que se administren simultáneamente y que sean metabolizados por estas enzimas.

Efecto de otros medicamentos sobre dapagliflozina

En los estudios de interacción realizados en sujetos sanos, usando principalmente un diseño de dosis única, sugieren que la farmacocinética de la dapagliflozina no se ve alterada por la metformina, pioglitazona, sitagliptina, glimepirida, voglibosa, hidroclorotiazida, bumetanida, valsartán o simvastatina.

Tras la coadministración de dapagliflozina con rifampicina (un inductor de varios transportadores activos y enzimas metabolizadoras), se observó una disminución del 22% en la exposición sistémica (AUC) a dapagliflozina, pero sin ningún efecto clínicamente

Acta No. 15 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



significativo sobre la excreción urinaria de glucosa de 24 horas. No se recomienda ningún ajuste de dosis. No se espera ningún efecto clínicamente significativo con otros inductores (por ejemplo, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital).

Después de la coadministración de dapagliflozina con ácido mefenámico (un inhibidor del UGT1A9), se observó un aumento del 55% en la exposición sistémica a dapagliflozina, pero sin ningún efecto clínicamente significativo sobre la excreción urinaria de glucosa de 24 horas. No se recomienda ningún ajuste de dosis.

Efecto de la dapagliflozina sobre otros medicamentos

Los estudios de interacción realizados en sujetos sanos, usando principalmente un diseño de dosis única, sugieren que la dapagliflozina no alteró la farmacocinética de metformina, pioglitazona, sitagliptina, glimepirida, hidroclorotiazida, bumetanida, valsartán, digoxina (sustrato de P-gp) o warfarina (S-warfarina, un sustrato de la CYP2C9), ni los efectos anticoagulantes de la warfarina medidos por el INR. La combinación de una dosis única de dapagliflozina 20 mg y simvastatina (un sustrato de CYP3A4) resultó en un aumento del 19% del AUC de la simvastatina y un 31% del AUC del ácido de simvastatina. El aumento en las exposiciones a simvastatina y ácido de simvastatina no se consideran clínicamente relevantes.

Ensayo de interferencia con 1,5-anhidroglucitol (1,5-AG)

No se recomienda la monitorización del control glucémico con el ensayo de 1,5-AG, ya que las medidas del 1,5-AG no son fiables en la evaluación del control glucémico de pacientes que toman inhibidores de la SGLT2. Se aconseja el uso de métodos alternativos para monitorizar el control glucémico.

Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado solo en adultos.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado en respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta No. 14 de 2021, numeral 3.4.1.5., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado da respuesta al Auto y dado que en el estudio DAPA-CKD no están claramente representados pacientes con enfermedad renal crónica no diabéticos tipo 2 y sin enfermedad cardiovascular, recomienda aprobar el producto de la referencia con la siguiente información así:

Nuevas indicaciones:

Diabetes mellitus tipo 2

FORXIGA® está indicado como:

- Monoterapia:** FORXIGA® está indicado para pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en monoterapia en quienes no pueden utilizar metformina.
- Adición al tratamiento con otros fármacos:** FORXIGA® está indicado para pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en terapia combinada con otros medicamentos

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



hipoglicemiantes, incluyendo insulina, cuando éstos junto con la dieta y el ejercicio no proveen adecuado control glicémico.

Para los resultados de los estudios con respecto a la combinación de terapias, efectos en el control glucémico, acontecimientos cardiovasculares y renales, así como las poblaciones estudiadas.

Falla cardíaca

FORXIGA® (dapagliflozina) está indicado en pacientes adultos como tratamiento complementario a la terapia estándar para el tratamiento de la falla cardíaca sintomática con fracción de eyección reducida de menos del 40%, que vengan siendo controlados con terapia de base y con niveles plasmáticos elevados de péptido natriurético.

Enfermedad renal crónica

FORXIGA® está indicado como terapia de adición en pacientes adultos con enfermedad renal crónica con diabetes mellitus tipo 2 y/o enfermedad cardiovascular.

Nueva dosificación / grupo etario

Posología

Diabetes mellitus tipo 2

La dosis recomendada es de 10 mg de dapagliflozina una vez al día.

Cuando la dapagliflozina se usa en combinación con insulina o un secretagogo de la insulina, como una sulfonilurea, puede considerarse una dosis menor de insulina o del secretagogo de la insulina para disminuir el riesgo de hipoglucemia.

Falla cardíaca

La dosis recomendada es de 10 mg de dapagliflozina una vez al día.

En el estudio DAPA-HF, la dapagliflozina se administró junto con otras terapias para la insuficiencia cardíaca (ver sección 5.1).

Enfermedad renal crónica

La dosis recomendada es de 10 mg de dapagliflozina una vez al día.

En el estudio DAPA-CKD, dapagliflozina se administró junto con otras terapias para la enfermedad renal crónica.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



No está indicado ningún ajuste de dosis basado en la función renal.

Debido a la experiencia limitada, no se recomienda iniciar el tratamiento con dapagliflozina en pacientes con TFG < 25 ml/min.

En pacientes con diabetes mellitus, la eficacia hipoglucemiante de dapagliflozina se reduce cuando la tasa de filtración glomerular (TFG) es < 45 ml/min y probablemente sea inexistente en pacientes con insuficiencia renal grave. Por lo tanto, si la TFG cae por debajo de 45 ml/min, se debe considerar un tratamiento adicional para disminuir la glucosa en pacientes con diabetes mellitus si se necesita un control glucémico mayor.

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. En pacientes con insuficiencia hepática grave, se recomienda una dosis de inicio de 5 mg. Si ésta es bien tolerada, se puede aumentar la dosis a 10 mg.

Nuevas contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes

Nuevas precauciones o advertencias

Insuficiencia renal

Debido a la experiencia limitada, no se recomienda iniciar el tratamiento con dapagliflozina en pacientes con TFG < 25 ml/min.

La eficacia hipoglucemiante de dapagliflozina depende de la función renal, y esta se reduce en pacientes con TFG < 45 ml/min y probablemente sea inexistente en pacientes con insuficiencia renal grave.

En un estudio en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con insuficiencia renal moderada (TFG < 60 ml/min), una mayor proporción de pacientes tratados con dapagliflozina presentaron reacciones adversas de aumento en la creatinina, fósforo, hormona paratiroidea (PTH) e hipotensión, en comparación con placebo.

Insuficiencia hepática

Existe experiencia limitada en estudios clínicos con pacientes con insuficiencia hepática. La exposición a dapagliflozina aumenta en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Uso en pacientes en riesgo de depleción del volumen y/o hipotensión

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Debido a su mecanismo de acción, dapagliflozina aumenta la diuresis que puede dar lugar a un ligero descenso de la presión arterial observado en los estudios clínicos.

Puede ser más pronunciada en pacientes con concentraciones muy altas de glucosa en sangre.

Se debe tener precaución en pacientes para los que una caída de la presión arterial inducida por la dapagliflozina pudiera suponer un riesgo, tales como pacientes con tratamiento antihipertensivo con antecedentes de hipotensión o pacientes de edad avanzada.

En caso de enfermedades intercurrentes que puedan conducir a una depleción del volumen (por ejemplo, enfermedades gastrointestinales), se recomienda una estrecha monitorización del estado del volumen (por ejemplo, exploración física, medición de la tensión arterial, pruebas analíticas incluyendo hematocrito) y de los electrolitos. Se recomienda la interrupción temporal del tratamiento con dapagliflozina en pacientes que desarrollen depleción del volumen hasta que ésta se corrija.

Cetoacidosis diabética

Los inhibidores del cotransportador de sodio glucosa 2 (SGLT2) se deben usar con precaución en pacientes con riesgo aumentado de CAD. Los pacientes que pueden tener mayor riesgo de CAD incluyen pacientes con una baja reserva funcional de las células beta (por ej., pacientes con diabetes tipo 1, pacientes con diabetes tipo 2 con péptido-C disminuido o diabetes autoinmune latente del adulto (LADA) o pacientes con antecedentes de pancreatitis), pacientes con cuadros que conducen a una ingesta restringida de alimentos o deshidratación grave, pacientes para los cuales las dosis de insulina estén reducidas y pacientes con requerimientos aumentados de insulina debido a enfermedad médica aguda, cirugía o alcoholismo.

El riesgo de cetoacidosis diabética se debe considerar en el caso de síntomas inespecíficos tales como náuseas, vómitos, anorexia, dolor abdominal, sed excesiva, dificultad respiratoria, confusión, fatiga o somnolencia inusuales. Si estos síntomas aparecen, se debe evaluar de forma inmediata a los pacientes para valorar si se trata de una cetoacidosis, independientemente de los niveles de glucosa en sangre.

Antes de iniciar dapagliflozina, se deben considerar los factores en la historia clínica del paciente que predispongan a la cetoacidosis.

Se debe de interrumpir el tratamiento en pacientes que están hospitalizados por un procedimiento quirúrgico mayor o enfermedades agudas graves. Se recomienda controlar las cetonas en estos pacientes. Se prefiere la determinación de los niveles de cuerpos cetónicos en sangre a la determinación en orina. El tratamiento con

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



dapagliflozina se puede reanudar cuando los valores de cuerpos cetónicos sean normales y el estado del paciente se haya estabilizado.

Diabetes mellitus tipo 2

Se han notificado casos raros de CAD, incluyendo casos mortales y potencialmente mortales, en pacientes tratados con inhibidores del SGLT2, incluida dapagliflozina. En varios casos, la presentación del cuadro clínico fue atípico con ascenso moderado de los niveles de glucosa en sangre, por debajo de 14 mmol/l (250 mg/dl). En pacientes en los que se sospeche o diagnostique CAD, se debe interrumpir el tratamiento con dapagliflozina de inmediato.

No se recomienda reiniciar el tratamiento con el inhibidor del SGLT2 en pacientes que experimenten CAD durante el tratamiento con un inhibidor del SGLT2, a menos que se identifique otro factor bien definido que lo desencadenara y se haya resuelto.

Fascitis necrosante del perineo (gangrena de Fournier)

Se han notificado casos poscomercialización de fascitis necrosante del perineo (también conocida como gangrena de Fournier) en pacientes de ambos sexos tratados con inhibidores del SGLT2. Se trata de un acontecimiento raro pero grave y potencialmente mortal que requiere intervención quirúrgica urgente y tratamiento antibiótico.

Se indicará a los pacientes que acudan al médico si presentan una combinación de síntomas como dolor, dolor a la palpación, eritema o inflamación en la región genital o perineal, con fiebre o malestar general. Tenga en cuenta que la infección urogenital o el absceso perineal pueden preceder a la fascitis necrosante. Si se sospecha gangrena de Fournier, se debe interrumpir Forxiga e instaurar un tratamiento inmediato (incluidos antibióticos y desbridamiento quirúrgico).

Infecciones del tracto urinario

La excreción urinaria de glucosa puede asociarse a un aumento del riesgo de infecciones del tracto urinario; por eso se considerará la interrupción temporal de dapagliflozina durante el tratamiento de la pielonefritis o la urosepsis.

Edad avanzada (≥ 65 años)

Los pacientes de edad avanzada pueden presentar mayor riesgo de depleción del volumen y es más probable que sean tratados con diuréticos.

Es más probable que los pacientes de edad avanzada presenten una función renal alterada, y/o estén en tratamiento con medicamentos antihipertensivos que puedan provocar cambios en la función renal tales como inhibidores de la enzima

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



conversora de la angiotensina (IECA) y antagonistas del receptor tipo 1 de la angiotensina II (ARA). Se aplican las mismas recomendaciones para la función renal en pacientes de edad avanzada, que para los demás pacientes.

Insuficiencia cardíaca

Existe experiencia limitada con dapagliflozina en la clase IV de la NYHA.

Enfermedad renal crónica

No hay experiencia con dapagliflozina en el tratamiento de enfermedad renal crónica en pacientes sin diabetes que no presentan albuminuria. Los pacientes con albuminuria podrían beneficiarse más del tratamiento con dapagliflozina.

Amputación de miembros inferiores

Se ha observado un aumento de casos de amputación de miembros inferiores (principalmente del dedo del pie) en ensayos clínicos a largo plazo en la diabetes mellitus tipo 2 con inhibidores SGLT2. Se desconoce si esto constituye un efecto de clase. Es importante aconsejar a los pacientes con diabetes acerca del cuidado rutinario preventivo del pie.

Análisis de orina

Debido a su mecanismo de acción, los pacientes que estén tomando Forxiga, presentaran resultados positivos para la glucosa en orina.

Lactosa

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

Nuevas reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Diabetes mellitus tipo 2

En los estudios clínicos en diabetes tipo 2, más de 15.000 pacientes han sido tratados con dapagliflozina.

La evaluación primaria de seguridad y tolerabilidad se llevó a cabo en un análisis conjunto pre- especificado de 13 estudios a corto plazo (hasta 24 semanas)

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



controlados con placebo, con 2.360 sujetos tratados con dapagliflozina 10 mg y 2.295 tratados con placebo.

En el estudio de resultados cardiovasculares de dapagliflozina en diabetes mellitus tipo 2, 8.574 pacientes recibieron dapagliflozina 10 mg y 8.569 recibieron placebo durante un tiempo medio de exposición de 48 meses. En total, hubo 30.623 pacientes-año de exposición a dapagliflozina.

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia a través de los estudios clínicos fueron las infecciones genitales.

Falla cardíaca

En el estudio de resultados cardiovasculares de dapagliflozina en pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida (estudio DAPA-HF), se trató a 2.368 pacientes con dapagliflozina 10 mg y a 2.368 pacientes con placebo durante una mediana de tiempo de exposición de 18 meses. La población de pacientes incluía pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y sin diabetes, y pacientes con TFGe ≥ 30 ml/min/1,73 m².

El perfil de seguridad general de dapagliflozina en los pacientes con insuficiencia cardíaca fue consistente con el perfil de seguridad conocido de dapagliflozina.

Enfermedad renal crónica

En el estudio de resultados renales de dapagliflozina en pacientes con enfermedad renal crónica (DAPA-CKD), se trató a 2.149 pacientes con dapagliflozina 10 mg y a 2.149 pacientes con placebo durante una mediana de tiempo de exposición de 27 meses. La población de pacientes incluía pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y sin diabetes, con TFGe ≥ 25 a ≤ 75 ml/min/1,73 m², y albuminuria (cociente de albúmina/creatinina en orina [CACo] ≥ 200 y ≤ 5.000 mg/g). El tratamiento se continuaba si la TFGe disminuía a niveles por debajo de 25 ml/min/1,73 m².

El perfil de seguridad general de dapagliflozina en pacientes con enfermedad renal crónica fue consistente con el perfil de seguridad conocido de dapagliflozina.

Tabla de reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas en los estudios clínicos controlados con placebo y en la experiencia poscomercialización. Ninguna ha resultado estar relacionada con la dosis. Las reacciones adversas enumeradas a continuación se clasifican según la frecuencia y clasificación por órganos y sistemas (SOC). Las categorías de frecuencia se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 1. Reacciones adversas en estudios clínicos controlados con placebo^a y experiencia poscomercialización

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes *	Poco frecuentes *	Raros	Muy raros	
<i>Infecciones e infestaciones</i>		Vulvovaginitis, balanitis e infecciones genitales relacionadas ^{s*,b,c} Infección del tracto urinario ^{*,b,d}	Infección por hongos**		Fascitis necrosante del perineo (gangrena de Fournier) ^{b,i}	
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	Hipoglucemia (cuando se usa con SU o insulina) ^b		Depleción del volumen ^{b,e} Sed**	Cetoacidosis diabética (cuando se emplea en diabetes mellitus tipo 2) ^{b,i,k}		

<i>Trastornos del sistema nervioso</i>		Mareos				
<i>Trastornos gastrointestinales</i>			Estreñimiento** Sequedad de boca**			
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>		Erupción ^j			Angioedema	
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>		Dolor de espalda*				
<i>Trastornos renales y urinarios</i>		Disuria Poliuria ^{*,f}	Nicturia**			
<i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</i>			Prurito vulvovaginal** Prurito genital**			

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



<i>Exploraciones complementarias</i>		Aumento del hematocrito ^g Disminución del aclaramiento renal de creatinina durante el tratamiento inicial ^b Dislipidemia ^h	Aumento de la creatinina sanguínea durante el tratamiento inicial ^{**} , ^b Aumento de la urea sanguínea ^{**} Disminución de peso ^{**}			
--------------------------------------	--	---	---	--	--	--

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- ^a La tabla muestra los datos de 24 semanas (corto plazo) independientemente del tratamiento de rescate glucémico.
- ^b Ver información adicional a continuación en la subsección correspondiente.
- ^c Vulvovaginitis, balanitis e infecciones genitales relacionadas incluyen, por ejemplo, los términos preferentes predefinidos: infección micótica vulvovaginal, infección vaginal, balanitis, infección fúngica genital, candidiasis vulvovaginal, vulvovaginitis, balanitis por *Candida*, candidiasis genital, infección genital, infección genital masculina, infección del pene, vulvitis, vaginitis bacteriana y absceso vulvar.
- ^d Infección del tracto urinario incluye los siguientes términos preferentes, listados en orden de frecuencia notificada: infección del tracto urinario, cistitis, infección del tracto urinario por *Escherichia*, infección del tracto genitourinario, pielonefritis, trigonitis, uretritis, infección renal y prostatitis.
- ^e La depleción del volumen incluye, por ejemplo, los términos preferentes predefinidos: deshidratación, hipovolemia, hipotensión.
- ^f La poliuria incluye los siguientes términos preferentes: polaquiuria, poliuria, aumento de la diuresis.
- ^g La variación media del hematocrito respecto del valor inicial fue del 2,30% con dapagliflozina 10 mg frente al -0,33% con placebo. Los valores de hematocrito >55% fueron notificados en el 1,3% de los sujetos tratados con dapagliflozina 10 mg frente al 0,4% de los sujetos con placebo.
- ^h El porcentaje medio de cambio desde el valor inicial para dapagliflozina 10 mg frente a placebo, respectivamente, fue de: colesterol total 2,5% frente a -0,0%; colesterol HDL 6,0% frente a 2,7%; colesterol LDL 2,9% frente a -1,0%; triglicéridos -2,7% frente a -0,7%.
- ⁱ Ver sección 4.4
- ^j La reacción adversa fue identificada durante la vigilancia poscomercialización. Erupción incluye los siguientes términos preferentes, listados en orden de frecuencia en los estudios clínicos: erupción, erupción generalizada, erupción prurítica, erupción macular, erupción maculo-papular, erupción pustular, erupción vesicular y erupción eritematosa. En estudios clínicos controlados con activo o con placebo (dapagliflozina, N=5936, Control total, N=3403), la frecuencia de la erupción fue similar en dapagliflozina (1,4%) y en el control total (1,4%), respectivamente.
- ^k Notificada en el estudio de resultados cardiovasculares en pacientes con diabetes tipo 2 (DECLARE). La frecuencia se basa en el promedio anual.
- ^{*} Notificadas en $\geq 2\%$ de los sujetos y $\geq 1\%$ más y al menos 3 sujetos más tratados con dapagliflozina 10 mg en comparación con placebo.
- ^{**} Notificadas por el investigador como posiblemente relacionadas, probablemente relacionadas o relacionadas con el tratamiento del ensayo y notificadas en $\geq 0,2\%$ de los sujetos y un $\geq 0,1\%$ más veces y en al menos 3 sujetos más tratados con dapagliflozina 10 mg en comparación con placebo.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Vulvovaginitis, balanitis e infecciones genitales relacionadas

En el conjunto de los 13 estudios de seguridad, se notificó vulvovaginitis, balanitis e infecciones genitales relacionadas en el 5,5% y 0,6% de los sujetos que recibieron dapagliflozina 10 mg y placebo, respectivamente. La mayoría de las infecciones

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



fueron de leves a moderadas, y los sujetos respondieron a un ciclo inicial de tratamiento convencional y rara vez ocasionaron la interrupción del tratamiento con dapagliflozina. Estas infecciones fueron más frecuentes en mujeres (8,4% y 1,2% para dapagliflozina y placebo, respectivamente) y los sujetos con antecedentes presentaban mayor probabilidad de infección recurrente.

En el estudio de resultados cardiovasculares con dapagliflozina, el número de pacientes con acontecimientos adversos graves de infecciones genitales fue bajo y equilibrado: 2 pacientes en cada uno de los grupos de dapagliflozina y placebo.

En el estudio DAPA-HF, ningún paciente informó de acontecimientos adversos graves por infecciones genitales en el grupo de dapagliflozina y uno en el grupo de placebo. Hubo 7 (0,3%) pacientes con acontecimientos adversos que dieron lugar a interrupciones por infecciones genitales en el grupo de dapagliflozina y ninguno en el grupo de placebo.

En el estudio DAPA-CKD, hubo 3 (0,1%) pacientes con acontecimientos adversos graves por infecciones genitales en el grupo de dapagliflozina y ninguno en el grupo de placebo. Hubo 3 (0,1%) pacientes con acontecimientos adversos que dieron lugar a la interrupción debido a infecciones genitales en el grupo de dapagliflozina y ninguno en el grupo de placebo. Los acontecimientos adversos graves de infecciones genitales o acontecimientos adversos que dieron lugar a la interrupción debido a infecciones genitales no se notificaron para ningún paciente sin diabetes.

Fascitis necrosante del perineo (gangrena de Fournier)

Se han notificado casos poscomercialización de gangrena de Fournier en pacientes tratados con inhibidores SGLT2, incluyendo dapagliflozina.

En el estudio de resultados cardiovasculares con dapagliflozina de 17.160 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y una mediana de tiempo de exposición de 48 meses, se reportaron un total de 6 casos de gangrena de Fournier, uno en el grupo tratado con dapagliflozina y 5 en el grupo con placebo.

Todos los pacientes con gangrena de Fournier eran de sexo masculino, obesos con diabetes mellitus tipo 2. Para todos los 6 casos, no se presentaron eventos de infecciones genitales o del tracto urinario al mismo tiempo o en cualquier momento antes de haber desarrollado el evento de gangrena de Fournier.

Hipoglucemia

La frecuencia de hipoglucemia dependió del tipo de tratamiento de base utilizado en los estudios clínicos en la diabetes mellitus.

Para estudios de dapagliflozina en monoterapia, de adición a metformina o de adición a sitagliptina (con o sin metformina), la frecuencia de episodios menores de hipoglucemia fue similar (< 5%) entre los grupos de tratamiento, incluido el grupo placebo hasta las 102 semanas de tratamiento. En todos los estudios, los acontecimientos mayores de hipoglucemia fueron poco frecuentes y comparables entre los grupos tratados con dapagliflozina o placebo. Los estudios con

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



tratamientos de adición a sulfonilurea y de adición a insulina presentaron mayor incidencia de hipoglucemia.

En un estudio de adición a glibequirida, en las semanas 24 y 48, se notificaron episodios menores de hipoglucemia más frecuentemente en el grupo tratado con dapagliflozina 10 mg más glibequirida (6,0% y 7,9%, respectivamente) que en el grupo de placebo más glibequirida (2,1% y 2,1%, respectivamente).

En un estudio de adición a insulina se notificaron episodios de hipoglucemia grave en el 0,5% y 1,0% de los sujetos tratados con dapagliflozina 10 mg más insulina en las semanas 24 y 104, respectivamente, y en el 0,5% de los sujetos de grupos tratados con placebo más insulina en las semanas 24 y 104. En las semanas 24 y 104, se notificaron episodios de hipoglucemia leve, respectivamente, en el 40,3% y 53,1% de los sujetos que recibieron dapagliflozina 10 mg más insulina y en el 34,0% y 41,6% de los sujetos que recibieron placebo más insulina.

En un estudio de adición a metformina y una sulfonilurea, de hasta 24 semanas, no se notificaron episodios de hipoglucemia grave. Se notificaron episodios menores de hipoglucemia en el 12,8% de los sujetos que recibieron dapagliflozina 10 mg más metformina y una sulfonilurea y en el 3,7% de los que recibieron placebo más metformina y una sulfonilurea.

En el estudio de resultados cardiovasculares con dapagliflozina, no se observó un aumento del riesgo de hipoglucemia grave con la terapia de dapagliflozina en comparación con placebo. Se notificaron acontecimientos graves de hipoglucemia en 58 (0,7%) pacientes tratados con dapagliflozina y en 83 (1,0%) pacientes tratados con placebo.

En el estudio DAPA-HF se notificaron acontecimientos graves de hipoglucemia en 4 (0,2%) pacientes de ambos grupos de tratamiento, dapagliflozina y placebo; y se observaron sólo en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

En el estudio DAPA-CKD, los acontecimientos graves de hipoglucemia fueron notificados en 14 (0,7%) pacientes en el grupo de dapagliflozina y 28 (1,3%) pacientes en el grupo de placebo, y observados solo en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

Depleción del volumen

En el conjunto de los 13 estudios de seguridad, se notificaron reacciones indicativas de depleción del volumen (incluyendo notificaciones de deshidratación, hipovolemia o hipotensión) en el 1,1% y 0,7%, de los sujetos tratados con dapagliflozina 10 mg, y placebo, respectivamente; las reacciones graves se dieron en < 0,2% de los sujetos, repartidos de forma equilibrada entre dapagliflozina 10 mg y placebo.

En el estudio de resultados cardiovasculares con dapagliflozina, el número de pacientes con acontecimientos indicativos de depleción del volumen fue equilibrado entre los grupos de tratamiento: 213 (2,5%) y 207 (2,4%) en los grupos de dapagliflozina y placebo, respectivamente. Se notificaron acontecimientos adversos graves en 81 (0,9%) y 70 (0,8%) en los grupos de dapagliflozina y placebo, respectivamente. Los acontecimientos fueron generalmente equilibrados entre los grupos de tratamiento a través de los subgrupos de edad, uso de diurético, presión

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



arterial e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA)/antagonistas de los receptores tipo 1 de angiotensina II (ARAI). En pacientes con valores iniciales de TFGe < 60 ml/min/1,73 m², hubo 19 casos de reacciones adversas graves de depleción del volumen en el grupo de dapagliflozina y 13 casos en el grupo placebo. En el estudio DAPA-HF, el número de pacientes con acontecimientos que sugerían una depleción del volumen fue de 170 (7,2%) en el grupo de dapagliflozina y de 153 (6,5%) en el grupo placebo. Hubo menos pacientes con acontecimientos graves de síntomas que sugerían una depleción del volumen en el grupo de dapagliflozina (23 [1,0%]) en comparación con el grupo placebo (38 [1,6%]). Los resultados fueron similares independientemente de la presencia basal de diabetes y de la TFGe inicial. En el estudio DAPA-CKD, el número de pacientes con acontecimientos que sugerían depleción de volumen fue de 120 (5,6%) en el grupo de dapagliflozina y 84 (3,9%) en el grupo placebo. Hubo 16 (0,7%) pacientes con acontecimientos graves de síntomas que sugerían depleción de volumen en el grupo de dapagliflozina y 15 (0,7%) pacientes en el grupo de placebo.

Cetoacidosis diabética en diabetes mellitus tipo 2

En el estudio de resultados cardiovasculares con dapagliflozina, con un tiempo de ex osición media de 48 meses, los acontecimientos de CAD se notificaron en 27 pacientes en el grupo de dapagliflozina 10 mg y 12 pacientes en el grupo placebo. Los acontecimientos ocurrieron distribuidos de forma uniforme durante el periodo del estudio. De los 27 pacientes con acontecimientos de CAD en el grupo de dapagliflozina, 22 tomaban insulina como tratamiento concomitante al mismo tiempo que el acontecimiento. Los factores desencadenantes de CAD fueron los esperados en una población de diabetes mellitus tipo 2.

En el estudio DAPA-HF, se notificaron acontecimientos de CAD en 3 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en el grupo de dapagliflozina y ninguno en el grupo placebo. En el estudio DAPA-CKD, no se notificaron acontecimientos de CAD en ningún paciente en el grupo de dapagliflozina y en 2 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en el grupo de placebo.

Infecciones del tracto urinario

En el conjunto de los 13 estudios de seguridad, las infecciones del tracto urinario se notificaron más frecuentemente con dapagliflozina 10 mg en comparación con placebo (4,7% frente al 3,5%, respectivamente). La mayoría de las infecciones fueron de leve a moderadas, y los sujetos respondieron a un ciclo inicial de tratamiento convencional y rara vez ocasionaron la interrupción del tratamiento con dapagliflozina. Estas infecciones fueron más frecuentes en mujeres y los sujetos con antecedentes presentaban mayor probabilidad de infección recurrente.

En el estudio de resultados cardiovasculares con dapagliflozina, los acontecimientos graves de infecciones del tracto urinario se notificaron de forma menos frecuente para dapagliflozina 10 mg en comparación con placebo, 79 (0,9%) acontecimientos frente a 109 (1,3%) acontecimientos, respectivamente.

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En el estudio DAPA-HF, el número de pacientes con acontecimientos adversos graves de infecciones del tracto urinario fue de 14 (0,6%) en el grupo de dapagliflozina y 17 (0,7%) en el grupo placebo.

Hubo 5 (0,2%) pacientes con acontecimientos adversos que dieron lugar a interrupciones por infecciones del tracto urinario en cada uno de los grupos, dapagliflozina y placebo.

En el estudio DAPA-CKD, el número de pacientes con acontecimientos adversos graves de infecciones del tracto urinario fue de 29 (1,3%) en el grupo de dapagliflozina y 18 (0,8%) en el grupo placebo. Hubo 8 (0,4%) pacientes con acontecimientos adversos que dieron lugar a interrupciones por infecciones del tracto urinario en el grupo de dapagliflozina y 3 (0,1%) en el grupo placebo. El número de pacientes sin diabetes que notificó acontecimientos adversos graves de infecciones del tracto urinario o acontecimientos adversos que dieron lugar a interrupciones por infecciones del tracto urinario fue similar entre los grupos de tratamiento (6 [0,9%] frente a 4 [0,6%] para los acontecimientos adversos graves y 1 [0,1%] frente a 0 para acontecimientos adversos que dieron lugar a la interrupción en los grupos de dapagliflozina y placebo, respectivamente).

Aumento de creatinina

Las reacciones adversas relacionadas con el aumento de creatinina se agruparon (p. ej. descenso del aclaramiento de creatinina renal, insuficiencia renal, incremento de la creatinina sérica y descenso de la tasa de filtración glomerular). En el conjunto de los 13 estudios de seguridad, esta agrupación de reacciones se notificó en el 3,2% y el 1,8% de los pacientes que recibieron dapagliflozina 10 mg y placebo, respectivamente. En pacientes con función renal normal o insuficiencia renal leve (valor inicial de eGFR ≥ 60 ml/min/1,73m²) esta agrupación de reacciones se notificó en el 1,3% y el 0,8% de los pacientes que recibieron dapagliflozina 10 mg y placebo, respectivamente. Estas reacciones fueron más comunes en pacientes con un valor inicial de eGFR ≥ 30 y < 60 ml/min/1,73m² (18,5% dapagliflozina 10 mg frente a 9,3% con placebo).

Una evaluación adicional de los pacientes que presentaban acontecimientos adversos relacionados con el riñón mostró que la mayoría presentaba cambios en la creatinina sérica de $\leq 0,5$ mg/dl desde el valor inicial. Los aumentos en creatinina fueron generalmente transitorios durante el tratamiento continuado o reversible después de la interrupción del tratamiento.

En el estudio DECLARE, incluyendo pacientes de edad avanzada y pacientes con insuficiencia renal (TFGe menor de 60 ml/min/1,73 m²), la TFGe disminuyó a lo largo del tiempo en ambos grupos de tratamiento. En el primer año, la TFGe media fue ligeramente inferior, y a los 4 años, la TFGe media fue ligeramente superior en el grupo de dapagliflozina en comparación con el grupo placebo.

En el estudio DAPA-HF, la TFGe disminuyó con el tiempo tanto en el grupo de dapagliflozina como en el grupo placebo. La disminución inicial de la TFGe media fue de -4,3 ml/min/1,73 m² en el grupo de dapagliflozina y de -1,1 ml/min/1,73 m² en el

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



grupo placebo. A los 20 meses, el cambio desde el valor inicial en la TFGe fue similar entre los grupos de tratamiento: -5,3 ml/min/1,73 m² para dapagliflozina y -4,5 ml/min/1,73 m² para placebo.

En el estudio DAPA-CKD, la TFGe disminuyó con el tiempo tanto en el grupo de dapagliflozina como en el grupo placebo. La disminución inicial (día 14) de la TFGe media fue de -4,0 ml/min/1,73 m² en el grupo de dapagliflozina y de -0,8 ml/min/1,73 m² en el grupo placebo. A los 28 meses, el cambio desde el valor inicial en la TFGe fue similar entre los grupos de tratamiento: -7,4 ml/min/1,73 m² para dapagliflozina y -8,6 ml/min/1,73 m² para placebo.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

La notificación de sospechas de reacciones adversas después de la autorización del medicamento es importante. Permite la monitorización continua del equilibrio riesgo/beneficio del medicamento.

Nuevas interacciones

Interacciones farmacodinámicas

Diuréticos

La dapagliflozina puede aumentar el efecto diurético de las tiazidas y diuréticos del asa y puede aumentar el riesgo de deshidratación e hipotensión.

Insulina y secretagogos de la insulina

La insulina y los secretagogos de la insulina, como las sulfonilureas, provocan hipoglucemia. Por lo tanto, puede necesitarse una dosis menor de insulina o de un secretagogo de la insulina para disminuir el riesgo de hipoglucemia cuando se usan en combinación con dapagliflozina en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

Interacciones farmacocinéticas

El metabolismo de dapagliflozina se produce principalmente vía glucuronoconjugación mediada por la UDP glucuronosiltransferasa 1A9 (UGT1A9). En estudios in vitro, la dapagliflozina no fue inhibidor del citocromo P450 (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, ni inductor de CYP1A2, CYP2B6 o CYP3A4. Por consiguiente, no se espera que la dapagliflozina altere el aclaramiento metabólico de los fármacos que se administren simultáneamente y que sean metabolizados por estas enzimas.

Efecto de otros medicamentos sobre dapagliflozina

En los estudios de interacción realizados en sujetos sanos, usando principalmente un diseño de dosis única, sugieren que la farmacocinética de la dapagliflozina no se ve alterada por la metformina, pioglitazona, sitagliptina, glimepirida, voglibosa, hidroclorotiazida, bumetanida, valsartán o simvastatina.

Acta No. 15 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Tras la coadministración de dapagliflozina con rifampicina (un inductor de varios transportadores activos y enzimas metabolizadoras), se observó una disminución del 22% en la exposición sistémica (AUC) a dapagliflozina, pero sin ningún efecto clínicamente significativo sobre la excreción urinaria de glucosa de 24 horas. No se recomienda ningún ajuste de dosis. No se espera ningún efecto clínicamente significativo con otros inductores (por ejemplo, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital).

Después de la coadministración de dapagliflozina con ácido mefenámico (un inhibidor del UGT1A9), se observó un aumento del 55% en la exposición sistémica a dapagliflozina, pero sin ningún efecto clínicamente significativo sobre la excreción urinaria de glucosa de 24 horas. No se recomienda ningún ajuste de dosis.

Efecto de la dapagliflozina sobre otros medicamentos

Los estudios de interacción realizados en sujetos sanos, usando principalmente un diseño de dosis única, sugieren que la dapagliflozina no alteró la farmacocinética de metformina, pioglitazona, sitagliptina, glimepirida, hidroclorotiazida, bumetanida, valsartán, digoxina (sustrato de P-gp) o warfarina (S-warfarina, un sustrato de la CYP2C9), ni los efectos anticoagulantes de la warfarina medidos por el INR. La combinación de una dosis única de dapagliflozina 20 mg y simvastatina (un sustrato de CYP3A4) resultó en un aumento del 19% del AUC de la simvastatina y un 31% del AUC del ácido de simvastatina. El aumento en las exposiciones a simvastatina y ácido de simvastatina no se consideran clínicamente relevantes.

Ensayo de interferencia con 1,5-anhidroglucitol (1,5-AG)

No se recomienda la monitorización del control glucémico con el ensayo de 1,5-AG, ya que las medidas del 1,5-AG no son fiables en la evaluación del control glucémico de pacientes que toman inhibidores de la SGLT2. Se aconseja el uso de métodos alternativos para monitorizar el control glucémico.

Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado solo en adultos.

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

3.4.1.2. SPINRAZA 12 MG SOLUCION INYECTABLE

Expediente : 20134513
Radicado : 20211061736 / 20211112676 /20221100685/ 20221116282
Fecha : 14/06/2022
Interesado : BIIB Colombia SAS

Composición: Cada ml contiene 2,4 mg de Nusinersen

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Forma farmacéutica: Solución inyectable
Indicaciones: (Del Registro)

El medicamento nusinersén está indicado para iniciar tratamiento a pacientes con atrofia muscular espinal 5q confirmada con diagnóstico genético con 2 o más copias del gen smn2 y con valoración de estado funcional motor con base en escala validada:

-tipo 1 (werdning-hoffman) en menores de 6 meses
-tipo 2 y 3 en pacientes hasta los 6 años de edad, es decir, que no hayan cumplido los 7 años.

No hay información disponible sobre la eficacia de este medicamento a largo plazo.

En todos los casos se debe revisar periódicamente, de manera individualizada, la necesidad de continuar con el tratamiento con base en la aplicación de escalas validadas de función motora acordes con el estado clínico del paciente.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Procedimiento de punción lumbar

Existe un riesgo de presentar reacciones adversas como consecuencia del procedimiento de punción lumbar (p. Ej., cefalea, dolor de espalda y vómitos). Se pueden observar posibles dificultades con esta vía de administración en pacientes muy jóvenes y en pacientes con escoliosis. A discreción del médico, se puede considerar el uso de ecografía u otras técnicas de imagen para guiar la administración intratecal de spinraza.

Trombocitopenia y anomalías en la coagulación

Se han observado anomalías en la coagulación y trombocitopenia, incluso trombocitopenia grave aguda, tras la administración de otros oligonucleótidos antisentido administrados por vía subcutánea o intravenosa. Si está clínicamente indicado, se recomienda realizar un análisis de sangre para controlar los niveles de plaquetas y la coagulación antes de la administración de spinraza.

Toxicidad renal

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se ha observado toxicidad renal tras la administración de otros oligonucleótidos antisentido administrados por vía subcutánea e intravenosa. Si está clínicamente indicado, se recomienda realizar un análisis de orina para controlar los niveles de proteína en orina (preferiblemente en la primera orina de la mañana). En caso de proteinuria persistente, se debe considerar la realización de evaluaciones adicionales.

Hidrocefalia

Se han presentado reports poscomercialización de hidrocefalia comunicante no asociada a meningitis o sangrado en pacientes tratados con nusinersén. Algunos pacientes fueron implantados con derivación ventriculoperitoneal. Se deberá considerar la evaluación de los pacientes con disminución del estado de conciencia para establecer si presentan hidrocefalia. Actualmente no se tiene conocimiento de los beneficios y riesgos del tratamiento con nusinersén en pacientes con derivación ventriculoperitoneal, por tanto, deberá considerarse si se continua con el tratamiento.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos o estos son limitados relativos al uso de nusinersén en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción. Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de spinraza durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si nusinersén/metabolitos se excreta en la leche materna.

No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

En los estudios de toxicidad realizados en animales no se observaron efectos sobre la fertilidad de los machos o las hembras. No hay datos disponibles sobre los efectos potenciales sobre la fertilidad en humanos.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021012060 emitido mediante Acta N° 20 de 2021 SEMNNIMB, Numeral 3.4.1.1, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de indicaciones

Nuevas indicaciones

El medicamento Nusinersén está indicado para iniciar tratamiento a pacientes con atrofia muscular espinal 5q confirmada con diagnóstico genético con 2 o más copias del gen SMN2 y con valoración de estado funcional motor con base en escala validada:

Tipo 1 (Werdning-Hoffman)

Tipo 2 y 3

En todos los casos se debe revisar periódicamente, de manera individualizada, la necesidad de continuar con el tratamiento con base en la aplicación de escalas validadas en función motora acordes con el estado clínico del paciente.

Nuevas indicaciones

El medicamento Nusinersén está indicado para iniciar tratamiento a pacientes con atrofia muscular espinal 5q confirmada con diagnóstico genético con 2 o más copias del gen SMN2 y con valoración de estado funcional motor con base en escala validada:

Tipo 1 (Werdning-Hoffman) en menores de 10 meses

Tipo 2 y 3 en pacientes de hasta 9 años.

No hay información disponible sobre la eficacia de este medicamento a largo plazo.

En todos los casos se debe revisar periódicamente, de manera individualizada, la necesidad de continuar con el tratamiento con base en la aplicación de escalas validadas en función motora acordes con el estado clínico del paciente.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado en respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta No. 20 de 2021, numeral 3.4.1.1., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora no encuentra elementos para ampliar el grupo etario para la atrofia muscular espinal tipo 1, toda vez que en el estudio ENDEAR uno de los criterios de inclusión fue el de pacientes ≤ 7 meses, lo cual no permite una valoración sobre eficacia y seguridad en mayores a esta edad.

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Así mismo, con relación a la ampliación del grupo etario solicitada en atrofia muscular espinal tipos 2 y 3, la Sala considera que en el estudio CHERISH no hay evidencia de que los pacientes mayores a 7 años se beneficien del tratamiento. La sala considera que las series de casos allegadas por el interesado como soporte no son evidencia suficiente para la ampliación de los grupos etarios.

Por lo anterior, la Sala recomienda negar la solicitud del interesado.

3.4.1.3. SYMBICORT® TURBUHALER® 160/4.5 MG/DOSIS

Expediente : 19918906
Radicado : 20221089271
Fecha : 18/05/2022
Interesado : AstraZeneca Colombia S.A.S.

Composición:

Cada dosis contiene: Budesonida micronizada 160 µg, fumarato de formoterol dihidratado 4.5 µg

Forma farmacéutica: Polvo para inhalación

Indicaciones: (Del Registro)

ASMA: Indicado en adultos y adolescentes (a partir de los 12 años) para el tratamiento regular del asma, cuando es conveniente utilizar una combinación (un corticosteroide y un agonista beta2 de acción prolongada inhalados) en:

-Pacientes que no han logrado un control adecuado con corticosteroides inhalados y agonistas beta2 de acción corta inhalados "según las necesidades" ó

-Pacientes que han logrado un control adecuado con corticosteroides y agonistas beta 2 de acción prolongada inhalados.

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC): indicado en adultos mayores de 18 años para el tratamiento sintomático de pacientes con EPOC con un volumen espiratorio forzado en un segundo (FEV1) <70% del valor normal previsto (POST-BRONCODILATADOR) y antecedentes de exacerbaciones repetidas pese a un tratamiento regular con broncodilatadores

Contraindicaciones: (Del Registro)

Hipersensibilidad (alergia) a la budesónida, al formoterol o a la lactosa (que contiene pequeñas cantidades de proteínas lácticas).

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

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación y grupo etario
- Modificación de precauciones y advertencias
- Inserto Doc. ID--004872268 versión 1 allegado mediante radicado 20221089271
- información para prescribir Clave 1-2022 allegado mediante radicado 20221089271

Nuevas indicaciones

Symbicort® Turbuhaler® está Indicado en adultos y adolescentes (a partir de los 12 años) para el tratamiento regular del asma, cuando es conveniente utilizar una combinación (un corticosteroide y un agonista beta2 de acción prolongada inhalados) en:

- Pacientes que no han logrado un control adecuado con corticosteroides inhalados y agonistas beta2 de acción corta inhalados “según las necesidades” o
- Pacientes que han logrado un control adecuado con corticosteroides y agonistas beta2 de acción prolongada inhalados.

Symbicort® Turbuhaler® también está indicado para el tratamiento del asma leve como terapia de alivio antiinflamatorio a necesidad en adultos y adolescentes (a partir de los 12 años).

EPOC

Symbicort® Turbuhaler® está indicado en adultos mayores de 18 años para el tratamiento sintomático de pacientes con EPOC con un volumen espiratorio forzado en un segundo (VEF1) <70 % del valor normal previsto (post-broncodilatador) y antecedentes de exacerbaciones repetidas pese a un tratamiento regular con broncodilatadores.

Nueva dosificación y grupo etario

Posología y forma de administración

Asma

La dosis de cada uno de los componentes de Symbicort® debe individualizarse y ajustarse en función de la intensidad del asma. Esto debe tomarse en cuenta no solo al iniciar un tratamiento combinado sino al ajustar la dosis de mantenimiento. Si un paciente determinado requiere una combinación de dosis que no existe en forma de un inhalador combinado, deben prescribirse dosis adecuadas de agonistas de beta2 y/o corticosteroides en inhaladores individuales.

La dosis debe ajustarse al nivel mínimo que permita mantener un control eficaz de los síntomas. El médico o profesional sanitario debe evaluar regularmente al paciente para mantener un uso óptimo de Symbicort®.

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Existen tres posibilidades de tratamiento con Symbicort®:

- Tratamiento de mantenimiento con Symbicort®: Symbicort® se administra como tratamiento de mantenimiento regular y se utiliza un broncodilatador de acción rápida separado como medicamento de rescate.
- Tratamiento de mantenimiento y de alivio con Symbicort®: Symbicort® se administra como tratamiento de mantenimiento regular y cuando se necesite para aliviar los síntomas.
- Terapia de alivio antiinflamatorio con Symbicort®: Symbicort® se administra a necesidad en respuesta a los síntomas.

Tratamiento de mantenimiento con Symbicort®

Se debe advertir a los pacientes que deben tener su broncodilatador de acción rápida separado al alcance de la mano en todo momento.

Dosis recomendadas:

Adultos (mayores de 18 años): de 1 a 2 inhalaciones dos veces al día. Algunos pacientes pueden necesitar hasta un máximo de 4 inhalaciones dos veces al día.

Adolescentes (de 12 a 17 años): de 1 a 2 inhalaciones dos veces al día.

En la práctica normal, una vez que se hayan controlado los síntomas con el régimen de administración de dos veces al día, puede considerarse la administración de Symbicort® una vez al día para ajustar el tratamiento a la dosis mínima eficaz, si el médico considera que se necesita un broncodilatador de acción prolongada en combinación con un corticosteroide inhalado para mantener el control.

El aumento del uso del broncodilatador de acción rápida separado significa que ha empeorado la enfermedad subyacente y que debe evaluarse nuevamente el tratamiento antiasmático.

Niños (mayores de 6 años): Existe una dosis menor para los niños de 6 a 11 años.

Tratamiento de mantenimiento y de alivio con Symbicort®

Los pacientes reciben una dosis de mantenimiento diaria de Symbicort® y administran Symbicort® cuando lo necesiten para aliviar los síntomas. Se debe advertir a los pacientes que siempre deben tener Symbicort® al alcance de la mano como medicamento de rescate. Este tratamiento de mantenimiento y de alivio con Symbicort® debe considerarse especialmente en los pacientes que:

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- No han conseguido un control adecuado del asma y necesitan dosis frecuentes del medicamento de rescate
- han presentado en el pasado agudizaciones del asma que han requerido una intervención médica.

Es preciso vigilar de cerca los efectos adversos relacionados con la dosis en los pacientes que reciben frecuentemente numerosas inhalaciones de Symbicort® según las necesidades.

Dosis recomendadas:

Adultos y adolescentes (a partir de los 12 años): La dosis de mantenimiento recomendada es de 2 inhalaciones al día administradas en forma de una inhalación por la mañana y una por la noche, o de 2 inhalaciones por la mañana o la noche. En algunos pacientes puede ser adecuada una dosis de mantenimiento de 2 inhalaciones. Los pacientes deben recibir una inhalación adicional según las necesidades para aliviarlos los síntomas. Si estos persisten después de unos cuantos minutos, debe administrarse otra inhalación, pero sin sobrepasar 6 inhalaciones en una misma ocasión.

Normalmente no se necesita una dosis diaria total de más de 8 inhalaciones; no obstante, puede emplearse una dosis total de hasta 12 inhalaciones durante un período limitado. Debe recomendarse estrictamente a los pacientes que reciben más de 8 inhalaciones al día que acudan al médico de manera que pueda reevaluarse su estado y su tratamiento de mantenimiento.

Niños menores de 12 años: No se recomienda el tratamiento de mantenimiento y de alivio con Symbicort® en niños.

Terapia de alivio antiinflamatorio con Symbicort®

Los pacientes con asma leve usan Symbicort® a necesidad en respuesta a los síntomas. Se debe recomendar a los pacientes que siempre tengan Symbicort® disponible para uso de rescate.

Para los pacientes que toman Symbicort® como alivio, el uso preventivo de Symbicort® para la broncoconstricción inducida por alérgenos o ejercicio debe ser discutido entre el médico y el paciente; el uso recomendado debe tener en cuenta la frecuencia de necesidad. En caso de necesidad frecuente de broncodilatación sin la necesidad correspondiente de una dosis mayor de corticosteroides inhalados, se debe utilizar un alivio alternativo.

Dosis recomendadas:

Adultos y adolescentes (12 años y mayores): Los pacientes deben tomar 1 inhalación según sea necesario en respuesta a los síntomas. Si los síntomas persisten después de unos

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



minutos, se debe realizar una inhalación adicional. No se deben tomar más de 6 inhalaciones en cualquier ocasión.

Normalmente no se necesita una dosis diaria total de más de 8 inhalaciones; sin embargo, se puede utilizar una dosis diaria total de hasta 12 inhalaciones durante un período limitado. Los pacientes deben ser evaluados a intervalos regulares de acuerdo con la práctica local para determinar si su tratamiento con Symbicort® según sea necesario sigue siendo óptimo o si debe iniciarse un tratamiento regular programado con medicación de mantenimiento que contenga corticosteroides inhalados.

Niños menores de 12 años: No se recomienda la terapia de alivio antiinflamatorio Symbicort® para niños.

EPOC

Dosis recomendadas:

Adultos: 2 inhalaciones dos veces al día.

Información general

Grupos de pacientes especiales: No se requieren ajustes especiales de la dosis en los pacientes de edad avanzada. No se dispone de información sobre el uso de Symbicort® en pacientes con insuficiencia renal o hepática. Dado que la budesónida y el formoterol se eliminan principalmente por metabolismo hepático, puede preverse un aumento de la exposición en los pacientes con cirrosis hepática severa.

Instrucciones para el uso correcto de Turbuhaler®:

Turbuhaler® actúa por impulso del flujo inspiratorio; esto significa que, cuando el paciente inhala a través de la boquilla, la sustancia va hasta las vías respiratorias junto al aire inspirado.

Nota: Es importante indicarle al paciente:

- que lea con atención las instrucciones de uso/manipulación que están al final de este folleto;
- que inhale fuerte y profundamente a través de la boquilla para garantizar la administración de una dosis óptima a los pulmones;
- que nunca exhale a través de la boquilla;
- que vuelva a colocarle la tapa al Symbicort® Turbuhaler® después de usarlo;
- que se enjuague la boca con agua luego de inhalar la dosis de mantenimiento para minimizar el riesgo de infección por candida bucofaríngea. Si ocurre la candidiasis bucofaríngea, los pacientes también deben enjuagarse la boca con agua luego las inhalaciones que sean necesarias.

El paciente puede no percibir el sabor del medicamento ni sentirlo al usar Turbuhaler®, ya que la cantidad de fármaco administrado es pequeña.

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Nuevas precauciones y advertencias

Se recomienda que la dosis de mantenimiento se reduzca progresivamente cuando el tratamiento se interrumpa y no se debe detener abruptamente.

Si el tratamiento resulta ineficaz para los pacientes, o excede la dosis máxima recomendada de Symbicort®, se debe buscar atención médica (consulte la sección Posología y método de administración). Un deterioro repentino y progresivo del control de asma o EPOC es potencialmente mortal y el paciente debe someterse a una evaluación médica urgente. En esta situación, se debe evaluar la necesidad de un aumento de la terapia con corticosteroides, p. ej., un curso de tratamiento con corticosteroides orales o antibióticos si existe una infección.

Si los pacientes usan Symbicort® como mantenimiento (Terapia A o B), se les debe recordar que utilicen su dosis de mantenimiento de Symbicort® según lo recetado, incluso cuando estén asintomáticos. No se ha estudiado el uso profiláctico de Symbicort®, p. ej. antes de hacer ejercicio. Las inhalaciones de alivio de Symbicort® deben tomarse como respuesta a los síntomas del asma; no están destinadas para uso profiláctico habitual, p. ej. antes de hacer ejercicio. Para dicho uso, se debe considerar un broncodilatador de rápida acción separado.

Una vez controlados los síntomas del asma, se debe considerar reducir la dosis de Symbicort® de manera gradual. Es importante evaluar periódicamente a los pacientes a medida que se reduce el tratamiento. Debe usarse la dosis eficaz más baja de Symbicort®.

Se debe advertir a los pacientes que tengan su inhalador de rescate disponible en todo momento, ya sea un broncodilatador de acción rápida separado (para todos los pacientes que usan Symbicort solo como terapia de mantenimiento (terapia A)) o Symbicort (para pacientes con asma que usan Symbicort como terapia de mantenimiento y alivio (terapia B) y Symbicort como tratamiento de alivio antiinflamatorio (terapia C)).

No se debe iniciar a los pacientes con Symbicort® durante una exacerbación o si el asma presenta un empeoramiento significativo o agudo.

Pueden producirse exacerbaciones y eventos adversos graves relacionados con el asma durante el tratamiento con Symbicort®. Se les debe pedir a los pacientes que continúen con el tratamiento, pero que soliciten asesoramiento médico si los síntomas del asma permanecen sin control o empeoran tras el inicio de Symbicort®.

No hay datos disponibles de estudios clínicos sobre el uso de Symbicort® Turbuhaler® en pacientes con EPOC con un VEF1 > 50 % del valor previsto normal anterior al broncodilatador y con un VEF1 < 70 % del valor previsto normal posterior al broncodilatador.

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Como con otra terapia para inhalación, puede ocurrir un broncoespasmo paradójico, con un aumento inmediato de sibilancias luego de la dosis. Si el paciente presenta un broncoespasmo paradójico, se debe interrumpir la administración de Symbicort® de inmediato. Debe evaluarse al paciente y se debe instituir una terapia alternativa, de ser necesario. El broncoespasmo paradójico responde a un broncodilatador inhalado de rápida acción y debe ser tratado inmediatamente.

Pueden producirse efectos sistémicos con cualquier corticosteroide inhalado, en particular en dosis altas recetadas durante períodos prolongados. Es mucho menos probable que estos efectos ocurran con el tratamiento de inhalación que con los corticosteroides orales. Algunos posibles efectos sistémicos podrían incluir síndrome de Cushing, características similares al síndrome de Cushing, supresión suprarrenal, retraso del crecimiento en niños y adolescentes, disminución de la densidad mineral ósea, cataratas y glaucoma y, con menor frecuencia, una variedad de efectos psicológicos y conductuales que incluyen hiperactividad psicomotora, trastornos del sueño, ansiedad, depresión o agresión (en particular en niños).

Se recomienda que la altura de los niños que reciben el tratamiento prolongado con los corticosteroides inhalados sea regularmente monitoreada. Si hay retraso en el crecimiento, se debe reevaluar la terapia con el objetivo de reducir la dosis de corticosteroides inhalados. Los beneficios de la terapia con corticosteroides y los posibles riesgos de supresión del crecimiento deben sopesarse con cuidado. Además, se debe evaluar derivar al paciente a un pediatra especialista en enfermedades respiratorias.

Los datos limitados de los estudios a largo plazo sugieren que la mayoría de los niños y adolescentes tratados con budesónida inhalada finalmente alcanzarán su altura objetivo en la edad adulta. Sin embargo, se ha observado una reducción inicial pequeña pero transitoria del crecimiento (aproximadamente 1 cm). Esto generalmente ocurre dentro del primer año de tratamiento.

Se deben considerar los posibles efectos en la densidad ósea, en especial, en pacientes con dosis altas durante períodos prolongados que tengan factores de riesgo coexistentes de osteoporosis. Los estudios a largo plazo con budesónida inhalada en niños a dosis medias diarias de 400 microgramos (dosis medida) o en adultos a dosis diarias de 800 microgramos (dosis medida) no han mostrado ningún efecto significativo en la densidad mineral ósea. No hay información disponible con respecto al efecto de Symbicort® en dosis más altas.

Si existe algún motivo para suponer que la función suprarrenal está disminuida por una terapia sistémica con esteroides anterior, se debe tener cuidado al transferir a los pacientes a la terapia con Symbicort®.

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Los beneficios de la terapia con budesónida inhalada normalmente minimizarían la necesidad de esteroides orales, pero los pacientes que son transferidos de los esteroides orales pueden estar en riesgo de una reserva suprarrenal disminuida durante un tiempo considerable. La recuperación puede llevar una cantidad de tiempo considerable luego de finalizar la terapia con esteroides orales y, por lo tanto, los pacientes dependientes de los esteroides orales que son transferidos a budesónida inhalada pueden seguir en riesgo de una función suprarrenal disminuida durante un tiempo considerable. En dichas circunstancias, la función del eje hipotalámico- hipofisario-suprarrenal (Hypothalamic-Pituitary-Adrenal, HPA) debe ser monitoreada regularmente.

El tratamiento prolongado con dosis altas de corticosteroides inhalados, particularmente más altos que las dosis recomendadas, también pueden resultar en una supresión suprarrenal clínicamente significativa. Por lo tanto, se debe evaluar una cobertura sistémica adicional de corticosteroide durante períodos de estrés como infecciones graves o cirugía electiva. Una rápida reducción de la dosis de esteroides puede inducir una crisis suprarrenal aguda. Los síntomas y signos que se pueden observar en una crisis suprarrenal aguda pueden ser algo vagos, pero pueden incluir anorexia, dolor abdominal, pérdida de peso, cansancio, dolor de cabeza, náuseas, vómitos, disminución del nivel de conciencia, convulsiones, hipotensión e hipoglucemia.

El tratamiento con esteroides sistémicos suplementarios o budesónida inhalada no debe detenerse de forma abrupta.

Durante la transferencia de la terapia oral a Symbicort®, se experimentará una acción de los esteroides sistémicos generalmente menor que puede resultar en la aparición de síntomas de alergia o artritis, como rinitis, eczema y dolor muscular y en las articulaciones. Se debe iniciar un tratamiento específico para estas afecciones. Se debe sospechar un efecto glucocorticosteroide general insuficiente si, en casos raros, ocurren síntomas como cansancio, dolor de cabeza, náuseas y vómitos. En estos casos, algunas veces es necesario un aumento temporal de la dosis de glucocorticosteroides orales.

Para minimizar el riesgo de infección por candida bucofaríngea, se le debe ordenar al paciente que se enjuague la boca con agua luego de inhalar la dosis de mantenimiento. Si ocurre la candidiasis bucofaríngea, los pacientes también deben enjuagarse la boca con agua luego las inhalaciones que sean necesarias.

Se debe evitar el tratamiento concomitante con itraconazol, ritonavir u otros inhibidores de CYP3A4 fuertes (consulte la sección Interacciones). Si esto no es posible, el intervalo de tiempo entre la administración de los fármacos que interactúan debe ser lo más largo posible. En pacientes que usan inhibidores de CYP3A4 fuertes, no se recomienda la terapia de mantenimiento y de alivio con Symbicort®.

Debe tenerse precaución al administrar Symbicort® en pacientes con tirotoxicosis, feocromocitoma, diabetes mellitus, hipopotasemia no tratada, cardiomiopatía obstructiva

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



hipertrófica, estenosis aórtica subvalvular idiopática, hipertensión grave, aneurisma u otros trastornos cardiovasculares graves, como enfermedad cardíaca isquémica, taquiarritmias o insuficiencia cardíaca grave.

Se debe tener precaución cuando se trata a pacientes con prolongación del intervalo QTc. El formoterol en sí mismo puede inducir la prolongación del intervalo QTc.

La necesidad y la dosis de corticosteroides inhalados se debe volver a evaluar en pacientes con tuberculosis pulmonar activa o quiescente, o con infecciones fúngicas y virales de las vías respiratorias.

Podría producirse una hipopotasemia potencialmente grave como consecuencia de dosis altas de agonistas de beta2. El tratamiento concomitante de agonistas de beta2 con fármacos que pueden inducir la hipopotasemia o potenciar un efecto hipopotasémico, p. ej., derivados de xantina, esteroides y diuréticos, puede contribuir a un posible efecto hipopotasémico del agonista de beta2. Se recomienda tener una particular precaución en el asma inestable con un uso variable de broncodilatadores de rescate, en el asma grave aguda ya que el riesgo asociado puede aumentar por la hipoxia y en otras afecciones cuando aumenta la probabilidad de efectos adversos de hipopotasemia. Se recomienda que los niveles de potasio sérico se monitoreen durante estas circunstancias.

En cuanto a todos los agonistas de beta2, se deben considerar controles adicionales de glucemia en pacientes diabéticos.

Symbicort® Turbuhaler® contiene lactosa (<1 mg/inhalación). Esta cantidad normalmente no causa problemas en personas intolerantes a la lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento. El excipiente lactosa contiene pequeñas cantidades de proteínas lácticas, que pueden provocar reacciones alérgicas. Estudios clínicos y metaanálisis indican que el tratamiento de mantenimiento de la EPOC con corticosteroides inhalados puede producir un aumento del riesgo de neumonía.

Los médicos deben permanecer atentos al posible desarrollo de neumonía en pacientes con EPOC, ya que las características clínicas de la neumonía y las exacerbaciones con frecuencia se superponen.

Aumento del riesgo de exacerbaciones severas y de muerte, relacionado con su consumo, como monoterapia en el tratamiento del asma.

El uso de un LABA solo, sin el uso de un medicamento para el control del asma a largo plazo, tal como un corticosteroide inhalado, está contraindicado en el tratamiento del asma.

El uso sistémico y tópico de corticosteroides puede producir alteraciones visuales. Si un paciente presenta síntomas como visión borrosa u otras alteraciones visuales, debe consultar con un oftalmólogo, para evaluar la presencia de cataratas, glaucoma o enfermedades raras como Coriorretinopatía Serosa Central (CRSC).

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado propone nueva indicación para Symbicort® Turbuhaler® “...en adultos y adolescentes (a partir de los 12 años) para el tratamiento regular del asma, cuando es conveniente utilizar una combinación (un corticosteroide y un agonista beta2 de acción prolongada inhalados) en:

-Pacientes que no han logrado un control adecuado con corticosteroides inhalados y agonistas beta2 de acción corta inhalados “según las necesidades “o

-Pacientes que han logrado un control adecuado con corticosteroides y agonistas beta2 de acción prolongada inhalados.

Symbicort® Turbuhaler® también está indicado para el tratamiento del asma leve como terapia de alivio antiinflamatorio a necesidad en adultos y adolescentes (a partir de los 12 años)”.

Sustenta la solicitud en dos estudios clínicos fase III (Sigma1 y Sigma2).

El estudio SIGMA1, aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, con 3850 participantes, comparó durante 52 semanas el medicamento experimental budesónida/formoterol 160/4.5 µg inhalado 2 veces al día más placebo budesónida 200 µg inhalado 2 veces al día (n=1277) con los brazos terbutalina a necesidad más placebo budesónida 200 µg inhalado 2 veces al día (n=1277) y budesónida 200 µg inhalado 2 veces al día más terbutalina 0.4 mg inhalado a necesidad (n=1282), para saber si el medicamento experimental es efectivo para tratar asma “leve” en paciente mayores de 12 años. Dentro de los criterios de ingreso los pacientes debieron tener necesidad de tratamiento del paso 2 según guías GINA, necesidad de uso broncodilatadores inhalados de corta duración, tratados con bajas dosis o corticosteroides o antagonistas de leucotrienos a necesidad y que hayan utilizado terbutalina a necesidad al menos en tres días separados durante la última semana, entre otros criterios. De 11.3 a 13.5% de participantes correspondió a la edad ≥ 12 a < 18 años. Un poco más de 85% de participantes fueron $>$ de 18 años. Los resultados de eficacia evidenciaron que el medicamento experimental obtuvo un porcentaje de 36.02% en el objetivo primario de “semana de asma bien contralada”, mientras que el grupo placebo más terbutalina obtuvo 31.1% y budesónida mantenimiento más terbutalina a necesidad fue de 44.4%. El medicamento budesónida más formoterol fue superior de forma muy marginal a terbutalina ($p= 0.046$. OR: 1.14, IC 1.00- 1.30), y fue inferior a budesónida de mantenimiento más terbutalina a necesidad.

El estudio fase 3 SIGMA 2, evaluó durante 52 semanas la eficacia de budesónida más formoterol utilizado a necesidad en asma leve. Participaron 4214 pacientes,

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



distribuidos en el brazo experimental budesónida/formoterol 160/4.5 µg inhalado 2 veces al día a necesidad más placebo budesónida 200 µg inhalado 2 veces al día (n=2095) contra budesónida 200 µg inhalado 2 veces al día más terbutalina 0.4 mg inhalado a necesidad (n=2094). Los criterios de ingreso de pacientes fue similar al estudio SIGMA 1. El resultado de eficacia primaria encontró que la tasa de exacerbación de asma severa fue no inferior del medicamento experimental (OR:0.97, IC 95% 1.16). sin embargo, se obtuvieron mejores resultados con budesónida mantenimiento más terbutalina a necesidad en las variables secundarias VEF-1 y evaluaciones de calidad de vida.

Los resultados de seguridad en ambos estudios tuvieron un comportamiento aceptable y esperado en los medicamentos evaluados.

Teniendo en cuenta los criterios de ingreso en ambos estudios, la Sala solicita al interesado aclarar la clasificación de severidad del asma en los pacientes incluidos en los estudios SIGMA 1 y 2.

Explicar por qué si la asociación de la referencia fue inferior a budesónida en la variable principal en el estudio SIGMA 1 y en las variables secundarias VEF-1 y calidad de vida en el estudio SIGMA 2, solicita la indicación “...tratamiento del asma leve como terapia de alivio antiinflamatorio a necesidad en adultos y adolescentes (a partir de los 12 años)”, en la cual la administración de budesónida a bajas dosis de mantenimiento más terbutalina a necesidad parece superior. La Sala considera que el potencial beneficio del modesto ahorro en el uso de corticoides, no justifica un menor control de los síntomas de la enfermedad.

Presentar datos desagregados de los estudios SIGMA 1 y 2 para pacientes entre 12 y 18 años, teniendo en cuenta su limitada representatividad en los mismos.

Dado que en el estudio SIGMA1 la diferencia estadística a favor del medicamento fue marginalmente superior a placebo + terbutalina. Explicar la relevancia clínica de esas diferencias.

Explicar por qué no se utilizó la variable semanas con asma bien controlada en el estudio SIGMA 2, al menos como variable secundaria, teniendo en cuenta que fue la variable principal en el estudio SIGMA 1.

3.4.1.4. PLAVIX® 75 MG.

Expediente : 227428
Radicado : 20221093905
Fecha : 23/05/2022
Interesado : Sanofi-Aventis de Colombia S.A.

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Composición:

Cada tableta recubierta contiene 75 mg de Clopidogrel sulfato hidrogenado 97,875 mg equivalente a clopidogrel base

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: (Del Registro)

Antiagregante plaquetario. Indicado para la reducción de la tasa de eventos aterotrombóticos (infarto de miocardio, ataque cerebrovascular ACV isquémico o muerte vascular) en pacientes con aterosclerosis documentada por un ACV isquémico o infarto de miocardio recientes, o enfermedad arterial periférica establecida. Tratamiento de los síndromes coronarios agudos: angína inestable/infarto de miocardio de onda no -q-, prevención de eventos aterotrombóticos en pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST .prevención de eventos aterotrombóticos y tromboembólicos en pacientes con fibrilación auricular: en pacientes adultos con fibrilación auricular que tiene al menos un factor de riesgo para eventos vasculares, que no son elegibles para el tratamiento con antagonistas de la vitamina k (AVK) y que tienen un índice de hemorragia bajo, clopidogrel en combinación con AAS está indicado para la prevención de eventos aterotrombóticos y tromboembólicos, incluyendo accidente cerebrovascular.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Hipersensibilidad al principio activo o alguno de sus excipientes.

Insuficiencia hepática grave.

Hemorragia patológica activa, como úlcera péptica o hemorragia intracraneal.

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 y grupo etario
- Forma de Administración
- Modificación de precauciones y advertencias
- Reacciones adversas
- Inserto CCDS V32 –17 febrero de 2022. Fecha de Revisión 05 de mayo de 2022 allegado mediante radicado 20221093905
- Información para Prescribir: CCDS V32 – 17 febrero de 2022. Fecha de Revisión 29 de abril de 2022 allegado mediante radicado 20221093905

Nuevas indicaciones

Antiagregante plaquetario.

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Plavix® está indicado para la reducción de la tasa de eventos aterotrombóticos (infarto de miocardio, ataque cerebrovascular ACV isquémico o muerte vascular) en pacientes con aterosclerosis documentada por un ACV isquémico o infarto de miocardio recientes, o enfermedad arterial periférica establecida.

Tratamiento de los síndromes coronarios agudos: angina inestable/infarto de miocardio de onda no -Q-, prevención de eventos aterotrombóticos en pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST.

Para pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST, en combinación con AAS en pacientes sometidos a intervención coronaria percutánea o pacientes tratados médicamente elegibles para terapia trombolítica/fibrinolítica.

Pacientes adultos con Ataque Isquémico Transitorio (AIT) de moderado a alto riesgo de puntuación ABCD2 ≥ 4 (Edad, Presión arterial, Características clínicas, Duración y Diagnóstico de diabetes mellitus) o Accidente Cerebrovascular Isquémico (ACVI) menor de moderado a alto riesgo con NIHSS ≤ 3 (Escala de accidentes cerebrovasculares de los Institutos Nacionales de la Salud) dentro de las 24 horas del evento de AIT o ACVI.

Prevención de eventos aterotrombóticos y tromboembólicos en pacientes adultos con fibrilación auricular que tiene al menos un factor de riesgo para eventos vasculares, que no son elegibles para el tratamiento con antagonistas de la Vitamina K (AVK) y que tienen un índice de hemorragia bajo, clopidogrel en combinación con AAS está indicado para la prevención de eventos aterotrombóticos y tromboembólicos, incluyendo accidente cerebrovascular.

Nueva dosificación y grupo etario

General

IM reciente, ACV reciente o EVP establecida:

Clopidogrel debe administrarse como una dosis única diaria de 75 mg.

Síndromes coronarios agudos:

En pacientes con síndromes coronarios agudos sin elevación del segmento ST (angina inestable / IM sin onda Q), clopidogrel debe iniciarse con una dosis de carga única de 300 mg o 600 mg. Se puede considerar una dosis de carga de 600 mg en pacientes <75 años de edad cuando se pretende realizar una intervención coronaria percutánea (ver Precauciones). El tratamiento con clopidogrel debe continuarse luego con una dosis diaria de 75 mg. Debe iniciarse y continuarse con Ácido Acetil Salicílico (AAS) (75 mg hasta 325 mg una vez al día) en combinación con clopidogrel. En el estudio CURE, la mayoría de los pacientes con Síndromes Coronarios Agudos recibieron también heparina. En pacientes

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



con Infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST, en pacientes médicamente tratados elegibles para terapia trombolítica/fibrinolítica la dosis recomendada de clopidogrel es de 75 mg diarios una vez al día, administrada en combinación con AAS, con o sin trombolíticos. Clopidogrel puede iniciarse con o sin una dosis de carga (en CLARITY se utilizaron 300 mg).

Cuando se pretenda una intervención coronaria percutánea (ICP):

- Clopidogrel debe iniciarse a una dosis de carga de 600 mg en pacientes sometidos a ICP primaria y en pacientes sometidos a ICP más de 24 horas después de recibir terapia fibrinolítica

- La dosis de carga de 300 mg de clopidogrel debe administrarse en pacientes sometidos a ICP dentro de las 24 horas posteriores a la terapia con fibrinolíticos.

El tratamiento con clopidogrel debe continuarse a 75 mg una vez al día con AAS. En la práctica clínica, la dosis de mantenimiento del rango de prescripción de AAS es de 75 mg a 325 mg al día. Dado que las dosis más altas de AAS se asociaron con un mayor riesgo de hemorragia, se recomienda que la dosis de AAS no supere los 100 mg. La terapia combinada debe iniciarse lo antes posible después del inicio de los síntomas y continuarse hasta 12 meses.

- Pacientes adultos con AIT de moderado a alto riesgo o ACVI menor:

Los pacientes adultos con AIT de riesgo moderado a alto (puntuación ABCD2

≥4) o ACVI menor (NIHSS ≤3) deben recibir una dosis de carga de clopidogrel de 300 mg seguida de clopidogrel de 75 mg una vez al día y AAS (75 mg - 100 mg una vez al día). El tratamiento con clopidogrel y AAS debe iniciarse dentro de las 24 horas siguientes al evento y continuarse durante 21 días, seguido de una terapia antiplaquetaria única.

- Fibrilación Auricular

Clopidogrel debe ser administrado como una dosis diaria de 75mg. AAS (75-100 mg diarios) AAS debe ser iniciado y continuado en combinación con clopidogrel (ver farmacodinamia sección 5.1).

- Farmacogenética:

La condición de metabolizador lento de la vía CYP2C19 se asocia con una disminución de la respuesta antiplaquetaria al clopidogrel. Un régimen de dosis más altas (600 mg de dosis de carga seguido de 150 mg una vez al día) en metabolizadores lentos incrementa la respuesta antiplaquetaria (ver Sección 5 de farmacocinética y farmacogenética). Considere el uso de dosis altas de clopidogrel en pacientes que sean metabolizadores lentos de la vía CYP2C19. Un régimen de dosis apropiado para esta población de pacientes no ha sido establecido por el resultado de un estudio clínico.

Poblaciones especiales:

Niños: La seguridad y efectividad en poblaciones pediátricas no se ha establecido. Un estudio aleatorizado, controlado con placebo (CLARINET) no demostró el beneficio clínico

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

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

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

www.invima.gov.co



de clopidogrel en neonatos e infantes con enfermedad cardiaca congénita cianozante con fistula arterial sistémico pulmonar paliativa. En este estudio de 906 pacientes pediátricos (neonatos e infantes) con enfermedad congénita cianozante del corazón con fistula arterial sistémico pulmonar paliativa fueron aleatorizados a recibir clopidogrel 0.2 mg/kg/día (n=467) o placebo (n=439) al tiempo con terapia de base hasta el momento de la segunda etapa de la cirugía. El tiempo promedio entre la derivación paliativa y la primera administración de la medicación del estudio fue de 20 días. Aproximadamente el 88% de los pacientes recibieron ASA concomitante (rango de 1 – 23 mg/kg/día). No hubo diferencia significativa entre los grupos en el resultado del criterio de evaluación primario compuesto por muerte, trombosis de la fistula o intervenciones cardiacas antes de 120 días de edad seguida a un evento considerado como de naturaleza trombótica (89 [19,1%] para el grupo de clopidogrel y 90 [20,5%] para el grupo de placebo. El sangrado fue la reacción adversa más frecuentemente reportado en ambos grupos: clopidogrel y placebo; sin embargo, no hubo una diferencia significativa en la tasa de sangrado entre ambos grupos.

Ancianos: Para una dosis de carga en pacientes ≥ 75 años, consulte Precauciones.
Compromiso hepático: No es necesario realizar ajuste de la dosis.
Compromiso renal: No es necesario realizar ajuste de la dosis.

Nuevas precauciones y advertencias

Sangrado y desórdenes hematológicos

Debido al riesgo de sangrado y de reacciones hematológicas adversas, en caso de síntomas clínicos que sugieran sangrado en el curso del tratamiento, deberá considerarse rápidamente la realización del hemograma y/o otras pruebas, que se consideren apropiadas (Léase “Reacciones Adversas”). Debido al incremento del riesgo de sangrado, la administración concomitante de warfarina y clopidogrel, debe realizarse con precaución.

Al igual que ocurre con otros agentes antiplaquetarios, clopidogrel deberá administrarse con precaución en pacientes con riesgo de sangrado por traumatismo, cirugía u otras patologías y en pacientes que están recibiendo tratamiento con ácido acetil salicílico, heparinas, inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa, antiinflamatorios no esteroideos (AINES), o Inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina, o inductores fuertes del CYP2C19. Debido al mayor riesgo de hemorragia, no se recomienda la triple terapia antiplaquetaria (clopidogrel + aspirina + dipiridamol) para la prevención secundaria de accidentes cerebrovasculares en pacientes con accidente cerebrovascular isquémico agudo no cardioembólico o AIT (ver Interacciones). Si el paciente debe someterse a una cirugía programada y no se desea un efecto antiplaquetario, clopidogrel debe ser discontinuado 5 a 7 días antes de la intervención.

Clopidogrel prolonga el tiempo de sangría y debe ser utilizado con precaución en pacientes con lesiones con tendencia al sangrado (particularmente gastrointestinal e intraocular). Los medicamentos que pueden inducir lesiones gastrointestinales (tales como ácido acetil

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



salicílico y antiinflamatorios no esteroides) deben ser usados con precaución en pacientes que toman clopidogrel.

Se debe advertir a los pacientes, que cuando se está en tratamiento con clopidogrel solo o en combinación con AAS, un sangrado puede llevar más tiempo del habitual en detenerse e indicarles que deberán reportar a su médico de cualquier sangrado no habitual (sitio o duración). Antes de programar cualquier cirugía y de iniciar un tratamiento con cualquier otro medicamento, los pacientes deberán informar a su médico y a su odontólogo que están tomando clopidogrel.

No se recomienda el uso de la dosis de carga de 600 mg de clopidogrel en pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST y ≥ 75 años de edad en vista de los datos limitados y debido al aumento del riesgo de hemorragia en esta población.

Accidente cerebrovascular isquémico (ACVI) reciente

•Inicio de la terapia

- En los pacientes con un ACVI menor agudo o un AIT de riesgo moderado a alto, el tratamiento antiplaquetario dual (clopidogrel y AAS) debe iniciarse a más tardar 24 horas después del inicio del evento.

•No hay datos sobre el beneficio-riesgo de la terapia antiplaquetaria dual a corto plazo en pacientes con ACVI menor agudo o AIT de riesgo moderado a alto, con antecedentes de hemorragia intracraneal (no traumática).

•Pacientes con ACVI no menor (NIHSS >4)

En vista de la falta de datos, no se recomienda el uso de la terapia antiplaquetaria dual (véase la sección de Indicaciones).

•En los pacientes con ACVI no menor, la monoterapia con clopidogrel debe iniciarse sólo después de los primeros 7 días del evento.

•ACVI menor reciente o AIT de moderado a alto riesgo en pacientes para los que está indicada o planificada una intervención

No hay datos que apoyen el uso de la terapia antiplaquetaria dual en pacientes en los que está indicado el tratamiento con endarterectomía carotídea o trombectomía intravascular, o en pacientes a los que se les planea aplicar trombólisis o terapia anticoagulante. El tratamiento antiplaquetario doble no se recomienda en estas situaciones.

Púrpura trombocitopénica trombótica (PTT)

Púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) ha sido reportada muy raramente tras la administración de clopidogrel, en ocasiones después de un tratamiento corto. Esta es caracterizada por trombocitopenia y anemia hemolítica microangiopática asociada con alteraciones neurológicas, disfunción renal o fiebre. PTT es una condición potencialmente mortal que requiere tratamiento inmediato incluyendo plasmaféresis (intercambio de plasma).

Hemofilia Adquirida:

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

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

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

www.invima.gov.co



Se ha reportado hemofilia adquirida después de la utilización de clopidogrel. En casos confirmados de prolongación aislada del tiempo parcial de tromboplastina activada (aPTT, por su sigla en inglés), con o sin sangrado, debe considerarse la posibilidad de hemofilia adquirida. Los pacientes con diagnóstico confirmado de hemofilia adquirida deben ser manejados y tratados por un especialista, y debe suspenderse el clopidogrel.

Citocromo P450 2C19 (CYP2C19)

Farmacogenética: En pacientes metabolizadores lentos por la vía CYP2C19, clopidogrel a las dosis recomendadas, forma menos metabolito activo de clopidogrel y tiene un efecto menor sobre la función plaquetaria.

Los metabolizadores lentos, con síndrome coronario agudo o que van a intervención coronaria percutánea (ICP), tratados con clopidogrel en las dosis recomendadas, pueden presentar mayor tasa de eventos cardiovasculares que los pacientes con función normal de CYP2C19.

Es de esperar que el uso de fármacos que inducen la actividad del CYP2C19 dé lugar a un aumento de los niveles del metabolito activo de clopidogrel y pueda potenciar el riesgo de hemorragia. Como precaución, debe desaconsejarse el uso concomitante de inductores fuertes del CYP2C19.

Hay disponibles pruebas para identificar el genotipo CYP2C19 de los pacientes. Estas pruebas se pueden utilizar como una ayuda en la determinación de la estrategia terapéutica. Considerar el uso de dosis mayores de clopidogrel en pacientes con conocimiento que son metabolizadores lentos por la vía CYP2C19 disminuido.

Reacción cruzada entre Tienopiridinas

Debe evaluarse el historial de hipersensibilidad del paciente a otras tienopiridinas (como ticlopidina, prasugrel) dado que reacciones alérgicas cruzadas con otras tienopiridinas han sido reportadas. Las tienopiridinas pueden causar reacciones alérgicas moderadas a severas tales como, rash, angioedema o reacciones hematológicas tales como trombocitopenia y neutropenia.

Pacientes que han desarrollado reacciones alérgicas y/o hematológicas previas a una tienopiridina pueden tener un incremento en el riesgo de desarrollo de la misma u otra reacción a otra tienopiridina. Se recomienda la monitorización de la reactividad cruzada

Insuficiencia renal

La experiencia terapéutica con clopidogrel es limitada en pacientes con insuficiencia renal severa. Por lo tanto, clopidogrel debe ser usado con precaución en esta población.

Insuficiencia hepática

En pacientes con enfermedad hepática moderada, quienes pueden tener diátesis hemorrágica, la experiencia con clopidogrel es limitada. Por tanto, clopidogrel debe usarse con precaución en esta población de pacientes.

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Excipientes

Lactosa: Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento. Tener en cuenta en el tratamiento de los pacientes con diabetes mellitus.

Aceite de ricino: Este medicamento puede producir molestias de estómago y diarrea.

Nuevas reacciones adversas

Experiencia proveniente de los ensayos clínicos

La seguridad de clopidogrel ha sido evaluada en más de 44.000 pacientes, incluyendo más de 12.000 tratados durante un año o más. Clopidogrel 75 mg/día fue bien tolerado en comparación con AAS 325 mg/día en el estudio CAPRIE. En este estudio, la tolerancia global de clopidogrel fue similar a AAS, independientemente de la edad, sexo y raza.

Los efectos adversos clínicamente relevantes observados en los estudios CAPRIE, CURE, CLARITY, COMMIT y ACTIVE-A se exponen a continuación.

Trastornos hemorrágicos:

En el estudio CAPRIE la incidencia global de hemorragia en pacientes tratados tanto con clopidogrel como AAS fue la misma (9,3%). La incidencia de casos graves fue del 1,4% para clopidogrel y del 1,6% para AAS.

En pacientes que recibieron clopidogrel, la incidencia de hemorragia gastrointestinal observada fue del 2,0% y requirió hospitalización el 0,7%. En los pacientes que recibieron AAS, las tasas correspondientes fueron 2,7% y 1,1% respectivamente.

La incidencia total de otras hemorragias fue superior en el grupo de clopidogrel (7,3%) comparado con AAS (6,5%). Sin embargo, la incidencia de efectos adversos graves fue similar en ambos grupos de tratamiento (0,6% vs. 0,4%). Los efectos adversos reportados más frecuentemente en ambos grupos de tratamiento fueron: púrpura, contusiones y epistaxis. Otros efectos adversos comunicados con menos frecuencia fueron hematoma, hematuria y hemorragia ocular (principalmente conjuntival).

La incidencia de hemorragia intracraneal fue del 0,4% en pacientes que recibieron clopidogrel y del 0,5% en pacientes que recibieron AAS.

En el estudio CURE hubo un aumento en sangrados mayores y menores entre el grupo Clopidogrel + AAS comparado con el grupo placebo + AAS (respectivamente, con tasas de eventos de 3,7 % vs. 2,7 % para mayores y de 5,1% vs 2,4% para menores). Los sitios principales de sangrado mayores incluyeron el aparato gastrointestinal y en los sitios de punción arterial.

El aumento de sangrado potencialmente fatal en el grupo clopidogrel + AAS comparado al grupo placebo + AAS no fue estadísticamente significativo (2,2% vs 1,8%). No hubo diferencias entre los dos grupos en la tasa de sangrados fatales (0,2% en ambos grupos). La tasa de sangrados mayores sin riesgo de muerte fue significativamente más alto con

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



clopidogrel + AAS comparado con placebo + AAS (1,6% vs 1,0%) y la incidencia de sangrado intracraneal fue del 0,1% en ambos grupos.

El porcentaje de eventos de sangrados mayores con clopidogrel + AAS fue dosis-dependiente respecto a AAS (<100 mg: 2,6%; 100-200 mg: 3,5%; >200 mg: 4,9%), igual que ocurrió con los eventos de sangrados mayores con placebo +AAS (<100 mg: 2,0%; 100-200 mg: 2,3%; >200 mg: 4,0%).

En pacientes que interrumpieron el tratamiento más de 5 días antes de ser sometidos a cirugía de by-pass aorto-coronario, no hubo excesos en sangrados mayores en los 7 días siguientes a la intervención (4,4% para el grupo clopidogrel + AAS vs 5,3% para el grupo placebo+AAS). En los pacientes que siguieron con el tratamiento durante los 5 días previos al by-pass aorto-coronario, el porcentaje de eventos fue del 9,6% para el grupo clopidogrel + AAS y 6,3% para el grupo placebo+AAS.

En el estudio CLARITY, la incidencia de sangrados mayores (definida como hemorragia intracraneal o hemorragia asociada con una caída de la hemoglobina > 5 g/dL) fue similar entre ambos grupos (1,3% vs 1,1% para el grupo clopidogrel + AAS y placebo + AAS, respectivamente). Esto fue consistente en los subgrupos de pacientes definidos por sus características basales y el tipo de fibrinolítico o terapia con heparina. La incidencia de sangrado fatal (0,8% vs 0,6% en el grupo clopidogrel + AAS y placebo + AAS, respectivamente) y de hemorragia intracraneal (0,5% vs 0,7% respectivamente) fue menor y similar en ambos grupos.

En el estudio COMMIT, el índice general de sangrados mayores no cerebrales o sangrados cerebrales fue bajo y similar en ambos grupos (0,6% vs 0,5% en el grupo clopidogrel + AAS y placebo + AAS, respectivamente).

En el estudio ACTIVE-A, la tasa de sangrado mayor en el grupo clopidogrel + AAS fue mayor que en el grupo placebo + AAS (6,7% vs 4,3%). El sangrado mayor fue sobre todo de origen extracraneal en ambos grupos (5,3% en el grupo clopidogrel + AAS; 3,5% en el grupo placebo + AAS) principalmente en el tracto gastrointestinal (3,5% vs 1,8%). Hubo un exceso de sangrado intracraneal en el grupo tratado con clopidogrel + AAS comparado con el grupo placebo + AAS (1,4% vs 0,8%, respectivamente). No hubo diferencias estadísticamente significativas en las tasas de sangrado fatal y accidente cerebrovascular hemorrágico (0,8% y 0,6%, respectivamente) entre los grupos.

Trastornos hematológicos:

En el estudio CAPRIE se observó neutropenia severa (<0,45 G/L) en 4 pacientes (0,04%) tratados con clopidogrel y en 2 pacientes del grupo AAS (0,02%).

Dos de los 9599 pacientes que recibieron clopidogrel y ninguno de los 9586 pacientes que recibieron AAS presentaron recuentos de neutrófilos con valor cero. Aunque el riesgo de mielotoxicidad con el clopidogrel parece ser bastante bajo, se deberá tener en mente esta posibilidad cuando un paciente que recibe clopidogrel presenta fiebre u otro signo de infección.

Un caso de anemia aplásica ocurrió durante el tratamiento con clopidogrel.

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La incidencia de trombocitopenia severa (<80 G/L) fue del 0,2% para clopidogrel y del 0,1% para AAS, muy raros casos de recuento de plaquetas <30G/L han sido reportados. En los estudios CURE y CLARITY, el número de pacientes que presentaron trombocitopenia o neutropenia fue similar en los dos grupos.

A continuación, se presentan otras reacciones medicamentosas adversas clínicamente relevantes agrupadas de los estudios CAPRIE, CURE, CLARITY, COMMIT y ACTIVE A con una incidencia <0,1% así como todas las RAMs serias y relevantes con una incidencia <0,1 %. La siguiente calificación de frecuencia del CIOMS se usa cuando es pertinente: Muy frecuente ≥ 10 %; Frecuente ≥ 1 y <10 %; Poco frecuente $\geq 0,1$ y <1 %; Raro $\geq 0,01$ y <0,1 %; Muy raro <0,01 % y desconocida (no puede ser estimada en base a los datos disponibles).

Trastornos del Sistema Nervioso Central y Periférico

- Poco frecuentes: cefalea, mareos y parestesia.
- Raros: vértigo.

Trastornos gastrointestinales

- Frecuentes: dispepsia, dolor abdominal y diarrea.
- Poco frecuentes: náuseas, gastritis, flatulencia, estreñimiento, vómitos, úlcera gástrica y úlcera duodenal.

Trastornos plaquetarios, hemorrágicos y de coagulación

- Poco frecuentes: aumento del tiempo de sangría y disminución del recuento de plaquetas.

Trastornos de piel y anexos

- Poco frecuentes: rash, prurito.

Trastornos de los glóbulos blancos y del sistema reticuloendotelial (RES)

- Poco frecuentes: leucopenia, disminución del recuento de neutrófilos y eosinofilia.

Información obtenida post-comercialización

Las reacciones adversas han sido clasificadas bajo los lineamientos de órganos y sistemas. La frecuencia de las siguientes reacciones adversas no es conocida (no pueden ser estimadas a partir de los datos disponibles).

Trastornos del sistema linfático y sanguíneo

- Casos severos de sangrado principalmente en la piel, musculoesqueléticos, ojos (conjuntival, ocular, retinal) y sangrado del tracto respiratorio; epistaxis; hematuria y hemorragia de la herida quirúrgica; casos de sangrado con consecuencias fatales (especialmente intracraneal, gastrointestinal y hemorragia retroperitoneal).
- Agranulocitosis, anemia aplásica/pancitopenia, púrpura trombocitopénica trombótica (TTP), hemofilia adquirida tipo A.

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Trastornos Cardíacos

- Síndrome de Kounis (angina alérgica vasoespástica/infarto alérgico del miocardio) dentro del contexto de reacción de hipersensibilidad ocasionada por el clopidogrel.

Trastornos del sistema inmune

- Reacciones anafilactoides, enfermedad del suero.
- Reacciones de hipersensibilidad cruzada entre tienopiridinas (como ticlopidina, prasugrel).
- Síndrome de insulina autoinmune, que puede conducir a hipoglucemia grave, especialmente en pacientes con subtipo HLA DRA4 (más frecuente en la población japonesa).

Trastornos psiquiátricos

- Confusión, alucinaciones.

Trastornos del Sistema Nervioso

- Alteraciones del gusto, ageusia

Trastornos vasculares

- Vasculitis, hipotensión.

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino

- Broncoespasmo, neumonitis intersticial, neumonía eosinofílica.

Trastornos gastrointestinales

- Colitis (inclusive colitis ulcerosa o linfocítica), pancreatitis, estomatitis.

Trastornos hepato-biliares

- Hepatitis, falla hepática aguda.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

- Rash maculopapular, eritematoso o exfoliativo, urticaria, prurito, angioedema, dermatitis bullosa (eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, pustulosis exantematosa aguda generalizada), síndrome de hipersensibilidad inducida por medicamentos, rash medicamentoso con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), eczema y liquen plano.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo y óseo.

- Artralgia, artritis, mialgia.

Trastornos renales y urinarios

- Glomerulopatía.

Trastornos del sistema reproductivo y seno

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Ginecomastia

Trastornos Generales y en el lugar de administración

- Fiebre.

Investigaciones

Pruebas anormales de la función hepática anormal, incremento de la creatinina sérica.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que solicita para clopidogrel la indicación "... pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST, en combinación con AAS en pacientes sometidos a intervención coronaria percutánea o pacientes tratados médicamente elegibles para terapia trombolítica/fibrinolítica". La Sala considera que la indicación está incluida en la previamente aprobada "...*pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST*" y ajusta la nueva redacción.

La Sala aclara al interesado que la indicación "*Pacientes adultos con Ataque Isquémico Transitorio (AIT) de moderado a alto riesgo de puntuación ABCD2 ≥ 4 (Edad, Presión arterial, Características clínicas, Duración y Diagnóstico de diabetes mellitus) o Accidente Cerebrovascular Isquémico (ACVI) menor de moderado a alto riesgo con NIHSS ≤ 3 (Escala de accidentes cerebrovasculares de los Institutos Nacionales de la Salud) dentro de las 24 horas del evento de AIT o ACVI*". Se encuentra en estudio, fue requerida en el Acta 02 de 2022 numeral 3.4.1.3 SEMNNIMB y se encuentra a la espera de la respuesta a Auto.

Adicionalmente, la Sala se permite aclarar el concepto del Acta 02 de 2022 numeral 3.4.1.3 en el sentido de que las indicaciones aprobadas para clopidogrel son:

Antiagregante plaquetario indicado en:

- **Pacientes con aterosclerosis documentada por un ACV isquémico o infarto de miocardio recientes, o enfermedad arterial periférica establecida.**
- **Tratamiento de los síndromes coronarios agudos:**
 - **En combinación con AAS en pacientes con angina inestable/infarto de miocardio sin onda Q.**
 - **En combinación con AAS para pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST que son elegibles para terapia trombolítica/fibrinolítica e intervención coronaria percutánea con Stent.**

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- En combinación con AAS para pacientes adultos con fibrilación auricular que tienen al menos un factor de riesgo para eventos vasculares, que no son elegibles para el tratamiento con antagonistas de la Vitamina K (AVK) y que tienen un índice de hemorragia bajo.

La Sala recomienda aprobar las modificaciones en dosificación y grupo etario, forma de administración, precauciones y advertencias y reacciones adversas, acorde con las indicaciones aprobadas en el presente concepto.

Nueva dosificación y grupo etario

General

IM reciente, ACV reciente o EVP establecida:

Clopidogrel debe administrarse como una dosis única diaria de 75 mg.

Síndromes coronarios agudos:

En pacientes con síndromes coronarios agudos sin elevación del segmento ST (angina inestable / IM sin onda Q), clopidogrel debe iniciarse con una dosis de carga única de 300 mg o 600 mg. Se puede considerar una dosis de carga de 600 mg en pacientes <75 años de edad cuando se pretende realizar una intervención coronaria percutánea (ver Precauciones). El tratamiento con clopidogrel debe continuarse luego con una dosis diaria de 75 mg. Debe iniciarse y continuarse con Ácido Acetil Salicílico (AAS) (75 mg hasta 325 mg una vez al día) en combinación con clopidogrel. En el estudio CURE, la mayoría de los pacientes con Síndromes Coronarios Agudos recibieron también heparina. En pacientes con Infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST, en pacientes médicamente tratados elegibles para terapia trombolítica/fibrinolítica la dosis recomendada de clopidogrel es de 75 mg diarios una vez al día, administrada en combinación con AAS, con o sin trombolíticos. Clopidogrel puede iniciarse con o sin una dosis de carga (en CLARITY se utilizaron 300 mg).

Cuando se pretenda una intervención coronaria percutánea (ICP):

•Clopidogrel debe iniciarse a una dosis de carga de 600 mg en pacientes sometidos a ICP primaria y en pacientes sometidos a ICP más de 24 horas después de recibir terapia fibrinolítica

•La dosis de carga de 300 mg de clopidogrel debe administrarse en pacientes sometidos a ICP dentro de las 24 horas posteriores a la terapia con fibrinolíticos.

El tratamiento con clopidogrel debe continuarse a 75 mg una vez al día con AAS. En la práctica clínica, la dosis de mantenimiento del rango de prescripción de AAS es de 75 mg a 325 mg al día. Dado que las dosis más altas de AAS se asociaron con un mayor riesgo de hemorragia, se recomienda que la dosis de AAS no supere los 100

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



mg. La terapia combinada debe iniciarse lo antes posible después del inicio de los síntomas y continuarse hasta 12 meses.

•Pacientes adultos con AIT de moderado a alto riesgo o ACVI menor:

Los pacientes adultos con AIT de riesgo moderado a alto (puntuación ABCD2 ≥ 4) o ACVI menor (NIHSS ≤ 3) deben recibir una dosis de carga de clopidogrel de 300 mg seguida de clopidogrel de 75 mg una vez al día y AAS (75 mg - 100 mg una vez al día). El tratamiento con clopidogrel y AAS debe iniciarse dentro de las 24 horas siguientes al evento y continuarse durante 21 días, seguido de una terapia antiplaquetaria única.

•Fibrilación Auricular

Clopidogrel debe ser administrado como una dosis diaria de 75mg. AAS (75-100 mg diarios) AAS debe ser iniciado y continuado en combinación con clopidogrel (ver farmacodinamia sección 5.1).

•Farmacogenética:

La condición de metabolizador lento de la vía CYP2C19 se asocia con una disminución de la respuesta antiplaquetaria al clopidogrel. Un régimen de dosis más altas (600 mg de dosis de carga seguido de 150 mg una vez al día) en metabolizadores lentos incrementa la respuesta antiplaquetaria (ver Sección 5 de farmacocinética y farmacogenética). Considere el uso de dosis altas de clopidogrel en pacientes que sean metabolizadores lentos de la vía CYP2C19. Un régimen de dosis apropiado para esta población de pacientes no ha sido establecido por el resultado de un estudio clínico.

Poblaciones especiales:

Niños: La seguridad y efectividad en poblaciones pediátricas no se ha establecido. Un estudio aleatorizado, controlado con placebo (CLARINET) no demostró el beneficio clínico de clopidogrel en neonatos e infantes con enfermedad cardíaca congénita cianozante con fistula arterial sistémico pulmonar paliativa. En este estudio de 906 pacientes pediátricos (neonatos e infantes) con enfermedad congénita cianozante del corazón con fistula arterial sistémico pulmonar paliativa fueron aleatorizados a recibir clopidogrel 0.2 mg/kg/día (n=467) o placebo (n=439) al tiempo con terapia de base hasta el momento de la segunda etapa de la cirugía. El tiempo promedio entre la derivación paliativa y la primera administración de la medicación del estudio fue de 20 días. Aproximadamente el 88% de los pacientes recibieron ASA concomitante (rango de 1 – 23 mg/kg/día). No hubo diferencia significativa entre los grupos en el resultado del criterio de evaluación primario compuesto por muerte, trombotosis de la fistula o intervenciones cardíacas antes de 120 días de edad seguida a un evento considerado como de naturaleza trombotica (89 [19,1%] para el grupo de clopidogrel y 90 [20,5%] para el grupo de placebo. El sangrado fue la reacción adversa más frecuentemente reportado en ambos grupos: clopidogrel y placebo; sin

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



embargo, no hubo una diferencia significativa en la tasa de sangrado entre ambos grupos.

Ancianos: Para una dosis de carga en pacientes ≥ 75 años, consulte Precauciones.

Compromiso hepático: No es necesario realizar ajuste de la dosis.

Compromiso renal: No es necesario realizar ajuste de la dosis.

Nuevas precauciones y advertencias

Sangrado y desórdenes hematológicos

Debido al riesgo de sangrado y de reacciones hematológicas adversas, en caso de síntomas clínicos que sugieran sangrado en el curso del tratamiento, deberá considerarse rápidamente la realización del hemograma y/o otras pruebas, que se consideren apropiadas (Léase “Reacciones Adversas”). Debido al incremento del riesgo de sangrado, la administración concomitante de warfarina y clopidogrel, debe realizarse con precaución.

Al igual que ocurre con otros agentes antiplaquetarios, clopidogrel deberá administrarse con precaución en pacientes con riesgo de sangrado por traumatismo, cirugía u otras patologías y en pacientes que están recibiendo tratamiento con ácido acetil salicílico, heparinas, inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa, antiinflamatorios no esteroideos (AINES), o Inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina, o inductores fuertes del CYP2C19. Debido al mayor riesgo de hemorragia, no se recomienda la triple terapia antiplaquetaria (clopidogrel + aspirina + dipiridamol) para la prevención secundaria de accidentes cerebrovasculares en pacientes con accidente cerebrovascular isquémico agudo no cardioembólico o AIT (ver Interacciones). Si el paciente debe someterse a una cirugía programada y no se desea un efecto antiplaquetario, clopidogrel debe ser discontinuado 5 a 7 días antes de la intervención.

Clopidogrel prolonga el tiempo de sangría y debe ser utilizado con precaución en pacientes con lesiones con tendencia al sangrado (particularmente gastrointestinal e intraocular). Los medicamentos que pueden inducir lesiones gastrointestinales (tales como ácido acetil salicílico y antiinflamatorios no esteroideos) deben ser usados con precaución en pacientes que toman clopidogrel.

Se debe advertir a los pacientes, que cuando se está en tratamiento con clopidogrel solo o en combinación con AAS, un sangrado puede llevar más tiempo del habitual en detenerse e indicarles que deberán reportar a su médico de cualquier sangrado no habitual (sitio o duración). Antes de programar cualquier cirugía y de iniciar un tratamiento con cualquier otro medicamento, los pacientes deberán informar a su médico y a su odontólogo que están tomando clopidogrel.

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



No se recomienda el uso de la dosis de carga de 600 mg de clopidogrel en pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST y ≥ 75 años de edad en vista de los datos limitados y debido al aumento del riesgo de hemorragia en esta población.

Accidente cerebrovascular isquémico (ACVI) reciente

•Inicio de la terapia

- En los pacientes con un ACVI menor agudo o un AIT de riesgo moderado a alto, el tratamiento antiplaquetario dual (clopidogrel y AAS) debe iniciarse a más tardar 24 horas después del inicio del evento.

•No hay datos sobre el beneficio-riesgo de la terapia antiplaquetaria dual a corto plazo en pacientes con ACVI menor agudo o AIT de riesgo moderado a alto, con antecedentes de hemorragia intracraneal (no traumática).

•Pacientes con ACVI no menor (NIHSS >4)

En vista de la falta de datos, no se recomienda el uso de la terapia antiplaquetaria dual (véase la sección de Indicaciones).

•En los pacientes con ACVI no menor, la monoterapia con clopidogrel debe iniciarse sólo después de los primeros 7 días del evento.

•ACVI menor reciente o AIT de moderado a alto riesgo en pacientes para los que está indicada o planificada una intervención

No hay datos que apoyen el uso de la terapia antiplaquetaria dual en pacientes en los que está indicado el tratamiento con endarterectomía carotídea o trombectomía intravascular, o en pacientes a los que se les planea aplicar trombólisis o terapia anticoagulante. El tratamiento antiplaquetario doble no se recomienda en estas situaciones.

Púrpura trombocitopénica trombótica (PTT)

Púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) ha sido reportada muy raramente tras la administración de clopidogrel, en ocasiones después de un tratamiento corto. Esta es caracterizada por trombocitopenia y anemia hemolítica microangiopática asociada con alteraciones neurológicas, disfunción renal o fiebre. PTT es una condición potencialmente mortal que requiere tratamiento inmediato incluyendo plasmaféresis (intercambio de plasma).

Hemofilia Adquirida:

Se ha reportado hemofilia adquirida después de la utilización de clopidogrel. En casos confirmados de prolongación aislada del tiempo parcial de tromboplastina activada (aPTT, por su sigla en inglés), con o sin sangrado, debe considerarse la posibilidad de hemofilia adquirida. Los pacientes con diagnóstico confirmado de hemofilia adquirida deben ser manejados y tratados por un especialista, y debe suspenderse el clopidogrel.

Citocromo P450 2C19 (CYP2C19)

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Farmacogenética: En pacientes metabolizadores lentos por la vía CYP2C19, clopidogrel a las dosis recomendadas, forma menos metabolito activo de clopidogrel y tiene un efecto menor sobre la función plaquetaria.

Los metabolizadores lentos, con síndrome coronario agudo o que van a intervención coronaria percutánea (ICP), tratados con clopidogrel en las dosis recomendadas, pueden presentar mayor tasa de eventos cardiovasculares que los pacientes con función normal de CYP2C19.

Es de esperar que el uso de fármacos que inducen la actividad del CYP2C19 dé lugar a un aumento de los niveles del metabolito activo de clopidogrel y pueda potenciar el riesgo de hemorragia. Como precaución, debe desaconsejarse el uso concomitante de inductores fuertes del CYP2C19.

Hay disponibles pruebas para identificar el genotipo CYP2C19 de los pacientes. Estas pruebas se pueden utilizar como una ayuda en la determinación de la estrategia terapéutica. Considerar el uso de dosis mayores de clopidogrel en pacientes con conocimiento que son metabolizadores lentos por la vía CYP2C19 disminuido.

Reacción cruzada entre Tienopiridinas

Debe evaluarse el historial de hipersensibilidad del paciente a otras tienopiridinas (como ticlopidina, prasugrel) dado que reacciones alérgicas cruzadas con otras tienopiridinas han sido reportadas. Las tienopiridinas pueden causar reacciones alérgicas moderadas a severas tales como, rash, angioedema o reacciones hematológicas tales como trombocitopenia y neutropenia.

Pacientes que han desarrollado reacciones alérgicas y/o hematológicas previas a una tienopiridina pueden tener un incremento en el riesgo de desarrollo de la misma u otra reacción a otra tienopiridina. Se recomienda la monitorización de la reactividad cruzada

Insuficiencia renal

La experiencia terapéutica con clopidogrel es limitada en pacientes con insuficiencia renal severa. Por lo tanto, clopidogrel debe ser usado con precaución en esta población.

Insuficiencia hepática

En pacientes con enfermedad hepática moderada, quienes pueden tener diátesis hemorrágica, la experiencia con clopidogrel es limitada. Por tanto, clopidogrel debe usarse con precaución en esta población de pacientes.

Excipientes

Lactosa: Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento. Tener en cuenta en el tratamiento de los pacientes con diabetes mellitus.

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Aceite de ricino: Este medicamento puede producir molestias de estómago y diarrea.

Nuevas reacciones adversas

Experiencia proveniente de los ensayos clínicos

La seguridad de clopidogrel ha sido evaluada en más de 44.000 pacientes, incluyendo más de 12.000 tratados durante un año o más. Clopidogrel 75 mg/día fue bien tolerado en comparación con AAS 325 mg/día en el estudio CAPRIE. En este estudio, la tolerancia global de clopidogrel fue similar a AAS, independientemente de la edad, sexo y raza.

Los efectos adversos clínicamente relevantes observados en los estudios CAPRIE, CURE, CLARITY, COMMIT y ACTIVE-A se exponen a continuación.

Trastornos hemorrágicos:

En el estudio CAPRIE la incidencia global de hemorragia en pacientes tratados tanto con clopidogrel como AAS fue la misma (9,3%). La incidencia de casos graves fue del 1,4% para clopidogrel y del 1,6% para AAS.

En pacientes que recibieron clopidogrel, la incidencia de hemorragia gastrointestinal observada fue del 2,0% y requirió hospitalización el 0,7%. En los pacientes que recibieron AAS, las tasas correspondientes fueron 2,7% y 1,1% respectivamente.

La incidencia total de otras hemorragias fue superior en el grupo de clopidogrel (7,3%) comparado con AAS (6,5%). Sin embargo, la incidencia de efectos adversos graves fue similar en ambos grupos de tratamiento (0,6% vs. 0,4%). Los efectos adversos reportados más frecuentemente en ambos grupos de tratamiento fueron: púrpura, contusiones y epistaxis. Otros efectos adversos comunicados con menos frecuencia fueron hematoma, hematuria y hemorragia ocular (principalmente conjuntival).

La incidencia de hemorragia intracraneal fue del 0,4% en pacientes que recibieron clopidogrel y del 0,5% en pacientes que recibieron AAS.

En el estudio CURE hubo un aumento en sangrados mayores y menores entre el grupo Clopidogrel + AAS comparado con el grupo placebo + AAS (respectivamente, con tasas de eventos de 3,7 % vs. 2,7 % para mayores y de 5,1% vs 2,4% para menores). Los sitios principales de sangrado mayores incluyeron el aparato gastrointestinal y en los sitios de punción arterial.

El aumento de sangrado potencialmente fatal en el grupo clopidogrel + AAS comparado al grupo placebo + AAS no fue estadísticamente significativo (2,2% vs 1,8%). No hubo diferencias entre los dos grupos en la tasa de sangrados fatales (0,2% en ambos grupos). La tasa de sangrados mayores sin riesgo de muerte fue significativamente más alto con clopidogrel + AAS comparado con placebo + AAS (1,6% vs 1,0%) y la incidencia de sangrado intracraneal fue del 0,1% en ambos grupos. El porcentaje de eventos de sangrados mayores con clopidogrel + AAS fue dosis-dependiente respecto a AAS (<100 mg: 2,6%; 100-200 mg: 3,5%; >200 mg: 4,9%), igual

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



que ocurrió con los eventos de sangrados mayores con placebo +AAS (<100 mg: 2,0%; 100-200 mg: 2,3%; >200 mg: 4,0%).

En pacientes que interrumpieron el tratamiento más de 5 días antes de ser sometidos a cirugía de by-pass aorto-coronario, no hubo excesos en sangrados mayores en los 7 días siguientes a la intervención (4,4% para el grupo clopidogrel + AAS vs 5,3% para el grupo placebo+AAS). En los pacientes que siguieron con el tratamiento durante los 5 días previos al by-pass aorto-coronario, el porcentaje de eventos fue del 9,6% para el grupo clopidogrel + AAS y 6,3% para el grupo placebo+AAS.

En el estudio CLARITY, la incidencia de sangrados mayores (definida como hemorragia intracraneal o hemorragia asociada con una caída de la hemoglobina > 5 g/dL) fue similar entre ambos grupos (1,3% vs 1,1% para el grupo clopidogrel + AAS y placebo + AAS, respectivamente). Esto fue consistente en los subgrupos de pacientes definidos por sus características basales y el tipo de fibrinolítico o terapia con heparina. La incidencia de sangrado fatal (0,8% vs 0,6% en el grupo clopidogrel + AAS y placebo + AAS, respectivamente) y de hemorragia intracraneal (0,5% vs 0,7% respectivamente) fue menor y similar en ambos grupos.

En el estudio COMMIT, el índice general de sangrados mayores no cerebrales o sangrados cerebrales fue bajo y similar en ambos grupos (0,6% vs 0,5% en el grupo clopidogrel + AAS y placebo + AAS, respectivamente).

En el estudio ACTIVE-A, la tasa de sangrado mayor en el grupo clopidogrel + AAS fue mayor que en el grupo placebo + AAS (6,7% vs 4,3%). El sangrado mayor fue sobre todo de origen extracraneal en ambos grupos (5,3% en el grupo clopidogrel + AAS; 3,5% en el grupo placebo + AAS) principalmente en el tracto gastrointestinal (3,5% vs 1,8%). Hubo un exceso de sangrado intracraneal en el grupo tratado con clopidogrel + AAS comparado con el grupo placebo + AAS (1,4% vs 0,8%, respectivamente). No hubo diferencias estadísticamente significativas en las tasas de sangrado fatal y accidente cerebrovascular hemorrágico (0,8% y 0,6%, respectivamente) entre los grupos.

Trastornos hematológicos:

En el estudio CAPRIE se observó neutropenia severa (<0,45 G/L) en 4 pacientes (0,04%) tratados con clopidogrel y en 2 pacientes del grupo AAS (0,02%).

Dos de los 9599 pacientes que recibieron clopidogrel y ninguno de los 9586 pacientes que recibieron AAS presentaron recuentos de neutrófilos con valor cero. Aunque el riesgo de mielotoxicidad con el clopidogrel parece ser bastante bajo, se deberá tener en mente esta posibilidad cuando un paciente que recibe clopidogrel presenta fiebre u otro signo de infección.

Un caso de anemia aplásica ocurrió durante el tratamiento con clopidogrel.

La incidencia de trombocitopenia severa (<80 G/L) fue del 0,2% para clopidogrel y del 0,1% para AAS, muy raros casos de recuento de plaquetas <30G/L han sido reportados.

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En los estudios CURE y CLARITY, el número de pacientes que presentaron trombocitopenia o neutropenia fue similar en los dos grupos.

A continuación, se presentan otras reacciones medicamentosas adversas clínicamente relevantes agrupadas de los estudios CAPRIE, CURE, CLARITY, COMMIT y ACTIVE A con una incidencia $<0,1\%$ así como todas las RAMs serias y relevantes con una incidencia $<0,1\%$. La siguiente calificación de frecuencia del CIOMS se usa cuando es pertinente: Muy frecuente $\geq 10\%$; Frecuente ≥ 1 y $< 10\%$; Poco frecuente $\geq 0,1$ y $< 1\%$; Raro $\geq 0,01$ y $< 0,1\%$; Muy raro $< 0,01\%$ y desconocida (no puede ser estimada en base a los datos disponibles).

Trastornos del Sistema Nervioso Central y Periférico

- Poco frecuentes: cefalea, mareos y parestesia.
- Raros: vértigo.

Trastornos gastrointestinales

- Frecuentes: dispepsia, dolor abdominal y diarrea.
- Poco frecuentes: náuseas, gastritis, flatulencia, estreñimiento, vómitos, úlcera gástrica y úlcera duodenal.

Trastornos plaquetarios, hemorrágicos y de coagulación

- Poco frecuentes: aumento del tiempo de sangría y disminución del recuento de plaquetas.

Trastornos de piel y anexos

- Poco frecuentes: rash, prurito.

Trastornos de los glóbulos blancos y del sistema reticuloendotelial (RES)

- Poco frecuentes: leucopenia, disminución del recuento de neutrófilos y eosinofilia.

Información obtenida post-comercialización

Las reacciones adversas han sido clasificadas bajo los lineamientos de órganos y sistemas. La frecuencia de las siguientes reacciones adversas no es conocida (no pueden ser estimadas a partir de los datos disponibles).

Trastornos del sistema linfático y sanguíneo

- Casos severos de sangrado principalmente en la piel, musculoesqueléticos, ojos (conjuntival, ocular, retinal) y sangrado del tracto respiratorio; epistaxis; hematuria y hemorragia de la herida quirúrgica; casos de sangrado con consecuencias fatales (especialmente intracraneal, gastrointestinal y hemorragia retroperitoneal).
- Agranulocitosis, anemia aplásica/pancitopenia, púrpura trombocitopénica trombótica (TTP), hemofilia adquirida tipo A.

Trastornos Cardíacos

- Síndrome de Kounis (angina alérgica vasoespástica/infarto alérgico del miocardio) dentro del contexto de reacción de hipersensibilidad ocasionada por el clopidogrel.

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Trastornos del sistema inmune

- Reacciones anafilactoides, enfermedad del suero.
- Reacciones de hipersensibilidad cruzada entre tienopiridinas (como ticlopidina, prasugrel).
- síndrome de insulina autoinmune, que puede conducir a hipoglucemia grave, especialmente en pacientes con subtipo HLA DRA4 (más frecuente en la población japonesa).

Trastornos psiquiátricos

- Confusión, alucinaciones.

Trastornos del Sistema Nervioso

- Alteraciones del gusto, ageusia

Trastornos vasculares

- Vasculitis, hipotensión.

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino

- Broncoespasmo, neumonitis intersticial, neumonía eosinofílica.

Trastornos gastrointestinales

- Colitis (inclusive colitis ulcerosa o linfocítica), pancreatitis, estomatitis.

Trastornos hepato-biliares

- Hepatitis, falla hepática aguda.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

- Rash maculopapular, eritematoso o exfoliativo, urticaria, prurito, angioedema, dermatitis bullosa (eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, pustulosis exantematosa aguda generalizada), síndrome de hipersensibilidad inducida por medicamentos, rash medicamentoso con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), eczema y liquen plano.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo y óseo.

- Artralgia, artritis, mialgia.

Trastornos renales y urinarios

- Glomerulopatía.

Trastornos del sistema reproductivo y seno

- Ginecomastia

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



**Trastornos Generales y en el lugar de administración
- Fiebre.**

Investigaciones

Pruebas anormales de la función hepática anormal, incremento de la creatinina sérica.

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

3.4.1.5. CABOMETYX® 6 MG

Expediente : 20172869
Radicado : 20221104503
Fecha : 3/06/2022
Interesado : Ipsen Colombia S.A.S

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 40 mg de Cabozantinib (S)-Malato 50,69 mg equivalente a Cabozantinib base

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: (Del Registro)

Cabometyx está indicado para el tratamiento del carcinoma de células renales (CCR) avanzado en adultos con ECOG 0-1 después del tratamiento con una terapia previa dirigida al factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF, por sus siglas en inglés).

Contraindicaciones: (Del Registro)

Pacientes con hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación y grupo etario
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Información para Prescribir Versión 3 abril 2022 allegado mediante radicado 20221104503
- Inserto Versión 3 abril 2022 allegado mediante radicado 20221104503

Nuevas indicaciones

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



CABOMETYX® está indicado en el tratamiento de carcinoma de células renales (CCR) avanzado en adultos con ECOG 0-1 después del tratamiento con una terapia previa dirigida al factor de crecimiento endotelial vascular.

CABOMETYX® está indicado como monoterapia para el tratamiento de carcinoma hepatocelular (CHC) en adultos que han sido tratados previamente con Sorafenib.

Nueva dosificación y grupo etario

Posología

El tratamiento con CABOMETYX® se debe iniciar por un médico con experiencia en la administración de medicamentos antineoplásicos.

Cabometyx como monoterapia

La dosis recomendada de CABOMETYX®, tanto para tratamiento de carcinoma de células renales, como carcinoma hepatocelular es de 60 mg una vez al día. El tratamiento se mantendrá hasta que el paciente deje de beneficiarse clínicamente del tratamiento o hasta que se produzcan niveles de toxicidad inaceptables.

Modificación del tratamiento

El manejo de las sospechas de reacciones adversas puede requerir la interrupción temporal del tratamiento y/o la reducción de la dosis del tratamiento con CABOMETYX® (ver la Tabla 1). Cuando sea necesario reducir la dosis, se recomienda hacerlo a 40 mg diarios, y después a 20 mg diarios.

Se recomienda la interrupción de la administración para tratar toxicidades de grado 3 o superior, o toxicidades intolerables de grado 2, según la clasificación Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE, por sus siglas en inglés). Se recomienda reducir la dosis en caso de eventos que, de persistir, podrían volverse graves o intolerables.

Si un paciente olvida tomar una dosis, no debe tomar esa dosis olvidada si faltan menos de 12 horas antes de la siguiente dosis.

Tabla 1: Modificaciones recomendadas de la dosis de CABOMETYX® según las reacciones adversas

Reacción adversa e intensidad	Modificación del tratamiento
Reacciones adversas de grado 1 y de grado 2 que sean tolerables y se puedan manejar fácilmente.	Habitualmente no se precisa ningún ajuste de la dosis. Considerar complementar con medidas terapéuticas de apoyo según lo indicado.
Reacciones adversas de grado 2 que sean intolerables y que no se puedan tratar con una reducción de la dosis o medidas terapéuticas de apoyo	Interrumpir el tratamiento hasta que la reacción adversa se resuelva hasta considerarse de grado ≤ 1 . Complementar con medidas terapéuticas de apoyo según lo indicado. Considerar reiniciar el tratamiento con una dosis
Reacciones adversas de grado 3 (a excepción de anomalías de laboratorio sin relevancia clínica).	Interrumpir el tratamiento hasta que la reacción adversa se resuelva hasta considerarse de grado ≤ 1 . Complementar con medidas terapéuticas de apoyo según lo indicado. Reiniciar el tratamiento con una dosis reducida
Reacciones adversas de grado 4 (a excepción de anomalías de laboratorio sin relevancia clínica)	Interrumpir el tratamiento. Instaurar medidas terapéuticas adecuadas. Si la reacción adversa se resuelve hasta considerarse de grado ≤ 1 , reiniciar el



Nota: La clasificación de los grados de toxicidad está de conformidad con los criterios de terminología del National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Versión 4.0 (NCI-CTCAE v4)

Medicamentos concomitantes

Se deben usar con precaución los medicamentos concomitantes que sean inhibidores potentes de CYP3A4. Se debe evitar el uso crónico concomitante de inductores potentes de CYP3A4.

Se debe considerar la selección de un medicamento concomitante alternativo cuyo potencial de inducción o inhibición de CYP3A4 sea bajo o nulo.

Poblaciones especiales

Personas de edad avanzada

No se recomienda un ajuste específico de la dosis de cabozantinib en pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

Raza

Existe poca experiencia de uso en pacientes no caucásicos.

Insuficiencia renal

Cabozantinib se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Cabozantinib no está recomendado en pacientes con insuficiencia renal grave, ya que no se ha establecido su seguridad y eficacia en esta población.

Insuficiencia hepática

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

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

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

www.invima.gov.co



En pacientes con insuficiencia hepática leve no se requiere ajuste de dosis. Dado que solo se dispone de datos limitados para pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child Plugh B), no se pueden realizar recomendaciones de dosis. En estos pacientes se recomienda una estrecha monitorización de la seguridad global (ver las secciones advertencias especiales y precauciones de uso y propiedades farmacocinéticas). No existe experiencia clínica en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child Plugh C), por lo que cabozantinib no está recomendado en estos pacientes.

Pacientes con insuficiencia cardiaca

Los datos disponibles en pacientes con insuficiencia cardiaca son limitados. No es posible hacer recomendaciones de dosificación específicas.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de cabozantinib en niños y adolescentes menores de 18 años. No hay datos disponibles al respecto.

Modificación de precauciones y advertencias

Advertencias especiales y precauciones de uso

Dado que la mayoría de las reacciones adversas pueden manifestarse en las fases iniciales del tratamiento, el médico debe evaluar al paciente cuidadosamente durante las primeras ocho semanas de tratamiento para determinar si está justificado modificar la dosis. Entre las reacciones que se manifiestan generalmente de forma precoz se incluyen: hipocalcemia, hipopotasemia, trombocitopenia, hipertensión, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar (EPP), proteinuria, y reacciones adversas gastrointestinales (dolor abdominal, inflamación de mucosas, estreñimiento, diarrea, vómitos).

El manejo de las sospechas de reacciones adversas puede requerir de forma temporal la interrupción o reducción de la dosis de la terapia con cabozantinib.

En el carcinoma de células renales después del tratamiento con una terapia previa dirigida al factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), las reducciones de dosis y las interrupciones de dosis a consecuencia de un acontecimiento adverso (AA) se produjeron en un 59,8% y 70%, respectivamente, de los pacientes tratados con cabozantinib en el ensayo clínico pivotal (METEOR). En el 19,3% de los pacientes se precisaron dos reducciones de dosis. La mediana de tiempo hasta la primera reducción de dosis fue de 55 días, y hasta la primera interrupción de dosis fue de 38 días. En el carcinoma de células renales sin tratamiento previo indicación no aprobada en Colombia, las reducciones de dosis y las interrupciones de dosis se produjeron en un 46% y un 73%, respectivamente, de los pacientes tratados con cabozantinib en el ensayo clínico (CABOSUN).

En el carcinoma hepatocelular después de una terapia sistémica previa, las reducciones de dosis y las interrupciones de dosis se produjeron en un 62 % y el 84 %, respectivamente, de los pacientes tratados con cabozantinib en el ensayo clínico (CELESTIAL). Se precisaron dos reducciones de dosis en el 33% de los pacientes. La mediana del tiempo hasta la primera reducción de dosis fue de 38 días, y hasta la primera interrupción de dosis

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



fue de 28 días. En pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada se recomienda una vigilancia más estrecha.

Efectos hepáticos

Se han observado con frecuencia anomalías en las pruebas de función hepática (aumentos en la alanina aminotransferasa [ALT], aspartato aminotransferasa [AST] y bilirrubina) en pacientes tratados con cabozantinib. Se recomienda realizar pruebas de función hepática (ALT, AST y bilirrubina) antes del inicio del tratamiento con cabozantinib y controlarlo de cerca durante el tratamiento. Para los pacientes con desmejora de las pruebas de función hepática que se consideran relacionadas con el tratamiento con cabozantinib (es decir, donde no hay una causa alternativa), se debe seguir el consejo de modificación de la dosis en la Tabla 1

El cabozantinib se elimina principalmente por vía hepática. Se recomienda un control más estricto de la seguridad general en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. Una mayor proporción relativa de pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B) desarrolló encefalopatía hepática con el tratamiento con cabozantinib. Cabometyx no se recomienda para uso en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C)

Encefalopatía hepática

En el estudio de Cáncer Hepatocelular (CELESTIAL), se reportó con más frecuencia la encefalopatía hepática en el grupo de cabozantinib que en el grupo de placebo. Cabozantinib se ha asociado con diarrea, vómitos, disminución del apetito y anomalías electrolíticas. En pacientes con Cáncer Hepatocelular con compromiso hepático, estos efectos no hepáticos pueden ser factores precipitantes para el desarrollo de encefalopatía hepática. Se debe controlar a los pacientes para detectar signos y síntomas de encefalopatía hepática.

Perforaciones y fístulas

Se han observado perforaciones y fístulas gastrointestinales (GI) graves, en ocasiones mortales, con cabozantinib. Los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (p. ej., enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, peritonitis, diverticulitis, o apendicitis), infiltración tumoral en el tracto gastrointestinal, o complicaciones de intervenciones gastrointestinales anteriores (especialmente si están asociadas con el retraso de la cicatrización o una cicatrización incompleta) se deben evaluar cuidadosamente antes de iniciar el tratamiento con cabozantinib y monitorizar atentamente con posterioridad para detectar la aparición de síntomas de perforaciones y fístulas, incluidos abscesos y sepsis. La incidencia de diarrea persistente o recurrente durante el tratamiento puede suponer un factor de riesgo para el desarrollo de fístula anal. La administración de cabozantinib debe interrumpirse en pacientes que sufran una perforación o fístula gastrointestinal que no pueda ser tratada de forma adecuada.

Trastornos Gastrointestinales

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Algunas de las reacciones adversas gastrointestinales reportadas con más frecuencia fueron diarrea, náuseas/vómitos, disminución del apetito y estomatitis/dolor bucal. Se debe establecer un tratamiento médico inmediato, incluida la atención de apoyo con antieméticos, antidiarreicos o antiácidos, para prevenir la deshidratación, los desequilibrios electrolíticos y la pérdida de peso. Se debe considerar la interrupción o reducción de la dosis, o la suspensión permanente de cabozantinib en caso de reacciones adversas gastrointestinales significativas persistentes o recurrentes.

Eventos tromboembólicos

Se han observado episodios de tromboembolismo venoso, incluido tromboembolismo pulmonar, y casos de tromboembolismo arterial con cabozantinib. Cabozantinib se debe utilizar con precaución en pacientes con riesgo o con antecedentes de este tipo de acontecimientos. En el estudio de cáncer hepatocelular (CELESTIAL), se observó trombosis de la vena porta con cabozantinib, incluido un evento fatal. Los pacientes con antecedentes de invasión de la vena porta, parecían tener un mayor riesgo de desarrollar trombosis de la vena porta. Cabozantinib se debe interrumpir en pacientes que desarrollen infarto de miocardio agudo o cualquier otra complicación tromboembólica arterial clínicamente significativa.

Hemorragia

Se han observado casos de hemorragia grave con la utilización de cabozantinib. Los pacientes que presenten antecedentes de sangrado considerable antes del inicio del tratamiento se deben evaluar cuidadosamente antes de iniciar el tratamiento con cabozantinib. No se debe administrar cabozantinib a pacientes que presenten hemorragias considerables o estén en riesgo de sufrirlas.

En el estudio de CHC (CELESTIAL), se informaron eventos hemorrágicos fatales con una incidencia más alta con cabozantinib que con placebo. Los factores de riesgo que predisponen a una hemorragia grave en la población con CHC avanzado pueden incluir la invasión tumoral de los principales vasos sanguíneos y la presencia de cirrosis hepática subyacente que da lugar a várices esofágicas, hipertensión portal y trombocitopenia. El estudio CELESTIAL excluyó a los pacientes con tratamiento concomitante de anticoagulantes o antiagregantes plaquetarios. También fueron excluidos de este estudio los sujetos con várices no tratadas o tratadas de forma incompleta con sangrado o alto riesgo de sangrado.

Aneurismas y disecciones arteriales

El uso de inhibidores de la ruta del VEGF en pacientes con o sin hipertensión puede promover la formación de aneurismas y/o disecciones arteriales. Antes de iniciar cabozantinib, se debe considerar cuidadosamente este riesgo en pacientes con factores de riesgo como hipertensión o antecedentes de aneurisma.

Trombocitopenia

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En el estudio CHC (CELESTIAL), se reportaron trombocitopenia y disminución de las plaquetas. Los niveles de plaquetas deben controlarse durante el tratamiento con cabozantinib y la dosis debe modificarse según la gravedad de la trombocitopenia.

Complicaciones en la cicatrización

Se han observado complicaciones en la cicatrización con la utilización de cabozantinib. Si es posible, el tratamiento con cabozantinib se debe interrumpir como mínimo 28 días antes de la fecha de intervenciones quirúrgicas programadas, incluida cirugía o procedimientos dentales invasivos. La decisión de reiniciar el tratamiento con cabozantinib después de la intervención, se debe basar en la evaluación clínica de que se produzca una cicatrización adecuada de la herida. La administración de cabozantinib se debe interrumpir en pacientes con complicaciones de cicatrización de las heridas que requieran intervención médica.

Hipertensión

Se han observado casos de hipertensión, incluyendo crisis hipertensivas con la utilización de cabozantinib. La presión arterial debe estar bien controlada antes de iniciar el tratamiento con cabozantinib. Durante el tratamiento con cabozantinib, todos los pacientes deben monitorizarse para detectar la aparición de hipertensión, que se tratará si es necesario con tratamiento antihipertensivo estándar. La dosis de cabozantinib se debe suspender, en caso de hipertensión persistente pese al uso de antihipertensivos, hasta que se controle la presión arterial, después de lo cual se puede reanudar cabozantinib a una dosis reducida. La administración de cabozantinib se debe interrumpir en caso de hipertensión grave y persistente pese al uso de tratamiento antihipertensivo y reducción de la dosis de cabozantinib. La administración de cabozantinib se debe interrumpir en caso de crisis hipertensiva.

Osteonecrosis

Se han observado casos de osteonecrosis mandibular (ONM) con la utilización de cabozantinib. Antes de iniciar el tratamiento con cabozantinib, se debe realizar un examen oral, que debe repetirse periódicamente durante el tratamiento. Se deben proporcionar instrucciones sobre higiene oral a los pacientes. Si es posible, el tratamiento con cabozantinib debe suspenderse como mínimo 28 días antes de la fecha programada para procedimientos odontológicos invasivos o cirugía

odontológica. Se debe proceder con precaución en el caso de pacientes que reciban agentes asociados con la osteonecrosis mandibular, como los bisfosfonatos. La administración de cabozantinib se debe interrumpir en pacientes que experimenten ONM Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar (SEPP)

Se han observado casos de síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar con la utilización de cabozantinib. Si el SEPP es grave, se debe considerar la interrupción del tratamiento con cabozantinib. El tratamiento con cabozantinib debe reanudarse a la dosis más baja una vez que el SEPP se ha resuelto hasta grado 1.

Proteinuria

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se han observado casos de proteinuria con la utilización de cabozantinib. Los niveles de proteína en la orina se deben monitorizar con regularidad durante el tratamiento con cabozantinib. La administración de cabozantinib se debe interrumpir en pacientes que desarrollen síndrome nefrótico.

Síndrome de encefalopatía posterior reversible

Se han observado casos de síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR), con la utilización de cabozantinib. Este síndrome se debe considerar en cualquier paciente que presente múltiples síntomas, incluidos convulsiones, cefalea, trastornos visuales, confusión o función mental alterada. El tratamiento con cabozantinib se debe interrumpir en pacientes con SEPR.

Prolongación del intervalo QT

Cabozantinib se debe utilizar con precaución en pacientes con antecedentes de prolongación del intervalo QT, pacientes que estén tomando medicamentos antiarrítmicos, o pacientes con enfermedad cardíaca preexistente relevante, bradicardia, o trastornos electrolíticos. Cuando se utiliza cabozantinib, se debe considerar la monitorización periódica con ECG durante el tratamiento y de electrolitos (calcio, potasio y magnesio séricos).

Alteración tiroidea

En todos los pacientes se recomienda la medición inicial en laboratorio de la función tiroidea. Los pacientes con hipotiroidismo o hipertiroidismo preexistente se deben tratar según la práctica clínica estándar antes del inicio del tratamiento con cabozantinib. Todos los pacientes se deben vigilar estrechamente para detectar signos y síntomas de alteración tiroidea durante el tratamiento con cabozantinib. La función tiroidea se debe controlar periódicamente durante el tratamiento con cabozantinib. Los pacientes que desarrollan alteración tiroidea deben tratarse según práctica clínica estándar.

Anomalías en las pruebas bioquímicas de laboratorio

Cabozantinib se ha asociado con una mayor incidencia de anomalías electrolíticas (que incluyen hipo e hiperpotasemia, hipomagnesemia, hipocalcemia, hiponatremia). Se recomienda controlar los parámetros bioquímicos durante el tratamiento con cabozantinib y, si es necesario, instaurar la terapia restitutiva adecuada de acuerdo con la práctica clínica habitual. Los casos de encefalopatía hepática en pacientes con CHC se pueden atribuir al desarrollo de alteraciones electrolíticas. Se debe considerar la interrupción o reducción de dosis o la interrupción permanente de cabozantinib en caso de anomalías significativas persistentes o recurrentes.

Inductores e inhibidores de CYP3A4

Cabozantinib es un sustrato de CYP3A4. La administración conjunta de cabozantinib con ketoconazol, un potente inhibidor de CYP3A4, dio como resultado un incremento en la exposición plasmática de cabozantinib. Se debe proceder con precaución cuando cabozantinib se administre de forma conjunta con agentes que sean inhibidores potentes de CYP3A4. La administración conjunta de cabozantinib con rifampicina, un potente

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



inductor de CYP3A4, dio como resultado una reducción de la exposición plasmática de cabozantinib. Por consiguiente, se debe evitar la administración crónica de agentes que sean inductores potentes de CYP3A4 con cabozantinib.

Sustratos de la glucoproteína P

Cabozantinib fue inhibidor $IC_{50} = 7,0 \mu M$, pero no sustrato, de las actividades de transporte de la glucoproteína P (Pgp), en un sistema de ensayo bidireccional con células MDCK-MDR1. Por consiguiente, cabozantinib puede tener el potencial de incrementar las concentraciones plasmáticas de sustratos de Pgp administrados de forma conjunta. Se debe advertir a los pacientes, acerca del uso de sustratos de Pgp (p. ej., fexofenadina, aliskiren, ambrisentán, dabigatrán etexilato, digoxina, colchicina, maraviroc, posaconazol, ranolazina, saxagliptina, sitagliptina, talinolol, tolvaptán) mientras reciban cabozantinib.

Inhibidores de MRP2

La administración de inhibidores de MRP2 puede provocar elevaciones de las concentraciones plasmáticas de cabozantinib. Por lo tanto, se debe tener precaución en la administración concomitante de inhibidores de MRP2 (como ciclosporina, efavirenz o emtricitabina).

Advertencias sobre excipientes

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

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

Nuevas reacciones adversas

Cabozantinib como monoterapia

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes graves asociadas con el medicamento en la población con CCR son: son dolor abdominal, diarrea, náuseas, hipertensión, embolismo, hiponatremia, embolismo pulmonar, vómitos, deshidratación, fatiga, astenia, apetito disminuido, trombosis venosa profunda, mareos, hipomagnesemia y síndrome de eritrodisestesia palmoplantar (SEPP).

Las reacciones adversas más frecuentes de cualquier grado (experimentadas al menos por el 25% de pacientes) en la población con CCR incluyeron: diarrea, fatiga, náuseas, apetito disminuido, SEPP, hipertensión, peso disminuido, vómitos, disgeusia, estreñimiento y AST elevada. Se observó mayor frecuencia de hipertensión en la población con CCR sin tratamiento previo (67%) comparado con los pacientes con CCR después del tratamiento previo con una terapia dirigida al VEGF (37%).

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Las reacciones adversas graves más frecuentes en la población de CHC (incidencia $\geq 1\%$) son encefalopatía hepática, astenia, fatiga, SEPP, diarrea, hiponatremia, vómitos, dolor abdominal y trombocitopenia.

Las reacciones adversas más frecuentes de cualquier grado (experimentadas por al menos el 25% de los pacientes) en la población de CHC incluyeron diarrea, apetito disminuido, SEPP, fatiga, náuseas, hipertensión y vómitos.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas identificadas en los ensayos clínicos de cabozantinib o notificadas con el uso de cabozantinib tras su comercialización se listan en la Tabla 2 según la clasificación de órganos del sistema MedDRA y por frecuencias. Las frecuencias se basan en todos los grados y su definición es la siguiente: muy frecuente $\geq 1/10$; frecuente ($\geq 1/10$ a $<1/100$); desconocido (no se puede estimar a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencias, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 2: Reacciones adversas al medicamento (RAM) comunicadas en los ensayos clínicos o con el uso tras su comercialización en pacientes tratados con cabozantinib en monoterapia

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Desconocidos
Infecciones e infestaciones		Absceso		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia, trombocitopenia	Neutropenia, linfopenia		
Trastornos endócrinos	Hipotiroidismo*			
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	disminución del apetito, hipomagnesemia, Hipopotasemia, hipoalbuminemia	Deshidratación, hipofosfatemia, hiponatremia, hipocalcemia, hiperpotasemia hiperbilirrubinemia, hiperglucemia, hipoglucemia,		



Trastornos del sistema nervioso	disgeusia cefalea, mareos.	neuropatía periférica ^a	Convulsiones, accidente cerebrovascular	Síndrome de encefalopatía posterior reversible
Trastornos del oído y el laberinto		Tinnitus		
Trastornos cardíacos				Infarto de miocardio
Trastornos vasculares	Hipertensión, hemorragia ^{b*}	Trombosis venosa ^c , trombosis arterial	Crisis hipertensiva	aneurismas y disecciones arteriales
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disfonía, disnea, tos	Embolia pulmonar		

Trastornos gastrointestinales	Diarrea*, náuseas, vómitos, estomatitis, estreñimiento, dolor abdominal, dispepsia, dolor en la zona superior del abdomen	Perforación gastrointestinal*, pancreatitis, fístula*, enfermedad por reflujo gastroesofágico, hemorroides, dolor oral, boca seca, disfagia, glosodinia		
Trastornos hepatobiliares		encefalopatía hepática*	Hepatitis colestática	

PLADA



Investigaciones ^d	Peso disminuido, ALT serica elevada, AST sérica elevada,	ALP en sangre elevada, GGT elevada, creatinina en sangre elevada, amilasa elevada, lipasa elevada, colesterol en sangre elevado, aumento de triglicéridos en sangre		
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos		Complicación en la cicatrización de las heridas ^e		

* Para mayor caracterización Ver sección "Reacciones Adversas en la descripción de reacciones adversas seleccionadas"

^a incluyendo polineuropatía; La neuropatía periférica es principalmente sensorial.

^b Incluida la epistaxis como la reacción adversa notificada con mayor frecuencia

^c Toda la trombosis venosa, incluida la trombosis venosa profunda

^d Basado en las reacciones adversas notificadas

^e Deterioro de la cicatrización y complicación en el lugar de la incisión y dehiscencia de la herida.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Los datos de las siguientes reacciones se basan en los resultados de pacientes que recibieron Cabometyx 60 mg como monoterapia una vez al día por vía oral en los estudios pivotaes en CCR después del tratamiento con una terapia previa dirigida al VEGF y en CCR sin tratamiento previo y en CHC tras terapia sistémica previa.

Perforación gastrointestinal (GI)

En el estudio en CCR después del tratamiento con una terapia previa dirigida al VEGF (METEOR), se notificaron perforaciones GI en un 0,9 % (3/331) de los pacientes con CCR

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



tratados con cabozantinib. Los acontecimientos fueron de grado 2 o 3. La mediana del tiempo de aparición fue de 10,0 semanas.

En el estudio de CCR sin tratamiento previo (CABOSUN), se notificaron perforaciones GI en un 2,6% (2/78) de los pacientes tratados con cabozantinib. Los acontecimientos fueron de grado 4 y 5.

En el estudio de CHC (CELESTIAL), se notificaron perforaciones GI en el 0,9% de los pacientes tratados con cabozantinib (4/467). Todos los acontecimientos fueron de grado 3 o 4. La mediana de tiempo hasta el inicio fue de 5,9 semanas. Ha habido casos de perforaciones letales en el programa clínico de cabozantinib.

Encefalopatía hepática

En el estudio de CHC (CELESTIAL), se notificó encefalopatía hepática (encefalopatía hepática, encefalopatía, encefalopatía hiperamonémica) en el 5,6% de los pacientes tratados con cabozantinib (26/467); acontecimientos de grado 3-4 en el 2,8% y un (0,2%) acontecimiento de grado 5. La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 5,9 semanas.

No se notificaron casos de encefalopatía hepática en los estudios de CCR (METEOR y CABOSUN).

Diarrea

En el estudio en CCR después de terapia dirigida con VEGF previa (METEOR), se notificó diarrea en el 74% de los pacientes con CCR tratados con cabozantinib (245/331); acontecimientos de grado 3-4 en el 11%. La mediana de tiempo hasta el inicio fue de 4,9 semanas.

En el estudio de CCR sin tratamiento previo (CABOSUN), se notificó diarrea en el 73% de los pacientes tratados con cabozantinib (57/78); acontecimientos de grado 3-4 en el 10%.

En el estudio de CHC (CELESTIAL), se notificó diarrea en el 54% de los pacientes tratados con cabozantinib (251/467), acontecimientos de grado 3-4 en el 9,9%. La mediana de tiempo hasta el inicio de todos los acontecimientos fue de 4,1 semanas. La diarrea provocó modificaciones de la dosis, interrupciones y discontinuación en el 84/467 (18%), 69/467 (15%) y 5/467 (1%) de los sujetos, respectivamente.

Fístulas

En el estudio en CCR después del tratamiento con una terapia previa dirigida al VEGF (METEOR), se notificaron fístulas en un 1,2% (4/331) de los pacientes tratados con cabozantinib, e incluyeron fístulas anales en un 0,6% (2/331) de estos pacientes. Uno de los acontecimientos fue de grado 3, el resto fue de grado 2. La mediana del tiempo hasta la aparición fue de 30,3 semanas.

En el estudio de CCR sin tratamiento previo (CABOSUN), no se notificaron casos de fístulas.

En el estudio de CHC (CELESTIAL), se notificaron fístulas en el 1,5% (7/467) de los pacientes con CHC. La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 14 semanas.

En el programa clínico con cabozantinib ha habido incidencias de fístulas letales.

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Hemorragia

En el estudio en CCR después del tratamiento con una terapia previa dirigida al VEGF (METEOR), la incidencia de acontecimientos hemorrágicos graves (grado ≥ 3) fue de un 2.1% (7/331) en los pacientes con CCR tratados con cabozantinib. La mediana del tiempo hasta la aparición fue de 20,9 semanas

En el estudio de CCR sin tratamiento previo (CABOSUN), la incidencia de acontecimientos hemorrágicos graves (grado ≥ 3) fue de un 5,1 % (4/78) en pacientes con CCR tratados con cabozantinib. En el estudio CHC(CELESTIAL), la incidencia de acontecimientos hemorrágicos graves (grado ≥ 3) fue del 7,3% en pacientes tratados con cabozantinib (34/467). La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 9,1 semanas.

Ha habido incidencias de hemorragias fatales en el programa clínico de cabozantinib

Síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR)

No se notificaron casos de SEPR en los estudios METEOR O CABOSUN O CELESTIAL, pero se han notificado de forma rara casos de SEPR en otros estudios clínicos con cabozantinib (2/4872 sujetos: 0,04%).

Hipotiroidismo

En el estudio en CCR tras terapia previa dirigida a VEGF (METEOR), la incidencia de hipotiroidismo fue del 21% (68/331).

En el estudio en CCR sin tratamiento previo (indicación no aprobada en Colombia, CABOSUN), la incidencia de hipotiroidismo fue del 23% (18/78) en los pacientes con CCR tratados con cabozantinib.

En el estudio en CHC (CELESTIAL), la incidencia de hipotiroidismo fue del 8,1% (38/467) en los pacientes tratados con cabozantinib y los acontecimientos de grado 3 en el 0,4% (2/467).

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que solicita nueva indicación en “... *monoterapia para el tratamiento de carcinoma hepatocelular (CHC) en adultos que han sido tratados previamente con Sorafenib*”.

Apoya la solicitud en el estudio fase 3, “CELESTIAL” XL184-309, controlado de cabozantinib (Cabometyx®) aleatorizado, doble ciego vs placebo en pacientes con carcinoma hepatocelular previamente tratados previamente con sorafenib. Fueron aleatorizados en el brazo cabozantinib 470 y el brazo placebo 237 participantes respectivamente. Todos los participantes eran mayores de 18 años; el 1.1 % ≥ 85 años, el 99.9% ECOG 0-1; el 98% fue categorizados en función hepática Child- Pugh A. La sobrevida global a los 45 meses fue 10.2 meses con cabozantinib vs. 8,0 meses con placebo (HR: 0.76; IC 95% 0.63-0,92; $p= 0,0049$). La mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) fue de 5.2 meses con cabozantinib vs 1.9 meses con

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



placebo (HR:0,44; IC 95%: 0.36-0.52; $p < 0,001$). La tasa de respuestas objetivas (TRO) fue del 4% en el grupo tratado con cabozantinib y del 0.4% en el grupo tratado con placebo ($p = 0,009$).

El análisis de calidad de vida (HLQ) muestra diferencia estadísticamente significativa y clínicamente relevante a favor del placebo hasta la semana 5, de la semana 5 a la semana 21 la diferencia continúa siendo estadísticamente significativa en el margen de la relevancia clínica.

Los efectos adversos grado 3 ó 4 se observaron en el 68% de los pacientes tratados con cabozantinib y en el 36% de aquellos tratados con placebo, diarrea (9.9 % cabozantinib vs 1.7% placebo), anorexia (5.8% cabozantinib vs 0.4% placebo), eritrodisestesia palmar-plantar (17% con cabozantinib vs. 0% placebo), hipertensión arterial (16% vs. 1.7%), astenia (6.9% cabozantinib vs 1.7% placebo).

Con base en los resultados encontrados en el estudio CELESTIAL, en el que existe una modesta diferencia versus placebo en sobrevida global (10.2 versus 8.0 meses), cuya relevancia clínica es incierta considerando los aspectos de seguridad, en donde los efectos adversos grado 3 y 4 para el producto de la referencia son marcadamente mayores (68% versus 36%) y adicionalmente, el análisis de calidad de vida allegado muestra diferencias a favor del placebo, la Sala considera que el balance beneficio/riesgo no es favorable, por lo que recomienda allegar información clínica adicional que permita aclarar la incertidumbre sobre el balance beneficio-riesgo.

3.4.1.6. ECALTA

Expediente : 19981452
Radicado : 20221109664
Fecha : 8/06/2022
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición:

Cada vial contiene 100 mg de Anidulafungina

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable.

Indicaciones: (Del Registro)

Tratamiento de la candidemia y otras formas de infecciones severas por candida, incluyendo abscesos intraabdominales y peritonitis.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Personas con hipersensibilidad conocida a la anidulafungina, o a cualquiera de los componentes de Ecalta, u otras equinocandinas.

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 y grupo etario
- Modificación de precauciones o advertencias
- Inseto basado en LLD_Col_CDSv11.0_06 Ago2020_v allegado mediante radicado 20221109664
- IPP basado en LLD_Col_CDSv11.0_06 Ago2020_v allegado mediante radicado 20221109664

Nuevas indicaciones

Tratamiento de la candidemia y otras formas de infecciones severas por Candida, en pacientes adultos y pediátricos a partir de un mes de edad y mayores.

Tratamiento de abscesos intraabdominales y peritonitis en pacientes adultos

Nueva dosificación y grupo etario

Los especímenes para cultivos fúngicos y otros estudios de laboratorio relevantes (incluyendo histopatología) deben obtenerse antes de la terapia, para aislar e identificar el/los organismos(s) causante(s). La terapia se puede instaurar antes de conocer los resultados de los cultivos y otros estudios de laboratorio. Sin embargo, una vez que se conozcan dichos resultados, la terapia antimicótica debe ser ajustada de acuerdo a ellos. Pacientes adultos.

Para pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF).

Candidiasis invasiva, incluyendo candidemia

El Día 1 se debe administrar una dosis de carga de 200 mg, seguida por 100 mg diariamente a partir de entonces. La duración del tratamiento se debe establecer con base en la respuesta clínica del paciente. En general, la terapia antimicótica debe continuarse durante al menos 14 días después del último cultivo positivo.

La anidulafungina debe reconstituirse con agua para inyección a una concentración de 3,33 mg/mL y diluida subsecuentemente a una concentración de 0,77 mg/mL antes de su uso.

Se recomienda que anidulafungina se administre a una velocidad máxima de infusión que no exceda los 1,1 mg/min.

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Pacientes Pediátricos (un mes y mayores).

Para pacientes con IHF y todos los pacientes menores de 2 años.

Candidiasis invasiva, incluida candidemia

La dosis recomendada es de 3,0 mg/ kg (sin exceder los 200 mg) de dosis de carga de anidulafungina el día 1, seguida de una dosis diaria de 1,5 mg/ kg (sin exceder los 100 mg) a partir de entonces. En general, la terapia antimicótica debe continuar durante al menos 14 días después del último cultivo negativo (definido como el segundo de dos cultivos negativos consecutivos, separados por al menos 24 horas, después del último cultivo positivo) y la mejoría de los signos y síntomas clínicos de candidiasis invasiva incluida candidemia (ICC). El cambio a un antimicótico oral puede ocurrir después de un mínimo de 10 días de terapia intravenosa con anidulafungina.

No se ha establecido la eficacia y seguridad de anidulafungina en recién nacidos (menores de 1 mes)

Presentación de agua para inyección

La anidulafungina debe reconstituirse con agua para inyección a una concentración de 3,33 mg/ mL y posteriormente diluirse a una concentración de 0,77 mg/ mL antes de su uso de acuerdo con las instrucciones dadas en la Sección 6.4.

Se recomienda que la anidulafungina se administre a una velocidad máxima de perfusión que no exceda de 1,1 mg / minuto.

Insuficiencia renal y hepática

No se requieren ajustes de dosis para pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o severa. No se requieren ajustes de dosis para pacientes con algún grado de insuficiencia renal, incluyendo los que están en diálisis. La anidulafungina puede administrarse independientemente de la duración de la hemodiálisis (ver sección 5.2).

Otras poblaciones especiales

No se requieren ajustes de dosis para pacientes adultos, con base en el género, peso, etnia, VIH positivo o estatus geriátrico.

Nueva precauciones o advertencias

Advertencias

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Reacciones anafilácticas: se han reportado reacciones anafilácticas, incluyendo choque, con el uso de anidulafungina. De presentarse tales reacciones, el tratamiento con anidulafungina debe ser discontinuado y se deberá ofrecer el tratamiento apropiado

•Reacciones relacionadas con la perfusión

•Se han notificado reacciones adversas relacionadas con la perfusión con anidulafungina, que incluyen erupción cutánea, urticaria, rubor, prurito, disnea, broncoespasmo e hipotensión. Los acontecimientos adversos relacionados con la perfusión son poco frecuentes cuando la velocidad de perfusión de anidulafungina no supera 1,1 mg / minuto.

- Efectos hepáticos: se han observado anomalías de laboratorio en las pruebas de función hepática, en sujetos saludables y en pacientes tratados con anidulafungina. En algunos pacientes, con condiciones médicas subyacentes serias, que estaban recibiendo múltiples medicamentos concomitantes junto con anidulafungina, se presentaron casos de anomalías hepáticas clínicamente significativas, se han reportado casos aislados de disfunción hepática significativa, hepatitis o insuficiencia hepática en pacientes; pero no se ha establecido una relación causal con la anidulafungina. Los pacientes que desarrollen pruebas de función hepática anormales durante el tratamiento con anidulafungina, deben ser monitoreados para buscar evidencia de empeoramiento de la función hepática y evaluar la relación de riesgo/beneficio de seguir administrando la terapia con anidulafungina.

- Pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa: Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF) no deben recibir este medicamento a menos que sea estrictamente necesario.

Se debe tomar una historia detallada con respecto a los síntomas de IHF de cada paciente antes de recibir este medicamento.

Es posible que los bebés y los niños menores de 2 años aún no hayan sido diagnosticados con IHF. Los medicamentos que contienen fructosa administrados por vía intravenosa pueden poner en peligro la vida y no deben administrarse en esta población a menos que exista una necesidad clínica abrumadora y no haya alternativas disponibles.

Población pediátrica.

No se recomienda el tratamiento con anidulafungina en recién nacidos (menores de 1 mes). El tratamiento de los recién nacidos requiere considerar la cobertura de la candidiasis diseminada, incluido el sistema nervioso central (SNC); Los modelos de infección preclínicos indican que se necesitan dosis más altas de anidulafungina para lograr una penetración adecuada en el SNC (ver sección 5.3), lo que resulta en dosis más altas de polisorbato 80, un excipiente de la formulación. Las dosis altas de polisorbatos se han asociado con toxicidades potencialmente mortales en recién nacidos, como se informa en la literatura.

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Precauciones

- Reacciones relacionadas con la infusión: se han reportado eventos adversos relacionados con la infusión de anidulafungina, como exantema, urticaria, rubefacción, prurito, disnea, broncoespasmo e hipotensión. Los eventos adversos relacionados con la infusión son infrecuentes, cuando la velocidad de infusión de la anidulafungina no excede 1,1 mg/minuto.
- Efectos sobre la capacidad para manejar y usar maquinarias: no se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad de manejar o usar máquinas.

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

- **Modificación de indicaciones**
- **Modificación de dosificación y grupo etario**
- **Modificación de precauciones o advertencias**

Nuevas indicaciones

Tratamiento de la candidemia y otras formas de infecciones severas por Candida, en pacientes adultos y pediátricos a partir de un mes de edad y mayores.

Tratamiento de abscesos intraabdominales y peritonitis en pacientes adultos

Nueva dosificación y grupo etario

Los especímenes para cultivos fúngicos y otros estudios de laboratorio relevantes (incluyendo histopatología) deben obtenerse antes de la terapia, para aislar e identificar el/los organismos(s) causante(s). La terapia se puede instaurar antes de conocer los resultados de los cultivos y otros estudios de laboratorio. Sin embargo, una vez que se conozcan dichos resultados, la terapia antimicótica debe ser ajustada de acuerdo a ellos.

Pacientes adultos.

Para pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF).

Candidiasis invasiva, incluyendo candidemia

El Día 1 se debe administrar una dosis de carga de 200 mg, seguida por 100 mg diariamente a partir de entonces. La duración del tratamiento se debe establecer con base en la respuesta clínica del paciente. En general, la terapia antimicótica debe continuarse durante al menos 14 días después del último cultivo positivo.

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La anidulafungina debe reconstituirse con agua para inyección a una concentración de 3,33 mg/mL y diluida subsecuentemente a una concentración de 0,77 mg/mL antes de su uso.

Se recomienda que anidulafungina se administre a una velocidad máxima de infusión que no exceda los 1,1 mg/min.

Pacientes Pediátricos (un mes y mayores).

Para pacientes con IHF y todos los pacientes menores de 2 años.

Candidiasis invasiva, incluida candidemia

La dosis recomendada es de 3,0 mg/ kg (sin exceder los 200 mg) de dosis de carga de anidulafungina el día 1, seguida de una dosis diaria de 1,5 mg/ kg (sin exceder los 100 mg) a partir de entonces. En general, la terapia antimicótica debe continuar durante al menos 14 días después del último cultivo negativo (definido como el segundo de dos cultivos negativos consecutivos, separados por al menos 24 horas, después del último cultivo positivo) y la mejoría de los signos y síntomas clínicos de candidiasis invasiva incluida candidemia (ICC). El cambio a un antimicótico oral puede ocurrir después de un mínimo de 10 días de terapia intravenosa con anidulafungina.

No se ha establecido la eficacia y seguridad de anidulafungina en recién nacidos (menores de 1 mes)

Presentación de agua para inyección

La anidulafungina debe reconstituirse con agua para inyección a una concentración de 3,33 mg/ mL y posteriormente diluirse a una concentración de 0,77 mg/ mL antes de su uso de acuerdo con las instrucciones dadas en la Sección 6.4.

Se recomienda que la anidulafungina se administre a una velocidad máxima de perfusión que no exceda de 1,1 mg / minuto.

Insuficiencia renal y hepática

No se requieren ajustes de dosis para pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o severa. No se requieren ajustes de dosis para pacientes con algún grado de insuficiencia renal, incluyendo los que están en diálisis. La anidulafungina puede administrarse independientemente de la duración de la hemodiálisis (ver sección 5.2).

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Otras poblaciones especiales

No se requieren ajustes de dosis para pacientes adultos, con base en el género, peso, etnia, VIH positivo o estatus geriátrico.

Nueva precauciones o advertencias

Advertencias

- **Reacciones anafilácticas:** se han reportado reacciones anafilácticas, incluyendo choque, con el uso de anidulafungina. De presentarse tales reacciones, el tratamiento con anidulafungina debe ser discontinuado y se deberá ofrecer el tratamiento apropiado

•**Reacciones relacionadas con la perfusión**

•Se han notificado reacciones adversas relacionadas con la perfusión con anidulafungina, que incluyen erupción cutánea, urticaria, rubor, prurito, disnea, broncoespasmo e hipotensión. Los acontecimientos adversos relacionados con la perfusión son poco frecuentes cuando la velocidad de perfusión de anidulafungina no supera 1,1 mg / minuto.

- **Efectos hepáticos:** se han observado anormalidades de laboratorio en las pruebas de función hepática, en sujetos saludables y en pacientes tratados con anidulafungina. En algunos pacientes, con condiciones médicas subyacentes serias, que estaban recibiendo múltiples medicamentos concomitantes junto con anidulafungina, se presentaron casos de anormalidades hepáticas clínicamente significativas, se han reportado casos aislados de disfunción hepática significativa, hepatitis o insuficiencia hepática en pacientes; pero no se ha establecido una relación causal con la anidulafungina. Los pacientes que desarrollen pruebas de función hepática anormales durante el tratamiento con anidulafungina, deben ser monitoreados para buscar evidencia de empeoramiento de la función hepática y evaluar la relación de riesgo/beneficio de seguir administrando la terapia con anidulafungina.

- **Pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa:** Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF) no deben recibir este medicamento a menos que sea estrictamente necesario.

Se debe tomar una historia detallada con respecto a los síntomas de IHF de cada paciente antes de recibir este medicamento.

Es posible que los bebés y los niños menores de 2 años aún no hayan sido diagnosticados con IHF. Los medicamentos que contienen fructosa administrados por vía intravenosa pueden poner en peligro la vida y no deben administrarse en esta

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



población a menos que exista una necesidad clínica abrumadora y no haya alternativas disponibles.

Población pediátrica.

No se recomienda el tratamiento con anidulafungina en recién nacidos (menores de 1 mes). El tratamiento de los recién nacidos requiere considerar la cobertura de la candidiasis diseminada, incluido el sistema nervioso central (SNC); Los modelos de infección preclínicos indican que se necesitan dosis más altas de anidulafungina para lograr una penetración adecuada en el SNC (ver sección 5.3), lo que resulta en dosis más altas de polisorbato 80, un excipiente de la formulación. Las dosis altas de polisorbatos se han asociado con toxicidades potencialmente mortales en recién nacidos, como se informa en la literatura.

Precauciones

•**Reacciones relacionadas con la infusión:** se han reportado eventos adversos relacionados con la infusión de anidulafungina, como exantema, urticaria, rubefacción, prurito, disnea, broncoespasmo e hipotensión. Los eventos adversos relacionados con la infusión son infrecuentes, cuando la velocidad de infusión de la anidulafungina no excede 1,1 mg/minuto.

•**Efectos sobre la capacidad para manejar y usar maquinarias:** no se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad de manejar o usar máquinas.

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto basado en LLD_Col_CDSv11.0_06 Ago2020_v y la información para prescribir basado en LLD_Col_CDSv11.0_06 Ago2020_v allegados mediante radicado 20221109664.

3.4.1.7 NUBEQA®

Expediente : 20195376
Radicado : 20221109813
Fecha : 8/06/2022
Interesado : Bayer S.A.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 300 mg de Darolutamida

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: (Del Registro)

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Darolutamida está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata no metastásico, resistente a la castración (NM-CRPC, por sus siglas en inglés) en quienes haya fracasado el tratamiento de primera línea con terapia de deprivación androgénica (TDP), en estadio funcional ECOG 0-1 y quienes tengan alto riesgo de desarrollo de metástasis, definida como tiempo de duplicación del antígeno prostático específico PSADT \leq 10 meses.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
Mujeres que estén o puedan quedarse embarazadas.

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 y grupo etario
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto basada en la CCDS versión 5 del 04 de mayo de 2022 allegado mediante radicado 20221109813
- Información para prescribir basada en la CCDS versión 5 del 04 de mayo de 2022 allegado mediante radicado 20221109813

Nuevas indicaciones

Darolutamida está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata no metastásico resistente a la castración (CPRCnm) en quienes haya fracasado el tratamiento de primera línea con terapia de deprivación androgénica (TDP), en estadio funcional ECOG 0-1 y quienes tengan alto riesgo de desarrollo de metástasis, definida como tiempo de duplicación del antígeno prostático específico PSADT \leq 10 meses.

Cáncer de próstata metastásico hormonosensible (CPHSm) en combinación con docetaxel.
Nueva dosificación y grupo etario

Método de administración
Para uso por vía oral.

Pauta posológica CPRCnm y CPHSm

La dosis recomendada es de 600 mg (dos tabletas recubiertas de 300 mg) de darolutamida tomados dos veces al día, equivalentes a una dosis diaria total de 1200 mg.
Las tabletas deben ingerirse enteros con alimentos.

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



DAROLUTAMIDA debe seguirse tomando hasta la progresión de la enfermedad o hasta una toxicidad inaceptable.

Los pacientes que reciben DAROLUTAMIDA también deben recibir un análogo de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH) de manera concomitante o deben haberse sometido a una orquiectomía bilateral.

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

CPHSm

Los pacientes con CPHSm deben iniciar el tratamiento con DAROLUTAMIDA en combinación con docetaxel. El primero de los 6 ciclos de docetaxel debe administrarse en las 6 semanas siguientes al inicio del tratamiento con DAROLUTAMIDA. Deben seguirse las recomendaciones de la información del producto de docetaxel. El tratamiento con DAROLUTAMIDA debe continuarse hasta la progresión de la enfermedad o hasta una toxicidad inaceptable, incluso si se retrasa, interrumpe o suspende un ciclo de docetaxel.

•Modificación de la dosis

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

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

•Información adicional sobre poblaciones especiales

•Pacientes pediátricos

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

•Pacientes geriátricos

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

•Pacientes con insuficiencia hepática

No se observó ningún aumento clínicamente significativo en la exposición a la darolutamida en pacientes con insuficiencia hepática leve.

Los datos disponibles sobre la farmacocinética de darolutamida en pacientes con insuficiencia hepática moderada son limitados. Se desconoce el efecto de la insuficiencia hepática grave en la farmacocinética de darolutamida.

No se requiere ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A)

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Para pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B), la dosis recomendada de inicio es de 300 mg dos veces al día.

•Pacientes con insuficiencia renal

El análisis de los datos de pacientes con CPRCnm (Cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico), CPHSm (Cáncer de próstata metastásico hormonosensible) y de voluntarios sin cáncer no indica ningún aumento clínicamente relevante de la exposición a darolutamida en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (tasa de filtración glomerular estimada [TFGe] de 30 a 89 mL/min/1.73 m²). Los datos disponibles sobre la farmacocinética de darolutamida en pacientes con insuficiencia renal grave son limitados. La farmacocinética de darolutamida no se ha estudiado en pacientes con nefropatía terminal que reciben diálisis (TFGe <15 mL/min/1.73 m²).

No se requiere ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Para aquellos pacientes con insuficiencia renal grave (TFGe de 15 a 29 mL/min/1.73 m²), la dosis inicial recomendada es de 300 mg dos veces al día.

Diferencias étnicas

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

Nuevas reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

CPRCnm (ARAMIS)

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

CPHSm (ARASENS)

Las reacciones adversas al medicamento observadas con mayor frecuencia ($\geq 10\%$) en los pacientes con CPHSm que recibieron DAROLUTAMIDA en combinación con docetaxel fueron sarpullido e hipertensión.

Lista tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas al medicamento y las anomalías de laboratorio observadas en los pacientes con CPRCnm tratados con DAROLUTAMIDA se enumeran en la Tabla 1 y la Tabla 3. Las reacciones adversas al medicamento y las anomalías de laboratorio observadas en los pacientes con CPHSm tratados con DAROLUTAMIDA en combinación con docetaxel se enumeran en la Tabla 2 y la Tabla 4.

Están clasificadas conforme a la Clasificación de Órganos y Sistemas (MedDRA). Se utiliza el término más adecuado de MedDRA para describir alguna reacción, así como sus síntomas y padecimientos relacionados.

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Las reacciones adversas al medicamento se agrupan conforme a sus frecuencias. Los grupos de frecuencia se definen mediante las siguientes convenciones:

muy frecuente: $\geq 1/10$;

frecuente: $\geq 1/100$ a $< 1/10$.

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

CPRCnm (ARAMIS)

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

Clasificación de Órganos y Sistemas (MedDRA)	Muy frecuente	Frecuente
Trastornos cutáneos y del tejido subcutáneo		Sarpullido
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		Dolor en extremidades
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Fatiga	

CPHSm (ARASENS)

Tabla 2: Reacciones adversas al medicamento reportadas en el estudio ARASENS^a

Clasificación por Órganos y Sistemas (MedDRA)	Muy frecuente
Trastornos vasculares	Hipertensión
Trastornos cutáneos y del tejido subcutáneo	Sarpullido ^b

^a La incidencia de reacciones adversas al medicamento presentada en la Tabla 2 puede no ser atribuible a darolutamida únicamente, sino que puede contener contribuciones de otros medicamentos utilizados en combinación.

^b La incidencia fue mayor durante los primeros 6 meses de tratamiento.

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Anomalías en las pruebas de laboratorio

Elevaciones de transaminasas hepáticas

Se han informado casos de reacciones hepáticas idiosincrásicas con aumentos de alanina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST) de ≥ 5 y ≥ 20 veces el límite superior normal (LSN) en los ensayos clínicos de DAROLUTAMIDA. El tiempo de inicio osciló entre 1 mes y 10,5 meses después del inicio de DAROLUTAMIDA. Las elevaciones de ALT y AST fueron reversibles tras la suspensión de DAROLUTAMIDA. En caso de elevaciones de las transaminasas hepáticas que sugieran una lesión hepática idiosincrásica inducida por fármacos relacionada con DAROLUTAMIDA, suspenda permanentemente DAROLUTAMIDA.

CPRCnm (ARAMIS)

Tabla 3: Anomalías en las pruebas de laboratorio relacionadas con el tratamiento de DAROLUTAMIDA y reportadas con mayor frecuencia en los pacientes tratados con DAROLUTAMIDA en comparación con los pacientes tratados con placebo en el estudio ARAMIS.

Parámetro de laboratorio (en % de las muestras analizadas)	DAROLUTAMIDA (N=954) ^a		Placebo (N=554) ^a	
	Todos los grados ^b	Grado 3/4 ^b	Todos los grados ^b	Grado 3/4 ^b
Trastornos hematológicos y del sistema linfático				
Disminución en el recuento de neutrófilos	19.6%	3.5%	9.4%	0.5%
Trastornos hepato biliares				
Aumento de bilirrubina	16.4%	0.1%	6.9%	0
Aumento de AST	22.5%	0.5%	13.6%	0.2%

^a El número de pacientes evaluados para un parámetro específico de pruebas de laboratorio puede ser diferente. La incidencia de cada anomalía en las pruebas de laboratorio se calculó en consecuencia.

^b Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos (CTCAE), versión 4.03. Para la calificación se usaron únicamente valores de las pruebas de laboratorio (no valoraciones clínicas). Los valores de grado 4 de las pruebas de laboratorio estuvieron limitados a la disminución en el recuento de neutrófilos.

Tabla 4: Anomalías en las pruebas de laboratorio reportadas en el estudio ARASENS^a

Parámetro de laboratorio (en % de muestras analizadas)	DAROLUTAMIDA+docetaxel (N=652) ^b		Placebo+docetaxel (N=650) ^b	
	Todos los grados ^c	Grado 3/4 ^c	Todos los grados ^c	Grado 3/4 ^c
Trastornos hepato biliares				
Aumento de bilirrubina en sangre	19.6%	0.5%	10.0%	0.3%
Aumento de ALT				
Aumento de AST	42.3%	3.7%	38.0%	3.0%
	43.9%	3.6%	39.3%	2.3%

^a Las anomalías en las pruebas de laboratorio presentadas en la Tabla 4 pueden no ser atribuibles a DAROLUTAMIDA únicamente, sino que pueden contener contribuciones de otros medicamentos utilizados en combinación.

^b El número de pacientes evaluados para un parámetro específico de prueba de laboratorio puede ser diferente. La incidencia de cada anomalía en las pruebas de laboratorio se calculó en consecuencia.

^c Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos (CTCAE), versión 4.03. Para la calificación se usaron únicamente valores de las pruebas de laboratorio (no valoraciones clínicas).



Nuevas interacciones

Efectos de otros medicamentos en darolutamida

•Inductores de CYP3A4 y P-gp

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

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

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

•Docetaxel

La administración de darolutamida en combinación con docetaxel no dio lugar a cambios clínicamente relevantes en la farmacocinética de darolutamida en pacientes con CPHSm.

Inhibidores de CYP3A4, P-gp y BCRP

La darolutamida es un sustrato de CYP3A4, P-gp y la proteína de resistencia al cáncer de mama. (BCRP).

La administración de itraconazol (200 mg dos veces al día durante el día 1 y una vez al día durante los siguientes 7 días), un potente inhibidor de CYP3A4, P-gp y BCRP, con una dosis única de darolutamida (600 mg el día 5 junto con alimentos) resultó en un aumento de 1.7 veces la exposición media [ABC (0-72)] y un aumento de 1.4 veces la C_{máx} de darolutamida.

Esto indica que DAROLUTAMIDA se puede administrar de forma simultánea con inhibidores de CYP3A4, P-gp o BCRP sin presentar interacciones farmacológicas clínicamente relevantes.

Efectos de darolutamida en otros medicamentos

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

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

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

www.invima.gov.co



•Sustratos de la BCRP, OATP1B1 y OATP1B3

Darolutamida es un inhibidor de la proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP) y de los polipéptidos transportadores de aniones orgánicos (OATP) 1B1 y 1B3.

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

Esto indica que la administración simultánea de DAROLUTAMIDA puede aumentar las concentraciones plasmáticas de otros sustratos concomitantes de la BCRP, OATP1B1 u OATP1B3 (por ejemplo, metotrexato, sulfasalazina, fluvastatina, atorvastatina). Por lo tanto, debe seguirse la recomendación relacionada en la información del producto estos sustratos de la BCRP cuando se administra de manera concomitante con DAROLUTAMIDA.

•Docetaxel

La administración de darolutamida en combinación con docetaxel no dio lugar a cambios clínicamente relevantes en la farmacocinética de docetaxel en pacientes con CPHSm.

•Sustratos de P-gp

La administración concomitante de darolutamida con dabigatrán etexilato, el sustrato sensible de P- gp, no reveló ningún aumento en la exposición (ABC y $C_{m\acute{a}x}$) de dabigatrán. Esto indica que DAROLUTAMIDA se puede administrar de manera concomitante con sustratos de P-gp sin interacciones farmacológicas clínicamente relevantes.

•Sustratos de CYP

La darolutamida es un inductor débil de CYP3A4. La administración de darolutamida (600 mg dos veces al día durante 9 días) previa a la administración concomitante de una dosis única de midazolam (1 mg), sustrato sensible de CYP3A4, junto con alimentos, redujo la exposición media (ABC) y la $C_{m\acute{a}x}$ de midazolam en un 29 % y 32 %, respectivamente.

Darolutamida, a concentraciones clínicamente relevantes, no inhibió el metabolismo de sustratos seleccionados de CYP in vitro.

Esto indica que DAROLUTAMIDA se puede administrar simultáneamente con sustratos de CYP (por ejemplo, Warfarina, L-tiroxina, omeprazol) sin interacciones farmacológicas clínicamente relevantes.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que solicita nueva indicación para pacientes con “cáncer de próstata metastásico hormonosensible (CPHSm) en combinación con docetaxel”. Como soporte allega el estudio ARASENS, fase III doble ciego, prospectivo, aleatorizado y multicéntrico (N = 1306) que investigó darolutamida + TPA en combinación con docetaxel en pacientes con CPHSm en comparación con una combinación de docetaxel + TPA. Fueron aleatorizados 651 pacientes en el brazo darolutamida/docetaxel 600 mg 2 veces al día de los cuales se

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



censuraron el 64.8% (422) de ellos. En el brazo placebo/docetaxel participaron 654 pacientes de los cuales se censuraron 53.5% (350). La mediana de edad fue de 67 años, el 0.5% de los pacientes tuvo más de 85 años. El 100% de los participantes fueron categorizados en estadio ECOG 0-1. El 86.1% de los pacientes presentaban enfermedad *de novo* y el 12.9% enfermedad recurrente.

Con respecto al desenlace primario de sobrevida global tras 48 meses de seguimiento la mediana en el grupo placebo fue de 48.9 meses, mientras que el grupo darolutamida no se había alcanzado, arrojando una disminución de riesgo de morir de 32.5% (HR: 0.675: IC 95%, 0.568-0.801; $p < 0.01$).

En cuanto a los desenlaces secundarios, entre ellos el tiempo hasta la progresión del dolor y el tiempo hasta la castración, las diferencias fueron ampliamente favorables en el brazo de darolutamida (mediana de tiempo hasta la castración de 19.1 meses en el brazo placebo y no alcanzado en el brazo darolutamida; mediana de tiempo de progresión del dolor de 27.5 meses con placebo y no alcanzado con darolutamida).

Los eventos adversos grado 3 o 4 fue del 66.1% en pacientes del grupo de darolutamida + TPA en combinación con docetaxel y en el 63.5% en el grupo placebo.

Análisis de calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) evaluada con el instrumento “Evaluación Funcional del Tratamiento del Cáncer/Cuestionario de 17 ítems del índice de síntomas del cáncer de próstata de la Red Nacional Integral del Cáncer”, no tuvo cambios significativos durante el tratamiento.

Con base en el análisis, la sala considera favorable el beneficio/riesgo, por lo que recomienda aprobar el producto de la referencia con la siguiente información:

- **Modificación de indicaciones**
- **Modificación de dosificación y grupo etario**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación de interacciones**

Nuevas indicaciones

Darolutamida está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata no metastásico resistente a la castración (CPRCnm) en quienes haya fracasado el tratamiento de primera línea con terapia de deprivación androgénica (TDP), en estadio funcional ECOG 0-1 y quienes tengan alto riesgo de desarrollo de metástasis, definida como tiempo de duplicación del antígeno prostático específico PSADT ≤ 10 meses.

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Cáncer de próstata metastásico hormonosensible (CPHSm) en combinación con docetaxel.

Nueva dosificación y grupo etario

Método de administración

Para uso por vía oral.

Pauta posológica CPRCnm y CPHSm

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

Las tabletas deben ingerirse enteros con alimentos.

DAROLUTAMIDA debe seguirse tomando hasta la progresión de la enfermedad o hasta una toxicidad inaceptable.

Los pacientes que reciben DAROLUTAMIDA también deben recibir un análogo de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH) de manera concomitante o deben haberse sometido a una orquiectomía bilateral.

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

CPHSm

Los pacientes con CPHSm deben iniciar el tratamiento con DAROLUTAMIDA en combinación con docetaxel. El primero de los 6 ciclos de docetaxel debe administrarse en las 6 semanas siguientes al inicio del tratamiento con DAROLUTAMIDA. Deben seguirse las recomendaciones de la información del producto de docetaxel. El tratamiento con DAROLUTAMIDA debe continuarse hasta la progresión de la enfermedad o hasta una toxicidad inaceptable, incluso si se retrasa, interrumpe o suspende un ciclo de docetaxel.

•Modificación de la dosis

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

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

•Información adicional sobre poblaciones especiales

•Pacientes pediátricos

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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

•Pacientes geriátricos

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

•Pacientes con insuficiencia hepática

No se observó ningún aumento clínicamente significativo en la exposición a la darolutamida en pacientes con insuficiencia hepática leve.

Los datos disponibles sobre la farmacocinética de darolutamida en pacientes con insuficiencia hepática moderada son limitados. Se desconoce el efecto de la insuficiencia hepática grave en la farmacocinética de darolutamida.

No se requiere ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A)

Para pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B), la dosis recomendada de inicio es de 300 mg dos veces al día.

•Pacientes con insuficiencia renal

El análisis de los datos de pacientes con CPRCnm (Cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico), CPHSm (Cáncer de próstata metastásico hormonosensible) y de voluntarios sin cáncer no indica ningún aumento clínicamente relevante de la exposición a darolutamida en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (tasa de filtración glomerular estimada [TFGe] de 30 a 89 mL/min/1.73 m²). Los datos disponibles sobre la farmacocinética de darolutamida en pacientes con insuficiencia renal grave son limitados

La farmacocinética de darolutamida no se ha estudiado en pacientes con nefropatía terminal que reciben diálisis (TFGe < 15 mL/min/1.73 m²).

No se requiere ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Para aquellos pacientes con insuficiencia renal grave (TFGe de 15 a 29 mL/min/1.73 m²), la dosis inicial recomendada es de 300 mg dos veces al día

Diferencias étnicas

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

Nuevas reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

CPRCnm (ARAMIS)

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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

CPHSm (ARASENS)

Las reacciones adversas al medicamento observadas con mayor frecuencia ($\geq 10\%$) en los pacientes con CPHSm que recibieron DAROLUTAMIDA en combinación con docetaxel fueron sarpullido e hipertensión.

Lista tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas al medicamento y las anomalías de laboratorio observadas en los pacientes con CPRCnm tratados con DAROLUTAMIDA se enumeran en la Tabla 1 y la Tabla 3. Las reacciones adversas al medicamento y las anomalías de laboratorio observadas en los pacientes con CPHSm tratados con DAROLUTAMIDA en combinación con docetaxel se enumeran en la Tabla 2 y la Tabla 4.

Están clasificadas conforme a la Clasificación de Órganos y Sistemas (MedDRA). Se utiliza el término más adecuado de MedDRA para describir alguna reacción, así como sus síntomas y padecimientos relacionados.

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

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

CPRCnm (ARAMIS)

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

Clasificación de Órganos y Sistemas (MedDRA)	Muy frecuente	Frecuente
Trastornos cutáneos y del tejido subcutáneo		Sarpullido
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		Dolor en extremidades
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Fatiga	

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



CPHSm (ARASENS)

Tabla 2: Reacciones adversas al medicamento reportadas en el estudio ARASENS^a

Clasificación por Órganos y Sistemas (MedDRA)	Muy frecuente
Trastornos vasculares	Hipertensión
Trastornos cutáneos y del tejido subcutáneo	Sarpullido ^b

^a La incidencia de reacciones adversas al medicamento presentada en la Tabla 2 puede no ser atribuible a darolutamida únicamente, sino que puede contener contribuciones de otros medicamentos utilizados en combinación.

^b La incidencia fue mayor durante los primeros 6 meses de tratamiento.

Anomalías en las pruebas de laboratorio

Elevaciones de transaminasas hepáticas

Se han informado casos de reacciones hepáticas idiosincrásicas con aumentos de alanina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST) de ≥ 5 y ≥ 20 veces el límite superior normal (LSN) en los ensayos clínicos de DAROLUTAMIDA. El tiempo de inicio osciló entre 1 mes y 10,5 meses después del inicio de DAROLUTAMIDA. Las elevaciones de ALT y AST fueron reversibles tras la suspensión de DAROLUTAMIDA. En caso de elevaciones de las transaminasas hepáticas que sugieran una lesión hepática idiosincrásica inducida por fármacos relacionada con DAROLUTAMIDA, suspenda permanentemente DAROLUTAMIDA.

CPRCnm (ARAMIS)

Tabla 3: Anomalías en las pruebas de laboratorio relacionadas con el tratamiento de DAROLUTAMIDA y reportadas con mayor frecuencia en los pacientes tratados con DAROLUTAMIDA en comparación con los pacientes tratados con placebo en el estudio ARAMIS.

Parámetro de laboratorio (en % de las muestras analizadas)	DAROLUTAMIDA (N=954) ^a		Placebo (N=554) ^a	
	Todos los grados ^b	Grado 3/4 ^b	Todos los grados ^b	Grado 3/4 ^b
Trastornos hematológicos y del sistema linfático Disminución en el recuento de neutrófilos	19.6%	3.5%	9.4%	0.5%
Trastornos hepatobiliares Aumento de bilirrubina	16.4%	0.1%	6.9%	0
Aumento de AST	22.5%	0.5%	13.6%	0.2%

^a El número de pacientes evaluados para un parámetro específico de pruebas de laboratorio puede ser diferente. La incidencia de cada anomalía en las pruebas de laboratorio se calculó en consecuencia.

^b Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos (CTCAE), versión 4.03. Para la calificación se usaron únicamente valores de las pruebas de laboratorio (no valoraciones clínicas). Los valores de grado 4 de las pruebas de laboratorio estuvieron limitados a la disminución en el recuento de neutrófilos.



CPHSm (ARASENS)

Tabla 4: Anomalías en las pruebas de laboratorio reportadas en el estudio ARASENS^a

Parámetro de laboratorio (en % de muestras analizadas)	DAROLUTAMIDA+docetaxel (N=652) ^b		Placebo+docetaxel (N=650) ^b	
	Todos los grados ^c	Grado 3/4 ^c	Todos los grados ^c	Grado 3/4 ^c
Trastornos hepatobiliares				
Aumento de bilirrubina en sangre	19.6%	0.5%	10.0%	0.3%
Aumento de ALT	42.3%	3.7%	38.0%	3.0%
Aumento de AST	43.9%	3.6%	39.3%	2.3%

^a Las anomalías en las pruebas de laboratorio presentadas en la Tabla 4 pueden no ser atribuibles a DAROLUTAMIDA únicamente, sino que pueden contener contribuciones de otros medicamentos utilizados en combinación.

^b El número de pacientes evaluados para un parámetro específico de prueba de laboratorio puede ser diferente. La incidencia de cada anomalía en las pruebas de laboratorio se calculó en consecuencia.

^c Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos (CTCAE), versión 4.03. Para la calificación se usaron únicamente valores de las pruebas de laboratorio (no valoraciones clínicas).

Nuevas interacciones

Efectos de otros medicamentos en darolutamida

•Inductores de CYP3A4 y P-gp

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

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

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

•Docetaxel

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La administración de darolutamida en combinación con docetaxel no dio lugar a cambios clínicamente relevantes en la farmacocinética de darolutamida en pacientes con CPHSm.

Inhibidores de CYP3A4, P-gp y BCRP

La darolutamida es un sustrato de CYP3A4, P-gp y la proteína de resistencia al cáncer de mama. (BCRP).

La administración de itraconazol (200 mg dos veces al día durante el día 1 y una vez al día durante los siguientes 7 días), un potente inhibidor de CYP3A4, P-gp y BCRP, con una dosis única de darolutamida (600 mg el día 5 junto con alimentos) resultó en un aumento de 1.7 veces la exposición media [ABC (0-72)] y un aumento de 1.4 veces la C_{máx} de darolutamida.

Esto indica que DAROLUTAMIDA se puede administrar de forma simultánea con inhibidores de CYP3A4, P-gp o BCRP sin presentar interacciones farmacológicas clínicamente relevantes.

Efectos de darolutamida en otros medicamentos

•Sustratos de la BCRP, OATP1B1 y OATP1B3

Darolutamida es un inhibidor de la proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP) y de los polipéptidos transportadores de aniones orgánicos (OATP) 1B1 y 1B3.

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

Esto indica que la administración simultánea de DAROLUTAMIDA puede aumentar las concentraciones plasmáticas de otros sustratos concomitantes de la BCRP, OATP1B1 u OATP1B3 (por ejemplo, metotrexato, sulfasalazina, fluvastatina, atorvastatina). Por lo tanto, debe seguirse la recomendación relacionada en la información del producto estos sustratos de la BCRP cuando se administra de manera concomitante con DAROLUTAMIDA.

•Docetaxel

La administración de darolutamida en combinación con docetaxel no dio lugar a cambios clínicamente relevantes en la farmacocinética de docetaxel en pacientes con CPHSm.

•Sustratos de P-gp

La administración concomitante de darolutamida con dabigatrán etexilato, el sustrato sensible de P- gp, no reveló ningún aumento en la exposición (ABC y C_{máx}) de dabigatrán.

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Esto indica que DAROLUTAMIDA se puede administrar de manera concomitante con sustratos de P-gp sin interacciones farmacológicas clínicamente relevantes.

•Sustratos de CYP

La darolutamida es un inductor débil de CYP3A4. La administración de darolutamida (600 mg dos veces al día durante 9 días) previa a la administración concomitante de una dosis única de midazolam (1 mg), sustrato sensible de CYP3A4, junto con alimentos, redujo la exposición media (ABC) y la C_{máx} de midazolam en un 29 % y 32 %, respectivamente.

Darolutamida, a concentraciones clínicamente relevantes, no inhibió el metabolismo de sustratos seleccionados de CYP in vitro.

Esto indica que DAROLUTAMIDA se puede administrar simultáneamente con sustratos de CYP (por ejemplo, Warfarina, L-tiroxina, omeprazol) sin interacciones farmacológicas clínicamente relevantes.

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto basada en la CCDS versión 5 del 04 de mayo de 2022 y la información para prescribir basada en la CCDS versión 5 del 04 de mayo de 2022 allegados mediante radicado 20221109813

3.4.1.8. OVESTIN® OVULOS VAGINALES

Expediente : 55341
Radicado : 20221110787
Fecha : 9/06/2022
Interesado : Aspen Colombiana S.A.S.

Composición:
Cada ovulo contiene 0,5 mg de Estriol

Forma farmacéutica: ovulo
Indicaciones: (Del Registro)

Terapia de reemplazo hormonal (HRT) para el tratamiento de la atrofia del tracto urogenital inferior relacionada con deficiencia estrogénica, tratamiento pre y postoperatorio en mujeres posmenopáusicas sometidas a cirugía vaginal.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Conocimiento, antecedentes o sospecha de cáncer de mama; conocimiento o sospecha de tumores malignos estrógeno-dependientes; sangrado genital no diagnosticado, hiperplasia endometrial no tratada; antecedentes o presencia de trombo embolismo venoso; desórdenes trombofílicos conocidos; trombo embolismo arterial activo o reciente; enfermedad hepática aguda, o antecedentes de enfermedad hepática; hipersensibilidad conocida a las sustancias activas o a cualquiera de los excipientes; porfiria; embarazo;

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



leiomioma del útero; hipertensión grave; epilepsia, endometriosis; trastornos de la función renal; adminístrese con precaución en pacientes con insuficiencia cardiaca; úsese bajo control médico.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de dosificación y grupo etario
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de interacciones
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto versión v. CCDS_Feb2021 allegado mediante radicado 20221110787
- IPP versión v. CCDS_Feb2021 allegado mediante radicado 20221110787

Nuevas indicaciones

- Terapia de reemplazo hormonal (HRT) para el tratamiento de la atrofia del tracto urogenital inferior relacionada con deficiencia estrogénica.
- Terapia pre y postoperatoria en mujeres postmenopáusicas en cirugía vaginal.
- Como ayuda diagnóstica en caso de frotis cervical atrófico dudoso (Papanicolau).

Nuevas contraindicaciones

- Cáncer de mama, antecedentes personales o sospecha del mismo;
- Tumores estrógeno dependientes malignos o sospecha de los mismos (p. ej. cáncer de endometrio);
- Hemorragia vaginal no diagnosticada;
- Hiperplasia de endometrio no tratada;
- Tromboembolismo venoso (TEV) o antecedentes del mismo (trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar);
- Alteración trombofílica conocida (por ejemplo, deficiencia de proteína C, proteína S o de antitrombina)
- Enfermedad tromboembólica arterial activa o reciente (p. ej. angina, infarto de miocardio);
- Enfermedad hepática aguda o antecedente de enfermedad hepática mientras las pruebas de función hepática sigan alteradas;
- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes
- Porfiria.

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Nueva dosificación y grupo etario

Posología y forma de administración

Ovestin® es un producto con estrógeno que puede ser administrado a mujeres con útero o mujeres histerectomizadas.

Posología

•Para la atrofia del tracto urogenital inferior:

Ovestin Óvulos: 1 óvulo al día durante las primeras semanas (máximo 4 semanas), y en función del alivio de los síntomas, reducir la dosis hasta llegar a una dosis de mantenimiento (por ejemplo, 1 óvulo dos veces por semana).

Ovestin Crema Vaginal: 1 aplicación de crema al día durante las primeras semanas (máximo 4 semanas), y en función del alivio de los síntomas, reducir la dosis hasta llegar a una dosis de mantenimiento (por ejemplo, 1 aplicación de crema dos veces por semana).

•Como tratamiento pre y postoperatorio en mujeres postmenopáusicas en cirugía vaginal:

Ovestin Óvulos: 1 óvulo al día las 2 semanas antes de la cirugía; 1 óvulo dos veces por semana durante las 2 semanas después de la operación. Después de la operación, el tratamiento puede comenzarse tan pronto como la aplicación de los óvulos sea posible, normalmente un mínimo de 2 semanas.

Ovestin Crema Vaginal: 1 aplicación de crema al día las 2 semanas antes de la cirugía; 1 aplicación de crema dos veces por semana durante las 2 semanas después de la operación. Después de la operación, el tratamiento puede comenzarse tan pronto como la aplicación de la crema sea posible, normalmente un mínimo de 2 semanas.

•Como ayuda diagnóstica en caso de frotis cervical atrofico dudoso (Papanicolau): Ovestin Óvulos: 1 óvulo al día durante la semana anterior a la realización del siguiente frotis.

Ovestin Crema Vaginal: 1 aplicación de crema al día durante la semana anterior a la realización del siguiente frotis.

En caso de olvido de una dosis

En caso de olvido de una dosis, ésta debe administrarse tan pronto como se recuerde, excepto en el caso de que se recuerde en el día de la dosis siguiente. En esta situación, la dosis olvidada debe suprimirse y continuar con el esquema de dosificación habitual. Nunca deben administrarse dos dosis el mismo día.

Forma de administración

Ovestin Óvulos:

Debe administrarse por vía intravaginal, antes de acostarse.

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



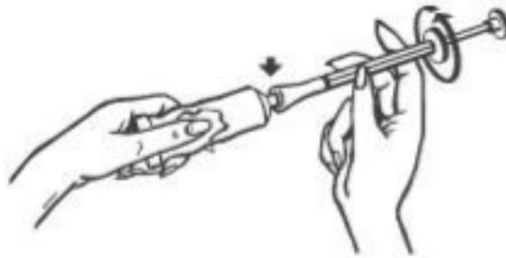
Ovestin Crema Vaginal:

Debe administrarse por vía intravaginal. 1 aplicación de crema antes de acostarse.

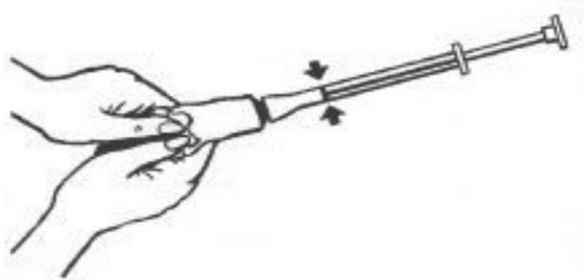
Una aplicación (aplicador lleno hasta la marca) contiene ,5 mg de Ovestin Crema Vaginal, que corresponde a 0,5 mg de estriol.

Instrucciones de uso para la paciente:

1. Destapar el tubo, invertir el tapón y utilizar la punta aguda para abrir el precinto del tubo.
2. Tirar el embolo hasta la marca y enroscarlo en el tubo. Asegúrese de que el émbolo está completamente insertado en el cilindro.



3. Apretar el tubo lentamente hasta que penetre suficiente crema en el aplicador para llenarlo hasta la marca (marca roja, vea las flechas en el dibujo inferior).



4. Desenroscar el aplicador y volver a tapan el tubo.
5. Para aplicar la crema, acostarse e introducir el extremo del aplicador profundamente en la vagina

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

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

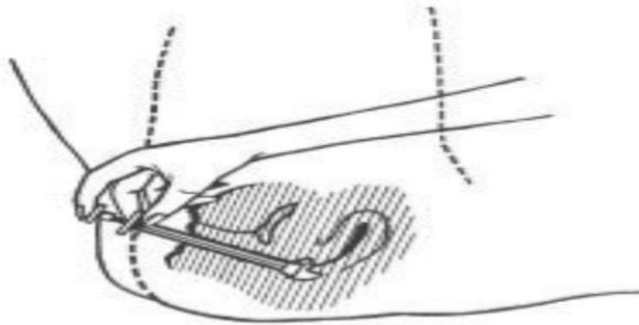
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

www.invima.gov.co



6. Empujar lentamente el émbolo hasta que el aplicador quede vacío.



7. Después de usarlo, sacar el émbolo completamente, pasando el punto de resistencia y lavarlo con el aplicador en agua jabonosa templada, enjuagando bien a continuación. No usar detergentes.

No poner el aplicador en agua caliente o hirviendo

8. El aplicador puede volverse a encajar insertando completamente el émbolo en el cilindro, pasando el punto de resistencia.

Deseche el aplicador una vez que el tubo esté vacío.

Ovestin Óvulos y Crema Vaginal:

Tanto para el comienzo como para la continuación del tratamiento de los síntomas climatéricos deberá utilizarse en todos los casos la dosis mínima eficaz durante el tiempo de tratamiento lo más corto posible.

Para Ovestin crema y óvulos, la exposición sistémica al estriol permanece cerca del rango postmenopáusico normal cuando se administran dos veces a la semana, no se recomienda añadir un progestágeno.

En mujeres que no tomen terapia hormonal de sustitución o en mujeres que cambian de una terapia hormonal de sustitución continua combinada, el tratamiento puede iniciarse cualquier día. Las mujeres que cambian a partir de un régimen de terapia hormonal de sustitución cíclica deberán iniciar el tratamiento con Ovestin una semana después de finalizar el ciclo.

Nuevas precauciones y advertencias

•Para el tratamiento de los síntomas climatéricos, la terapia hormonal de sustitución (THS) sólo debe iniciarse cuando los síntomas afectan negativamente la calidad de vida de la mujer. En todos los casos debe realizarse, al menos anualmente, una valoración cuidadosa

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



de los riesgos y beneficios y la THS solamente debe mantenerse mientras los beneficios superen los riesgos.

La evidencia sobre los riesgos asociados con la THS en el tratamiento de la menopausia prematura es limitada. Sin embargo, debido al bajo nivel de riesgo absoluto en mujeres más jóvenes, el equilibrio entre beneficio y riesgo para estas mujeres puede ser más favorable que para mujeres de más edad.

Seguimiento y controles médicos

• Antes de iniciar o reinstaurar una THS, debe realizarse una historia clínica completa personal y familiar. La exploración física (incluyendo mamas y pelvis), debe tener en cuenta la historia clínica, así como las contraindicaciones y las advertencias para el uso de la THS. Se recomiendan exámenes médicos regulares durante el tratamiento, cuya naturaleza y frecuencia estarán en función de las condiciones de cada mujer. Debe orientarse a las mujeres acerca de cuáles son los cambios que detecten en sus pechos de los que deben informar a su médico o enfermera (ver “Cáncer de mama” más adelante). Las exploraciones, incluyendo técnicas de imagen apropiadas como la mamografía, deben realizarse periódicamente de acuerdo con las guías de práctica clínica aceptadas, adaptándolas a las necesidades clínicas de cada caso. Se deberá siempre considerar la administración de la menor dosis y la duración de tratamiento más corta.

Condiciones que requieren supervisión

• Si aparece cualquiera de estas situaciones, han ocurrido previamente y/o se han agravado durante el embarazo o durante un tratamiento hormonal previo debe vigilarse estrechamente a la paciente. Las condiciones que seguidamente se enumeran pueden recurrir o agravarse durante el tratamiento con Ovestin, particularmente:

- Leiomioma (fibroma uterino) o endometriosis;
- Factores de riesgo para trastornos tromboembólicos (ver a continuación);
- Factores de riesgo para tumores estrógeno dependientes, por ejemplo, cáncer de mama en familiares de primer grado;
- Hipertensión arterial;
- Trastornos hepáticos (por ejemplo, adenoma hepático);
- Diabetes mellitus con o sin afectación vascular;
- Colelitiasis;
- Migraña o cefalea (grave);
- Lupus eritematoso sistémico (LES);
- Antecedentes de hiperplasia de endometrio (ver a continuación);
- Epilepsia;
- Asma;
- Otosclerosis.

Si se diagnostica un empeoramiento de cualquiera de las condiciones anteriores o se sospecha su aparición durante el tratamiento con THS, deberán reevaluarse los beneficios y riesgos de la THS y en base a ello la pertinencia de continuar el tratamiento.

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Razones para suspender la terapia inmediatamente:

Deberá suspenderse el tratamiento si se descubre alguna contraindicación y en cualquiera de las siguientes situaciones:

- Ictericia o deterioro de la función hepática;
- Aumento significativo en la presión arterial;
- Aparición por primera vez de cefalea tipo migraña;
- Embarazo.

Hiperplasia y carcinoma endometrial

Para evitar la estimulación endometrial, la dosis diaria no debe exceder de 1 óvulo al día (0,5 mg de estriol) o 1 aplicación de crema al día (0,5 mg de estriol) ni tampoco debe utilizarse esta dosis máxima (1 ovulo o 1 aplicación de crema) durante más de 2-3 semanas (máximo 4 semanas). Un estudio epidemiológico ha mostrado que el tratamiento prolongado con dosis bajas de estriol por vía oral, pero no vaginal, puede aumentar el riesgo de cáncer de endometrio. El riesgo aumentó con la duración del tratamiento y desapareció en el curso de un año después de discontinuarlo. El aumento del riesgo se concentró principalmente en tumores menos invasivos y muy diferenciados. Siempre se debe investigar el sangrado vaginal durante la medicación. Se debe informar a la paciente que se ponga en contacto con un médico si se produce sangrado vaginal.

Los siguientes riesgos se han asociado con la THS sistémica y se aplican en menor medida a Ovestin crema y óvulos cuya exposición sistémica al estriol permanece dentro del intervalo postmenopáusico normal cuando se administra dos veces a la semana. Sin embargo, debe considerarse en caso de uso prolongado o repetido de este medicamento.

Cáncer de mama

Los datos epidemiológicos existentes de un metaanálisis a gran escala no indican ningún aumento del riesgo de cáncer de mama en mujeres sin antecedentes de cáncer de mama que tomen estrógenos aplicados por vía vaginal a dosis bajas. No se sabe si los estrógenos vaginales a dosis bajas estimulan la recidiva del cáncer de mama.

Terapia combinada de estrógeno y progestágeno

El ensayo aleatorizado controlado con placebo (estudio Women's Health Initiative (WHI)) y los estudios epidemiológicos coinciden en encontrar un aumento del riesgo de cáncer de mama en mujeres que toman estrógeno- progestágeno combinados para THS, que se hace evidente después de aproximadamente 3 años.

Terapia de estrógeno solo

El ensayo WHI no encontró un aumento en el riesgo de cáncer de mama en mujeres histerectomizadas que usaban estrógeno solo para THS. Los estudios observacionales han informado principalmente de un pequeño aumento en el riesgo de que se les diagnostique cáncer de mama que es sustancialmente más bajo que el encontrado en usuarias de combinaciones de estrógeno y progestágeno.

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La terapia hormonal de sustitución, especialmente en tratamiento combinado de estrógeno-progestágeno, aumenta la densidad de las imágenes mamográficas, lo que puede dificultar la detección radiológica del cáncer de mama. En estudios clínicos se ha comunicado que la probabilidad de desarrollar un aumento de la densidad mamográfica era menor en sujetos tratados con estriol que en sujetos tratados con otros estrógenos.

No se conoce si Ovestin supone el mismo riesgo. En varios estudios caso-control basados en población en 3,345 mujeres con cáncer de mama invasivo y 3,454 controles, no se encontró una asociación del estriol con el aumento del riesgo de cáncer de mama, como sucede con otros estrógenos. Sin embargo, las implicaciones clínicas de estos resultados todavía son desconocidas. Por tanto, es importante que este riesgo de diagnóstico de cáncer de mama se discuta con la paciente y se sopesa frente a los beneficios conocidos de la THS.

Cáncer de ovario

El cáncer de ovario es mucho más raro que el cáncer de mama. El uso a largo plazo (al menos de 5 a 10 años) de productos de THS con estrógenos solos se ha asociado con un riesgo ligeramente mayor de cáncer de ovario. Algunos estudios, incluido el ensayo WHI, sugieren que el uso a largo plazo de THS combinados puede conferir un riesgo similar o ligeramente menor. No está claro si el uso a largo plazo de estrógenos de baja potencia (como Ovestin) confiere un riesgo diferente al de otros productos de estrógeno solo.

Tromboembolismo venoso

La THS sistémica se asocia con un riesgo de 1,3 a 3 veces de desarrollar tromboembolismo venoso (TEV), esto es, trombosis venosa profunda o embolia pulmonar. La aparición de TEV es más probable durante el primer año de tratamiento con THS que posteriormente. Estos estudios no incluyeron Ovestin y, en ausencia de datos, se desconoce si Ovestin conlleva el mismo riesgo.

Las pacientes con patologías trombofílicas conocidas tienen un mayor riesgo de TEV y la THS puede aumentar este riesgo. La THS está contraindicada en estas pacientes.

Los factores de riesgo generalmente reconocidos de TEV incluyen el uso de estrógenos, edad avanzada, cirugía mayor, inmovilidad prolongada, obesidad ($IMC > 30 \text{ Kg/m}^2$), embarazo/postparto, lupus eritematoso sistémico (LES) y cáncer. No existe consenso acerca del posible papel de las varices en la aparición del TEV.

Al igual que para todas las pacientes en postoperatorio, debe considerarse la adopción de medidas profilácticas tras la cirugía para prevenir el TEV. Si tras una cirugía programada sigue un período de inmovilización prolongada se recomienda interrumpir temporalmente el tratamiento de 4 a 6 semanas antes de la intervención quirúrgica. El tratamiento no debe reiniciarse hasta que la mujer haya recobrado completamente la movilidad.

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Si Ovestin se utiliza para la indicación "terapia pre y postoperatoria en mujeres postmenopáusicas en cirugía vaginal" debe considerarse la adopción de un tratamiento profiláctico contra la trombosis.

A las mujeres sin antecedentes personales de TEV, pero con un familiar de primer grado con un historial de trombosis en edad temprana, se les puede ofrecer un cribado después un asesoramiento detallado con respecto a sus limitaciones (sólo una parte de las anomalías trombofílicas son identificadas mediante cribado). En caso de que se detecte una anomalía trombofílica que produce trombosis en algunos miembros de la familia o si la anomalía es "grave" (por ejemplo, deficiencia de antitrombina, proteína S, proteína C o una combinación de anomalías), la THS está contraindicada.

Las mujeres que ya estén recibiendo un tratamiento anticoagulante crónico requieren una valoración cuidadosa de los beneficios y los riesgos de la THS antes de comenzar el tratamiento.

El tratamiento debe interrumpirse si aparece un cuadro de TEV, tras iniciar el tratamiento. Las mujeres deben ser advertidas de que se pongan inmediatamente en contacto con su médico cuando observen la aparición de un síntoma que pueda sugerir un episodio tromboembólico (p. ej. tumefacción dolorosa de una pierna, dolor repentino en el pecho, disnea).

Enfermedad arterial coronaria (EAC)

No hay evidencia de ensayos controlados aleatorizados de protección contra el infarto de miocardio en mujeres con o sin EAC existente que recibieron THS combinada de estrógeno-progestágeno o estrógeno solo.

Terapia combinada de estrógeno y progestágeno

El riesgo relativo de EAC durante el uso de la THS combinada de estrógeno y progestágeno aumenta ligeramente. Dado que el riesgo absoluto inicial de EAC depende en gran medida de la edad, el número de casos adicionales de EAC debido al uso de estrógenos y progestágenos es muy bajo en mujeres sanas cercanas a la menopausia, pero aumentará con la edad más avanzada.

Terapia de estrógeno sólo

Datos de estudios aleatorizados y controlados no encontraron un mayor riesgo de EAC en mujeres histerectomizadas en terapia de estrógeno sólo.

Accidente cerebrovascular isquémico

La terapia con estrógeno sólo y estrógeno- progestágeno combinado está asociada con un aumento del riesgo de accidente cerebro vascular isquémico de hasta 1,5 veces. El riesgo relativo no cambia con la edad ni con el tiempo transcurrido desde la menopausia. Sin embargo, como el riesgo basal de accidente cerebrovascular está claramente relacionado con la edad, el riesgo total en mujeres usuarias de THS aumenta con la edad.

Uso concomitante de medicamentos para el tratamiento de la hepatitis C

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Durante los ensayos clínicos con la pauta de medicamentos combinados ombitasvir hidrato/paritaprevir hidrato/ritonavir con o sin dasabuvir, se produjeron elevaciones de ALT de más de 5 veces el límite superior normal. Estos aumentos de ALT fueron significativamente más frecuentes en sujetos femeninos que utilizaban medicamentos que contienen etinilestradiol. En contraste, la tasa de aumento de ALT en sujetos femeninos con otros tipos de estrógenos, como estradiol, estriol y estrógenos conjugados, fue similar a la tasa observada en los sujetos que no estaban usando medicamentos que contenían estrógenos. No obstante, como el número de sujetos que toman estos otros estrógenos es limitado, se recomienda precaución en la administración conjunta con la pauta de medicamentos combinados ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con o sin dasabuvir.

Otras condiciones

- Se deberá vigilar estrechamente a las pacientes con disfunción renal o cardíaca ya que los estrógenos pueden causar retención de líquidos.
- El estriol es un inhibidor débil de las gonadotropinas sin otros efectos significativos sobre el sistema endocrino.
- La THS no mejora la función cognitiva. Existen datos que muestran un incremento del riesgo de probable demencia en mujeres que comienzan el tratamiento continuo combinado o con estrógeno sólo después de los 65 años.
- Ovestin no está destinado para uso anticonceptivo.
- Ovestin crema contiene alcohol cetílico y alcohol estearílico. Esto puede causar reacciones cutáneas locales (por ejemplo, dermatitis de contacto).

Nuevas reacciones adversas

Se han notificado en la literatura y la farmacovigilancia las siguientes reacciones adversas:

Sistema de clasificación de órganos	Reacciones Adversas
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Retención de líquidos
Trastornos Gastrointestinales	Náuseas
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Molestia en mama y dolor de mama Manchado postmenopáusico Secreción cervical

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Irritación de la zona de aplicación y prurito en la zona de aplicación Síntomas pseudogripales
---	---

Estas reacciones adversas normalmente son transitorias, pero pueden ser indicativas de que la dosificación es demasiado alta.

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se han notificado otras reacciones adversas en asociación con el tratamiento con estrógenos/progestágenos:

- Neoplasias dependientes de estrógenos benignas y malignas, por ejemplo, cáncer endometrial.
- Enfermedad de la vesícula biliar
- Trastornos de la piel y subcutáneos: cloasma, eritema multiforme, eritema nodoso, púrpura vascular
- Demencia probable mayor de 65 años

Efectos de clase asociados a la THS sistémica

Los siguientes riesgos se han asociado con la THS sistémica y se aplican en menor medida a Ovestin crema y óvulos cuya exposición sistémica al estriol permanece dentro del intervalo postmenopáusico normal cuando se administra dos veces a la semana.

Cáncer de ovario

El uso a largo plazo de THS con estrógeno solo y combinado de estrógeno y progestágeno se ha asociado con un riesgo ligeramente mayor de cáncer de ovario. En el Million Women Study, 5 años de THS resultaron en 1 caso adicional por cada 2500 usuarias.

Riesgo de tromboembolismo venoso

La THS sistémica se asocia con un aumento del riesgo relativo de 1,3 a 3 veces de desarrollar tromboembolismo venoso (TEV), esto es, trombosis venosa profunda o embolia pulmonar. La aparición de TEV es más probable durante el primer año de tratamiento con terapia hormonal de sustitución. Los datos de los ensayos WHI se presentan a continuación:

Ensayo WHI – Riesgo adicional de TEV tras 5 años de uso

Rango de edad (años)	Incidencia por cada 1.000 mujeres en grupo placebo en un período de 5 años	Cociente de riesgo e IC 95%	Casos adicionales por cada 1.000 usuarias de THS
Estrógeno sólo (oral)*			
50-59	7	1.2 (0.6 – 2.4)	1 (-3 – 10)
Estrógeno- progestágeno combinado (oral)			
50-59	4	2.3 (1.2 – 4.3)	5 (1 – 13)

* Ensayo en mujeres histerectomizadas.

Riesgo de enfermedad arterial coronaria

El riesgo de enfermedad de las arterias coronarias aumenta ligeramente en usuarias de THS combinada de estrógeno-progesterona mayores de 60 años (ver sección 4.4).

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Riesgo de accidente cerebrovascular isquémico

El uso de terapia con estrógeno solo y estrógeno-progestágeno se asocia con un riesgo relativo de accidente cerebrovascular isquémico hasta 1,5 veces mayor. El riesgo de accidente cerebrovascular hemorrágico no se incrementa durante el uso de la THS. Este riesgo relativo no depende de la edad o la duración del uso, sin embargo, como el riesgo basal está claramente relacionado con la edad, el riesgo total de accidente cerebrovascular en mujeres en THS aumenta con la edad.

Ensayo combinado WHI – Riesgo adicional de accidente cerebrovascular isquémico* tras 5 años de uso

Rango de edad (años)	Incidencia por cada 1.000 mujeres en grupo placebo en un periodo de 5 años	Cociente de riesgo e IC 95%	Casos adicionales por cada 1.000 usuarias de THS en un periodo de 5 años
50-59	8	1.3 (1.1– 1.6)	3 (1-5)

* No se diferenció entre el accidente cerebrovascular isquémico y el ictus hemorrágico.

Notificación de sospechas de reacciones adversa

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento después de la autorización. Permite un seguimiento continuo 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 farmacovigilancia. Si presenta verso con el uso de este producto, consulte a su médico tratante y repórtelo a farmacovigilancia@aspenlatam.com.

Nuevas interacciones

Debido a la administración vaginal y la absorción sistémica mínima, es poco probable que se produzcan interacciones farmacológicas clínicamente relevantes con Ovestin. Sin embargo, deben considerarse las interacciones con otros tratamientos vaginales aplicados localmente.

Las siguientes interacciones se han descrito con el uso de anticonceptivos orales combinados y podrían ser relevantes también para Ovestin.

El metabolismo de los estrógenos puede estar aumentado con el uso concomitante de sustancias que se conoce que inducen las enzimas metabolizadoras de fármacos, específicamente las enzimas del citocromo P450, tales como anticonvulsivantes (p. ej.

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



fenobarbital, fenitoína, carbamazepina y anti-infecciosos (p. ej. rifampicina, rifabutina, nevirapina, efavirenz).

Ritonavir y nelfinavir, aunque se conocen como potentes inhibidores, por el contrario, muestran propiedades inductoras cuando se usan concomitantemente con hormonas esteroides.

Las preparaciones a base de plantas medicinales que contengan Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) pueden inducir el metabolismo de los estrógenos.

Clínicamente, un aumento en el metabolismo de los estrógenos puede traducirse en una reducción del efecto y en cambios en el patrón de los sangrados uterinos.

Durante los ensayos clínicos con la pauta de medicamentos combinados ombitasvir hidrato/paritaprevir hidrato/ritonavir con o sin dasabuvir, se produjeron elevaciones de ALT de más de 5 veces el límite superior normal. Estos aumentos de ALT fueron significativamente más frecuentes en sujetos femeninos que utilizaban medicamentos que contienen etinilestradiol. En contraste, la tasa de aumento de ALT en sujetos femeninos con otros tipos de estrógenos, como estradiol, estriol y estrógenos conjugados, fue similar a la tasa observada en los sujetos que no estaban usando medicamentos que contenían estrógenos. No obstante, como el número de sujetos que toman estos otros estrógenos es limitado, se recomienda precaución en la administración conjunta con la pauta de medicamento tonavir con o sin dasabuvir.

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

- **Modificación de indicaciones**
- **Modificación de contraindicaciones**
- **Modificación de dosificación y grupo etario**
- **Modificación de precauciones y advertencias**
- **Modificación de interacciones**
- **Modificación de reacciones adversas**

Nuevas indicaciones

- **Terapia de reemplazo hormonal (HRT) para el tratamiento de la atrofia del tracto urogenital inferior relacionada con deficiencia estrogénica.**
- **Terapia pre y postoperatoria en mujeres postmenopáusicas en cirugía vaginal.**
- **Como ayuda diagnóstica en caso de frotis cervical atrófico dudoso (Papanicolau).**

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Nuevas contraindicaciones

- **Cáncer de mama, antecedentes personales o sospecha del mismo;**
- **Tumores estrógeno dependientes malignos o sospecha de los mismos (p. ej. cáncer de endometrio);**
- **Hemorragia vaginal no diagnosticada;**
- **Hiperplasia de endometrio no tratada;**
- **Tromboembolismo venoso (TEV) o antecedentes del mismo (trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar);**
- **Alteración trombofílica conocida (por ejemplo, deficiencia de proteína C, proteína S o de antitrombina)**
- **Enfermedad tromboembólica arterial activa o reciente (p. ej. angina, infarto de miocardio);**
- **Enfermedad hepática aguda o antecedente de enfermedad hepática mientras las pruebas de función hepática sigan alteradas;**
- **Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes**
- **Porfiria.**

Nueva dosificación y grupo etario

Posología y forma de administración

Ovestin® es un producto con estrógeno que puede ser administrado a mujeres con útero o mujeres histerectomizadas.

Posología

- Para la atrofia del tracto urogenital inferior:**

Ovestin Óvulos: 1 óvulo al día durante las primeras semanas (máximo 4 semanas), y en función del alivio de los síntomas, reducir la dosis hasta llegar a una dosis de mantenimiento (por ejemplo, 1 óvulo dos veces por semana).

Ovestin Crema Vaginal: 1 aplicación de crema al día durante las primeras semanas (máximo 4 semanas), y en función del alivio de los síntomas, reducir la dosis hasta llegar a una dosis de mantenimiento (por ejemplo, 1 aplicación de crema dos veces por semana).

- Como tratamiento pre y postoperatorio en mujeres postmenopáusicas en cirugía vaginal:**

Ovestin Óvulos: 1 óvulo al día las 2 semanas antes de la cirugía; 1 óvulo dos veces por semana durante las 2 semanas después de la operación. Después de la operación, el tratamiento puede comenzarse tan pronto como la aplicación de los óvulos sea posible, normalmente un mínimo de 2 semanas.

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Ovestin Crema Vaginal: 1 aplicación de crema al día las 2 semanas antes de la cirugía; 1 aplicación de crema dos veces por semana durante las 2 semanas después de la operación. Después de la operación, el tratamiento puede comenzarse tan pronto como la aplicación de la crema sea posible, normalmente un mínimo de 2 semanas.

**•Como ayuda diagnóstica en caso de frotis cervical atrofico dudoso (Papanicolau):
Ovestin Óvulos: 1 óvulo al día durante la semana anterior a la realización del siguiente frotis.**

Ovestin Crema Vaginal: 1 aplicación de crema al día durante la semana anterior a la realización del siguiente frotis.

En caso de olvido de una dosis

En caso de olvido de una dosis, ésta debe administrarse tan pronto como se recuerde, excepto en el caso de que se recuerde en el día de la dosis siguiente. En esta situación, la dosis olvidada debe suprimirse y continuar con el esquema de dosificación habitual. Nunca deben administrarse dos dosis el mismo día.

Forma de administración

Ovestin Óvulos:

Debe administrarse por vía intravaginal, antes de acostarse.

Ovestin Crema Vaginal:

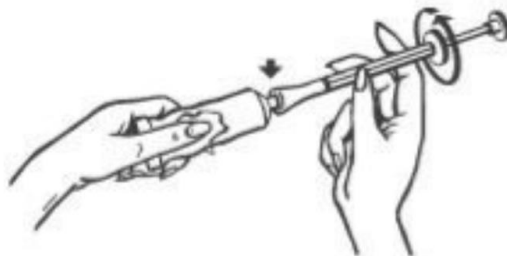
Debe administrarse por vía intravaginal. 1 aplicación de crema antes de acostarse.

Una aplicación (aplicador lleno hasta la marca) contiene ,5 mg de Ovestin Crema Vaginal, que corresponde a 0,5 mg de estriol.

Instrucciones de uso para la paciente:

1. Destapar el tubo, invertir el tapón y utilizar la punta aguda para abrir el precinto del tubo.

2. Tirar el embolo hasta la marca y enroscarlo en el tubo. Asegúrese de que el émbolo está completamente insertado en el cilindro.



Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

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

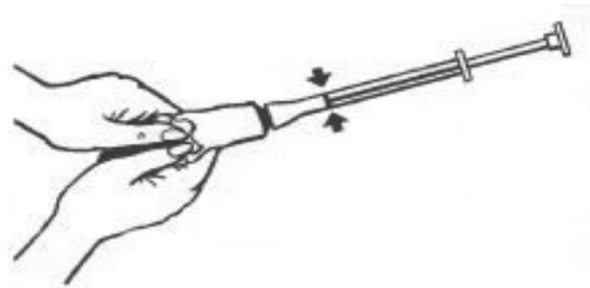
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

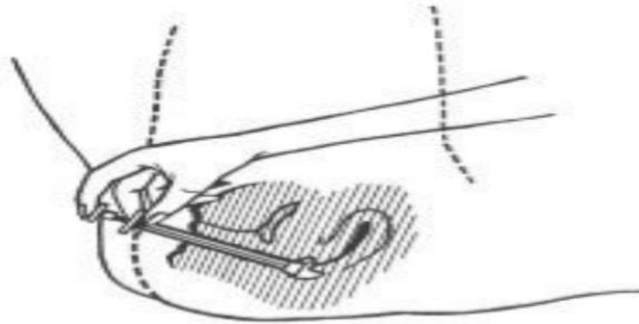
www.invima.gov.co



3. Apretar el tubo lentamente hasta que penetre suficiente crema en el aplicador para llenarlo hasta la marca (marca roja, vea las flechas en el dibujo inferior).



4. Desenroscar el aplicador y volver a tapar el tubo.
5. Para aplicar la crema, acostarse e introducir el extremo del aplicador profundamente en la vagina
6. Empujar lentamente el émbolo hasta que el aplicador quede vacío.



7. Después de usarlo, sacar el émbolo completamente, pasando el punto de resistencia y lavarlo con el aplicador en agua jabonosa templada, enjuagando bien a continuación. No usar detergentes.

No poner el aplicador en agua caliente o hirviendo

8. El aplicador puede volverse a encajar insertando completamente el émbolo en el

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



cilindro, pasando el punto de resistencia.

Deseche el aplicador una vez que el tubo esté vacío.

Ovestin Óvulos y Crema Vaginal:

Tanto para el comienzo como para la continuación del tratamiento de los síntomas climatéricos deberá utilizarse en todos los casos la dosis mínima eficaz durante el tiempo de tratamiento lo más corto posible.

Para Ovestin crema y óvulos, la exposición sistémica al estriol permanece cerca del rango postmenopáusico normal cuando se administran dos veces a la semana, no se recomienda añadir un progestágeno.

En mujeres que no tomen terapia hormonal de sustitución o en mujeres que cambian de una terapia hormonal de sustitución continua combinada, el tratamiento puede iniciarse cualquier día. Las mujeres que cambian a partir de un régimen de terapia hormonal de sustitución cíclica deberán iniciar el tratamiento con Ovestin una semana después de finalizar el ciclo.

Nuevas precauciones y advertencias

•Para el tratamiento de los síntomas climatéricos, la terapia hormonal de sustitución (THS) sólo debe iniciarse cuando los síntomas afectan negativamente la calidad de vida de la mujer. En todos los casos debe realizarse, al menos anualmente, una valoración cuidadosa de los riesgos y beneficios y la THS solamente debe mantenerse mientras los beneficios superen los riesgos.

La evidencia sobre los riesgos asociados con la THS en el tratamiento de la menopausia prematura es limitada. Sin embargo, debido al bajo nivel de riesgo absoluto en mujeres más jóvenes, el equilibrio entre beneficio y riesgo para estas mujeres puede ser más favorable que para mujeres de más edad.

Seguimiento y controles médicos

•Antes de iniciar o reinstaurar una THS, debe realizarse una historia clínica completa personal y familiar. La exploración física (incluyendo mamas y pelvis), debe tener en cuenta la historia clínica, así como las contraindicaciones y las advertencias para el uso de la THS.

Se recomiendan exámenes médicos regulares durante el tratamiento, cuya naturaleza y frecuencia estarán en función de las condiciones de cada mujer. Debe orientarse a las mujeres acerca de cuáles son los cambios que detecten en sus pechos de los que deben informar a su médico o enfermera (ver “Cáncer de mama” más adelante). Las exploraciones, incluyendo técnicas de imagen apropiadas como la mamografía, deben realizarse periódicamente de acuerdo con las guías de práctica clínica aceptadas, adaptándolas a las necesidades clínicas de cada caso. Se deberá siempre considerar la administración de la menor dosis y la duración de tratamiento más corta.

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Condiciones que requieren supervisión

• Si aparece cualquiera de estas situaciones, han ocurrido previamente y/o se han agravado durante el embarazo o durante un tratamiento hormonal previo debe vigilarse estrechamente a la paciente. Las condiciones que seguidamente se enumeran pueden recurrir o agravarse durante el tratamiento con Ovestin, particularmente:

- **Leiomioma (fibroma uterino) o endometriosis;**
- **Factores de riesgo para trastornos tromboembólicos (ver a continuación);**
- **Factores de riesgo para tumores estrógeno dependientes, por ejemplo, cáncer de mama en familiares de primer grado;**
- **Hipertensión arterial;**
- **Trastornos hepáticos (por ejemplo, adenoma hepático);**
- **Diabetes mellitus con o sin afectación vascular;**
- **Colelitiasis;**
- **Migraña o cefalea (grave);**
- **Lupus eritematoso sistémico (LES);**
- **Antecedentes de hiperplasia de endometrio (ver a continuación);**
- **Epilepsia;**
- **Asma;**
- **Otosclerosis.**

Si se diagnostica un empeoramiento de cualquiera de las condiciones anteriores o se sospecha su aparición durante el tratamiento con THS, deberán reevaluarse los beneficios y riesgos de la THS y en base a ello la pertinencia de continuar el tratamiento.

Razones para suspender la terapia inmediatamente:

Deberá suspenderse el tratamiento si se descubre alguna contraindicación y en cualquiera de las siguientes situaciones:

- **Ictericia o deterioro de la función hepática;**
- **Aumento significativo en la presión arterial;**
- **Aparición por primera vez de cefalea tipo migraña;**
- **Embarazo.**

Hiperplasia y carcinoma endometrial

Para evitar la estimulación endometrial, la dosis diaria no debe exceder de 1 óvulo al día (0,5 mg de estriol) o 1 aplicación de crema al día (0,5 mg de estriol) ni tampoco debe utilizarse esta dosis máxima (1 ovulo o 1 aplicación de crema) durante más de 2-3 semanas (máximo 4 semanas). Un estudio epidemiológico ha mostrado que el tratamiento prolongado con dosis bajas de estriol por vía oral, pero no vaginal, puede aumentar el riesgo de cáncer de endometrio. El riesgo aumentó con la duración del tratamiento y desapareció en el curso de un año después de discontinuarlo. El aumento del riesgo se concentró principalmente en tumores menos invasivos y muy diferenciados. Siempre se debe investigar el sangrado vaginal durante la medicación.

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se debe informar a la paciente que se ponga en contacto con un médico si se produce sangrado vaginal.

Los siguientes riesgos se han asociado con la THS sistémica y se aplican en menor medida a Ovestin crema y óvulos cuya exposición sistémica al estriol permanece dentro del intervalo postmenopáusico normal cuando se administra dos veces a la semana. Sin embargo, debe considerarse en caso de uso prolongado o repetido de este medicamento.

Cáncer de mama

Los datos epidemiológicos existentes de un metaanálisis a gran escala no indican ningún aumento del riesgo de cáncer de mama en mujeres sin antecedentes de cáncer de mama que tomen estrógenos aplicados por vía vaginal a dosis bajas. No se sabe si los estrógenos vaginales a dosis bajas estimulan la recidiva del cáncer de mama.

Terapia combinada de estrógeno y progestágeno

El ensayo aleatorizado controlado con placebo (estudio Women's Health Initiative (WHI)) y los estudios epidemiológicos coinciden en encontrar un aumento del riesgo de cáncer de mama en mujeres que toman estrógeno- progestágeno combinados para THS, que se hace evidente después de aproximadamente 3 años.

Terapia de estrógeno solo

El ensayo WHI no encontró un aumento en el riesgo de cáncer de mama en mujeres histerectomizadas que usaban estrógeno solo para THS. Los estudios observacionales han informado principalmente de un pequeño aumento en el riesgo de que se les diagnostique cáncer de mama que es sustancialmente más bajo que el encontrado en usuarias de combinaciones de estrógeno y progestágeno.

La terapia hormonal de sustitución, especialmente en tratamiento combinado de estrógeno- progestágeno, aumenta la densidad de las imágenes mamográficas, lo que puede dificultar la detección radiológica del cáncer de mama. En estudios clínicos se ha comunicado que la probabilidad de desarrollar un aumento de la densidad mamográfica era menor en sujetos tratados con estriol que en sujetos tratados con otros estrógenos.

No se conoce si Ovestin supone el mismo riesgo. En varios estudios caso-control basados en población en 3,345 mujeres con cáncer de mama invasivo y 3,454 controles, no se encontró una asociación del estriol con el aumento del riesgo de cáncer de mama, como sucede con otros estrógenos. Sin embargo, las implicaciones clínicas de estos resultados todavía son desconocidas. Por tanto, es importante que este riesgo de diagnóstico de cáncer de mama se discuta con la paciente y se sopesa frente a los beneficios conocidos de la THS.

Cáncer de ovario

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



El cáncer de ovario es mucho más raro que el cáncer de mama. El uso a largo plazo (al menos de 5 a 10 años) de productos de THS con estrógenos solos se ha asociado con un riesgo ligeramente mayor de cáncer de ovario. Algunos estudios, incluido el ensayo WHI, sugieren que el uso a largo plazo de THS combinados puede conferir un riesgo similar o ligeramente menor. No está claro si el uso a largo plazo de estrógenos de baja potencia (como Ovestin) confiere un riesgo diferente al de otros productos de estrógeno solo.

Tromboembolismo venoso

La THS sistémica se asocia con un riesgo de 1,3 a 3 veces de desarrollar tromboembolismo venoso (TEV), esto es, trombosis venosa profunda o embolia pulmonar. La aparición de TEV es más probable durante el primer año de tratamiento con THS que posteriormente. Estos estudios no incluyeron Ovestin y, en ausencia de datos, se desconoce si Ovestin conlleva el mismo riesgo.

Las pacientes con patologías trombofílicas conocidas tienen un mayor riesgo de TEV y la THS puede aumentar este riesgo. La THS está contraindicada en estas pacientes.

Los factores de riesgo generalmente reconocidos de TEV incluyen el uso de estrógenos, edad avanzada, cirugía mayor, inmovilidad prolongada, obesidad (IMC > 30 Kg/m²), embarazo/postparto, lupus eritematoso sistémico (LES) y cáncer. No existe consenso acerca del posible papel de las varices en la aparición del TEV.

Al igual que para todas las pacientes en postoperatorio, debe considerarse la adopción de medidas profilácticas tras la cirugía para prevenir el TEV. Si tras una cirugía programada sigue un período de inmovilización prolongada se recomienda interrumpir temporalmente el tratamiento de 4 a 6 semanas antes de la intervención quirúrgica. El tratamiento no debe reiniciarse hasta que la mujer haya recobrado completamente la movilidad.

Si Ovestin se utiliza para la indicación "terapia pre y postoperatoria en mujeres postmenopáusicas en cirugía vaginal" debe considerarse la adopción de un tratamiento profiláctico contra la trombosis.

A las mujeres sin antecedentes personales de TEV, pero con un familiar de primer grado con un historial de trombosis en edad temprana, se les puede ofrecer un cribado después un asesoramiento detallado con respecto a sus limitaciones (sólo una parte de las anomalías trombofílicas son identificadas mediante cribado). En caso de que se detecte una anomalía trombofílica que produce trombosis en algunos miembros de la familia o si la anomalía es "grave" (por ejemplo, deficiencia de antitrombina, proteína S, proteína C o una combinación de anomalías), la THS está contraindicada.

Las mujeres que ya estén recibiendo un tratamiento anticoagulante crónico requieren una valoración cuidadosa de los beneficios y los riesgos de la THS antes de comenzar el tratamiento.

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



El tratamiento debe interrumpirse si aparece un cuadro de TEV, tras iniciar el tratamiento. Las mujeres deben ser advertidas de que se pongan inmediatamente en contacto con su médico cuando observen la aparición de un síntoma que pueda sugerir un episodio tromboembólico (p. ej. tumefacción dolorosa de una pierna, dolor repentino en el pecho, disnea).

Enfermedad arterial coronaria (EAC)

No hay evidencia de ensayos controlados aleatorizados de protección contra el infarto de miocardio en mujeres con o sin EAC existente que recibieron THS combinada de estrógeno- progestágeno o estrógeno solo.

Terapia combinada de estrógeno y progestágeno

El riesgo relativo de EAC durante el uso de la THS combinada de estrógeno y progestágeno aumenta ligeramente. Dado que el riesgo absoluto inicial de EAC depende en gran medida de la edad, el número de casos adicionales de EAC debido al uso de estrógenos y progestágenos es muy bajo en mujeres sanas cercanas a la menopausia, pero aumentará con la edad más avanzada.

Terapia de estrógeno sólo

Datos de estudios aleatorizados y controlados no encontraron un mayor riesgo de EAC en mujeres histerectomizadas en terapia de estrógeno sólo.

Accidente cerebrovascular isquémico

La terapia con estrógeno sólo y estrógeno- progestágeno combinado está asociada con un aumento del riesgo de accidente cerebro vascular isquémico de hasta 1,5 veces. El riesgo relativo no cambia con la edad ni con el tiempo transcurrido desde la menopausia. Sin embargo, como el riesgo basal de accidente cerebrovascular está claramente relacionado con la edad, el riesgo total en mujeres usuarias de THS aumenta con la edad.

Uso concomitante de medicamentos para el tratamiento de la hepatitis C

Durante los ensayos clínicos con la pauta de medicamentos combinados ombitasvir hidrato/paritaprevir hidrato/ritonavir con o sin dasabuvir, se produjeron elevaciones de ALT de más de 5 veces el límite superior normal. Estos aumentos de ALT fueron significativamente más frecuentes en sujetos femeninos que utilizaban medicamentos que contienen etinilestradiol. En contraste, la tasa de aumento de ALT en sujetos femeninos con otros tipos de estrógenos, como estradiol, estriol y estrógenos conjugados, fue similar a la tasa observada en los sujetos que no estaban usando medicamentos que contenían estrógenos. No obstante, como el número de sujetos que toman estos otros estrógenos es limitado, se recomienda precaución en la administración conjunta con la pauta de medicamentos combinados ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con o sin dasabuvir.

Otras condiciones

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Se deberá vigilar estrechamente a las pacientes con disfunción renal o cardiaca ya que los estrógenos pueden causar retención de líquidos.
- El estriol es un inhibidor débil de las gonadotropinas sin otros efectos significativos sobre el sistema endocrino.
- La THS no mejora la función cognitiva. Existen datos que muestran un incremento del riesgo de probable demencia en mujeres que comienzan el tratamiento continuo combinado o con estrógeno sólo después de los 65 años.
- Ovestin no está destinado para uso anticonceptivo.
- Ovestin crema contiene alcohol cetílico y alcohol estearílico. Esto puede causar reacciones cutáneas locales (por ejemplo, dermatitis de contacto).

Nuevas reacciones adversas

Se han notificado en la literatura y la farmacovigilancia las siguientes reacciones adversas:

Sistema de clasificación de órganos	Reacciones Adversas
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Retención de líquidos
Trastornos Gastrointestinales	Náuseas
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Molestia en mama y dolor de mama Manchado postmenopáusico Secreción cervical
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Irritación de la zona de aplicación y prurito en la zona de aplicación Síntomas pseudogripales

Estas reacciones adversas normalmente son transitorias, pero pueden ser indicativas de que la dosificación es demasiado alta.

Se han notificado otras reacciones adversas en asociación con el tratamiento con estrógenos/progestágenos:

- Neoplasias dependientes de estrógenos benignas y malignas, por ejemplo, cáncer endometrial.
- Enfermedad de la vesícula biliar
- Trastornos de la piel y subcutáneos: cloasma, eritema multiforme, eritema nodoso, púrpura vascular
- Demencia probable mayor de 65 años

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Efectos de clase asociados a la THS sistémica

Los siguientes riesgos se han asociado con la THS sistémica y se aplican en menor medida a Ovestin crema y óvulos cuya exposición sistémica al estriol permanece dentro del intervalo postmenopáusico normal cuando se administra dos veces a la semana.

Cáncer de ovario

El uso a largo plazo de THS con estrógeno solo y combinado de estrógeno y progestágeno se ha asociado con un riesgo ligeramente mayor de cáncer de ovario. En el Million Women Study, 5 años de THS resultaron en 1 caso adicional por cada 2500 usuarias.

Riesgo de tromboembolismo venoso

La THS sistémica se asocia con un aumento del riesgo relativo de 1,3 a 3 veces de desarrollar tromboembolismo venoso (TEV), esto es, trombosis venosa profunda o embolia pulmonar. La aparición de TEV es más probable durante el primer año de tratamiento con terapia hormonal de sustitución. Los datos de los ensayos WHI se presentan a continuación:

Ensayo WHI – Riesgo adicional de TEV tras 5 años de uso

Rango de edad (años)	Incidencia por cada 1.000 mujeres en grupo placebo en un período de 5 años	Cociente de riesgo e IC 95%	Casos adicionales por cada 1.000 usuarias de THS
Estrógeno sólo (oral)*			
50-59	7	1.2 (0.6 – 2.4)	1 (-3 – 10)
Estrógeno- progestágeno combinado (oral)			
50-59	4	2.3 (1.2 – 4.3)	5 (1 – 13)

* Ensayo en mujeres hysterectomizadas.

Riesgo de enfermedad arterial coronaria

El riesgo de enfermedad de las arterias coronarias aumenta ligeramente en usuarias de THS combinada de estrógeno-progesterona mayores de 60 años (ver sección 4.4).

Riesgo de accidente cerebrovascular isquémico

El uso de terapia con estrógeno solo y estrógeno-progestágeno se asocia con un riesgo relativo de accidente cerebrovascular isquémico hasta 1,5 veces mayor. El riesgo de accidente cerebrovascular hemorrágico no se incrementa durante el uso

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



de la THS. Este riesgo relativo no depende de la edad o la duración del uso, sin embargo, como el riesgo basal está claramente relacionado con la edad, el riesgo total de accidente cerebrovascular en mujeres en THS aumenta con la edad.

Ensayo combinado WHI – Riesgo adicional de accidente cerebrovascular isquémico* tras 5 años de uso

Rango de edad (años)	Incidencia por cada 1.000 mujeres en grupo placebo en un periodo de 5 años	Cociente de riesgo e IC 95%	Casos adicionales por cada 1.000 usuarias de THS en un periodo de 5 años
50-59	8	1.3 (1.1– 1.6)	3 (1-5)

* No se diferenció entre el accidente cerebrovascular isquémico y el ictus hemorrágico.

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento después de la autorización. Permite un seguimiento continuo 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 farmacovigilancia. Si presenta verso con el uso de este producto, consulte a su médico tratante y repórtelo a farmacovigilancia@aspensatam.com.

Nuevas interacciones

Debido a la administración vaginal y la absorción sistémica mínima, es poco probable que se produzcan interacciones farmacológicas clínicamente relevantes con Ovestin. Sin embargo, deben considerarse las interacciones con otros tratamientos vaginales aplicados localmente.

Las siguientes interacciones se han descrito con el uso de anticonceptivos orales combinados y podrían ser relevantes también para Ovestin.

El metabolismo de los estrógenos puede estar aumentado con el uso concomitante de sustancias que se conoce que inducen las enzimas metabolizadoras de fármacos, específicamente las enzimas del citocromo P450, tales como anticonvulsivantes (p. ej. fenobarbital, fenitoína, carbamazepina y anti-infecciosos (p. ej. rifampicina, rifabutina, nevirapina, efavirenz).

Ritonavir y nelfinavir, aunque se conocen como potentes inhibidores, por el contrario, muestran propiedades inductoras cuando se usan concomitantemente con hormonas esteroides.

Las preparaciones a base de plantas medicinales que contengan Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) pueden inducir el metabolismo de los estrógenos.

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Clínicamente, un aumento en el metabolismo de los estrógenos puede traducirse en una reducción del efecto y en cambios en el patrón de los sangrados uterinos.

Durante los ensayos clínicos con la pauta de medicamentos combinados ombitasvir hidrato/paritaprevir hidrato/ritonavir con o sin dasabuvir, se produjeron elevaciones de ALT de más de 5 veces el límite superior normal. Estos aumentos de ALT fueron significativamente más frecuentes en sujetos femeninos que utilizaban medicamentos que contienen etinilestradiol. En contraste, la tasa de aumento de ALT en sujetos femeninos con otros tipos de estrógenos, como estradiol, estriol y estrógenos conjugados, fue similar a la tasa observada en los sujetos que no estaban usando medicamentos que contenían estrógenos. No obstante, como el número de sujetos que toman estos otros estrógenos es limitado, se recomienda precaución en la administración conjunta con la pauta de medicamento tonavir con o sin dasabuvir.

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto versión v. CCDS_Feb2021 y la información para prescribir versión v. CCDS_Feb2021 allegados mediante radicado 20221110787.

3.4.1.9. OVESTIN® CREMA VAGINAL

Expediente : 55342
Radicado : 20221110790
Fecha : 9/06/2022
Interesado : Aspen Colombiana S.A.S.

Composición:
100 gr de crema contienen 100 mg de Estriol

Forma farmacéutica: Crema vaginal

Indicaciones: (Del Registro)

Terapia de reemplazo hormonal (HRT) para el tratamiento de la atrofia del tracto urogenital inferior relacionada con deficiencia estrogénica, tratamiento pre y postoperatorio en mujeres posmenopáusicas sometidas a cirugía vaginal.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Conocimiento, antecedentes o sospecha de cáncer de mama; conocimiento o sospecha de tumores malignos estrógeno-dependientes; sangrado genital no diagnosticado, hiperplasia endometrial no tratada; antecedentes o presencia de trombo embolismo venoso; desórdenes trombofílicos conocidos; trombo embolismo arterial activo o reciente;

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



enfermedad hepática aguda, o antecedentes de enfermedad hepática; hipersensibilidad conocida a las sustancias activas o a cualquiera de los excipientes; porfiria; embarazo; leiomioma del útero; hipertensión grave; epilepsia, endometriosis; trastornos de la función renal; adminístrese con precaución en pacientes con insuficiencia cardiaca; úsese bajo control médico.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de dosificación y grupo etario
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de interacciones
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto versión v. CCDS_Feb2021 allegado mediante radicado 20221110790
- IPP versión v. CCDS_Feb2021 allegado mediante radicado 20221110790

Nuevas indicaciones

- Terapia de reemplazo hormonal (HRT) para el tratamiento de la atrofia del tracto urogenital inferior relacionada con deficiencia estrogénica.
- Terapia pre y postoperatoria en mujeres postmenopáusicas en cirugía vaginal.
- Como ayuda diagnóstica en caso de frotis cervical atrófico dudoso (Papanicolau).

Nuevas contraindicaciones

- Cáncer de mama, antecedentes personales o sospecha del mismo;
- Tumores estrógeno dependientes malignos o sospecha de los mismos (p. ej. cáncer de endometrio);
- Hemorragia vaginal no diagnosticada;
- Hiperplasia de endometrio no tratada;
- Tromboembolismo venoso (TEV) o antecedentes del mismo (trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar);
- Alteración trombofílica conocida (por ejemplo, deficiencia de proteína C, proteína S o de antitrombina)
- Enfermedad tromboembólica arterial activa o reciente (p. ej. angina, infarto de miocardio);
- Enfermedad hepática aguda o antecedente de enfermedad hepática mientras las pruebas de función hepática sigan alteradas;
- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes
- Porfiria.

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Nueva dosificación y grupo etario

Posología y forma de administración

Ovestin® es un producto con estrógeno que puede ser administrado a mujeres con útero o mujeres histerectomizadas.

Posología

•Para la atrofia del tracto urogenital inferior:

Ovestin Óvulos: 1 óvulo al día durante las primeras semanas (máximo 4 semanas), y en función del alivio de los síntomas, reducir la dosis hasta llegar a una dosis de mantenimiento (por ejemplo, 1 óvulo dos veces por semana).

Ovestin Crema Vaginal: 1 aplicación de crema al día durante las primeras semanas (máximo 4 semanas), y en función del alivio de los síntomas, reducir la dosis hasta llegar a una dosis de mantenimiento (por ejemplo, 1 aplicación de crema dos veces por semana).

•Como tratamiento pre y postoperatorio en mujeres postmenopáusicas en cirugía vaginal:

Ovestin Óvulos: 1 óvulo al día las 2 semanas antes de la cirugía; 1 óvulo dos veces por semana durante las 2 semanas después de la operación. Después de la operación, el tratamiento puede comenzarse tan pronto como la aplicación de los óvulos sea posible, normalmente un mínimo de 2 semanas.

Ovestin Crema Vaginal: 1 aplicación de crema al día las 2 semanas antes de la cirugía; 1 aplicación de crema dos veces por semana durante las 2 semanas después de la operación. Después de la operación, el tratamiento puede comenzarse tan pronto como la aplicación de la crema sea posible, normalmente un mínimo de 2 semanas.

•Como ayuda diagnóstica en caso de frotis cervical atrófico dudoso (Papanicolau): Ovestin Óvulos: 1 óvulo al día durante la semana anterior a la realización del siguiente frotis.

Ovestin Crema Vaginal: 1 aplicación de crema al día durante la semana anterior a la realización del siguiente frotis.

En caso de olvido de una dosis

En caso de olvido de una dosis, ésta debe administrarse tan pronto como se recuerde, excepto en el caso de que se recuerde en el día de la dosis siguiente. En esta situación, la dosis olvidada debe suprimirse y continuar con el esquema de dosificación habitual. Nunca deben administrarse dos dosis el mismo día.

Forma de administración

Ovestin Óvulos:

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Debe administrarse por vía intravaginal, antes de acostarse.

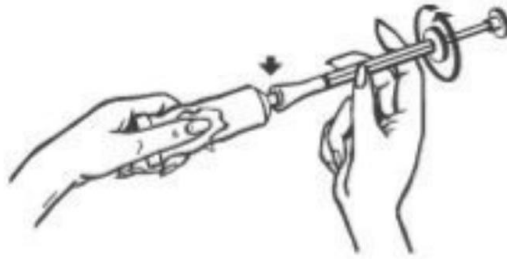
Ovestin Crema Vaginal:

Debe administrarse por vía intravaginal. 1 aplicación de crema antes de acostarse.

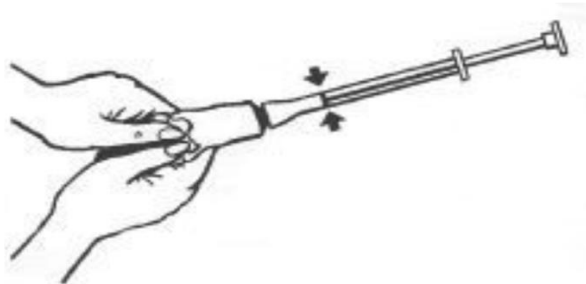
Una aplicación (aplicador lleno hasta la marca) contiene ,5 mg de Ovestin Crema Vaginal, que corresponde a 0,5 mg de estriol.

Instrucciones de uso para la paciente:

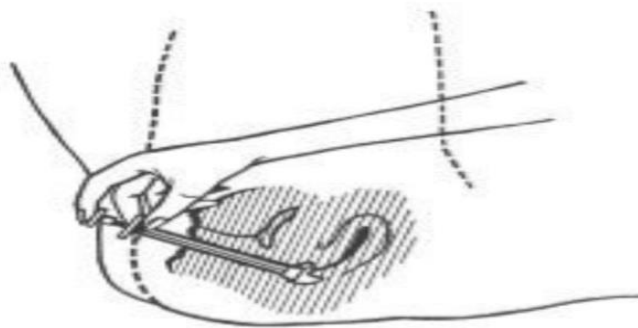
1. Destapar el tubo, invertir el tapón y utilizar la punta aguda para abrir el precinto del tubo.
2. Tirar el émbolo hasta la marca y enroscarlo en el tubo. Asegúrese de que el émbolo está completamente insertado en el cilindro.



3. Apretar el tubo lentamente hasta que penetre suficiente crema en el aplicador para llenarlo hasta la marca (marca roja, vea las flechas en el dibujo inferior).



4. Desenroscar el aplicador y volver a tapar el tubo.
5. Para aplicar la crema, acostarse e introducir el extremo del aplicador profundamente en la vagina
6. Empujar lentamente el émbolo hasta que el aplicador quede vacío.



A



7. Después de usarlo, sacar el émbolo completamente, pasando el punto de resistencia y lavarlo con el aplicador en agua jabonosa templada, enjuagando bien a continuación. No usar detergentes.

No poner el aplicador en agua caliente o hirviendo

8. El aplicador puede volverse a encajar insertando completamente el émbolo en el cilindro, pasando el punto de resistencia.

Deseche el aplicador una vez que el tubo esté vacío.

Ovestin Óvulos y Crema Vaginal:

Tanto para el comienzo como para la continuación del tratamiento de los síntomas climatéricos deberá utilizarse en todos los casos la dosis mínima eficaz durante el tiempo de tratamiento lo más corto posible.

Para Ovestin crema y óvulos, la exposición sistémica al estriol permanece cerca del rango postmenopáusico normal cuando se administran dos veces a la semana, no se recomienda añadir un progestágeno.

En mujeres que no tomen terapia hormonal de sustitución o en mujeres que cambian de una terapia hormonal de sustitución continua combinada, el tratamiento puede iniciarse cualquier día. Las mujeres que cambian a partir de un régimen de terapia hormonal de sustitución cíclica deberán iniciar el tratamiento con Ovestin una semana después de finalizar el ciclo.

Nuevas precauciones y advertencias

- Para el tratamiento de los síntomas climatéricos, la terapia hormonal de sustitución (THS) sólo debe iniciarse cuando los síntomas afectan negativamente la calidad de vida de la mujer. En todos los casos debe realizarse, al menos anualmente, una valoración cuidadosa de los riesgos y beneficios y la THS solamente debe mantenerse mientras los beneficios superen los riesgos.

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

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

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

www.invima.gov.co



La evidencia sobre los riesgos asociados con la THS en el tratamiento de la menopausia prematura es limitada. Sin embargo, debido al bajo nivel de riesgo absoluto en mujeres más jóvenes, el equilibrio entre beneficio y riesgo para estas mujeres puede ser más favorable que para mujeres de más edad.

Seguimiento y controles médicos

•Antes de iniciar o reinstaurar una THS, debe realizarse una historia clínica completa personal y familiar. La exploración física (incluyendo mamas y pelvis), debe tener en cuenta la historia clínica, así como las contraindicaciones y las advertencias para el uso de la THS. Se recomiendan exámenes médicos regulares durante el tratamiento, cuya naturaleza y frecuencia estarán en función de las condiciones de cada mujer. Debe orientarse a las mujeres acerca de cuáles son los cambios que detecten en sus pechos de los que deben informar a su médico o enfermera (ver “Cáncer de mama” más adelante). Las exploraciones, incluyendo técnicas de imagen apropiadas como la mamografía, deben realizarse periódicamente de acuerdo con las guías de práctica clínica aceptadas, adaptándolas a las necesidades clínicas de cada caso. Se deberá siempre considerar la administración de la menor dosis y la duración de tratamiento más corta.

Condiciones que requieren supervisión

•Si aparece cualquiera de estas situaciones, han ocurrido previamente y/o se han agravado durante el embarazo o durante un tratamiento hormonal previo debe vigilarse estrechamente a la paciente. Las condiciones que seguidamente se enumeran pueden recurrir o agravarse durante el tratamiento con Ovestin, particularmente:

- Leiomioma (fibroma uterino) o endometriosis;
- Factores de riesgo para trastornos tromboembólicos (ver a continuación);
- Factores de riesgo para tumores estrógeno dependientes, por ejemplo, cáncer de mama en familiares de primer grado;
- Hipertensión arterial;
- Trastornos hepáticos (por ejemplo, adenoma hepático);
- Diabetes mellitus con o sin afectación vascular;
- Colelitiasis;
- Migraña o cefalea (grave);
- Lupus eritematoso sistémico (LES);
- Antecedentes de hiperplasia de endometrio (ver a continuación);
- Epilepsia;
- Asma;
- Otosclerosis.

Si se diagnostica un empeoramiento de cualquiera de las condiciones anteriores o se sospecha su aparición durante el tratamiento con THS, deberán reevaluarse los beneficios y riesgos de la THS y en base a ello la pertinencia de continuar el tratamiento.

Razones para suspender la terapia inmediatamente:

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Deberá suspenderse el tratamiento si se descubre alguna contraindicación y en cualquiera de las siguientes situaciones:

- Ictericia o deterioro de la función hepática;
- Aumento significativo en la presión arterial;
- Aparición por primera vez de cefalea tipo migraña;
- Embarazo.

Hiperplasia y carcinoma endometrial

Para evitar la estimulación endometrial, la dosis diaria no debe exceder de 1 óvulo al día (0,5 mg de estriol) o 1 aplicación de crema al día (0,5 mg de estriol) ni tampoco debe utilizarse esta dosis máxima (1 ovulo o 1 aplicación de crema) durante más de 2-3 semanas (máximo 4 semanas). Un estudio epidemiológico ha mostrado que el tratamiento prolongado con dosis bajas de estriol por vía oral, pero no vaginal, puede aumentar el riesgo de cáncer de endometrio. El riesgo aumentó con la duración del tratamiento y desapareció en el curso de un año después de discontinuarlo. El aumento del riesgo se concentró principalmente en tumores menos invasivos y muy diferenciados. Siempre se debe investigar el sangrado vaginal durante la medicación. Se debe informar a la paciente que se ponga en contacto con un médico si se produce sangrado vaginal.

Los siguientes riesgos se han asociado con la THS sistémica y se aplican en menor medida a Ovestin crema y óvulos cuya exposición sistémica al estriol permanece dentro del intervalo postmenopáusico normal cuando se administra dos veces a la semana. Sin embargo, debe considerarse en caso de uso prolongado o repetido de este medicamento.

Cáncer de mama

Los datos epidemiológicos existentes de un metaanálisis a gran escala no indican ningún aumento del riesgo de cáncer de mama en mujeres sin antecedentes de cáncer de mama que tomen estrógenos aplicados por vía vaginal a dosis bajas. No se sabe si los estrógenos vaginales a dosis bajas estimulan la recidiva del cáncer de mama.

Terapia combinada de estrógeno y progestágeno

El ensayo aleatorizado controlado con placebo (estudio Women's Health Initiative (WHI)) y los estudios epidemiológicos coinciden en encontrar un aumento del riesgo de cáncer de mama en mujeres que toman estrógeno- progestágeno combinados para THS, que se hace evidente después de aproximadamente 3 años.

Terapia de estrógeno solo

El ensayo WHI no encontró un aumento en el riesgo de cáncer de mama en mujeres histerectomizadas que usaban estrógeno solo para THS. Los estudios observacionales han informado principalmente de un pequeño aumento en el riesgo de que se les diagnostique cáncer de mama que es sustancialmente más bajo que el encontrado en usuarias de combinaciones de estrógeno y progestágeno.

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La terapia hormonal de sustitución, especialmente en tratamiento combinado de estrógeno-progestágeno, aumenta la densidad de las imágenes mamográficas, lo que puede dificultar la detección radiológica del cáncer de mama. En estudios clínicos se ha comunicado que la probabilidad de desarrollar un aumento de la densidad mamográfica era menor en sujetos tratados con estriol que en sujetos tratados con otros estrógenos.

No se conoce si Ovestin supone el mismo riesgo. En varios estudios caso-control basados en población en 3,345 mujeres con cáncer de mama invasivo y 3,454 controles, no se encontró una asociación del estriol con el aumento del riesgo de cáncer de mama, como sucede con otros estrógenos. Sin embargo, las implicaciones clínicas de estos resultados todavía son desconocidas. Por tanto, es importante que este riesgo de diagnóstico de cáncer de mama se discuta con la paciente y se sopesa frente a los beneficios conocidos de la THS.

Cáncer de ovario

El cáncer de ovario es mucho más raro que el cáncer de mama. El uso a largo plazo (al menos de 5 a 10 años) de productos de THS con estrógenos solos se ha asociado con un riesgo ligeramente mayor de cáncer de ovario. Algunos estudios, incluido el ensayo WHI, sugieren que el uso a largo plazo de THS combinados puede conferir un riesgo similar o ligeramente menor. No está claro si el uso a largo plazo de estrógenos de baja potencia (como Ovestin) confiere un riesgo diferente al de otros productos de estrógeno solo.

Tromboembolismo venoso

La THS sistémica se asocia con un riesgo de 1,3 a 3 veces de desarrollar tromboembolismo venoso (TEV), esto es, trombosis venosa profunda o embolia pulmonar. La aparición de TEV es más probable durante el primer año de tratamiento con THS que posteriormente. Estos estudios no incluyeron Ovestin y, en ausencia de datos, se desconoce si Ovestin conlleva el mismo riesgo.

Las pacientes con patologías trombofílicas conocidas tienen un mayor riesgo de TEV y la THS puede aumentar este riesgo. La THS está contraindicada en estas pacientes.

Los factores de riesgo generalmente reconocidos de TEV incluyen el uso de estrógenos, edad avanzada, cirugía mayor, inmovilidad prolongada, obesidad ($IMC > 30 \text{ Kg/m}^2$), embarazo/postparto, lupus eritematoso sistémico (LES) y cáncer. No existe consenso acerca del posible papel de las varices en la aparición del TEV.

Al igual que para todas las pacientes en postoperatorio, debe considerarse la adopción de medidas profilácticas tras la cirugía para prevenir el TEV. Si tras una cirugía programada sigue un período de inmovilización prolongada se recomienda interrumpir temporalmente el tratamiento de 4 a 6 semanas antes de la intervención quirúrgica. El tratamiento no debe reiniciarse hasta que la mujer haya recobrado completamente la movilidad.

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Si Ovestin se utiliza para la indicación "terapia pre y postoperatoria en mujeres postmenopáusicas en cirugía vaginal" debe considerarse la adopción de un tratamiento profiláctico contra la trombosis.

A las mujeres sin antecedentes personales de TEV, pero con un familiar de primer grado con un historial de trombosis en edad temprana, se les puede ofrecer un cribado después un asesoramiento detallado con respecto a sus limitaciones (sólo una parte de las anomalías trombofílicas son identificadas mediante cribado). En caso de que se detecte una anomalía trombofílica que produce trombosis en algunos miembros de la familia o si la anomalía es "grave" (por ejemplo, deficiencia de antitrombina, proteína S, proteína C o una combinación de anomalías), la THS está contraindicada.

Las mujeres que ya estén recibiendo un tratamiento anticoagulante crónico requieren una valoración cuidadosa de los beneficios y los riesgos de la THS antes de comenzar el tratamiento.

El tratamiento debe interrumpirse si aparece un cuadro de TEV, tras iniciar el tratamiento. Las mujeres deben ser advertidas de que se pongan inmediatamente en contacto con su médico cuando observen la aparición de un síntoma que pueda sugerir un episodio tromboembólico (p. ej. tumefacción dolorosa de una pierna, dolor repentino en el pecho, disnea).

Enfermedad arterial coronaria (EAC)

No hay evidencia de ensayos controlados aleatorizados de protección contra el infarto de miocardio en mujeres con o sin EAC existente que recibieron THS combinada de estrógeno-progestágeno o estrógeno solo.

Terapia combinada de estrógeno y progestágeno

El riesgo relativo de EAC durante el uso de la THS combinada de estrógeno y progestágeno aumenta ligeramente. Dado que el riesgo absoluto inicial de EAC depende en gran medida de la edad, el número de casos adicionales de EAC debido al uso de estrógenos y progestágenos es muy bajo en mujeres sanas cercanas a la menopausia, pero aumentará con la edad más avanzada.

Terapia de estrógeno sólo

Datos de estudios aleatorizados y controlados no encontraron un mayor riesgo de EAC en mujeres histerectomizadas en terapia de estrógeno sólo.

Accidente cerebrovascular isquémico

La terapia con estrógeno sólo y estrógeno-progestágeno combinado está asociada con un aumento del riesgo de accidente cerebrovascular isquémico de hasta 1,5 veces. El riesgo relativo no cambia con la edad ni con el tiempo transcurrido desde la menopausia. Sin embargo, como el riesgo basal de accidente cerebrovascular está claramente relacionado con la edad, el riesgo total en mujeres usuarias de THS aumenta con la edad.

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Uso concomitante de medicamentos para el tratamiento de la hepatitis C

Durante los ensayos clínicos con la pauta de medicamentos combinados ombitasvir hidrato/paritaprevir hidrato/ritonavir con o sin dasabuvir, se produjeron elevaciones de ALT de más de 5 veces el límite superior normal. Estos aumentos de ALT fueron significativamente más frecuentes en sujetos femeninos que utilizaban medicamentos que contienen etinilestradiol. En contraste, la tasa de aumento de ALT en sujetos femeninos con otros tipos de estrógenos, como estradiol, estriol y estrógenos conjugados, fue similar a la tasa observada en los sujetos que no estaban usando medicamentos que contenían estrógenos. No obstante, como el número de sujetos que toman estos otros estrógenos es limitado, se recomienda precaución en la administración conjunta con la pauta de medicamentos combinados ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con o sin dasabuvir.

Otras condiciones

- Se deberá vigilar estrechamente a las pacientes con disfunción renal o cardíaca ya que los estrógenos pueden causar retención de líquidos.
- El estriol es un inhibidor débil de las gonadotropinas sin otros efectos significativos sobre el sistema endocrino.
- La THS no mejora la función cognitiva. Existen datos que muestran un incremento del riesgo de probable demencia en mujeres que comienzan el tratamiento continuo combinado o con estrógeno sólo después de los 65 años.
- Ovestin no está destinado para uso anticonceptivo.
- Ovestin crema contiene alcohol cetílico y alcohol estearílico. Esto puede causar reacciones cutáneas locales (por ejemplo, dermatitis de contacto).

Nuevas reacciones adversas

Se han notificado en la literatura y la farmacovigilancia las siguientes reacciones adversas:

Sistema de clasificación de órganos	Reacciones Adversas
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Retención de líquidos
Trastornos Gastrointestinales	Náuseas
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Molestia en mama y dolor de mama Manchado postmenopáusico Secreción cervical

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Irritación de la zona de aplicación y prurito en la zona de aplicación Síntomas pseudogripales
---	---

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Estas reacciones adversas normalmente son transitorias, pero pueden ser indicativas de que la dosificación es demasiado alta.

Se han notificado otras reacciones adversas en asociación con el tratamiento con estrógenos/progestágenos:

- Neoplasias dependientes de estrógenos benignas y malignas, por ejemplo, cáncer endometrial.
- Enfermedad de la vesícula biliar
- Trastornos de la piel y subcutáneos: cloasma, eritema multiforme, eritema nodoso, púrpura vascular
- Demencia probable mayor de 65 años

Efectos de clase asociados a la THS sistémica

Los siguientes riesgos se han asociado con la THS sistémica y se aplican en menor medida a Ovestin crema y óvulos cuya exposición sistémica al estriol permanece dentro del intervalo postmenopáusico normal cuando se administra dos veces a la semana.

Cáncer de ovario

El uso a largo plazo de THS con estrógeno solo y combinado de estrógeno y progestágeno se ha asociado con un riesgo ligeramente mayor de cáncer de ovario. En el Million Women Study, 5 años de THS resultaron en 1 caso adicional por cada 2500 usuarias.

Riesgo de tromboembolismo venoso

La THS sistémica se asocia con un aumento del riesgo relativo de 1,3 a 3 veces de desarrollar tromboembolismo venoso (TEV), esto es, trombosis venosa profunda o embolia pulmonar. La aparición de TEV es más probable durante el primer año de tratamiento con terapia hormonal de sustitución. Los datos de los ensayos WHI se presentan a continuación:

Ensayo WHI – Riesgo adicional de TEV tras 5 años de uso

Rango de edad (años)	Incidencia por cada 1.000 mujeres en grupo placebo en un período de 5 años	Cociente de riesgo e IC 95%	Casos adicionales por cada 1.000 usuarias de THS
Estrógeno sólo (oral)*			
50-59	7	1.2 (0.6 – 2.4)	1 (-3 – 10)
Estrógeno- progestágeno combinado (oral)			
50-59	4	2.3 (1.2 – 4.3)	5 (1 – 13)

* Ensayo en mujeres histerectomizadas.

Riesgo de enfermedad arterial coronaria

El riesgo de enfermedad de las arterias coronarias aumenta ligeramente en usuarias de THS combinada de estrógeno-progesterona mayores de 60 años (ver sección 4.4).

Acta No. 15 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Riesgo de accidente cerebrovascular isquémico

El uso de terapia con estrógeno solo y estrógeno-progestágeno se asocia con un riesgo relativo de accidente cerebrovascular isquémico hasta 1,5 veces mayor. El riesgo de accidente cerebrovascular hemorrágico no se incrementa durante el uso de la THS. Este riesgo relativo no depende de la edad o la duración del uso, sin embargo, como el riesgo basal está claramente relacionado con la edad, el riesgo total de accidente cerebrovascular en mujeres en THS aumenta con la edad.

Ensayo combinado WHI – Riesgo adicional de accidente cerebrovascular isquémico* tras 5 años de uso

Rango de edad (años)	Incidencia por cada 1.000 mujeres en grupo placebo en un período de 5 años	Cociente de riesgo e IC 95%	Casos adicionales por cada 1.000 usuarias de THS en un período de 5 años
50-59	8	1.3 (1.1– 1.6)	3 (1-5)

* No se diferenció entre el accidente cerebrovascular isquémico y el ictus hemorrágico.

Notificación de sospechas de reacciones adversa

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento después de la autorización. Permite un seguimiento continuo 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 farmacovigilancia. Si presenta verso con el uso de este producto, consulte a su médico tratante y repórtelo a farmacovigilancia@aspenlatam.com.

Nuevas interacciones

Debido a la administración vaginal y la absorción sistémica mínima, es poco probable que se produzcan interacciones farmacológicas clínicamente relevantes con Ovestin. Sin embargo, deben considerarse las interacciones con otros tratamientos vaginales aplicados localmente.

Las siguientes interacciones se han descrito con el uso de anticonceptivos orales combinados y podrían ser relevantes también para Ovestin.

El metabolismo de los estrógenos puede estar aumentado con el uso concomitante de sustancias que se conoce que inducen las enzimas metabolizadoras de fármacos, específicamente las enzimas del citocromo P450, tales como anticonvulsivantes (p. ej.

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



fenobarbital, fenitoína, carbamazepina y anti-infecciosos (p. ej. rifampicina, rifabutina, nevirapina, efavirenz).

Ritonavir y nelfinavir, aunque se conocen como potentes inhibidores, por el contrario, muestran propiedades inductoras cuando se usan concomitantemente con hormonas esteroides.

Las preparaciones a base de plantas medicinales que contengan Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) pueden inducir el metabolismo de los estrógenos.

Clínicamente, un aumento en el metabolismo de los estrógenos puede traducirse en una reducción del efecto y en cambios en el patrón de los sangrados uterinos.

Durante los ensayos clínicos con la pauta de medicamentos combinados ombitasvir hidrato/paritaprevir hidrato/ritonavir con o sin dasabuvir, se produjeron elevaciones de ALT de más de 5 veces el límite superior normal. Estos aumentos de ALT fueron significativamente más frecuentes en sujetos femeninos que utilizaban medicamentos que contienen etinilestradiol. En contraste, la tasa de aumento de ALT en sujetos femeninos con otros tipos de estrógenos, como estradiol, estriol y estrógenos conjugados, fue similar a la tasa observada en los sujetos que no estaban usando medicamentos que contenían estrógenos. No obstante, como el número de sujetos que toman estos otros estrógenos es limitado, se recomienda precaución en la administración conjunta con la pauta de medicamento tonavir con o sin dasabuvir.

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

- **Modificación de indicaciones**
- **Modificación de contraindicaciones**
- **Modificación de dosificación y grupo etario**
- **Modificación de precauciones y advertencias**
- **Modificación de interacciones**
- **Modificación de reacciones adversas**

Nuevas indicaciones

- **Terapia de reemplazo hormonal (HRT) para el tratamiento de la atrofia del tracto urogenital inferior relacionada con deficiencia estrogénica.**
- **Terapia pre y postoperatoria en mujeres postmenopáusicas en cirugía vaginal.**
- **Como ayuda diagnóstica en caso de frotis cervical atrófico dudoso (Papanicolau).**

Nuevas contraindicaciones

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Cáncer de mama, antecedentes personales o sospecha del mismo;
- Tumores estrógeno dependientes malignos o sospecha de los mismos (p. ej. cáncer de endometrio);
- Hemorragia vaginal no diagnosticada;
- Hiperplasia de endometrio no tratada;
- Tromboembolismo venoso (TEV) o antecedentes del mismo (trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar);
- Alteración trombofílica conocida (por ejemplo, deficiencia de proteína C, proteína S o de antitrombina)
- Enfermedad tromboembólica arterial activa o reciente (p. ej. angina, infarto de miocardio);
- Enfermedad hepática aguda o antecedente de enfermedad hepática mientras las pruebas de función hepática sigan alteradas;
- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes
- Porfiria.

Nueva dosificación y grupo etario

Posología y forma de administración

Ovestin® es un producto con estrógeno que puede ser administrado a mujeres con útero o mujeres hysterectomizadas.

Posología

- Para la atrofia del tracto urogenital inferior:

Ovestin Óvulos: 1 óvulo al día durante las primeras semanas (máximo 4 semanas), y en función del alivio de los síntomas, reducir la dosis hasta llegar a una dosis de mantenimiento (por ejemplo, 1 óvulo dos veces por semana).

Ovestin Crema Vaginal: 1 aplicación de crema al día durante las primeras semanas (máximo 4 semanas), y en función del alivio de los síntomas, reducir la dosis hasta llegar a una dosis de mantenimiento (por ejemplo, 1 aplicación de crema dos veces por semana).

- Como tratamiento pre y postoperatorio en mujeres postmenopáusicas en cirugía vaginal:

Ovestin Óvulos: 1 óvulo al día las 2 semanas antes de la cirugía; 1 óvulo dos veces por semana durante las 2 semanas después de la operación. Después de la operación, el tratamiento puede comenzarse tan pronto como la aplicación de los óvulos sea posible, normalmente un mínimo de 2 semanas.

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Ovestin Crema Vaginal: 1 aplicación de crema al día las 2 semanas antes de la cirugía; 1 aplicación de crema dos veces por semana durante las 2 semanas después de la operación. Después de la operación, el tratamiento puede comenzarse tan pronto como la aplicación de la crema sea posible, normalmente un mínimo de 2 semanas.

**•Como ayuda diagnóstica en caso de frotis cervical atrófico dudoso (Papanicolau):
Ovestin Óvulos: 1 óvulo al día durante la semana anterior a la realización del siguiente frotis.**

Ovestin Crema Vaginal: 1 aplicación de crema al día durante la semana anterior a la realización del siguiente frotis.

En caso de olvido de una dosis

En caso de olvido de una dosis, ésta debe administrarse tan pronto como se recuerde, excepto en el caso de que se recuerde en el día de la dosis siguiente. En esta situación, la dosis olvidada debe suprimirse y continuar con el esquema de dosificación habitual. Nunca deben administrarse dos dosis el mismo día.

Forma de administración

Ovestin Óvulos:

Debe administrarse por vía intravaginal, antes de acostarse.

Ovestin Crema Vaginal:

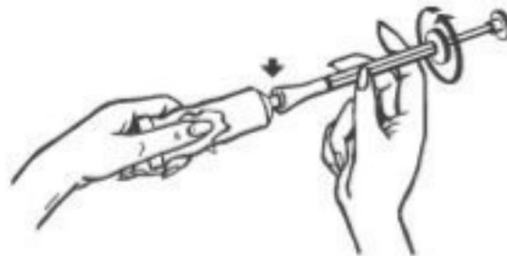
Debe administrarse por vía intravaginal. 1 aplicación de crema antes de acostarse.

Una aplicación (aplicador lleno hasta la marca) contiene ,5 mg de Ovestin Crema Vaginal, que corresponde a 0,5 mg de estriol.

Instrucciones de uso para la paciente:

1. Destapar el tubo, invertir el tapón y utilizar la punta aguda para abrir el precinto del tubo.

2. Tirar el embolo hasta la marca y enroscarlo en el tubo. Asegúrese de que el émbolo está completamente insertado en el cilindro.



Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

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

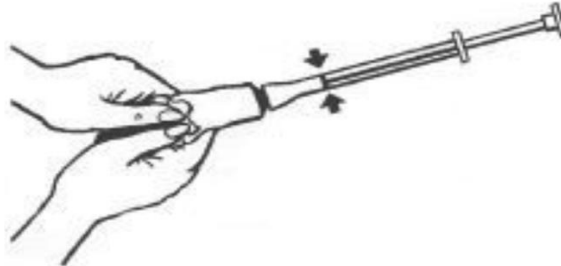
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

www.invima.gov.co



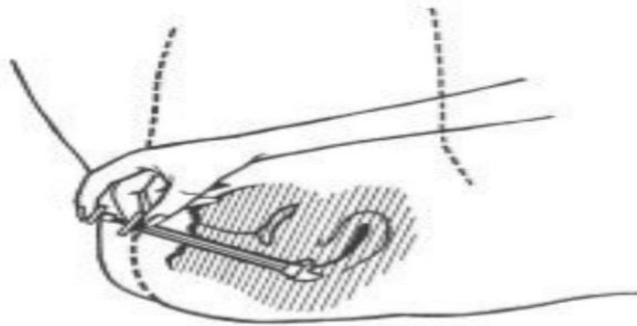
3. Apretar el tubo lentamente hasta que penetre suficiente crema en el aplicador para llenarlo hasta la marca (marca roja, vea las flechas en el dibujo inferior).



4. Desenroscar el aplicador y volver a tapar el tubo.

5. Para aplicar la crema, acostarse e introducir el extremo del aplicador profundamente en la vagina

6. Empujar lentamente el émbolo hasta que el aplicador quede vacío.



7. Después de usarlo, sacar el émbolo completamente, pasando el punto de resistencia y lavarlo con el aplicador en agua jabonosa templada, enjuagando bien a continuación. No usar detergentes.

No poner el aplicador en agua caliente o hirviendo

8. El aplicador puede volverse a encajar insertando completamente el émbolo en el cilindro, pasando el punto de resistencia.

Deseche el aplicador una vez que el tubo esté vacío.

Ovestin Óvulos y Crema Vaginal:

Tanto para el comienzo como para la continuación del tratamiento de los síntomas climatéricos deberá utilizarse en todos los casos la dosis mínima eficaz durante el tiempo de tratamiento lo más corto posible.



Para Ovestin crema y óvulos, la exposición sistémica al estriol permanece cerca del rango postmenopáusico normal cuando se administran dos veces a la semana, no se recomienda añadir un progestágeno.

En mujeres que no tomen terapia hormonal de sustitución o en mujeres que cambian de una terapia hormonal de sustitución continua combinada, el tratamiento puede iniciarse cualquier día. Las mujeres que cambian a partir de un régimen de terapia hormonal de sustitución cíclica deberán iniciar el tratamiento con Ovestin una semana después de finalizar el ciclo.

Nuevas precauciones y advertencias

•Para el tratamiento de los síntomas climatéricos, la terapia hormonal de sustitución (THS) sólo debe iniciarse cuando los síntomas afectan negativamente la calidad de vida de la mujer. En todos los casos debe realizarse, al menos anualmente, una valoración cuidadosa de los riesgos y beneficios y la THS solamente debe mantenerse mientras los beneficios superen los riesgos.

La evidencia sobre los riesgos asociados con la THS en el tratamiento de la menopausia prematura es limitada. Sin embargo, debido al bajo nivel de riesgo absoluto en mujeres más jóvenes, el equilibrio entre beneficio y riesgo para estas mujeres puede ser más favorable que para mujeres de más edad.

Seguimiento y controles médicos

•Antes de iniciar o reinstaurar una THS, debe realizarse una historia clínica completa personal y familiar. La exploración física (incluyendo mamas y pelvis), debe tener en cuenta la historia clínica, así como las contraindicaciones y las advertencias para el uso de la THS.

Se recomiendan exámenes médicos regulares durante el tratamiento, cuya naturaleza y frecuencia estarán en función de las condiciones de cada mujer. Debe orientarse a las mujeres acerca de cuáles son los cambios que detecten en sus pechos de los que deben informar a su médico o enfermera (ver “Cáncer de mama” más adelante). Las exploraciones, incluyendo técnicas de imagen apropiadas como la mamografía, deben realizarse periódicamente de acuerdo con las guías de práctica clínica aceptadas, adaptándolas a las necesidades clínicas de cada caso. Se deberá siempre considerar la administración de la menor dosis y la duración de tratamiento más corta.

Condiciones que requieren supervisión

•Si aparece cualquiera de estas situaciones, han ocurrido previamente y/o se han agravado durante el embarazo o durante un tratamiento hormonal previo debe vigilarse estrechamente a la paciente. Las condiciones que seguidamente se enumeran pueden recurrir o agravarse durante el tratamiento con Ovestin, particularmente:

•**Leiomioma (fibroma uterino) o endometriosis;**

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Factores de riesgo para trastornos tromboembólicos (ver a continuación);
- Factores de riesgo para tumores estrógeno dependientes, por ejemplo, cáncer de mama en familiares de primer grado;
- Hipertensión arterial;
- Trastornos hepáticos (por ejemplo, adenoma hepático);
- Diabetes mellitus con o sin afectación vascular;
- Colelitiasis;
- Migraña o cefalea (grave);
- Lupus eritematoso sistémico (LES);
- Antecedentes de hiperplasia de endometrio (ver a continuación);
- Epilepsia;
- Asma;
- Otosclerosis.

Si se diagnostica un empeoramiento de cualquiera de las condiciones anteriores o se sospecha su aparición durante el tratamiento con THS, deberán reevaluarse los beneficios y riesgos de la THS y en base a ello la pertinencia de continuar el tratamiento.

Razones para suspender la terapia inmediatamente:

Deberá suspenderse el tratamiento si se descubre alguna contraindicación y en cualquiera de las siguientes situaciones:

- Ictericia o deterioro de la función hepática;
- Aumento significativo en la presión arterial;
- Aparición por primera vez de cefalea tipo migraña;
- Embarazo.

Hiperplasia y carcinoma endometrial

Para evitar la estimulación endometrial, la dosis diaria no debe exceder de 1 óvulo al día (0,5 mg de estriol) o 1 aplicación de crema al día (0,5 mg de estriol) ni tampoco debe utilizarse esta dosis máxima (1 ovulo o 1 aplicación de crema) durante más de 2-3 semanas (máximo 4 semanas). Un estudio epidemiológico ha mostrado que el tratamiento prolongado con dosis bajas de estriol por vía oral, pero no vaginal, puede aumentar el riesgo de cáncer de endometrio. El riesgo aumentó con la duración del tratamiento y desapareció en el curso de un año después de discontinuarlo. El aumento del riesgo se concentró principalmente en tumores menos invasivos y muy diferenciados. Siempre se debe investigar el sangrado vaginal durante la medicación. Se debe informar a la paciente que se ponga en contacto con un médico si se produce sangrado vaginal.

Los siguientes riesgos se han asociado con la THS sistémica y se aplican en menor medida a Ovestin crema y óvulos cuya exposición sistémica al estriol permanece dentro del intervalo postmenopáusico normal cuando se administra dos veces a la

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



semana. Sin embargo, debe considerarse en caso de uso prolongado o repetido de este medicamento.

Cáncer de mama

Los datos epidemiológicos existentes de un metaanálisis a gran escala no indican ningún aumento del riesgo de cáncer de mama en mujeres sin antecedentes de cáncer de mama que tomen estrógenos aplicados por vía vaginal a dosis bajas. No se sabe si los estrógenos vaginales a dosis bajas estimulan la recidiva del cáncer de mama.

Terapia combinada de estrógeno y progestágeno

El ensayo aleatorizado controlado con placebo (estudio Women's Health Initiative (WHI)) y los estudios epidemiológicos coinciden en encontrar un aumento del riesgo de cáncer de mama en mujeres que toman estrógeno- progestágeno combinados para THS, que se hace evidente después de aproximadamente 3 años.

Terapia de estrógeno solo

El ensayo WHI no encontró un aumento en el riesgo de cáncer de mama en mujeres histerectomizadas que usaban estrógeno solo para THS. Los estudios observacionales han informado principalmente de un pequeño aumento en el riesgo de que se les diagnostique cáncer de mama que es sustancialmente más bajo que el encontrado en usuarias de combinaciones de estrógeno y progestágeno.

La terapia hormonal de sustitución, especialmente en tratamiento combinado de estrógeno- progestágeno, aumenta la densidad de las imágenes mamográficas, lo que puede dificultar la detección radiológica del cáncer de mama. En estudios clínicos se ha comunicado que la probabilidad de desarrollar un aumento de la densidad mamográfica era menor en sujetos tratados con estriol que en sujetos tratados con otros estrógenos.

No se conoce si Ovestin supone el mismo riesgo. En varios estudios caso-control basados en población en 3,345 mujeres con cáncer de mama invasivo y 3,454 controles, no se encontró una asociación del estriol con el aumento del riesgo de cáncer de mama, como sucede con otros estrógenos. Sin embargo, las implicaciones clínicas de estos resultados todavía son desconocidas. Por tanto, es importante que este riesgo de diagnóstico de cáncer de mama se discuta con la paciente y se sopesa frente a los beneficios conocidos de la THS.

Cáncer de ovario

El cáncer de ovario es mucho más raro que el cáncer de mama. El uso a largo plazo (al menos de 5 a 10 años) de productos de THS con estrógenos solos se ha asociado con un riesgo ligeramente mayor de cáncer de ovario. Algunos estudios, incluido el ensayo WHI, sugieren que el uso a largo plazo de THS combinados puede conferir un

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



riesgo similar o ligeramente menor. No está claro si el uso a largo plazo de estrógenos de baja potencia (como Ovestin) confiere un riesgo diferente al de otros productos de estrógeno solo.

Tromboembolismo venoso

La THS sistémica se asocia con un riesgo de 1,3 a 3 veces de desarrollar tromboembolismo venoso (TEV), esto es, trombosis venosa profunda o embolia pulmonar. La aparición de TEV es más probable durante el primer año de tratamiento con THS que posteriormente. Estos estudios no incluyeron Ovestin y, en ausencia de datos, se desconoce si Ovestin conlleva el mismo riesgo.

Las pacientes con patologías trombofílicas conocidas tienen un mayor riesgo de TEV y la THS puede aumentar este riesgo. La THS está contraindicada en estas pacientes.

Los factores de riesgo generalmente reconocidos de TEV incluyen el uso de estrógenos, edad avanzada, cirugía mayor, inmovilidad prolongada, obesidad (IMC > 30 Kg/m²), embarazo/postparto, lupus eritematoso sistémico (LES) y cáncer. No existe consenso acerca del posible papel de las varices en la aparición del TEV.

Al igual que para todas las pacientes en postoperatorio, debe considerarse la adopción de medidas profilácticas tras la cirugía para prevenir el TEV. Si tras una cirugía programada sigue un período de inmovilización prolongada se recomienda interrumpir temporalmente el tratamiento de 4 a 6 semanas antes de la intervención quirúrgica. El tratamiento no debe reiniciarse hasta que la mujer haya recobrado completamente la movilidad.

Si Ovestin se utiliza para la indicación "terapia pre y postoperatoria en mujeres postmenopáusicas en cirugía vaginal" debe considerarse la adopción de un tratamiento profiláctico contra la trombosis.

A las mujeres sin antecedentes personales de TEV, pero con un familiar de primer grado con un historial de trombosis en edad temprana, se les puede ofrecer un cribado después un asesoramiento detallado con respecto a sus limitaciones (sólo una parte de las anomalías trombofílicas son identificadas mediante cribado). En caso de que se detecte una anomalía trombofílica que produce trombosis en algunos miembros de la familia o si la anomalía es "grave" (por ejemplo, deficiencia de antitrombina, proteína S, proteína C o una combinación de anomalías), la THS está contraindicada.

Las mujeres que ya estén recibiendo un tratamiento anticoagulante crónico requieren una valoración cuidadosa de los beneficios y los riesgos de la THS antes de comenzar el tratamiento.

El tratamiento debe interrumpirse si aparece un cuadro de TEV, tras iniciar el tratamiento. Las mujeres deben ser advertidas de que se pongan inmediatamente en

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



contacto con su médico cuando observen la aparición de un síntoma que pueda sugerir un episodio tromboembólico (p. ej. tumefacción dolorosa de una pierna, dolor repentino en el pecho, disnea).

Enfermedad arterial coronaria (EAC)

No hay evidencia de ensayos controlados aleatorizados de protección contra el infarto de miocardio en mujeres con o sin EAC existente que recibieron THS combinada de estrógeno- progestágeno o estrógeno solo.

Terapia combinada de estrógeno y progestágeno

El riesgo relativo de EAC durante el uso de la THS combinada de estrógeno y progestágeno aumenta ligeramente. Dado que el riesgo absoluto inicial de EAC depende en gran medida de la edad, el número de casos adicionales de EAC debido al uso de estrógenos y progestágenos es muy bajo en mujeres sanas cercanas a la menopausia, pero aumentará con la edad más avanzada.

Terapia de estrógeno sólo

Datos de estudios aleatorizados y controlados no encontraron un mayor riesgo de EAC en mujeres histerectomizadas en terapia de estrógeno sólo.

Accidente cerebrovascular isquémico

La terapia con estrógeno sólo y estrógeno- progestágeno combinado está asociada con un aumento del riesgo de accidente cerebro vascular isquémico de hasta 1,5 veces. El riesgo relativo no cambia con la edad ni con el tiempo transcurrido desde la menopausia. Sin embargo, como el riesgo basal de accidente cerebrovascular está claramente relacionado con la edad, el riesgo total en mujeres usuarias de THS aumenta con la edad.

Uso concomitante de medicamentos para el tratamiento de la hepatitis C

Durante los ensayos clínicos con la pauta de medicamentos combinados ombitasvir hidrato/paritaprevir hidrato/ritonavir con o sin dasabuvir, se produjeron elevaciones de ALT de más de 5 veces el límite superior normal. Estos aumentos de ALT fueron significativamente más frecuentes en sujetos femeninos que utilizaban medicamentos que contienen etinilestradiol. En contraste, la tasa de aumento de ALT en sujetos femeninos con otros tipos de estrógenos, como estradiol, estriol y estrógenos conjugados, fue similar a la tasa observada en los sujetos que no estaban usando medicamentos que contenían estrógenos. No obstante, como el número de sujetos que toman estos otros estrógenos es limitado, se recomienda precaución en la administración conjunta con la pauta de medicamentos combinados ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con o sin dasabuvir.

Otras condiciones

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Se deberá vigilar estrechamente a las pacientes con disfunción renal o cardiaca ya que los estrógenos pueden causar retención de líquidos.
- El estriol es un inhibidor débil de las gonadotropinas sin otros efectos significativos sobre el sistema endocrino.
- La THS no mejora la función cognitiva. Existen datos que muestran un incremento del riesgo de probable demencia en mujeres que comienzan el tratamiento continuo combinado o con estrógeno sólo después de los 65 años.
- Ovestin no está destinado para uso anticonceptivo.
- Ovestin crema contiene alcohol cetílico y alcohol estearílico. Esto puede causar reacciones cutáneas locales (por ejemplo, dermatitis de contacto).

Nuevas reacciones adversas

Se han notificado en la literatura y la farmacovigilancia las siguientes reacciones adversas:

Sistema de clasificación de órganos	Reacciones Adversas
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Retención de líquidos
Trastornos Gastrointestinales	Náuseas
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Molestia en mama y dolor de mama Manchado postmenopáusico Secreción cervical

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Irritación de la zona de aplicación y prurito en la zona de aplicación Síntomas pseudogripales
---	---

Estas reacciones adversas normalmente son transitorias, pero pueden ser indicativas de que la dosificación es demasiado alta.

Se han notificado otras reacciones adversas en asociación con el tratamiento con estrógenos/progestágenos:

- Neoplasias dependientes de estrógenos benignas y malignas, por ejemplo, cáncer endometrial.
- Enfermedad de la vesícula biliar
- Trastornos de la piel y subcutáneos: cloasma, eritema multiforme, eritema nodoso, púrpura vascular
- Demencia probable mayor de 65 años

Efectos de clase asociados a la THS sistémica

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Los siguientes riesgos se han asociado con la THS sistémica y se aplican en menor medida a Ovestin crema y óvulos cuya exposición sistémica al estriol permanece dentro del intervalo postmenopáusico normal cuando se administra dos veces a la semana.

Cáncer de ovario

El uso a largo plazo de THS con estrógeno solo y combinado de estrógeno y progestágeno se ha asociado con un riesgo ligeramente mayor de cáncer de ovario. En el Million Women Study, 5 años de THS resultaron en 1 caso adicional por cada 2500 usuarias.

Riesgo de tromboembolismo venoso

La THS sistémica se asocia con un aumento del riesgo relativo de 1,3 a 3 veces de desarrollar tromboembolismo venoso (TEV), esto es, trombosis venosa profunda o embolia pulmonar. La aparición de TEV es más probable durante el primer año de tratamiento con terapia hormonal de sustitución. Los datos de los ensayos WHI se presentan a continuación:

Ensayo WHI – Riesgo adicional de TEV tras 5 años de uso

Rango de edad (años)	Incidencia por cada 1.000 mujeres en grupo placebo en un período de 5 años	Cociente de riesgo e IC 95%	Casos adicionales por cada 1.000 usuarias de THS
Estrógeno sólo (oral)*			
50-59	7	1.2 (0.6 – 2.4)	1 (-3 – 10)
Estrógeno- progestágeno combinado (oral)			
50-59	4	2.3 (1.2 – 4.3)	5 (1 – 13)

* Ensayo en mujeres histerectomizadas.

Riesgo de enfermedad arterial coronaria

El riesgo de enfermedad de las arterias coronarias aumenta ligeramente en usuarias de THS combinada de estrógeno-progesterona mayores de 60 años (ver sección 4.4).

Riesgo de accidente cerebrovascular isquémico

El uso de terapia con estrógeno solo y estrógeno-progestágeno se asocia con un riesgo relativo de accidente cerebrovascular isquémico hasta 1,5 veces mayor. El riesgo de accidente cerebrovascular hemorrágico no se incrementa durante el uso de la THS. Este riesgo relativo no depende de la edad o la duración del uso, sin embargo, como el riesgo basal está claramente relacionado con la edad, el riesgo total de accidente cerebrovascular en mujeres en THS aumenta con la edad.

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Ensayo combinado WHI – Riesgo adicional de accidente cerebrovascular isquémico* tras 5 años de uso

Rango de edad (años)	Incidencia por cada 1.000 mujeres en grupo placebo en un período de 5 años	Cociente de riesgo e IC 95%	Casos adicionales por cada 1.000 usuarias de THS en un período de 5 años
50-59	8	1.3 (1.1– 1.6)	3 (1-5)

* No se diferenció entre el accidente cerebrovascular isquémico y el ictus hemorrágico.

Notificación de sospechas de reacciones adversa

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento después de la autorización. Permite un seguimiento continuo 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 farmacovigilancia. Si presenta verso con el uso de este producto, consulte a su médico tratante y repórtelo a farmacovigilancia@aspenlatam.com.

Nuevas interacciones

Debido a la administración vaginal y la absorción sistémica mínima, es poco probable que se produzcan interacciones farmacológicas clínicamente relevantes con Ovestin. Sin embargo, deben considerarse las interacciones con otros tratamientos vaginales aplicados localmente.

Las siguientes interacciones se han descrito con el uso de anticonceptivos orales combinados y podrían ser relevantes también para Ovestin.

El metabolismo de los estrógenos puede estar aumentado con el uso concomitante de sustancias que se conoce que inducen las enzimas metabolizadoras de fármacos, específicamente las enzimas del citocromo P450, tales como anticonvulsivantes (p. ej. fenobarbital, fenitoína, carbamazepina y anti-infecciosos (p. ej. rifampicina, rifabutina, nevirapina, efavirenz).

Ritonavir y nelfinavir, aunque se conocen como potentes inhibidores, por el contrario, muestran propiedades inductoras cuando se usan concomitantemente con hormonas esteroides.

Las preparaciones a base de plantas medicinales que contengan Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) pueden inducir el metabolismo de los estrógenos.

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Clínicamente, un aumento en el metabolismo de los estrógenos puede traducirse en una reducción del efecto y en cambios en el patrón de los sangrados uterinos.

Durante los ensayos clínicos con la pauta de medicamentos combinados ombitasvir hidrato/paritaprevir hidrato/ritonavir con o sin dasabuvir, se produjeron elevaciones de ALT de más de 5 veces el límite superior normal. Estos aumentos de ALT fueron significativamente más frecuentes en sujetos femeninos que utilizaban medicamentos que contienen etinilestradiol. En contraste, la tasa de aumento de ALT en sujetos femeninos con otros tipos de estrógenos, como estradiol, estriol y estrógenos conjugados, fue similar a la tasa observada en los sujetos que no estaban usando medicamentos que contenían estrógenos. No obstante, como el número de sujetos que toman estos otros estrógenos es limitado, se recomienda precaución en la administración conjunta con la pauta de medicamento tonavir con o sin dasabuvir.

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto versión v. CCDS_Feb2021 y la información para prescribir versión v. CCDS_Feb2021 allegados mediante radicado 20221110790.

3.4.1.10 XELJANZ® 5 mg

Expediente : 20059967
Radicado : 20211127859 / 20221120348
Fecha : 17/06/2022
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene citrato de Tofacitinib 8,078mg equivalente a Tofacitinib 5 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.

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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).

Contraindicaciones: (Del Registro)

Hipersensibilidad al medicamento. No debe ser usado en combinación con medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad reumatoidea de origen biológico o inmunosupresores potentes tales como azatioprina y ciclosporina.

Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias y precauciones especiales de administración.

Toda la información proporcionada en esta sección para la indicación de artritis reumatoide y artritis psoriásica es aplicable para xeljanz® 5 mg dos veces al día y para xeljanz® xr 11 mg una vez al día ya que estos contienen el mismo ingrediente activo (tofacitinib).

Toda la información provista en esta sección para la indicación de colitis ulcerativa es aplicable a xeljanz 5 mg dos veces al día.

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, celulitis, herpes zoster e infección de las vías urinarias, diverticulitis y apendicitis. De las infecciones oportunistas que se han reportado con xeljanz®, se encuentran: tuberculosis y otras infecciones micobacterianas, cryptococcus, 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 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 (por ejemplo, histoplasmosis, coccidioidomicosis).

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



No debe iniciarse el tratamiento con xeljanz® / 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® / 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® / xeljanz® xr o después de este. Si un paciente desarrolla una infección seria, una infección oportunista o septicemia deberá interrumpirse el tratamiento con xeljanz® / xeljanz® xr. Los pacientes que desarrollan una infección durante el tratamiento con xeljanz® / 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 anciana y en diabéticos en general, deberá tener precaución cuando se trate a ancianos y pacientes con diabetes (ver sección 4.8). 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® / xeljanz® xr un inhibidor de la janus-kinasa, en ensayos clínicos y en el entorno post-comercialización 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. En la sección 4.2 se analizan los criterios de monitoreo y de interrupción para linfopenia.

Tuberculosis.

Antes y según los lineamientos aplicables, durante la administración de xeljanz® / xeljanz® xr los pacientes deberán evaluarse y someterse a una prueba para determinar si presentan infección latente o activa.

Los pacientes con tuberculosis latente deben ser tratados con la terapia estándar antimicobacteriana antes de administrar xeljanz® / xeljanz® xr.

El tratamiento antituberculosis debe también considerarse antes de la administración de xeljanz® / xeljanz® xr en pacientes con antecedentes de tuberculosis latente o activa en los que 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

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



tratamiento de la tuberculosis para que ayude en la decisión de 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 en los estudios clínicos de xeljanz® se observaron casos de reactivación del virus herpes (por ejemplo, herpes zóster). Se han reportado casos de reactivación de hepatitis b, en la etapa de post-comercialización, en pacientes tratados con xeljanz®. Se desconoce el impacto de xeljanz® / 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®.

Neoplasias malignas y trastorno linfoproliferativo (excluido el cáncer de piel no melanoma [cpnm]).

Los riesgos y beneficios del tratamiento con xeljanz® / xeljanz® xr deben considerarse antes de comenzar la terapia en pacientes que actualmente tienen, o han tenido según sus antecedentes, neoplasias malignas excepto cáncer de piel no melanoma (cpnm) tratado de forma satisfactoria o al considerar continuar la administración de xeljanz® / xeljanz® xr a pacientes que han desarrollado una neoplasia maligna. Existe la posibilidad de que xeljanz® / xeljanz® xr afecte las defensas del huésped contra neoplasias malignas.

Se han observado linfomas en los pacientes tratados con xeljanz®. Aunque 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, se desconoce el papel de xeljanz® en el desarrollo de linfomas.

Se observaron otras neoplasias malignas en estudios clínicos y en el marco posterior a la comercialización, incluyendo, pero no limitando a, cáncer de pulmón, 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.

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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® / 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 trataron más de 3800 pacientes (3942 pacientes-año de observación) con xeljanz® durante periodos de hasta 2 años y aproximadamente 681 pacientes (203 pacientes año de observación) fueron tratados con placebo durante un máximo de 6 meses y 204 pacientes (179 pacientes-años 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), la frecuencia de neoplasias malignas (excluidas cpnm) y linfoma fue de 0,97 y 0,09 eventos por 100 pacientes-años, consistente con la frecuencia observada en el periodo controlado.

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.

Colitis ulcerativa.

En los estudios de inducción y mantenimiento controlados con placebo para la colitis ulcerativa, no hubo neoplasias malignas (excluyendo nmsc) en ningún grupo de xeljanz. En toda la experiencia del tratamiento con xeljanz para la colitis ulcerativa, se notificaron neoplasias malignas (excluyendo nmsc) con una tasa de incidencia general de 0,5 eventos por cada 100 pacientes-años.

Cáncer de piel no melanocítico.

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se han informado cánceres de piel no melanocíticos (cpnm) en pacientes tratados con tofacitinib. Se recomienda realizar examen de piel rutinario en los pacientes con mayor riesgo de cáncer de piel.

Embolia pulmonar

Se ha observado embolia pulmonar (ep) en pacientes que toman xeljanz® /

Xeljanz xr® en ensayos clínicos y en informes posteriores a la comercialización.

En un gran estudio aleatorio de vigilancia de seguridad posterior a la autorización

(pass) en pacientes con ar que tenían 50 años o más con al menos un factor de riesgo cardiovascular, se observaron eventos tromboembólicos venosos (tev) como eventos de ep con una mayor incidencia en pacientes tratados con tofacitinib 10 mg dos veces al día en comparación con tofacitinib 5 mg dos veces al día o inhibidores del tnf, particularmente en pacientes obesos (índice de masa corporal [imc] \geq 30).

Muchos de estos eventos de embolia pulmonar fueron graves y algunos resultaron en la muerte. Estos eventos de ep se informaron con mayor frecuencia en pacientes que tomaban xeljanz® 10 mg dos veces al día en relación con otros estudios en todo el programa tofacitinib. Evaluar a los pacientes para los factores de riesgo de tev. Use xeljanz® 10 mg dos veces al día con precaución en pacientes para los que 10 mg dos veces al día es la dosis recomendada y en quienes se identifican los factores de riesgo.

Evalúe de manera urgente a los pacientes con signos y síntomas de ep e interrumpa tofacitinib en pacientes con sospecha de ep, sin importar la dosis o indicación.

Perforaciones gastrointestinales.

Se han reportado eventos de perforación gastrointestinal en ensayos clínicos en pacientes con artritis reumatoide, aunque 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 reumatoidea, 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 eventos fueron principalmente reportados como perforación diverticular, peritonitis, acceso abdominal y apendicitis. Todos los pacientes que desarrollaron perforaciones gastrointestinales estaban tomando concomitantemente antiinflamatorios no esteroides (aine) 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 psoriasis fue de 0,09 eventos/100 pacientesaño.

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®.

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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® / xeljanz® xr debe utilizarse con precaución en pacientes que pueden estar en mayor riesgo de sufrir una perforación gastrointestinal (por ejemplo, pacientes con antecedentes de diverticulitis). Los pacientes que presentan nuevos síntomas abdominales deben evaluarse inmediatamente para identificar de manera temprana si existe perforación gastrointestinal.

Hipersensibilidad.

Se han observado reacciones como angioedema y urticaria, que pueden reflejar una hipersensibilidad al medicamento, en pacientes que recibieron xeljanz® 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® 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 de ahí en adelante. Para las modificaciones recomendadas con base en el recuento de linfocitos ver sección 4.2.

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 encuentra en tratamiento con xeljanz® 5mg dos veces al día o xeljanz® xr 11mg una vez al día que desarrollan ran persistente de 500-1000 células/mm³, interrumpir la dosificación de xeljanz®/ 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®/ 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:

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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 desarrollan 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 como por ejemplo 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. 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 recomendaciones clínicas (por ejemplo, las recomendaciones del programa nacional de educación sobre el colesterol) 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 respuesta a la vacunación viva o a 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® / xeljanz® xr. Se recomienda que todos los pacientes se encuentren al día con todas las vacunas de acuerdo con las directrices de vacunación vigentes antes de iniciar el tratamiento con xeljanz® /xeljanz® xr. El intervalo entre las vacunaciones vivas y el inicio del tratamiento con tofacitinib debería coincidir con los lineamientos de vacunación actuales en lo que respecta a los agentes inmunomoduladores. De acuerdo con estos lineamientos, 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 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 simultánea 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 se evaluó. 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

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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.

Otro estudio de las vacunas evaluó la respuesta humoral a la inoculación simultánea 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 media 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 reumatoidea que recibían metotrexato de base evaluó las respuestas humorales y mediadas por células a la inmunización por medio de una vacuna viva atenuada de virus (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 medio de igg anti-vzv ?1,5 en el 57% de los pacientes que recibieron tofacitinib y en el 43% de los que recibieron el placebo; el cambio medio 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 o más.

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® 5mg dos veces al día, reducir la dosis a 5mg una vez al día, y para pacientes con xeljanz® xr 11mg una vez al día, cambiar a 5mg una vez al día. La dosis de xeljanz® / xeljanz® xr no debe

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



superar los 5 mg una vez al día, en pacientes con insuficiencia renal moderada a severa. Para recomendaciones específicas de ajuste de dosis para cada indicación.

En los ensayos clínicos, xeljanz® / 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 cockroft-gault).

Pacientes con insuficiencia hepática.

No se requiere ningún ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve.

La dosis de xeljanz®/xeljanz® xr no debe superar los 5 mg una vez al día en pacientes con insuficiencia hepática moderada. El tratamiento con xeljanz® / xeljanz® xr no debería administrarse en pacientes con insuficiencia hepática severa (ver sección 4.2). 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® / 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® / xeljanz® xr no se ha estudiado y se debe evitar su administración a pacientes con artritis psoriásica en combinación con dmard 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® / xeljanz® xr en combinación con inhibidores de fosfodiesterasa 4 no se ha estudiado en ensayos clínicos de xeljanz® / xeljanz® xr.

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 inmunosupresión y aumento del riesgo de infección.

General.

Específico de xeljanz® xr.

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2022001225 emitido mediante Acta No. 17 de 2021 numeral 3.4.1.5 SEMNNIMB, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto versión LLD_Tofacitinib (Xeljanz) CDSv26.0_20Abr2021_v3.0 allegada mediante radicado No. 20221120348
- Información para prescribir versión LLD_Tofacitinib (Xeljanz) CDSv26.0_20Abr2021_v3.0 allegada mediante radicado No. 20221120348

Nuevas indicaciones:

Artritis Reumatoide.

XELJANZ® 5 mg / 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® 5 mg / XELJANZ® XR (tofacitinib) 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.

XELJANZ® 5 mg (tofacitinib) 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).

Artritis Idiopática Juvenil de Curso Poliarticular

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



XELJANZ (tofacitinib) 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.

Nueva dosificación / grupo etario

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, 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.

Método de Administración.

XELJANZ® / 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® / XELJANZ® XR se puede utilizar como monoterapia o combinado con metotrexato (MTX) u otros DMARDs no biológicos.

XELJANZ®

La dosis recomendada de XELJANZ® es de 5 mg administrada dos veces al día.

XELJANZ® XR

La dosis recomendada de XELJANZ® XR es de 11 mg una vez al día.

XELJANZ® XR 11 mg una vez al día demostró una equivalencia farmacocinética (ABC y Cmax) 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® Tabletas a XELJANZ® XR Tabletas 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.

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Posología para Artritis Psoriásica.

XELJANZ® 5 mg.

La dosis recomendada de XELJANZ® es de 5 mg administrado dos veces al día en combinación con DMARD sintéticos convencionales (DMARDs). Toda la información proporcionada en esta sección para la indicación de artritis psoriásica se aplica a XELJANZ® 5 mg dos veces al día.

XELJANZ® XR

La dosis recomendada de XELJANZ® XR es 11 mg administrado una vez al día usado en combinación con DMARDs.

XELJANZ® XR 11 mg una vez al día demostró una equivalencia farmacocinética (ABC y Cmax) 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® Tabletas a XELJANZ® XR Tabletas 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 en 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.

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En general, use la dosis más baja efectiva para mantener los beneficios terapéuticos.

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 de 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, como por ejemplo 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® / XELJANZ® XR 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® / XELJANZ® XR

Se recomienda no iniciar el tratamiento con XELJANZ® / XELJANZ® XR 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 pacientes que reciben XELJANZ® XR 11 mg una vez al día, interrumpir la administración de XELJANZ® XR. Cuando el RAN sea > 1000 , reanude el tratamiento con XELJANZ® XR 11 mg una vez al día.
RAN < 500 (Confirmado mediante repetición de la prueba).	Interrumpa la administración de XELJANZ® / XELJANZ® XR.

DLADA



Se recomienda no iniciar el tratamiento con XELJANZ® / XELJANZ® XR en pacientes con hemoglobina <9 g/dL.

Tabla 3: Ajustes de la Dosis para Anemia.

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® / XELJANZ® XR 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 o XELJANZ® XR 11 mg 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 en tratamiento con XELJANZ® 5 mg dos veces al día, reducir la dosis a 5mg 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.

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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.

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 deterioro renal leve o moderado. En pacientes con deterioro renal severo (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 deterioro hepático leve, no se requiere ajuste de la dosis (XELJANZ® 5 mg dos veces al día o XELJANZ® XR 11 mg una vez al día).

No se debe administrar XELJANZ® / 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.

Artritis Reumatoide.

No se requiere ningún ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. No debe administrarse XELJANZ®/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® / XELJANZ® XR a pacientes con insuficiencia hepática severa. En

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



pacientes con insuficiencia hepática moderada, la dosis recomendada de XELJANZ® es de 5 mg una vez al día, en pacientes con XELJANZ® XR 11mg una vez al día, cambiar a XELJANZ® 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 grave. 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 deterioro hepático leve. XELJANZ no se debe administrar a pacientes con deterioro hepático severo. En pacientes con deterioro hepático moderado, 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, Colitis Ulcerativa y Artritis Idiopática Juvenil de Curso Poliarticular que reciben Inhibidores del Citocromo P450 (CYP3A4) y del Citocromo 2C19 (CYP2C19).

En pacientes en tratamiento con XELJANZ® 5 mg dos veces al día o XELJANZ XR® 11mg una vez al día que reciban inhibidores potentes del CYP3A4 (p.e. ketoconazol) o uno o más medicamentos concomitantes que resulten tanto en una inhibición moderada de CYP3A4 como inhibición potente de CYP2C19 (p.e. 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 CYP 2C19 (por ejemplo, fluconazol) la dosis de XELJANZ® 5mg/XELJANZ® XR 11mg no debe superar los 5mg una vez al día. La coadministración de XELJANZ® 5mg/XELJANZ® XR 11mg 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® 5mg/XELJANZ® XR 11 mg.

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

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



concomitantes que produzcan tanto inhibición moderada de CYP3A4 como inhibición potente de CYP2C19 (por ejemplo, fluconazol) la dosis de XELJANZ® 5mg/XELJANZ® XR 11mg no debe superar los 5mg una vez al día. La coadministración de XELJANZ® 5mg al día/XELJANZ®XR 11mg al día 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®/XELJANZ® XR.

Colitis Ulcerativa

En pacientes que reciben inhibidores potentes de CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol) o uno o más medicamentos concomitantes que producen inhibición moderada de CYP3A4 e inhibición potente de CYP2C19 (por ejemplo, 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 la dosis de XELJANZ® debe reducirse 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 (por ejemplo, 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, Colitis Ulcerativa y Artritis Idiopática Juvenil de Curso Poliarticular que reciben Inductores de Citocromo P450 (CYP3A4).

La coadministración de XELJANZ® / XELJANZ® XR con inductores potentes de CYP (por ejemplo, rifampicina) puede provocar la pérdida o disminución de la respuesta clínica (ver Sección 4.5). No se recomienda la coadministración de inductores potentes de CYP3A4 con XELJANZ®/XELJANZ® XR.

Pacientes Ancianos (≥65 años).

En los pacientes de 65 o más años de edad 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 AIJpc de peso corporal igual o superior a 40 kg.

Nuevas precauciones y advertencias:

Toda la información proporcionada en esta sección para la indicación de artritis reumatoide, artritis psoriásica, colitis ulcerativa y artritis idiopática juvenil de curso poliarticular es aplicable para XELJANZ® 5 mg dos veces al día.

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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, shock séptico, diverticulitis, gastroenteritis, apendicitis y sepsis. De las infecciones oportunistas que se han reportado con XELJANZ®, se encuentran: tuberculosis y otras infecciones micobacterianas, cryptococcus, 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 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 (por ejemplo, histoplasmosis, coccidioidomycosis).

En un amplio estudio aleatorizado de seguridad postautorización (PASS) en pacientes con AR de 50 años o más 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 inhibidores del TNF (ver sección 5.1). 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® o después de este. Si un paciente desarrolla una infección seria, una infección oportunista o septicemia deberá interrumpirse el tratamiento con XELJANZ®. Los pacientes que desarrollan una infección 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 anciana y en diabéticos en general, deberá tener precaución cuando se trate a ancianos y pacientes con diabetes (ver sección 4.8). 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, en ensayos clínicos y

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



en el entorno post- comercialización, 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.

Antes y según los lineamientos aplicables, durante la administración de XELJANZ® /los pacientes deberán evaluarse y someterse a una prueba para determinar si presentan infección latente o activa.

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 los que 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 de 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 en los estudios clínicos de XELJANZ® se observaron casos de reactivación del virus herpes (por ejemplo, herpes zóster). En un amplio estudio aleatorizado de seguridad post- autorización (PASS) en pacientes con AR de 50 años o más 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 postcomercialización, 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.

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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 embolia pulmonar (EP) en pacientes tratados con tofacitinib en comparación con los inhibidores 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 edad avanzada y en pacientes en los que se identifiquen otros factores de riesgo. 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 más con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional que fueron tratados con tofacitinib 5 mg dos veces al día, tofacitinib 10 mg dos veces al día o un inhibidor del TNF, se reportaron Eventos adversos cardiovasculares mayores (MACE, por sus siglas en inglés), incluidos episodios de infarto de miocardio, en los tres grupos de tratamiento de este estudio. Se apreció 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 mayores y en pacientes con tabaquismo activo o antecedente de tabaquismo. Se debe tener precaución en el tratamiento de pacientes ancianos, pacientes con tabaquismo activo o antecedente de tabaquismo y pacientes con otros factores de riesgo cardiovasculares.

Neoplasias Malignas y Trastorno Linfoproliferativo (excluido 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 según sus antecedentes, neoplasias malignas excepto 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.

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se han observado linfomas en los pacientes tratados con XELJANZ® en un amplio estudio aleatorizado (PASS) en pacientes con AR de 50 años o más con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional (ver sección 5.1). Aunque 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, se desconoce el papel de XELJANZ® en el desarrollo de linfomas.

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.

Se debe tener precaución en el tratamiento de pacientes ancianos, pacientes con tabaquismo activo o antecedente de tabaquismo y pacientes con otros factores de riesgo de malignidad.

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 trataron más de 3800 pacientes (3942 pacientes-año de observación) con XELJANZ® durante periodos de hasta 2 años y aproximadamente 681 pacientes (203 pacientes-año de observación) fueron tratados con placebo durante un máximo de 6 meses y 204 pacientes (179 pacientes-años 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), la frecuencia de neoplasias malignas (excluidas CPNM) y linfoma fue de 0,97 y 0,09 eventos por 100 pacientes-años, consistente con la frecuencia observada en el periodo controlado.

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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 mayores y en pacientes fumadores actuales o pasados.

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.

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-años.

Cáncer de piel no melanocítico.

Se han informado cánceres de piel no melanocíticos (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 (ver sección 5.1). Dado que existe una mayor incidencia de CPNM en los ancianos 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.

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

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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 reumatoidea, 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 eventos fueron principalmente reportados como perforación diverticular, peritonitis, absceso abdominal y apendicitis. Todos los pacientes que desarrollaron perforaciones gastrointestinales estaban tomando concomitantemente antiinflamatorios no esteroides (AINE) 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 psoriasis fue de 0,09 eventos/100 pacientes- año. 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 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 (por ejemplo, pacientes con antecedentes de diverticulitis). Los pacientes que presentan nuevos síntomas abdominales deben evaluarse inmediatamente para identificar de manera temprana si existe perforación gastrointestinal.

Hipersensibilidad.

Se han observado reacciones como angioedema y urticaria, que pueden reflejar una hipersensibilidad al medicamento, en pacientes que recibieron XELJANZ®. Z® 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® 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

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



deben controlarse al inicio y cada 3 meses de ahí en adelante. Para las modificaciones recomendadas con base en el recuento de linfocitos.

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 encuentra en tratamiento con XELJANZ® 5 mg dos veces al día o XELJANZ® XR 11mg una vez al día que desarrollan RAN persistente de 500-1000células/mm³, interrumpir la dosificación de XELJANZ® / 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®/ 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® en pacientes con valores bajos de hemoglobina (es decir <9 g/dL). El tratamiento con XELJANZ® debe interrumpirse en pacientes que desarrollan 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 como por ejemplo 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 más 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 recomendaciones clínicas (por ejemplo, las recomendaciones del Programa Nacional de Educación sobre el Colesterol) 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 respuesta a la vacunación viva o a 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

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



concurrentemente con XELJANZ® / XELJANZ® XR. Se recomienda que todos los pacientes se encuentren al día con todas las vacunas de acuerdo con las directrices de vacunación vigentes antes de iniciar el tratamiento con XELJANZ® / XELJANZ® XR. El intervalo entre las vacunaciones vivas y el inicio del tratamiento con tofacitinib debería coincidir con los lineamientos de vacunación actuales en lo que respecta a los agentes inmunomoduladores. De acuerdo con estos lineamientos, 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 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 simultánea 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 se evaluó. 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.

Otro estudio de las vacunas evaluó la respuesta humoral a la inoculación simultánea 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 media 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 reumatoidea que recibían metotrexato de base evaluó las respuestas humorales y mediadas por células a la inmunización por medio de una vacuna viva atenuada de virus (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 medio 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 medio 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

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



placebo dos veces al día). Estas respuestas fueron similares a las observadas en los voluntarios sanos de 50 años o más.

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, y para pacientes con XELJANZ® XR 11mg una vez al día, cambiar a 5mg una vez al día.

En los ensayos clínicos, XELJANZ® / 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®/XELJANZ® XR no debe superar los 5 mg una vez al día en pacientes con insuficiencia hepática moderada.

El tratamiento con XELJANZ® / 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® 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.

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



XELJANZ® no se ha estudiado y se debe evitar su administración a pacientes con artritis psoriásica en combinación con DMARD 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®.

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 inmunosupresión y aumento del riesgo de infección.

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 (DMARD, por sus siglas en inglés), agentes biológicos (por ejemplo, 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 infección.

Nuevas 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 monoterapia de XELJANZ® 5 mg dos veces al día (616 pacientes) o 10 mg dos veces al día (642 pacientes) 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 media 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.

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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® de una duración media de 3,13 años, con 19.405,8 pacientes-años 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 estudio grande (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: fumador de cigarrillos actual, diagnóstico de hipertensión, diabetes mellitus, antecedentes familiares de enfermedad 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, por ejemplo, nódulos, síndrome de Sjögren, anemia de enfermedad crónica, manifestaciones pulmonares), y estaban en una dosis de fondo estable de metotrexato.

Los pacientes fueron asignados al azar a tofacitinib de etiqueta abierta 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 de evaluación coprimarios son tumores malignos adjudicados (excluyendo CPNM) y eventos cardiovasculares adversos mayores adjudicados (MACE); 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 dependiente de la dosis de EP.

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 activa (PsA).

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. A todos los pacientes en los ensayos clínicos debieron 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

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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, A 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.

Colitis Ulcerativa.

Los siguientes datos de seguridad se basaron en 4 estudios aleatorios, 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 Estudio de inducción fase 2 de una 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) por arriba a 8 semanas. Los pacientes que completaron 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 aleatorizados, 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 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 evaluado en un estudio de extensión a largo plazo de etiqueta abierta (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 de edad, tratados con XELJANZ en dosis de 5 mg dos veces al día con o sin MTX concomitante.

Experiencia de los Ensayos Clínicos.

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La categoría más común de reacciones adversas graves en artritis reumatoide, artritis psoriásica y artritis idiopática juvenil de curso 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 desórdenes 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 con monoterapia con XELJANZ® o con politerapia 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 reacciones adversas más frecuentes que llevaron a la interrupción de XELJANZ® fueron las infecciones. 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.

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 grande que las observadas en pacientes recibiendo placebo en los estudios de inducción (Estudio UC-I, estudio UC-II y estudio UC-V) fueron: incremento en fosfoquinasa sérica, 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 desórdenes

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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 linfomas.

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 fundamental (Estudio AIJcp-I [A3921104]), en pacientes con artritis idiopática juvenil de 2 a <18 años de edad, 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 (RAM) listadas en la tabla 4 se presentan por Clasificación de Sistema de Órganos (SOC). Al interior de cada SOC los efectos no deseados son presentados en orden descendente de seriedad.

Tabla 4: Reacciones Adversas para XELJANZ®.

Acta No. 15 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Tabla de reacciones adversas a medicamentos con términos preferidos enumerados por frecuencia decreciente dentro de cada SOC (AR, PsA, UC y AIJcp combinados)		
Sistema de clasificación de órganos (SOC)	Término RAM	Frecuencia (%)
Infecciones e infestaciones.	Nasofaringitis	8,8
	Infección del tracto urinario	4,0
	Bronquitis	3,3
	Herpes Zóster	2,3
	Influenza	2,2
	Sinusitis	2,0
	Faringitis	1,8
	Neumonía	1,0
	Infección viral	0,6
	Gastroenteritis viral	0,5
	Herpes simplex	0,6
	Celulitis	0,5
	Pielonefritis	0,1
	Diverticulitis	0,1
	Tuberculosis	0,1
	Sepsis	0,07
	Meningitis criptocócica ^a	0,03
	Infección micobacteriana atípica ^b	0,03
	Infección por complejo <i>Mycobacterium avium</i> ^b	0,03
	Artritis bacteriana ^c	0,03
	Tuberculosis del sistema nervioso central ^b	0,03
	Encefalitis ^b	0,03
	Fascitis necrosante ^b	0,03
	Bacteremia ^b	0,03
	Bacteriemia estafilocócica ^b	0,03
	Neumonía neumocócica ^b	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	0,2
	Anemia	1,8

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Trastornos de la sangre y del sistema linfático.	Leucopenia	0,5
	Neutropenia	0,4
	Linfopenia	0,2
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad al medicamento ^e	0,8
Trastornos del metabolismo y la nutrición.	Hiperlipidemia	1,2
	Dislipidemia	0,8
	Deshidratación	0,1
Trastornos Psiquiátricos	Insomnio	0,8
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	5,5
	Parestesia	0,6
Trastornos vasculares	Hipertensión	3,5
	Tromboembolismo venoso ^f	0,1
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos	2,4
	Disnea	0,5
	Congestión nasal	0,4
Desórdenes gastrointestinales	Diarrea	4,0
	Náusea	3,6
	Dispepsia	2,1
	Vómito	1,7
	Dolor abdominal	1,6
	Gastritis	1,2
Trastornos hepatobiliares	Esteatosis hepática	0,4
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción	1,5
	Prurito	0,7
	Eritema	0,3
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia	3,0
	Dolor musculoesquelético	0,7
	Inflamación de articulaciones	0,4
	Tendinitis	0,3
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Edema periférico	1,6
	Fatiga	1,3
	Pirexia	1,3
Investigaciones	Aumento de la creatinfosfoquinasa en sangre	4,5
	Aumento de peso	1,8
	Aumento de la gamma-glutamilttransferasa	1,5
	Aumento del colesterol en sangre	1,1
	Aumento de las lipoproteínas de baja densidad	0,7

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



	Aumento de las enzimas hepáticas	0,6
	Aumento de la creatinina en sangre	0,5
	Aumento de transaminasas	0,3
	Prueba de función hepática anormal	0,1
Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos	Esguince de ligamento	0,6
	Contractura muscular	0,5

Abreviaturas: ADR = reacción adversa al fármaco; CPNM = cánceres de piel no melanoma; PsA = artritis psoriásica; AIJpc= Artritis Idiopática Juvenil de Curso Poliarticular PT = término preferido; RA = artritis reumatoide; CU = colitis ulcerosa.

^a Las frecuencias se basan en datos agrupados de ensayos clínicos aleatorizados de fase 3.

^b Las reacciones adversas al fármaco 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.

^c La frecuencia de artritis bacteriana está determinada por las frecuencias combinadas de PT de artritis bacteriana y artritis infecciosa.

^d CPNM identificado como ADR en 2013; El CPNM no es un TP: la frecuencia se determina combinando frecuencias para los TP del cáncer de células basales y el 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 La tromboembolia venosa incluye embolia pulmonar y trombosis venosa profunda.

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

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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 (total de 3117), las tasas fueron de 41,0 y 50,3 pacientes con eventos por 100 pacientes años 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.

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 incidencia general de infección fue 65.7 eventos por 100 pacientes-años (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 AIJcp-I de Fase 3 fundamental, 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.

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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-años y la tasa fue 0 eventos por 100 pacientes-años para el grupo de placebo, y en el grupo tratado con metotrexato, de 1,9 pacientes con eventos cada 100 pacientes años.

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 zoster, 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 la VI, un total de 608 pacientes con artritis reumatoide tenían 65 años de edad o más, incluidos 85 pacientes de 75 o más años de. La frecuencia de la infección seria entre los pacientes tratados con XELJANZ® de 65 o más años de edad fue mayor que la de los menores de 65 años. Como existe una mayor incidencia de infecciones en la población de ancianos 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.

Colitis Ulcerativa.

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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 AJcp-I de Fase 3 fundamental, cuatro pacientes presentaron infecciones serias durante el tratamiento con el tofacitinib, lo que representa una tasa de incidencia de 3,25 eventos cada 100 años-paciente: 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 zoster 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

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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 aleatorios 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, 0,7) 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 aleatorios 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 aleatorio 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 aleatorios 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.

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.

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En la población de seguridad a largo plazo que incluye la exposición durante los estudios controlados aleatorios 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 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 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 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

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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 LSN). En los pacientes que experimentan elevación de las enzimas hepáticas, la modificación del régimen de tratamiento, como por ejemplo 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 en el LSN se observaron 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 ALT >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 >3x LMN 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 ALT >3x LMN 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 concomitantes (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%, 0,5% y 0,31% 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.

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Lípidos.

Las elevaciones de los parámetros de los lípidos (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. Se observaron aumentos en este punto del tiempo y permanecieron estables de ahí en adelante.

Artritis Reumatoide.

Los cambios en los parámetros de los lípidos desde el inicio hasta el final del estudio (6 a 24 meses) en los estudios clínicos controlados se resumen a continuación:

- Aumento medio 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 medio 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 más con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional.

Tanto para artritis reumatoide como para psoriásica, los cocientes medios 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.

Nuevas interacciones:

Interacciones que afectan la utilización de XELJANZ® Debido a que tofacitinib se metaboliza con el CYP3A4, es probable la interacción con medicamentos que inhiben o inducen el CYP3A4. La exposición a tofacitinib aumenta cuando se coadministra con inhibidores potentes del citocromo P450 (CYP) 3A4 (por ejemplo, ketoconazol) o cuando la administración de uno o más medicamentos concomitantes produce tanto inhibición moderada de CYP como inhibición potente de CYP2C19 (por ejemplo, fluconazol).

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La exposición a tofacitinib se disminuye cuando se coadministra con inductores potentes de CYP3A4 (por ejemplo, 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 fuerte de CYP3A4, con una única dosis de tofacitinib aumentó el ABC y Cmax en un 103% y un 16%, respectivamente. La coadministración de fluconazol, un inhibidor moderado de CYP3A4 y fuerte inhibidor de CYP2C19, aumentó el ABC y Cmax 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 Cmax 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 Cmax 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, colitis ulcerativa y artritis idiopática juvenil de curso poliarticular.

La coadministración de rifampicina, un inductor fuerte de CYP3A4, disminuyó el ABC y Cmax 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 Cmax total en el estado estable 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 humano de interacción de medicamentos 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'-difosfoglucuronosiltransferasas uridina metabolizadoras de fármacos humanos (UGTs), [UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 y UGT2B7] a concentraciones superiores a 250 veces del estado total estacionario y libre de Cmax de una dosis de 5 mg y 10 mg dos veces al día en pacientes con artritis reumatoidea, 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.

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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 Cmax 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 reumáticos, con psoriasis, 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, psoriasis, colitis ulcerativa y artritis idiopática juvenil de curso poliarticular.

Población pediátrica.

Se han realizado estudios de interacción únicamente con adultos

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 17 de 2021, numeral 3.4.1.5., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información así:

Nuevas indicaciones:

Artritis Reumatoide.

XELJANZ® 5 mg / 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® 5 mg / XELJANZ® XR (tofacitinib) 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.

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



XELJANZ® 5 mg (tofacitinib) 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).

Artritis Idiopática Juvenil de Curso Poliarticular

XELJANZ (tofacitinib) 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.

Nueva dosificación / grupo etario

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, 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.

Método de Administración.

XELJANZ® / 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® / XELJANZ® XR se puede utilizar como monoterapia o combinado con metotrexato (MTX) u otros DMARDs no biológicos.

XELJANZ®

La dosis recomendada de XELJANZ® es de 5 mg administrada dos veces al día.

XELJANZ® XR

La dosis recomendada de XELJANZ® XR es de 11 mg una vez al día.

XELJANZ® XR 11 mg una vez al día demostró una equivalencia farmacocinética (ABC y Cmax) 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

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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® Tabletas a XELJANZ® XR Tabletas 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.

XELJANZ® 5 mg.

La dosis recomendada de XELJANZ® es de 5 mg administrado dos veces al día en combinación con DMARD sintéticos convencionales (DMARDs). Toda la información proporcionada en esta sección para la indicación de artritis psoriásica se aplica a XELJANZ® 5 mg dos veces al día.

XELJANZ® XR

La dosis recomendada de XELJANZ® XR es 11 mg administrado una vez al día usado en combinación con DMARDs.

XELJANZ® XR 11 mg una vez al día demostró una equivalencia farmacocinética (ABC y Cmax) 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® Tabletas a XELJANZ® XR Tabletas 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 en 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.

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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.

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 de 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, como por ejemplo 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® / XELJANZ® XR 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/mm ³)	Recomendación
Recuento de linfocitos ≥ 500 .	Mantener la dosis.
Recuento de linfocitos < 500 (Confirmado mediante repetición de la prueba).	Interrumpir el tratamiento con XELJANZ® / XELJANZ® XR

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se recomienda no iniciar el tratamiento con XELJANZ® / XELJANZ® XR 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	<p>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.</p> <p>Para pacientes que reciben XELJANZ® XR 11 mg una vez al día, interrumpir la administración de XELJANZ® XR. Cuando el RAN sea >1000, reanude el tratamiento con XELJANZ® XR 11 mg una vez al día.</p>
RAN <500 (Confirmado mediante repetición de la prueba).	Interrumpa la administración de XELJANZ® / XELJANZ® XR.

Se recomienda no iniciar el tratamiento con XELJANZ® / XELJANZ® XR 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® / XELJANZ® XR 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 o XELJANZ® XR 11 mg 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.

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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 5mg 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.

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 deterioro renal leve o moderado. En pacientes con deterioro renal severo (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 deterioro hepático leve, no se requiere ajuste de la dosis (XELJANZ® 5 mg dos veces al día o XELJANZ® XR 11 mg una vez al día).

No se debe administrar XELJANZ® / 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.

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Artritis Reumatoide.

No se requiere ningún ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. No debe administrarse XELJANZ®/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® / 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 11mg una vez al día, cambiar a XELJANZ® 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 grave. 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 deterioro hepático leve. XELJANZ no se debe administrar a pacientes con deterioro hepático severo. En pacientes con deterioro hepático moderado, 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, Colitis Ulcerativa y Artritis Idiopática Juvenil de Curso Poliarticular que reciben Inhibidores del Citocromo P450 (CYP3A4) y del Citocromo 2C19 (CYP2C19).

En pacientes en tratamiento con XELJANZ® 5 mg dos veces al día o XELJANZ XR® 11mg una vez al día que reciban inhibidores potentes del CYP3A4 (p.e. ketoconazol) o uno o más medicamentos concomitantes que resulten tanto en una inhibición moderada de CYP3A4 como inhibición potente de CYP2C19 (p.e. 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.

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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 CYP 2C19 (por ejemplo, fluconazol) la dosis de XELJANZ® 5mg/XELJANZ® XR 11mg no debe superar los 5mg una vez al día. La coadministración de XELJANZ® 5mg/XELJANZ® XR 11mg 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®5mg/XELJANZ® XR 11 mg.

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 la dosis de XELJANZ® 5mg/XELJANZ® XR 11mg no debe superar los 5mg una vez al día. La coadministración de XELJANZ® 5mg al día/XELJANZ®XR 11mg al día 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®/XELJANZ® XR.

Colitis Ulcerativa

En pacientes que reciben inhibidores potentes de CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol) o uno o más medicamentos concomitantes que producen inhibición moderada de CYP3A4 e inhibición potente de CYP2C19 (por ejemplo, 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 la dosis de XELJANZ® debe reducirse 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 (por ejemplo, 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, Colitis Ulcerativa y Artritis Idiopática Juvenil de Curso Poliarticular que reciben Inductores de Citocromo P450 (CYP3A4).

La coadministración de XELJANZ® / XELJANZ® XR con inductores potentes de CYP (por ejemplo, rifampicina) puede provocar la pérdida o disminución de la respuesta

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



clínica (ver Sección 4.5). No se recomienda la coadministración de inductores potentes de CYP3A4 con XELJANZ®/XELJANZ® XR.

Pacientes Ancianos (≥65 años).

En los pacientes de 65 o más años de edad 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 AIJpc de peso corporal igual o superior a 40 kg.

Nuevas precauciones y advertencias:

Toda la información proporcionada en esta sección para la indicación de artritis reumatoide, artritis psoriásica, colitis ulcerativa y artritis idiopática juvenil de curso poliarticular es aplicable para XELJANZ® 5 mg dos veces al día.

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, shock séptico, diverticulitis, gastroenteritis, apendicitis y sepsis. De las infecciones oportunistas que se han reportado con XELJANZ®, se encuentran: tuberculosis y otras infecciones micobacterianas, cryptococcus, 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 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 (por ejemplo, histoplasmosis, coccidioidomycosis).

En un amplio estudio aleatorizado de seguridad postautorización (PASS) en pacientes con AR de 50 años o más 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 inhibidores del TNF (ver sección 5.1). 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

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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® o después de este. Si un paciente desarrolla una infección seria, una infección oportunista o septicemia deberá interrumpirse el tratamiento con XELJANZ®. Los pacientes que desarrollan una infección 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 anciana y en diabéticos en general, deberá tener precaución cuando se trate a ancianos y pacientes con diabetes (ver sección 4.8). 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, en ensayos clínicos y en el entorno post-comercialización, 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.

Antes y según los lineamientos aplicables, durante la administración de XELJANZ® /los pacientes deberán evaluarse y someterse a una prueba para determinar si presentan infección latente o activa.

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 los que 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 de si es apropiado iniciar o no el tratamiento antituberculosis en un paciente específico.

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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 en los estudios clínicos de XELJANZ® se observaron casos de reactivación del virus herpes (por ejemplo, herpes zóster). En un amplio estudio aleatorizado de seguridad post-autorización (PASS) en pacientes con AR de 50 años o más 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 postcomercialización, 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 embolia pulmonar (EP) en pacientes tratados con tofacitinib en comparación con los inhibidores 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 edad avanzada y en pacientes en los que se identifiquen otros factores de riesgo. 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)

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En un amplio estudio aleatorizado (PASS) en pacientes con AR de 50 años o más con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional que fueron tratados con tofacitinib 5 mg dos veces al día, tofacitinib 10 mg dos veces al día o un inhibidor del TNF, se reportaron Eventos adversos cardiovasculares mayores (MACE, por sus siglas en inglés), incluidos episodios de infarto de miocardio, en los tres grupos de tratamiento de este estudio. Se apreció 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 mayores y en pacientes con tabaquismo activo o antecedente de tabaquismo. Se debe tener precaución en el tratamiento de pacientes ancianos, pacientes con tabaquismo activo o antecedente de tabaquismo y pacientes con otros factores de riesgo cardiovasculares.

Neoplasias Malignas y Trastorno Linfoproliferativo (excluido 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 según sus antecedentes, neoplasias malignas excepto 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 han observado linfomas en los pacientes tratados con XELJANZ® en un amplio estudio aleatorizado (PASS) en pacientes con AR de 50 años o más con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional (ver sección 5.1). Aunque 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, se desconoce el papel de XELJANZ® en el desarrollo de linfomas.

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.

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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.

Se debe tener precaución en el tratamiento de pacientes ancianos, pacientes con tabaquismo activo o antecedente de tabaquismo y pacientes con otros factores de riesgo de malignidad.

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 trataron más de 3800 pacientes (3942 pacientes-año de observación) con XELJANZ® durante periodos de hasta 2 años y aproximadamente 681 pacientes (203 pacientes-año de observación) fueron tratados con placebo durante un máximo de 6 meses y 204 pacientes (179 pacientes-años 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), la frecuencia de neoplasias malignas (excluidas CPNM) y linfoma fue de 0,97 y 0,09 eventos por 100 pacientes-años, 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 mayores y en pacientes fumadores actuales o pasados.

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

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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.

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-años.

Cáncer de piel no melanocítico.

Se han informado cánceres de piel no melanocíticos (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 (ver sección 5.1). Dado que existe una mayor incidencia de CPNM en los ancianos 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.

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 reumatoidea, 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 eventos fueron principalmente reportados como perforación diverticular, peritonitis, absceso abdominal y apendicitis. Todos los pacientes que desarrollaron perforaciones gastrointestinales estaban tomando concomitantemente

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



antiinflamatorios no esteroides (AINE) 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 psoriasis fue de 0,09 eventos/100 pacientes-año. 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 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 (por ejemplo, pacientes con antecedentes de diverticulitis). Los pacientes que presentan nuevos síntomas abdominales deben evaluarse inmediatamente para identificar de manera temprana si existe perforación gastrointestinal.

Hipersensibilidad.

Se han observado reacciones como angioedema y urticaria, que pueden reflejar una hipersensibilidad al medicamento, en pacientes que recibieron XELJANZ®, Z® 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® 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 de ahí en adelante. Para las modificaciones recomendadas con base en el recuento de linfocitos.

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

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



neutrófilos (es decir, RAN <1000 células/mm³). Para los pacientes que se encuentra en tratamiento con XELJANZ® 5 mg dos veces al día o XELJANZ® XR 11mg una vez al día que desarrollan RAN persistente de 500-1000 células/mm³, interrumpir la dosificación de XELJANZ® / 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®/ 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® en pacientes con valores bajos de hemoglobina (es decir <9 g/dL). El tratamiento con XELJANZ® debe interrumpirse en pacientes que desarrollan 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 como por ejemplo 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 más 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 recomendaciones clínicas (por ejemplo, las recomendaciones del Programa Nacional de Educación sobre el Colesterol) 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 respuesta a la vacunación viva o a 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® / XELJANZ® XR. Se recomienda que todos los pacientes se encuentren al día con todas las vacunas de acuerdo con las directrices de vacunación vigentes antes de iniciar el tratamiento con XELJANZ® / XELJANZ® XR. El intervalo entre las vacunaciones vivas y el inicio del tratamiento

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



con tofacitinib debería coincidir con los lineamientos de vacunación actuales en lo que respecta a los agentes inmunomoduladores. De acuerdo con estos lineamientos, 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 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 simultánea 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 se evaluó. 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.

Otro estudio de las vacunas evaluó la respuesta humoral a la inoculación simultánea 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 media 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 reumatoidea que recibían metotrexato de base evaluó las respuestas humorales y mediadas por células a la inmunización por medio de una vacuna viva atenuada de virus (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 medio 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 medio del aumento de células formadoras de manchas mediante ELISPOT específico de células T de VZV fue del 1,5 en el grupo

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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 o más.

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, y para pacientes con XELJANZ® XR 11mg una vez al día, cambiar a 5mg una vez al día.

En los ensayos clínicos, XELJANZ® / 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®/XELJANZ® XR no debe superar los 5 mg una vez al día en pacientes con insuficiencia hepática moderada.

El tratamiento con XELJANZ® / 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® 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.

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Artritis Psoriásica.

XELJANZ® no se ha estudiado y se debe evitar su administración a pacientes con artritis psoriásica en combinación con DMARD 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®.

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 inmunosupresión y aumento del riesgo de infección.

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 (DMARD, por sus siglas en inglés), agentes biológicos (por ejemplo, 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 infección.

Nuevas 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 monoterapia de XELJANZ® 5 mg dos veces al día (616 pacientes) o 10 mg dos veces al día (642 pacientes) 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 media 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

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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® de una duración media de 3,13 años, con 19.405,8 pacientes-años 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 estudio grande (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: fumador de cigarrillos actual, diagnóstico de hipertensión, diabetes mellitus, antecedentes familiares de enfermedad 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, por ejemplo, nódulos, síndrome de Sjögren, anemia de enfermedad crónica, manifestaciones pulmonares), y estaban en una dosis de fondo estable de metotrexato.

Los pacientes fueron asignados al azar a tofacitinib de etiqueta abierta 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 de evaluación coprimarios son tumores malignos adjudicados (excluyendo CPNM) y eventos cardiovasculares adversos mayores adjudicados (MACE); 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 dependiente de la dosis de EP.

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 activa (PsA).

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. A todos los pacientes en

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



los ensayos clínicos debieron 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, A 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.

Colitis Ulcerativa.

Los siguientes datos de seguridad se basaron en 4 estudios aleatorios, 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 Estudio de inducción fase 2 de una 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) por arriba a 8 semanas. Los pacientes que completaron 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 aleatorizados, 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 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 evaluado en un estudio de extensión a largo plazo de etiqueta abierta (Estudio UC IV).

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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 de edad, 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 adversas graves en artritis reumatoide, artritis psoriásica y artritis idiopática juvenil de curso 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 desórdenes 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 con monoterapia con XELJANZ® o con politerapia 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 reacciones adversas más frecuentes que llevaron a la interrupción de XELJANZ® fueron las infecciones. Las infecciones más frecuentes que conllevaron a la interrupción del tratamiento 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.

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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 grande que las observadas en pacientes recibiendo placebo en los estudios de inducción (Estudio UC-I, estudio UC-II y estudio UC-V) fueron: incremento en fosfoquinasa sérica, 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 desórdenes 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 linfomas.

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 fundamental (Estudio AIJcp-I [A3921104]), en pacientes con artritis idiopática juvenil de 2 a <18 años de edad, las reacciones adversas informadas con mayor frecuencia en ≥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 (RAM) listadas en la tabla 4 se presentan por Clasificación de Sistema de Órganos (SOC). Al interior de cada SOC los efectos no deseados son presentados en orden descendente de seriedad.

Tabla 4: Reacciones Adversas para XELJANZ®.

Acta No. 15 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Tabla de reacciones adversas a medicamentos con términos preferidos enumerados por frecuencia decreciente dentro de cada SOC (AR, PsA, UC y AIJcp combinados)		
Sistema de clasificación de órganos (SOC)	Término RAM	Frecuencia (%)
Infecciones e infestaciones.	Nasofaringitis	8,8
	Infección del tracto urinario	4,0
	Bronquitis	3,3
	Herpes Zóster	2,3
	Influenza	2,2
	Sinusitis	2,0
	Faringitis	1,8
	Neumonía	1,0
	Infección viral	0,6
	Gastroenteritis viral	0,5
	Herpes simplex	0,6
	Celulitis	0,5
	Pielonefritis	0,1
	Diverticulitis	0,1
	Tuberculosis	0,1
	Sepsis	0,07
	Meningitis criptocócica ^a	0,03
	Infección micobacteriana atípica ^b	0,03
	Infección por complejo <i>Mycobacterium avium</i> ^b	0,03
	Artritis bacteriana ^c	0,03
	Tuberculosis del sistema nervioso central ^b	0,03
	Encefalitis ^b	0,03
	Fascitis necrosante ^b	0,03
	Bacteremia ^b	0,03
	Bacteriemia estafilocócica ^b	0,03
	Neumonía neumocócica ^b	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
Anemia		1,8

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Trastornos de la sangre y del sistema linfático.	Leucopenia	0,5
	Neutropenia	0,4
	Linfopenia	0,2
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad al medicamento ^e	0,8
Trastornos del metabolismo y la nutrición.	Hiperlipidemia	1,2
	Dislipidemia	0,8
	Deshidratación	0,1
Trastornos Psiquiátricos	Insomnio	0,8
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	5,5
	Parestesia	0,6
Trastornos vasculares	Hipertensión	3,5
	Tromboembolismo venoso ^f	0,1
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos	2,4
	Disnea	0,5
	Congestión nasal	0,4
Desórdenes gastrointestinales	Diarrea	4,0
	Náusea	3,6
	Dispepsia	2,1
	Vómito	1,7
	Dolor abdominal	1,6
	Gastritis	1,2
Trastornos hepatobiliares	Esteatosis hepática	0,4
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción	1,5
	Prurito	0,7
	Eritema	0,3
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia	3,0
	Dolor musculoesquelético	0,7
	Inflamación de articulaciones	0,4
	Tendinitis	0,3
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Edema periférico	1,6
	Fatiga	1,3
	Pirexia	1,3
Investigaciones	Aumento de la creatinfosfoquinasa en sangre	4,5
	Aumento de peso	1,8
	Aumento de la gamma-glutamilttransferasa	1,5
	Aumento del colesterol en sangre	1,1
	Aumento de las lipoproteínas de baja densidad	0,7

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



	Aumento de las enzimas hepáticas	0,6
	Aumento de la creatinina en sangre	0,5
	Aumento de transaminasas	0,3
	Prueba de función hepática anormal	0,1
Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos	Esguince de ligamento	0,6
	Contractura muscular	0,5

Abreviaturas: ADR = reacción adversa al fármaco; CPNM = cánceres de piel no melanoma; PsA = artritis psoriásica; AIJpc= Artritis Idiopática Juvenil de Curso Poliarticular PT = término preferido; RA = artritis reumatoide; CU = colitis ulcerosa.

^a Las frecuencias se basan en datos agrupados de ensayos clínicos aleatorizados de fase 3.

^b Las reacciones adversas al fármaco 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.

^c La frecuencia de artritis bacteriana está determinada por las frecuencias combinadas de PT de artritis bacteriana y artritis infecciosa.

^d CPNM identificado como ADR en 2013; El CPNM no es un TP: la frecuencia se determina combinando frecuencias para los TP del cáncer de células basales y el 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 La tromboembolia venosa incluye embolia pulmonar y trombosis venosa profunda.

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

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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 (total de 3117), las tasas fueron de 41,0 y 50,3 pacientes con eventos por 100 pacientes años 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.

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 incidencia general de infección fue 65.7 eventos por 100 pacientes-años (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 AIJcp-I de Fase 3 fundamental, 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.

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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-años y la tasa fue 0 eventos por 100 pacientes-años para el grupo de placebo, y en el grupo tratado con metotrexato, de 1,9 pacientes con eventos cada 100 pacientes años.

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 zoster, 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 la VI, un total de 608 pacientes con artritis reumatoide tenían 65 años de edad o más, incluidos 85 pacientes de 75 o más años de. La frecuencia de la infección seria entre los pacientes tratados con XELJANZ® de 65 o más años de edad fue mayor que la de los menores de 65 años. Como existe una mayor incidencia de infecciones en la población de ancianos 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.

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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.

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 AJcp-I de Fase 3 fundamental, cuatro pacientes presentaron infecciones serias durante el tratamiento con el tofacitinib, lo que representa una tasa de incidencia de 3,25 eventos cada 100 años-paciente: 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 zoster 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

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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 aleatorios 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, 0,7) 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 aleatorios 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 aleatorio 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 aleatorios 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.

Colitis ulcerativa

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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 aleatorios 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 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 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 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.

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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 LSN). En los pacientes que experimentan elevación de las enzimas hepáticas, la modificación del régimen de tratamiento, como por ejemplo 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 en el LSN se observaron 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 ALT >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 >3x LMN 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

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



observaron aumentos de la ALT >3x LMN 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 concomitantes (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%, 0,5% y 0,31% 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 de los lípidos (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. Se observaron aumentos en este punto del tiempo y permanecieron estables de ahí en adelante.

Artritis Reumatoide.

Los cambios en los parámetros de los lípidos desde el inicio hasta el final del estudio (6 a 24 meses) en los estudios clínicos controlados se resumen a continuación:

- Aumento medio 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 medio 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 más con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional.

Tanto para artritis reumatoide como para psoriásica, los cocientes medios de Colesterol LDL/ Colesterol HDL y los cocientes entre apolipoproteína B

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



(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.

Nuevas interacciones:

Interacciones que afectan la utilización de XELJANZ® Debido a que tofacitinib se metaboliza con el CYP3A4, es probable la interacción con medicamentos que inhiben o inducen el CYP3A4. La exposición a tofacitinib aumenta cuando se coadministra con inhibidores potentes del citocromo P450 (CYP) 3A4 (por ejemplo, ketoconazol) o cuando la administración de uno o más medicamentos concomitantes produce tanto inhibición moderada de CYP como inhibición potente de CYP2C19 (por ejemplo, fluconazol).

La exposición a tofacitinib se disminuye cuando se coadministra con inductores potentes de CYP3A4 (por ejemplo, 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 fuerte de CYP3A4, con una única dosis de tofacitinib aumentó el ABC y Cmax en un 103% y un 16%, respectivamente. La coadministración de fluconazol, un inhibidor moderado de CYP3A4 y fuerte inhibidor de CYP2C19, aumentó el ABC y Cmax 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 Cmax 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 Cmax 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, colitis ulcerativa y artritis idiopática juvenil de curso poliarticular.

La coadministración de rifampicina, un inductor fuerte de CYP3A4, disminuyó el ABC y Cmax de tofacitinib en un 84% y un 74%, respectivamente.

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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 Cmax total en el estado estable 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 humano de interacción de medicamentos 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'-difosfoglucuronosiltransferasas uridina metabolizadoras de fármacos humanos (UGTs), [UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 y UGT2B7] a concentraciones superiores a 250 veces del estado total estacionario y libre de Cmax de una dosis de 5 mg y 10 mg dos veces al día en pacientes con artritis reumatoidea, 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 Cmax 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 reumáticos, con psoriasis, 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, psoriasis, colitis ulcerativa y artritis idiopática juvenil de curso poliarticular.

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Población pediátrica.

Se han realizado estudios de interacción únicamente con adultos

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

3.4.1.11. CAPRIMIDA SOYA CITRATO DE CALCIO + VITAMINA D3 + ISOFLAVONAS DE SOYA -TABLETA CUBIERTA

Expediente : 19989158
Radicado : 20201156936 / 20211140370 / 20221099595
Fecha : 27/05/2022
Interesado : Laboratorios Synthesis S.A.S.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene:

1500 mg de Calcio Citrato Tetrahidratado equivalente a 315 mg de Calcio; 300UI de Vitamina D3; 62.5mg de Isoflavona de soya 40% equivalente a 25 mg de Isoflavona de soya

Forma farmacéutica: Tableta Recubierta

Indicaciones: (Del Registro)

Suplemento de las deficiencias de calcio y vitamina D, prevención y tratamiento de la osteoporosis, menopausia y postmenopausia.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Hipercalcemia, hipercalcemia. Adminístrese con precaución en pacientes con litiasis o insuficiencia renal. Evítese la administración concomitante con digitálicos.

Su administración por tiempo prolongado puede producir hipercalcemia o hipercalcemia. No se debe administrar con diuréticos tiazídicos.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recurso de reposición contra la Resolución No 2022011240 del 10 de mayo de 2022, en el sentido de:

Revocar la Resolución 2022011240 del 10 de mayo de 2022, con el fin que se evalué la indicación propuesta con los soportes presentados y se conceptúe en virtud de la norma farmacológica vigente para el producto CAPRIMIDA SOYA CITRATO DE CALCIO + VITAMINA D3+ISOFLAVONAS DE SOYA-TABLETA RECUBIERTA

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



CONCEPTO: Revisado el recurso de reposición allegado por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que con base en el estado del arte la asociación de isoflavonas con vitamina D3 y Calcio no tiene evidencia clínica de beneficio en alguna indicación específica; tanto la vitamina D3 como el calcio tienen indicación en las deficiencias específicas relacionadas con el metabolismo del calcio como coadyuvantes en el tratamiento de la osteoporosis; por su parte, las isoflavonas se usan como fitoterapéuticos coadyuvante en el alivio de los síntomas de la menopausia. Por tanto, la Sala ratifica el concepto de recomendar no aceptar la triple asociación como medicamento y recomienda enviar la consulta a la Sala de Especializada de Productos Fitoterapéuticos y Suplementos Dietarios, adicionalmente llamar a revisión de oficio a los productos que contengan isoflavonas sola o en asociación con minerales y/o vitaminas para evaluar la pertinencia de su permanencia en la norma farmacológica.

3.4.2. Medicamentos biológicos

3.4.2.1. PASURTA 140 mg/mL

Expediente : 20155490
Radicado : 20221094336
Fecha : 24/05/2022
Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición: Cada mL contiene 140 mg de Erenumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Pasurta está indicado para la profilaxis de la migraña episódica o crónica en pacientes adultos, con al menos 4 días por mes de síntomas de migraña, en quienes ha fallado el manejo no farmacológico y al menos a tres terapias farmacológicas profilácticas diferentes de eficacia reconocida, adecuadamente implementadas.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Pasurta está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad grave al erenumab o a cualquiera de los excipientes.

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

- Modificación de indicaciones

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Modificación de dosificación
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto e Información para Prescribir versión NPI 2022-PSB/GLC-1272-s del 23 de marzo de 2022
- Declaración sucinta NSS v2.8 versión 2022-PSB/GLC-1272-s 23 de marzo de 2022

Nuevas indicaciones

Pasurta está indicado para la profilaxis de la migraña en adultos con al menos 4 días de migraña al mes, que hayan presentado eficacia inadecuada o pobre tolerabilidad a por lo menos tres terapias farmacológicas profilácticas diferentes de eficacia reconocida, adecuadamente implementadas.

Nueva dosificación

Posología

La dosis recomendada de Pasurta es de 70 mg administrados una vez al mes.

Algunos pacientes pueden beneficiarse de una dosis de 140 mg administrada una vez al mes.

En caso de omisión de la dosis de Pasurta, administrar lo antes posible. Después, Pasurta puede administrarse mensualmente contando a partir del día en que se administró por última vez.

Poblaciones especiales

Pacientes pediátricos

No se ha estudiado la seguridad ni la efectividad de Pasurta en pacientes pediátricos.

Pacientes de edad avanzada

Los ensayos clínicos realizados con Pasurta no incluyeron un número suficiente de pacientes de más de 65 años como para poder determinar si esta población de pacientes responde al tratamiento de forma distinta que los pacientes de menor edad. No es necesario ajustar la dosis porque la farmacocinética de erenumab no se ve afectada por la edad.

Disfunción renal

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con disfunción renal leve o moderada. El análisis farmacocinético poblacional de los datos conjuntos de los ensayos clínicos efectuados con Pasurta no reveló diferencias en la farmacocinética del erenumab entre

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



los pacientes con disfunción renal leve o moderada y los pacientes con función renal normal. No se han realizado estudios en pacientes con disfunción renal severa (filtración glomerular estimada [FGe] <30 ml/min/1,73 m²).

Disfunción hepática

No se han realizado estudios clínicos en pacientes con disfunción hepática. El erenumab, como anticuerpo monoclonal humano, no es metabolizado por las enzimas del citocromo P450 y la depuración hepática no es una vía de eliminación importante del erenumab.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No es de esperar que Pasurta afecte la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Modo de administración

Pasurta se administra por vía subcutánea.

Pasurta está pensado para que el paciente se lo autoadministre.

La administración debe realizarla una persona que haya aprendido a utilizar el producto. Para administrar la dosis de 140 mg, hay que administrar dos inyecciones subcutáneas consecutivas de 70 mg de Pasurta cada una o una inyección subcutánea de 140 mg.

Siga las indicaciones que figuran en las «Instrucciones de uso» donde se brindan detalles sobre la conservación, la manipulación y la administración del producto.

Instrucciones importantes de uso

Inspeccione visualmente Pasurta para cerciorarse de que no presenta partículas ni un cambio de coloración. Pasurta es una solución límpida u opalescente, incolora o ligeramente amarilla. No use el producto si la solución está turbia, tiene otro color o contiene grumos o partículas.

Administre Pasurta por vía subcutánea en el abdomen, el muslo o el brazo. Si desea usar la misma zona de inyección, elija un punto de inyección diferente del que usó en la inyección anterior. No inyecte el producto en zonas en las que la piel esté sensible, magullada, enrojecida o dura.

Las jeringas precargadas son para uso único y se han concebido para administrar todo el contenido sin que queden restos.

El capuchón gris de la aguja de la jeringa precargada contiene goma natural seca (un derivado del látex), que puede provocar reacciones alérgicas en personas sensibles al látex.
Nuevas contraindicaciones

Pasurta está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad grave al erenumab o a cualquiera de los excipientes.

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Nuevas precauciones o advertencias

Los pacientes con ciertas enfermedades cardiovasculares graves se excluyeron de los ensayos clínicos. En estos pacientes no se dispone de datos de seguridad.

Reacciones de hipersensibilidad

Durante la experiencia posterior a la comercialización se han notificado reacciones de hipersensibilidad grave, incluidos erupción, angioedema y reacciones anafilactoides. Estas reacciones pueden ocurrir en cuestión de minutos, aunque algunas pueden suceder más de una semana después del tratamiento. Si se produce una reacción de hipersensibilidad grave o severa, se debe interrumpir la administración de Pasurta e iniciar el tratamiento adecuado.

Hipertensión

Se ha informado sobre el desarrollo de hipertensión y el empeoramiento de la hipertensión preexistente después del uso de erenumab en el entorno posterior a la comercialización. Muchos de los pacientes tenían hipertensión preexistente o factores de riesgo de hipertensión. Hubo casos que requirieron tratamiento farmacológico y, en algunos casos, hospitalización. La hipertensión puede ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento, pero se informó con mayor frecuencia dentro de los siete días posteriores a la administración de la dosis. En la mayoría de los casos, la aparición o el empeoramiento de la hipertensión se informó después de la primera dosis. Erenumab se suspendió en muchos de los casos notificados.

Monitoree a los pacientes tratados con erenumab para detectar hipertensión de nueva aparición o empeoramiento de la hipertensión preexistente, y considere si se justifica la interrupción de erenumab si la evaluación no logra establecer una etiología alternativa.

Estreñimiento con complicaciones graves

Desde la comercialización del producto, se notificaron casos de estreñimiento con complicaciones graves. En la mayoría de estos casos, el inicio se notificó tras la primera dosis del tratamiento con Pasurta; no obstante, otros pacientes también presentaron estreñimiento posteriormente durante el tratamiento. Muchos de los casos sucedieron en pacientes que tenían antecedentes de estreñimiento o usaban simultáneamente medicamentos que se asocian a una disminución de la motilidad gastrointestinal. En algunos casos severos fue necesaria la hospitalización; algunos incluso requirieron tratamiento quirúrgico.

Debe hacerse un seguimiento de los pacientes en tratamiento con Pasurta para detectar estreñimiento severo y tratarlos según proceda clínicamente. Se debe indicar a los pacientes que acudan al médico si desarrollan estreñimiento severo.

Individuos sensibles al látex

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



El capuchón extraíble de la jeringa precargada de Pasurta contiene látex de caucho natural seco, que puede causar reacciones alérgicas en individuos sensibles al látex.

Nuevas reacciones adversas

Resumen del perfil toxicológico

Se agruparon los datos de dos estudios clínicos de fase III y dos estudios clínicos de fase II sobre migraña a fin de evaluar la seguridad de Pasurta en comparación con el placebo hasta 12 semanas después de haber iniciado el tratamiento.

En estos estudios hubo un total de 2656 pacientes (1613 tratados con Pasurta y 1043 con placebo). De estos, 893 sujetos recibieron la dosis de 70 mg de Pasurta y 507 sujetos recibieron la dosis de 140 mg de Pasurta.

La población total para el análisis de la seguridad que ingresó en las fases de prolongación con Pasurta sin enmascaramiento incluye 2537 pacientes (2310,3 años-paciente) que recibieron al menos una dosis de Pasurta: 2066 pacientes estuvieron expuestos durante 6 meses como mínimo y 1213 pacientes durante al menos 12 meses.

Resumen tabulado de reacciones adversas

La Tabla 1 resume todas las reacciones adversas registradas en los pacientes que recibieron Pasurta durante el período de 12 semanas comparativo con placebo de los estudios agrupados. La mayoría de las reacciones adversas fueron de naturaleza leve o moderada.

La frecuencia se basa en la categoría correspondiente del Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (CIOMS), a saber: muy frecuente ($\geq 10\%$), frecuente ($\geq 1\%$ y $< 10\%$), infrecuente ($\geq 0,1\%$ y $< 1\%$), rara ($\geq 0,01\%$ y $< 0,1\%$) y muy rara ($< 0,01\%$).

Tabla 1 Reacciones adversas con Pasurta

Clase de órgano, aparato o sistema	Reacción adversa Término preferente	Categoría de frecuencia	Incidencia global en sujetos tratados con 70 mg (N = 893) n (%)	Incidencia global en sujetos tratados con 140 mg (N = 507) n (%)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Reacciones en la zona de inyección ^a	Frecuentes	50 (5,6) ^a	23 (4,5) ^a
Trastornos gastrointestinales	Estreñimiento	Frecuentes	12 (1,3)	16 (3,2)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Espasmo muscular	Frecuentes	1 (0,1)	10 (2,0)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito ^b	Frecuentes	6 (0,7) ^b	9 (1,8) ^b

^a Las reacciones en la zona de inyección comprenden distintos términos preferentes tales como «dolor en la zona de inyección» y «eritema en la zona de inyección».

^b El prurito comprende los términos preferentes «prurito generalizado», «prurito» y «erupción pruriginosa».



Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Reacciones en la zona de inyección

En el período comparativo con placebo de 12 semanas de los estudios agrupados, las reacciones más frecuentes en la zona de inyección en los sujetos que recibieron Pasurta fueron el dolor, el eritema y el prurito. La mayoría de las reacciones en la zona de inyección fueron de grado 1 de severidad (leve) y transitorias. El dolor en la zona de inyección remitió normalmente en la hora posterior a la administración. Un sujeto tratado con Pasurta 70 mg s.c. suspendió el tratamiento debido a erupción en la zona de inyección y ningún sujeto tratado con Pasurta 140 mg s.c. suspendió el tratamiento debido a reacciones en la zona de inyección en el período comparativo con placebo de 12 semanas de los estudios.

Estreñimiento

En el período comparativo con placebo de 12 semanas integral de los estudios, se notificaron 28 casos de estreñimiento en 1400 pacientes tratados con Pasurta. Todos los casos fueron leves o moderados. La gran mayoría de los casos (23) comenzaron en el plazo de un mes tras la primera dosis, pero algunos pacientes también presentaron estreñimiento más tarde durante el tratamiento. En la mayor parte de los casos (18), el estreñimiento se resolvió en un plazo de 3 meses. Todos los pacientes, salvo uno, continuaron con el tratamiento.

Experiencia posterior a la comercialización

Durante el uso comercial de Pasurta luego de su aprobación se han identificado las reacciones adversas que se indican a continuación. Como dichas reacciones se comunican de forma voluntaria a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de forma confiable su frecuencia, o establecer una relación causal con la exposición al medicamento.

Trastornos del sistema inmunitario

- Reacciones de hipersensibilidad, incluidos erupción, angioedema y reacciones anafilactoides T

Trastornos gastrointestinales

- Se notificaron casos de estreñimiento con complicaciones graves

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Aftas bucales (p. ej., estomatitis, úlcera bucal, ampollas en la mucosa bucal).

Trastornos vasculares

- Hipertensión.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

- Alopecia.
- Erupción (p. ej., erupción papular, erupción exfoliativa, erupción eritematosa, urticaria, ampolla).

Inmunogenia

Al igual que sucede con todas las proteínas terapéuticas, no puede descartarse la posibilidad de Inmunogenia. La Inmunogenia de Pasurta se evaluó mediante un inmunoanálisis para detectar la unión de anticuerpos contra el erenumab (anticuerpos anti-erenumab). En los pacientes cuyo suero daba positivo en el inmunoanálisis se realizó un bioanálisis *in vitro* para detectar anticuerpos neutralizantes.

En los 4 estudios de eficacia en la profilaxis de la migraña [20120178, 20120295, 20120296 y 20120297], la incidencia de desarrollo de anticuerpos anti-erenumab durante la fase de tratamiento con doble enmascaramiento fue del 6,3% (56/884) entre los sujetos que recibieron la dosis de 70 mg de Pasurta (3 de los cuales presentaban actividad neutralizante *in vitro*) y fue del 2,6% (13/504) entre los sujetos que recibieron la dosis de 140 mg de Pasurta (ninguno de los cuales tenía actividad neutralizante *in vitro*). La formación de anticuerpos anti-erenumab no afectó la eficacia ni la seguridad del erenumab.

La incidencia de formación de anticuerpos contra un fármaco (ACF) depende en gran medida de la sensibilidad y la especificidad del ensayo que se utilice. Por otro lado, la incidencia observada de positividad de anticuerpos (incluidos los neutralizantes) en un ensayo puede verse afectada por factores tan diversos como el método analítico, la manipulación de las muestras, el momento de la recogida de las muestras, la medicación concomitante y la enfermedad subyacente. Por estos motivos, la comparación de la incidencia de anticuerpos dirigidos contra el erenumab con la incidencia de anticuerpos dirigidos contra otros productos puede resultar engañosa.

Nuevas interacciones

En un estudio de interacciones farmacocinéticas de Pasurta con un anticonceptivo oral combinado que se realizó sin enmascaramiento en mujeres sanas, el erenumab (en dosis únicas subcutáneas de 140 mg) no afectó la farmacocinética del anticonceptivo oral combinado a base de etinilestradiol y norgestimato.

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En un estudio aleatorizado, de doble enmascaramiento y comparativo con placebo efectuado en voluntarios sanos, la administración simultánea de erenumab (en dosis únicas intravenosas de 140 mg) con sumatriptán no afectó a la presión arterial en reposo en comparación con el sumatriptán en monoterapia. Pasurta no afectó la farmacocinética del sumatriptán.

El erenumab no es metabolizado por las enzimas del citocromo P450 y es improbable que cause alteraciones significativas en citocinas proinflamatorias capaces de afectar la expresión o la actividad de tales enzimas. Por eso mismo, no es probable que presente interacciones con medicamentos concurrentes que sean sustratos, inductores o inhibidores de las enzimas del citocromo P450.

Interferencia con pruebas diagnósticas y analíticas

No se ha estudiado la interferencia de Pasurta con pruebas diagnósticas o analíticas.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclara al interesado que ha emitido la indicación para el producto de la referencia en el Acta 03 de 2022 numeral 3.4.2.1 SEMNNIMB a la luz de los estudios allegados por el interesado (migraña episódica o crónica en pacientes refractarios a tres tratamientos previos) si el interesado considera que los términos episódica o crónica deben suprimirse favor allegar la información clínica que lo soporte. La indicación aprobada es:

Indicación

Para la profilaxis de migraña episódica o crónica en pacientes adultos, con al menos 4 días por mes de síntomas de migraña, en quienes ha fallado el manejo no farmacológico y al menos a tres terapias farmacológicas profilácticas diferentes de eficacia reconocida, adecuadamente implementadas.

La Sala recomienda aprobar las modificaciones de dosificación, contraindicaciones, precauciones o advertencias, interacciones y reacciones adversas:

Nueva dosificación

Posología

La dosis recomendada de Pasurta es de 70 mg administrados una vez al mes.

Algunos pacientes pueden beneficiarse de una dosis de 140 mg administrada una vez al mes.

En caso de omisión de la dosis de Pasurta, administrar lo antes posible. Después, Pasurta puede administrarse mensualmente contando a partir del día en que se administró por última vez.

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Poblaciones especiales

Pacientes pediátricos

No se ha estudiado la seguridad ni la efectividad de Pasurta en pacientes pediátricos.

Pacientes de edad avanzada

Los ensayos clínicos realizados con Pasurta no incluyeron un número suficiente de pacientes de más de 65 años como para poder determinar si esta población de pacientes responde al tratamiento de forma distinta que los pacientes de menor edad. No es necesario ajustar la dosis porque la farmacocinética de erenumab no se ve afectada por la edad.

Disfunción renal

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con disfunción renal leve o moderada. El análisis farmacocinético poblacional de los datos conjuntos de los ensayos clínicos efectuados con Pasurta no reveló diferencias en la farmacocinética del erenumab entre los pacientes con disfunción renal leve o moderada y los pacientes con función renal normal. No se han realizado estudios en pacientes con disfunción renal severa (filtración glomerular estimada [FGe] <30 ml/min/1,73 m²).

Disfunción hepática

No se han realizado estudios clínicos en pacientes con disfunción hepática. El erenumab, como anticuerpo monoclonal humano, no es metabolizado por las enzimas del citocromo P450 y la depuración hepática no es una vía de eliminación importante del erenumab.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No es de esperar que Pasurta afecte la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Modo de administración

Pasurta se administra por vía subcutánea.

Pasurta está pensado para que el paciente se lo autoadministre.

La administración debe realizarla una persona que haya aprendido a utilizar el producto. Para administrar la dosis de 140 mg, hay que administrar dos inyecciones subcutáneas consecutivas de 70 mg de Pasurta cada una o una inyección subcutánea de 140 mg.

Siga las indicaciones que figuran en las «Instrucciones de uso» donde se brindan detalles sobre la conservación, la manipulación y la administración del producto.

Instrucciones importantes de uso

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Inspeccione visualmente Pasurta para cerciorarse de que no presenta partículas ni un cambio de coloración. Pasurta es una solución límpida u opalescente, incolora o ligeramente amarilla. No use el producto si la solución está turbia, tiene otro color o contiene grumos o partículas.

Administre Pasurta por vía subcutánea en el abdomen, el muslo o el brazo. Si desea usar la misma zona de inyección, elija un punto de inyección diferente del que usó en la inyección anterior. No inyecte el producto en zonas en las que la piel esté sensible, magullada, enrojecida o dura.

Las jeringas precargadas son para uso único y se han concebido para administrar todo el contenido sin que queden restos.

El capuchón gris de la aguja de la jeringa precargada contiene goma natural seca (un derivado del látex), que puede provocar reacciones alérgicas en personas sensibles al látex.

Nuevas contraindicaciones

Pasurta está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad grave al erenumab o a cualquiera de los excipientes.

Nuevas precauciones o advertencias

Los pacientes con ciertas enfermedades cardiovasculares graves se excluyeron de los ensayos clínicos. En estos pacientes no se dispone de datos de seguridad.

Reacciones de hipersensibilidad

Durante la experiencia posterior a la comercialización se han notificado reacciones de hipersensibilidad grave, incluidos erupción, angioedema y reacciones anafilactoides. Estas reacciones pueden ocurrir en cuestión de minutos, aunque algunas pueden suceder más de una semana después del tratamiento. Si se produce una reacción de hipersensibilidad grave o severa, se debe interrumpir la administración de Pasurta e iniciar el tratamiento adecuado.

Hipertensión

Se ha informado sobre el desarrollo de hipertensión y el empeoramiento de la hipertensión preexistente después del uso de erenumab en el entorno posterior a la comercialización. Muchos de los pacientes tenían hipertensión preexistente o factores de riesgo de hipertensión. Hubo casos que requirieron tratamiento farmacológico y, en algunos casos, hospitalización. La hipertensión puede ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento, pero se informó con mayor frecuencia dentro de los siete días posteriores a la administración de la dosis. En la mayoría de los casos, la aparición o el empeoramiento de la hipertensión se informó después de la primera dosis. Erenumab se suspendió en muchos de los casos notificados.

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Monitoree a los pacientes tratados con erenumab para detectar hipertensión de nueva aparición o empeoramiento de la hipertensión preexistente, y considere si se justifica la interrupción de erenumab si la evaluación no logra establecer una etiología alternativa.

Estreñimiento con complicaciones graves

Desde la comercialización del producto, se notificaron casos de estreñimiento con complicaciones graves. En la mayoría de estos casos, el inicio se notificó tras la primera dosis del tratamiento con Pasurta; no obstante, otros pacientes también presentaron estreñimiento posteriormente durante el tratamiento. Muchos de los casos sucedieron en pacientes que tenían antecedentes de estreñimiento o usaban simultáneamente medicamentos que se asocian a una disminución de la motilidad gastrointestinal. En algunos casos severos fue necesaria la hospitalización; algunos incluso requirieron tratamiento quirúrgico.

Debe hacerse un seguimiento de los pacientes en tratamiento con Pasurta para detectar estreñimiento severo y tratarlos según proceda clínicamente. Se debe indicar a los pacientes que acudan al médico si desarrollan estreñimiento severo.

Individuos sensibles al látex

El capuchón extraíble de la jeringa precargada de Pasurta contiene látex de caucho natural seco, que puede causar reacciones alérgicas en individuos sensibles al látex.

Nuevas reacciones adversas

Resumen del perfil toxicológico

Se agruparon los datos de dos estudios clínicos de fase III y dos estudios clínicos de fase II sobre migraña a fin de evaluar la seguridad de Pasurta en comparación con el placebo hasta 12 semanas después de haber iniciado el tratamiento.

En estos estudios hubo un total de 2656 pacientes (1613 tratados con Pasurta y 1043 con placebo). De estos, 893 sujetos recibieron la dosis de 70 mg de Pasurta y 507 sujetos recibieron la dosis de 140 mg de Pasurta.

La población total para el análisis de la seguridad que ingresó en las fases de prolongación con Pasurta sin enmascaramiento incluye 2537 pacientes (2310,3 años-paciente) que recibieron al menos una dosis de Pasurta: 2066 pacientes estuvieron expuestos durante 6 meses como mínimo y 1213 pacientes durante al menos 12 meses.

Resumen tabulado de reacciones adversas

La Tabla 1 resume todas las reacciones adversas registradas en los pacientes que recibieron Pasurta durante el período de 12 semanas comparativo con placebo de los

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



estudios agrupados. La mayoría de las reacciones adversas fueron de naturaleza leve o moderada.

La frecuencia se basa en la categoría correspondiente del Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (CIOMS), a saber: muy frecuente ($\geq 10\%$), frecuente ($\geq 1\%$ y $< 10\%$), infrecuente ($\geq 0,1\%$ y $< 1\%$), rara ($\geq 0,01\%$ y $< 0,1\%$) y muy rara ($< 0,01\%$).

Tabla 1 Reacciones adversas con Pasurta

Clase de órgano, aparato o sistema	Reacción adversa Término preferente	Categoría de frecuencia	Incidencia global en sujetos tratados con 70 mg (N = 893) n (%)	Incidencia global en sujetos tratados con 140 mg (N = 507) n (%)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Reacciones en la zona de inyección ^a	Frecuentes	50 (5,6) ^a	23 (4,5) ^a
Trastornos gastrointestinales	Estreñimiento	Frecuentes	12 (1,3)	16 (3,2)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Espasmo muscular	Frecuentes	1 (0,1)	10 (2,0)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito ^b	Frecuentes	6 (0,7) ^b	9 (1,8) ^b

^a Las reacciones en la zona de inyección comprenden distintos términos preferentes tales como «dolor en la zona de inyección» y «eritema en la zona de inyección».

^b El prurito comprende los términos preferentes «prurito generalizado», «prurito» y «erupción pruriginosa».

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Reacciones en la zona de inyección

En el período comparativo con placebo de 12 semanas de los estudios agrupados, las reacciones más frecuentes en la zona de inyección en los sujetos que recibieron Pasurta fueron el dolor, el eritema y el prurito. La mayoría de las reacciones en la zona de inyección fueron de grado 1 de severidad (leve) y transitorias. El dolor en la zona de inyección remitió normalmente en la hora posterior a la administración. Un sujeto tratado con Pasurta 70 mg s.c. suspendió el tratamiento debido a erupción en la zona de inyección y ningún sujeto tratado con Pasurta 140 mg s.c. suspendió el tratamiento debido a reacciones en la zona de inyección en el período comparativo con placebo de 12 semanas de los estudios.

Estreñimiento

En el período comparativo con placebo de 12 semanas integral de los estudios, se notificaron 28 casos de estreñimiento en 1400 pacientes tratados con Pasurta. Todos los casos fueron leves o moderados. La gran mayoría de los casos (23) comenzaron en el plazo de un mes tras la primera dosis, pero algunos pacientes también presentaron estreñimiento más tarde durante el tratamiento. En la mayor parte de los casos (18), el estreñimiento se resolvió en un plazo de 3 meses. Todos los pacientes, salvo uno, continuaron con el tratamiento.

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Experiencia posterior a la comercialización

Durante el uso comercial de Pasurta luego de su aprobación se han identificado las reacciones adversas que se indican a continuación. Como dichas reacciones se comunican de forma voluntaria a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de forma confiable su frecuencia, o establecer una relación causal con la exposición al medicamento.

Trastornos del sistema inmunitario

- Reacciones de hipersensibilidad, incluidos erupción, angioedema y reacciones anafilactoides T

Trastornos gastrointestinales

- Se notificaron casos de estreñimiento con complicaciones graves
- Aftas bucales (p. ej., estomatitis, úlcera bucal, ampollas en la mucosa bucal).

Trastornos vasculares

- Hipertensión.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

- Alopecia.
- Erupción (p. ej., erupción papular, erupción exfoliativa, erupción eritematosa, urticaria, ampolla).

Inmunogenia

Al igual que sucede con todas las proteínas terapéuticas, no puede descartarse la posibilidad de Inmunogenia. La Inmunogenia de Pasurta se evaluó mediante un inmunoanálisis para detectar la unión de anticuerpos contra el erenumab (anticuerpos anti-erenumábicos). En los pacientes cuyo suero daba positivo en el inmunoanálisis se realizó un bioanálisis *in vitro* para detectar anticuerpos neutralizantes.

En los 4 estudios de eficacia en la profilaxis de la migraña [20120178, 20120295, 20120296 y 20120297], la incidencia de desarrollo de anticuerpos anti-erenumábicos durante la fase de tratamiento con doble enmascaramiento fue del 6,3% (56/884) entre los sujetos que recibieron la dosis de 70 mg de Pasurta (3 de los cuales presentaban actividad neutralizante *in vitro*) y fue del 2,6% (13/504) entre los sujetos que recibieron la dosis de 140 mg de Pasurta (ninguno de los cuales tenía actividad neutralizante *in vitro*). La formación de anticuerpos anti-erenumábicos no afectó la eficacia ni la seguridad del erenumab.

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La incidencia de formación de anticuerpos contra un fármaco (ACF) depende en gran medida de la sensibilidad y la especificidad del ensayo que se utilice. Por otro lado, la incidencia observada de positividad de anticuerpos (incluidos los neutralizantes) en un ensayo puede verse afectada por factores tan diversos como el método analítico, la manipulación de las muestras, el momento de la recogida de las muestras, la medicación concomitante y la enfermedad subyacente. Por estos motivos, la comparación de la incidencia de anticuerpos dirigidos contra el erenumab con la incidencia de anticuerpos dirigidos contra otros productos puede resultar engañosa.

Nuevas interacciones

En un estudio de interacciones farmacocinéticas de Pasurta con un anticonceptivo oral combinado que se realizó sin enmascaramiento en mujeres sanas, el erenumab (en dosis únicas subcutáneas de 140 mg) no afectó la farmacocinética del anticonceptivo oral combinado a base de etinilestradiol y norgestimato.

En un estudio aleatorizado, de doble enmascaramiento y comparativo con placebo efectuado en voluntarios sanos, la administración simultánea de erenumab (en dosis únicas intravenosas de 140 mg) con sumatriptán no afectó a la presión arterial en reposo en comparación con el sumatriptán en monoterapia. Pasurta no afectó la farmacocinética del sumatriptán.

El erenumab no es metabolizado por las enzimas del citocromo P450 y es improbable que cause alteraciones significativas en citocinas proinflamatorias capaces de afectar la expresión o la actividad de tales enzimas. Por eso mismo, no es probable que presente interacciones con medicamentos concurrentes que sean sustratos, inductores o inhibidores de las enzimas del citocromo P450.

Interferencia con pruebas diagnósticas y analíticas

No se ha estudiado la interferencia de Pasurta con pruebas diagnósticas o analíticas.

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

3.4.2.2. PASURTA 70 mg/mL

Expediente : 20147822
Radicado : 20221094343
Fecha : 24/05/2022

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición: Cada mL contiene 70 mg de Erenumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Pasurta está indicado para la profilaxis de la migraña episódica o crónica en pacientes adultos, con al menos 4 días por mes de síntomas de migraña, en quienes ha fallado el manejo no farmacológico y al menos a tres terapias farmacológicas profilácticas diferentes de eficacia reconocida, adecuadamente implementadas.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Pasurta está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad grave al erenumab o a cualquiera de los excipientes.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto e Información para Prescribir versión NPI 2022-PSB/GLC-1272-s del 23 de marzo de 2022
- Declaración sucinta NSS v2.8 versión 2022-PSB/GLC-1272-s 23 de marzo de 2022

Nuevas indicaciones

Pasurta está indicado para la profilaxis de la migraña en adultos con al menos 4 días de migraña al mes, que hayan presentado eficacia inadecuada o pobre tolerabilidad a por lo menos tres terapias farmacológicas profilácticas diferentes de eficacia reconocida, adecuadamente implementadas.

Nueva dosificación

Posología

La dosis recomendada de Pasurta es de 70 mg administrados una vez al mes.

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Algunos pacientes pueden beneficiarse de una dosis de 140 mg administrada una vez al mes.

En caso de omisión de la dosis de Pasurta, administrar lo antes posible. Después, Pasurta puede administrarse mensualmente contando a partir del día en que se administró por última vez.

Poblaciones especiales

Pacientes pediátricos

No se ha estudiado la seguridad ni la efectividad de Pasurta en pacientes pediátricos.

Pacientes de edad avanzada

Los ensayos clínicos realizados con Pasurta no incluyeron un número suficiente de pacientes de más de 65 años como para poder determinar si esta población de pacientes responde al tratamiento de forma distinta que los pacientes de menor edad. No es necesario ajustar la dosis porque la farmacocinética de erenumab no se ve afectada por la edad.

Disfunción renal

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con disfunción renal leve o moderada. El análisis farmacocinético poblacional de los datos conjuntos de los ensayos clínicos efectuados con Pasurta no reveló diferencias en la farmacocinética del erenumab entre los pacientes con disfunción renal leve o moderada y los pacientes con función renal normal. No se han realizado estudios en pacientes con disfunción renal severa (filtración glomerular estimada [FGe] <30 ml/min/1,73 m²).

Disfunción hepática

No se han realizado estudios clínicos en pacientes con disfunción hepática. El erenumab, como anticuerpo monoclonal humano, no es metabolizado por las enzimas del citocromo P450 y la depuración hepática no es una vía de eliminación importante del erenumab.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No es de esperar que Pasurta afecte la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Modo de administración

Pasurta se administra por vía subcutánea.

Pasurta está pensado para que el paciente se lo autoadministre.

La administración debe realizarla una persona que haya aprendido a utilizar el producto. Para administrar la dosis de 140 mg, hay que administrar dos inyecciones subcutáneas consecutivas de 70 mg de Pasurta cada una o una inyección subcutánea de 140 mg.

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Siga las indicaciones que figuran en las «Instrucciones de uso» donde se brindan detalles sobre la conservación, la manipulación y la administración del producto.

Instrucciones importantes de uso

Inspeccione visualmente Pasurta para cerciorarse de que no presenta partículas ni un cambio de coloración. Pasurta es una solución límpida u opalescente, incolora o ligeramente amarilla. No use el producto si la solución está turbia, tiene otro color o contiene grumos o partículas.

Administre Pasurta por vía subcutánea en el abdomen, el muslo o el brazo. Si desea usar la misma zona de inyección, elija un punto de inyección diferente del que usó en la inyección anterior. No inyecte el producto en zonas en las que la piel esté sensible, magullada, enrojecida o dura.

Las jeringas precargadas son para uso único y se han concebido para administrar todo el contenido sin que queden restos.

El capuchón gris de la aguja de la jeringa precargada contiene goma natural seca (un derivado del látex), que puede provocar reacciones alérgicas en personas sensibles al látex.

Nuevas contraindicaciones

Pasurta está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad grave al erenumab o a cualquiera de los excipientes.

Nuevas precauciones o advertencias

Los pacientes con ciertas enfermedades cardiovasculares graves se excluyeron de los ensayos clínicos. En estos pacientes no se dispone de datos de seguridad.

Reacciones de hipersensibilidad

Durante la experiencia posterior a la comercialización se han notificado reacciones de hipersensibilidad grave, incluidos erupción, angioedema y reacciones anafilactoides. Estas reacciones pueden ocurrir en cuestión de minutos, aunque algunas pueden suceder más de una semana después del tratamiento. Si se produce una reacción de hipersensibilidad grave o severa, se debe interrumpir la administración de Pasurta e iniciar el tratamiento adecuado.

Hipertensión

Se ha informado sobre el desarrollo de hipertensión y el empeoramiento de la hipertensión preexistente después del uso de erenumab en el entorno posterior a la comercialización. Muchos de los pacientes tenían hipertensión preexistente o factores de riesgo de hipertensión. Hubo casos que requirieron tratamiento farmacológico y, en algunos casos, hospitalización. La hipertensión puede ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento, pero se informó con mayor frecuencia dentro de los siete días posteriores a

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



la administración de la dosis. En la mayoría de los casos, la aparición o el empeoramiento de la hipertensión se informó después de la primera dosis. Erenumab se suspendió en muchos de los casos notificados.

Monitoree a los pacientes tratados con erenumab para detectar hipertensión de nueva aparición o empeoramiento de la hipertensión preexistente, y considere si se justifica la interrupción de erenumab si la evaluación no logra establecer una etiología alternativa.

Estreñimiento con complicaciones graves

Desde la comercialización del producto, se notificaron casos de estreñimiento con complicaciones graves. En la mayoría de estos casos, el inicio se notificó tras la primera dosis del tratamiento con Pasurta; no obstante, otros pacientes también presentaron estreñimiento posteriormente durante el tratamiento. Muchos de los casos sucedieron en pacientes que tenían antecedentes de estreñimiento o usaban simultáneamente medicamentos que se asocian a una disminución de la motilidad gastrointestinal. En algunos casos severos fue necesaria la hospitalización; algunos incluso requirieron tratamiento quirúrgico.

Debe hacerse un seguimiento de los pacientes en tratamiento con Pasurta para detectar estreñimiento severo y tratarlos según proceda clínicamente. Se debe indicar a los pacientes que acudan al médico si desarrollan estreñimiento severo.

Individuos sensibles al látex

El capuchón extraíble de la jeringa precargada de Pasurta contiene látex de caucho natural seco, que puede causar reacciones alérgicas en individuos sensibles al látex.

Nuevas reacciones adversas

Resumen del perfil toxicológico

Se agruparon los datos de dos estudios clínicos de fase III y dos estudios clínicos de fase II sobre migraña a fin de evaluar la seguridad de Pasurta en comparación con el placebo hasta 12 semanas después de haber iniciado el tratamiento.

En estos estudios hubo un total de 2656 pacientes (1613 tratados con Pasurta y 1043 con placebo). De estos, 893 sujetos recibieron la dosis de 70 mg de Pasurta y 507 sujetos recibieron la dosis de 140 mg de Pasurta.

La población total para el análisis de la seguridad que ingresó en las fases de prolongación con Pasurta sin enmascaramiento incluye 2537 pacientes (2310,3 años-paciente) que recibieron al menos una dosis de Pasurta: 2066 pacientes estuvieron expuestos durante 6 meses como mínimo y 1213 pacientes durante al menos 12 meses.

Resumen tabulado de reacciones adversas

La Tabla 1 resume todas las reacciones adversas registradas en los pacientes que recibieron Pasurta durante el período de 12 semanas comparativo con placebo de los

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



estudios agrupados. La mayoría de las reacciones adversas fueron de naturaleza leve o moderada.

La frecuencia se basa en la categoría correspondiente del Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (CIOMS), a saber: muy frecuente ($\geq 10\%$), frecuente ($\geq 1\%$ y $< 10\%$), infrecuente ($\geq 0,1\%$ y $< 1\%$), rara ($\geq 0,01\%$ y $< 0,1\%$) y muy rara ($< 0,01\%$).

Tabla 1 Reacciones adversas con Pasurta

Clase de órgano, aparato o sistema	Reacción adversa Término preferente	Categoría de frecuencia	Incidencia global en sujetos tratados con 70 mg (N = 893) n (%)	Incidencia global en sujetos tratados con 140 mg (N = 507) n (%)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Reacciones en la zona de inyección ^a	Frecuentes	50 (5,6) ^a	23 (4,5) ^a
Trastornos gastrointestinales	Estreñimiento	Frecuentes	12 (1,3)	16 (3,2)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Espasmo muscular	Frecuentes	1 (0,1)	10 (2,0)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito ^b	Frecuentes	6 (0,7) ^b	9 (1,8) ^b

^a Las reacciones en la zona de inyección comprenden distintos términos preferentes tales como «dolor en la zona de inyección» y «eritema en la zona de inyección».

^b El prurito comprende los términos preferentes «prurito generalizado», «prurito» y «erupción pruriginosa».

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Reacciones en la zona de inyección

En el período comparativo con placebo de 12 semanas de los estudios agrupados, las reacciones más frecuentes en la zona de inyección en los sujetos que recibieron Pasurta fueron el dolor, el eritema y el prurito. La mayoría de las reacciones en la zona de inyección fueron de grado 1 de severidad (leve) y transitorias. El dolor en la zona de inyección remitió normalmente en la hora posterior a la administración. Un sujeto tratado con Pasurta 70 mg s.c. suspendió el tratamiento debido a erupción en la zona de inyección y ningún sujeto tratado con Pasurta 140 mg s.c. suspendió el tratamiento debido a reacciones en la zona de inyección en el período comparativo con placebo de 12 semanas de los estudios.

Estreñimiento

En el período comparativo con placebo de 12 semanas integral de los estudios, se notificaron 28 casos de estreñimiento en 1400 pacientes tratados con Pasurta. Todos los casos fueron leves o moderados. La gran mayoría de los casos (23) comenzaron en el plazo de un mes tras la primera dosis, pero algunos pacientes también presentaron estreñimiento más tarde durante el tratamiento. En la mayor parte de los casos (18), el estreñimiento se resolvió en un plazo de 3 meses. Todos los pacientes, salvo uno, continuaron con el tratamiento.

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Experiencia posterior a la comercialización

Durante el uso comercial de Pasurta luego de su aprobación se han identificado las reacciones adversas que se indican a continuación. Como dichas reacciones se comunican de forma voluntaria a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de forma confiable su frecuencia, o establecer una relación causal con la exposición al medicamento.

Trastornos del sistema inmunitario

- Reacciones de hipersensibilidad, incluidos erupción, angioedema y reacciones anafilactoides T

Trastornos gastrointestinales

- Se notificaron casos de estreñimiento con complicaciones graves
- Aftas bucales (p. ej., estomatitis, úlcera bucal, ampollas en la mucosa bucal).

Trastornos vasculares

- Hipertensión.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

- Alopecia.
- Erupción (p. ej., erupción papular, erupción exfoliativa, erupción eritematosa, urticaria, ampolla).

Inmunogenia

Al igual que sucede con todas las proteínas terapéuticas, no puede descartarse la posibilidad de Inmunogenia. La Inmunogenia de Pasurta se evaluó mediante un inmunoanálisis para detectar la unión de anticuerpos contra el erenumab (anticuerpos anti-erenumab). En los pacientes cuyo suero daba positivo en el inmunoanálisis se realizó un bioanálisis *in vitro* para detectar anticuerpos neutralizantes.

En los 4 estudios de eficacia en la profilaxis de la migraña [20120178, 20120295, 20120296 y 20120297], la incidencia de desarrollo de anticuerpos anti-erenumab durante la fase de tratamiento con doble enmascaramiento fue del 6,3% (56/884) entre los sujetos que recibieron la dosis de 70 mg de Pasurta (3 de los cuales presentaban actividad neutralizante *in vitro*) y fue del 2,6% (13/504) entre los sujetos que recibieron la dosis de 140 mg de Pasurta (ninguno de los cuales tenía actividad neutralizante *in vitro*). La formación de anticuerpos anti-erenumab no afectó la eficacia ni la seguridad del erenumab.

La incidencia de formación de anticuerpos contra un fármaco (ACF) depende en gran medida de la sensibilidad y la especificidad del ensayo que se utilice. Por otro

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



lado, la incidencia observada de positividad de anticuerpos (incluidos los neutralizantes) en un ensayo puede verse afectada por factores tan diversos como el método analítico, la manipulación de las muestras, el momento de la recogida de las muestras, la medicación concomitante y la enfermedad subyacente. Por estos motivos, la comparación de la incidencia de anticuerpos dirigidos contra el erenumab con la incidencia de anticuerpos dirigidos contra otros productos puede resultar engañosa.

Nuevas interacciones

En un estudio de interacciones farmacocinéticas de Pasurta con un anticonceptivo oral combinado que se realizó sin enmascaramiento en mujeres sanas, el erenumab (en dosis únicas subcutáneas de 140 mg) no afectó la farmacocinética del anticonceptivo oral combinado a base de etinilestradiol y norgestimato.

En un estudio aleatorizado, de doble enmascaramiento y comparativo con placebo efectuado en voluntarios sanos, la administración simultánea de erenumab (en dosis únicas intravenosas de 140 mg) con sumatriptán no afectó a la presión arterial en reposo en comparación con el sumatriptán en monoterapia. Pasurta no afectó la farmacocinética del sumatriptán.

El erenumab no es metabolizado por las enzimas del citocromo P450 y es improbable que cause alteraciones significativas en citocinas proinflamatorias capaces de afectar la expresión o la actividad de tales enzimas. Por eso mismo, no es probable que presente interacciones con medicamentos concurrentes que sean sustratos, inductores o inhibidores de las enzimas del citocromo P450.

Interferencia con pruebas diagnósticas y analíticas

No se ha estudiado la interferencia de Pasurta con pruebas diagnósticas o analíticas.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclara al interesado que ha emitido la indicación para el producto de la referencia en el Acta 03 de 2022 numeral 3.4.2.1 SEMNNIMB a la luz de los estudios allegados por el interesado (migraña episódica o crónica en pacientes refractarios a tres tratamientos previos) si el interesado considera que los términos episódica o crónica deben suprimirse favor allegar la información clínica que lo soporte. La indicación aprobada es:

Indicación

Para la profilaxis de migraña episódica o crónica en pacientes adultos, con al menos 4 días por mes de síntomas de migraña, en quienes ha fallado el manejo no

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



farmacológico y al menos a tres terapias farmacológicas profilácticas diferentes de eficacia reconocida, adecuadamente implementadas.

La Sala recomienda aprobar las modificaciones de dosificación, contraindicaciones, precauciones o advertencias, interacciones y reacciones adversas:

Nueva dosificación

Posología

La dosis recomendada de Pasurta es de 70 mg administrados una vez al mes.

Algunos pacientes pueden beneficiarse de una dosis de 140 mg administrada una vez al mes.

En caso de omisión de la dosis de Pasurta, administrar lo antes posible. Después, Pasurta puede administrarse mensualmente contando a partir del día en que se administró por última vez.

Poblaciones especiales

Pacientes pediátricos

No se ha estudiado la seguridad ni la efectividad de Pasurta en pacientes pediátricos.

Pacientes de edad avanzada

Los ensayos clínicos realizados con Pasurta no incluyeron un número suficiente de pacientes de más de 65 años como para poder determinar si esta población de pacientes responde al tratamiento de forma distinta que los pacientes de menor edad. No es necesario ajustar la dosis porque la farmacocinética de erenumab no se ve afectada por la edad.

Disfunción renal

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con disfunción renal leve o moderada. El análisis farmacocinético poblacional de los datos conjuntos de los ensayos clínicos efectuados con Pasurta no reveló diferencias en la farmacocinética del erenumab entre los pacientes con disfunción renal leve o moderada y los pacientes con función renal normal. No se han realizado estudios en pacientes con disfunción renal severa (filtración glomerular estimada [FGe] <30 ml/min/1,73 m²).

Disfunción hepática

No se han realizado estudios clínicos en pacientes con disfunción hepática. El erenumab, como anticuerpo monoclonal humano, no es metabolizado por las enzimas del citocromo P450 y la depuración hepática no es una vía de eliminación importante del erenumab.

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No es de esperar que Pasurta afecte la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Modo de administración

Pasurta se administra por vía subcutánea.

Pasurta está pensado para que el paciente se lo autoadministre.

La administración debe realizarla una persona que haya aprendido a utilizar el producto. Para administrar la dosis de 140 mg, hay que administrar dos inyecciones subcutáneas consecutivas de 70 mg de Pasurta cada una o una inyección subcutánea de 140 mg.

Siga las indicaciones que figuran en las «Instrucciones de uso» donde se brindan detalles sobre la conservación, la manipulación y la administración del producto.

Instrucciones importantes de uso

Inspeccione visualmente Pasurta para cerciorarse de que no presenta partículas ni un cambio de coloración. Pasurta es una solución límpida u opalescente, incolora o ligeramente amarilla. No use el producto si la solución está turbia, tiene otro color o contiene grumos o partículas.

Administre Pasurta por vía subcutánea en el abdomen, el muslo o el brazo. Si desea usar la misma zona de inyección, elija un punto de inyección diferente del que usó en la inyección anterior. No inyecte el producto en zonas en las que la piel esté sensible, magullada, enrojecida o dura.

Las jeringas precargadas son para uso único y se han concebido para administrar todo el contenido sin que queden restos.

El capuchón gris de la aguja de la jeringa precargada contiene goma natural seca (un derivado del látex), que puede provocar reacciones alérgicas en personas sensibles al látex.

Nuevas contraindicaciones

Pasurta está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad grave al erenumab o a cualquiera de los excipientes.

Nuevas precauciones o advertencias

Los pacientes con ciertas enfermedades cardiovasculares graves se excluyeron de los ensayos clínicos. En estos pacientes no se dispone de datos de seguridad.

Reacciones de hipersensibilidad

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Durante la experiencia posterior a la comercialización se han notificado reacciones de hipersensibilidad grave, incluidos erupción, angioedema y reacciones anafilactoides. Estas reacciones pueden ocurrir en cuestión de minutos, aunque algunas pueden suceder más de una semana después del tratamiento. Si se produce una reacción de hipersensibilidad grave o severa, se debe interrumpir la administración de Pasurta e iniciar el tratamiento adecuado.

Hipertensión

Se ha informado sobre el desarrollo de hipertensión y el empeoramiento de la hipertensión preexistente después del uso de erenumab en el entorno posterior a la comercialización. Muchos de los pacientes tenían hipertensión preexistente o factores de riesgo de hipertensión. Hubo casos que requirieron tratamiento farmacológico y, en algunos casos, hospitalización. La hipertensión puede ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento, pero se informó con mayor frecuencia dentro de los siete días posteriores a la administración de la dosis. En la mayoría de los casos, la aparición o el empeoramiento de la hipertensión se informó después de la primera dosis. Erenumab se suspendió en muchos de los casos notificados.

Monitoree a los pacientes tratados con erenumab para detectar hipertensión de nueva aparición o empeoramiento de la hipertensión preexistente, y considere si se justifica la interrupción de erenumab si la evaluación no logra establecer una etiología alternativa.

Estreñimiento con complicaciones graves

Desde la comercialización del producto, se notificaron casos de estreñimiento con complicaciones graves. En la mayoría de estos casos, el inicio se notificó tras la primera dosis del tratamiento con Pasurta; no obstante, otros pacientes también presentaron estreñimiento posteriormente durante el tratamiento. Muchos de los casos sucedieron en pacientes que tenían antecedentes de estreñimiento o usaban simultáneamente medicamentos que se asocian a una disminución de la motilidad gastrointestinal. En algunos casos severos fue necesaria la hospitalización; algunos incluso requirieron tratamiento quirúrgico.

Debe hacerse un seguimiento de los pacientes en tratamiento con Pasurta para detectar estreñimiento severo y tratarlos según proceda clínicamente. Se debe indicar a los pacientes que acudan al médico si desarrollan estreñimiento severo.

Individuos sensibles al látex

El capuchón extraíble de la jeringa precargada de Pasurta contiene látex de caucho natural seco, que puede causar reacciones alérgicas en individuos sensibles al látex.

Nuevas reacciones adversas

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Resumen del perfil toxicológico

Se agruparon los datos de dos estudios clínicos de fase III y dos estudios clínicos de fase II sobre migraña a fin de evaluar la seguridad de Pasurta en comparación con el placebo hasta 12 semanas después de haber iniciado el tratamiento.

En estos estudios hubo un total de 2656 pacientes (1613 tratados con Pasurta y 1043 con placebo). De estos, 893 sujetos recibieron la dosis de 70 mg de Pasurta y 507 sujetos recibieron la dosis de 140 mg de Pasurta.

La población total para el análisis de la seguridad que ingresó en las fases de prolongación con Pasurta sin enmascaramiento incluye 2537 pacientes (2310,3 años-paciente) que recibieron al menos una dosis de Pasurta: 2066 pacientes estuvieron expuestos durante 6 meses como mínimo y 1213 pacientes durante al menos 12 meses.

Resumen tabulado de reacciones adversas

La Tabla 1 resume todas las reacciones adversas registradas en los pacientes que recibieron Pasurta durante el período de 12 semanas comparativo con placebo de los estudios agrupados. La mayoría de las reacciones adversas fueron de naturaleza leve o moderada.

La frecuencia se basa en la categoría correspondiente del Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (CIOMS), a saber: muy frecuente ($\geq 10\%$), frecuente ($\geq 1\%$ y $< 10\%$), infrecuente ($\geq 0,1\%$ y $< 1\%$), rara ($\geq 0,01\%$ y $< 0,1\%$) y muy rara ($< 0,01\%$).

Tabla 1 Reacciones adversas con Pasurta

Clase de órgano, aparato o sistema	Reacción adversa Término preferente	Categoría de frecuencia	Incidencia global en sujetos tratados con 70 mg (N = 893) n (%)	Incidencia global en sujetos tratados con 140 mg (N = 507) n (%)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Reacciones en la zona de inyección ^a	Frecuentes	50 (5,6) ^a	23 (4,5) ^a
Trastornos gastrointestinales	Estreñimiento	Frecuentes	12 (1,3)	16 (3,2)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Espasmo muscular	Frecuentes	1 (0,1)	10 (2,0)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito ^b	Frecuentes	6 (0,7) ^b	9 (1,8) ^b

^a Las reacciones en la zona de inyección comprenden distintos términos preferentes tales como «dolor en la zona de inyección» y «eritema en la zona de inyección».

^b El prurito comprende los términos preferentes «prurito generalizado», «prurito» y «erupción pruriginosa».

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Reacciones en la zona de inyección

En el período comparativo con placebo de 12 semanas de los estudios agrupados, las reacciones más frecuentes en la zona de inyección en los sujetos que recibieron Pasurta fueron el dolor, el eritema y el prurito. La mayoría de las reacciones en la zona de inyección fueron de grado 1 de severidad (leve) y transitorias. El dolor en la zona de inyección remitió normalmente en la hora posterior a la administración. Un sujeto tratado con Pasurta 70 mg s.c. suspendió el tratamiento debido a erupción en la zona de inyección y ningún sujeto tratado con Pasurta 140 mg s.c. suspendió el tratamiento debido a reacciones en la zona de inyección en el período comparativo con placebo de 12 semanas de los estudios.

Estreñimiento

En el período comparativo con placebo de 12 semanas integral de los estudios, se notificaron 28 casos de estreñimiento en 1400 pacientes tratados con Pasurta. Todos los casos fueron leves o moderados. La gran mayoría de los casos (23) comenzaron en el plazo de un mes tras la primera dosis, pero algunos pacientes también presentaron estreñimiento más tarde durante el tratamiento. En la mayor parte de los casos (18), el estreñimiento se resolvió en un plazo de 3 meses. Todos los pacientes, salvo uno, continuaron con el tratamiento.

Experiencia posterior a la comercialización

Durante el uso comercial de Pasurta luego de su aprobación se han identificado las reacciones adversas que se indican a continuación. Como dichas reacciones se comunican de forma voluntaria a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de forma confiable su frecuencia, o establecer una relación causal con la exposición al medicamento.

Trastornos del sistema inmunitario

- Reacciones de hipersensibilidad, incluidos erupción, angioedema y reacciones anafilactoides T

Trastornos gastrointestinales

- Se notificaron casos de estreñimiento con complicaciones graves
- Aftas bucales (p. ej., estomatitis, úlcera bucal, ampollas en la mucosa bucal).

Trastornos vasculares

- Hipertensión.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Alopecia.
- Erupción (p. ej., erupción papular, erupción exfoliativa, erupción eritematosa, urticaria, ampolla).

Inmunogenia

Al igual que sucede con todas las proteínas terapéuticas, no puede descartarse la posibilidad de Inmunogenia. La Inmunogenia de Pasurta se evaluó mediante un inmunoanálisis para detectar la unión de anticuerpos contra el erenumab (anticuerpos antiereenumábcos). En los pacientes cuyo suero daba positivo en el inmunoanálisis se realizó un bioanálisis *in vitro* para detectar anticuerpos neutralizantes.

En los 4 estudios de eficacia en la profilaxis de la migraña [20120178, 20120295, 20120296 y 20120297], la incidencia de desarrollo de anticuerpos antiereenumábcos durante la fase de tratamiento con doble enmascaramiento fue del 6,3% (56/884) entre los sujetos que recibieron la dosis de 70 mg de Pasurta (3 de los cuales presentaban actividad neutralizante *in vitro*) y fue del 2,6% (13/504) entre los sujetos que recibieron la dosis de 140 mg de Pasurta (ninguno de los cuales tenía actividad neutralizante *in vitro*). La formación de anticuerpos antiereenumábcos no afectó la eficacia ni la seguridad del erenumab.

La incidencia de formación de anticuerpos contra un fármaco (ACF) depende en gran medida de la sensibilidad y la especificidad del ensayo que se utilice. Por otro lado, la incidencia observada de positividad de anticuerpos (incluidos los neutralizantes) en un ensayo puede verse afectada por factores tan diversos como el método analítico, la manipulación de las muestras, el momento de la recogida de las muestras, la medicación concomitante y la enfermedad subyacente. Por estos motivos, la comparación de la incidencia de anticuerpos dirigidos contra el erenumab con la incidencia de anticuerpos dirigidos contra otros productos puede resultar engañosa.

Nuevas interacciones

En un estudio de interacciones farmacocinéticas de Pasurta con un anticonceptivo oral combinado que se realizó sin enmascaramiento en mujeres sanas, el erenumab (en dosis únicas subcutáneas de 140 mg) no afectó la farmacocinética del anticonceptivo oral combinado a base de etinilestradiol y norgestimato.

En un estudio aleatorizado, de doble enmascaramiento y comparativo con placebo efectuado en voluntarios sanos, la administración simultánea de erenumab (en dosis únicas intravenosas de 140 mg) con sumatriptán no afectó

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



a la presión arterial en reposo en comparación con el sumatriptán en monoterapia. Pasurta no afectó la farmacocinética del sumatriptán.

El erenumab no es metabolizado por las enzimas del citocromo P450 y es improbable que cause alteraciones significativas en citocinas proinflamatorias capaces de afectar la expresión o la actividad de tales enzimas. Por eso mismo, no es probable que presente interacciones con medicamentos concurrentes que sean sustratos, inductores o inhibidores de las enzimas del citocromo P450.

Interferencia con pruebas diagnósticas y analíticas

No se ha estudiado la interferencia de Pasurta con pruebas diagnósticas o analíticas.

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

3.4.2.3. BENLYSTA 120MG POLVO LIOFILIZADO CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN

Expediente : 20048122
Radicado : 20211146502 / 20221077797/20221096293
Fecha : 25/05/2022
Interesado : Glaxosmithkline Colombia S.A.

Composición:

Cada vial (1.5mL) contiene 120 mg de Belimumab

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Belimumab está indicado como terapia complementaria en pacientes de 12 años de edad y mayores con lupus eritematoso sistémico (LES) con anticuerpos positivos, con un alto grado de actividad de la enfermedad (por ejemplo, anticuerpos antiDNA de doble cadena positivos y bajo complemento), a pesar del tratamiento estándar y que no presente nefritis activa severa o lupus activo severo del sistema nervioso central.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Benlysta está contraindicado en pacientes que han demostrado anafilaxia a benlysta.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2022000978 emitido mediante Acta N° 19 de 2021 SEMNNIMB, Numeral 3.4.2.5, con el fin

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



de 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 GDS18/IP115 de 18 de mayo de 2021 allegado mediante radicado No. 20211146502
- Información para Prescribir versión GDS18/IP115 de 18 de mayo de 2021 allegado mediante radicado No. 20211146502

Nuevas indicaciones:

BENLYSTA está indicado como:

- Terapia complementaria en pacientes de 12 años de edad y mayores con lupus eritematoso sistémico (LES) con anticuerpos positivos, con un alto grado de actividad de la enfermedad (por ejemplo, anticuerpos antiDNA de doble cadena positivos y bajo complemento), a pesar del tratamiento estándar y que no presente lupus activo severo del sistema nervioso central.
- Tratamiento de la nefritis lúpica en pacientes adultos que están recibiendo terapia estándar.

Nueva dosificación / grupo etario:

Polvo para concentrado para solución para infusión.

Polvo blanco a blanquecino.

BENLYSTA se administra por vía intravenosa mediante infusión, y debe reconstituirse y diluirse antes de la administración (véase Uso y Manejo).

BENLYSTA debe ser administrado por un profesional entrenado en el tratamiento de reacciones de hipersensibilidad incluyendo la anafilaxia.

BENLYSTA debe administrarse en infusión durante un periodo de 1 hora.

BENLYSTA no debe administrarse como push o bolo intravenoso.

La velocidad de infusión puede disminuirse o interrumpirse si el paciente desarrolla una reacción a la infusión. La infusión debe suspenderse inmediatamente si el paciente experimenta una reacción adversa potencialmente mortal.

Se debe monitorear a los pacientes durante y por un periodo apropiado después de la administración de BENLYSTA.

Premedicación en pacientes con alergias

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

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

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

www.invima.gov.co



Puede administrarse premedicación con un antihistamínico oral, con o sin un antipirético, antes de la infusión de BENLYSTA.

Adultos

SLE

El régimen de dosificación recomendado es de 10 mg/kg los días 0, 14 y 28, y posteriormente en intervalos de 4 semanas. Debe considerarse la interrupción del tratamiento con BENLYSTA si no hay mejoría en el control de la enfermedad después de 6 meses de tratamiento.

Nefritis lúpica

El régimen de dosificación recomendado es de 10 mg/kg los Días 0, 14 y 28, y posteriormente en intervalos de 4 semanas.

Niños

SLE

El régimen de dosificación recomendado para niños de 12 años en adelante es de 10 mg/kg los días 0, 14 y 28, y posteriormente en intervalos de 4 semanas. Debe considerarse la interrupción del tratamiento con BENLYSTA si no hay mejoría en el control de la enfermedad después de 6 meses de tratamiento.

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de BENLYSTA en niños menores de 5 años, por lo que no se recomienda el uso de BENLYSTA en niños menores de 5 años con SLE.

Nefritis lúpica

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de BENLYSTA en niños y adolescentes menores de 18 años, por lo que no se recomienda el uso de BENLYSTA en niños y adolescentes con nefritis lúpica activa.

Pacientes de edad avanzada

Aunque los datos son limitados, no se recomienda ajustar la dosis

Insuficiencia renal

No se han realizado estudios formales de BENLYSTA en pacientes con insuficiencia renal. BENLYSTA ha sido estudiado en un número limitado de pacientes con SLE con insuficiencia renal. No se requiere ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

No se han realizado estudios formales de BENLYSTA en pacientes con insuficiencia hepática. Sin embargo, no es probable que los pacientes con insuficiencia hepática requieran modificaciones de la dosis.

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Nuevas precauciones o advertencias:

Uso concomitante con tratamientos dirigidos a las células B

No se ha estudiado BENLYSTA en combinación con otros tratamientos dirigidos a las células B. Se debe tener precaución si se coadministra BENLYSTA con otros tratamientos dirigidos a las células B.

Hipersensibilidad y reacciones a la infusión

La administración de BENLYSTA puede ocasionar reacciones de hipersensibilidad y a la infusión que pueden ser graves y pueden ser fatales. En caso de que se presente una reacción grave, debe interrumpirse la administración de BENLYSTA y administrarse un tratamiento médico apropiado.

Los pacientes con historia de múltiples alergias a medicamentos o hipersensibilidad significativa pueden estar en mayor riesgo (véase Reacciones adversas).

Puede administrarse premedicación con un antihistamínico oral, con o sin un antipirético, antes de la infusión de BENLYSTA. Hay insuficiente evidencia para determinar si la premedicación disminuye la frecuencia o gravedad de las reacciones a la infusión. En estudios clínicos, las reacciones serias de hipersensibilidad y a la infusión afectaron a menos de 1% de los pacientes, e incluyeron reacción anafiláctica, bradicardia, hipotensión, angioedema y disnea. Las reacciones a la infusión ocurrieron con mayor frecuencia en los dos primeros días de infusión y tendieron a disminuir con las infusiones subsiguientes. Se ha observado demora en el inicio de reacciones de hipersensibilidad aguda. Por lo tanto, se debe monitorear a los pacientes durante y por un periodo apropiado después de la administración de BENLYSTA. Los pacientes tratados con BENLYSTA deben ser prevenidos de los riesgos potenciales, los signos y síntomas de tales reacciones, y de la importancia de buscar inmediatamente atención médica. Se han observado también reacciones de hipersensibilidad no agudas de tipo retardadas e incluido síntomas tales como exantema, náusea, fatiga, mialgia, cefalea, y edema facial.

Riesgo de infecciones

Como con otros agentes inmunomoduladores, el mecanismo de acción de BENLYSTA puede aumentar el riesgo de desarrollar infecciones. En estudios clínicos controlados, las infecciones fatales fueron raras, pero comparados con placebo, ocurrieron más frecuentemente en pacientes recibiendo BENLYSTA. En general, la incidencia de infecciones serias fue similar entre los grupos de BENLYSTA y de placebo (véase Reacciones Adversas). Los pacientes que desarrollen una infección al estar bajo tratamiento con BENLYSTA deben ser monitoreados estrechamente, y debe considerarse la suspensión de la terapia inmunosupresora. Los médicos deben tener precaución al considerar el uso de BENLYSTA en pacientes con infecciones graves o crónicas.

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Depresión y suicidio

En estudios clínicos controlados intravenosos y subcutáneos, los trastornos psiquiátricos (depresión, ideación y comportamiento suicidas) se informaron con mayor frecuencia en pacientes que recibieron BENLYSTA, incluido un suicidio en un paciente que recibió 10 mg/kg y un suicidio en un paciente que recibió 1 mg/kg (véase Reacciones adversas). Los médicos deben evaluar cuidadosamente el riesgo de depresión y suicidio considerando el historial médico del paciente y el estado psiquiátrico actual antes del tratamiento con BENLYSTA, y continuar monitoreando a los pacientes durante el tratamiento. Los médicos deben aconsejar a los pacientes (y cuidadores cuando corresponda) que se pongan en contacto con su proveedor de atención médica acerca de síntomas psiquiátricos nuevos o que empeoren. El riesgo y el beneficio de continuar el tratamiento con BENLYSTA deben evaluarse cuidadosamente en los pacientes que desarrollan tales síntomas.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML)

La leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML) resultante en deficiencias neurológicas, incluyendo casos fatales, ha sido reportada en pacientes con SLE que han recibido terapia inmunosupresora, incluyendo BENLYSTA. El diagnóstico de PML debe ser considerado en cualquier paciente con aparición nueva o signos y síntomas de deterioro neurológico. El paciente debe remitirse a un neurólogo o a otro especialista apropiado para su evaluación y si se confirma el diagnóstico de PML, debe considerarse el suspender la terapia inmunosupresora, incluyendo BENLYSTA.

Por esta razón, el médico debe informar al paciente que la PML es una condición cerebral seria que amenaza la vida y que la posibilidad de adquirir PML puede ser mayor si el paciente es tratado con medicamentos que debiliten su sistema inmune incluyendo Belimumab. El médico debe recomendar al paciente que le informe inmediatamente si tiene pérdida de memoria, dificultad para pensar, hablar y/o caminar, pérdida de visión o problemas similares.

Riesgo de malignidades

Como con otros agentes inmunomoduladores, el mecanismo de acción de BENLYSTA puede aumentar el riesgo potencial de desarrollar malignidades. En estudios clínicos, no se observó diferencia alguna en la tasa de malignidades entre los grupos tratados con BENLYSTA y los grupos tratados con placebo.

Inmunización

No se deben administrar vacunas con microorganismos vivos 30 días antes, o de manera concurrente con BENLYSTA, ya que no se ha establecido su seguridad clínica. No hay

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



datos disponibles acerca de la transmisión secundaria de infección de personas que reciben vacunas con microorganismos vivos a pacientes que están recibiendo BENLYSTA.

Debido a su mecanismo de acción, BENLYSTA puede interferir con la respuesta a las inmunizaciones.

Sin embargo, en un estudio para evaluar la respuesta a una vacuna neumocócica 23 valente, las respuestas inmunológicas a los diferentes serotipos en general fueron similares en pacientes con SLE recibiendo belimumab comparado con aquellos no recibiendo tratamiento en el momento de la vacunación.

Existen datos limitados que sugieren que BENLYSTA no afecta significativamente la capacidad de mantener una respuesta inmune protectora a las inmunizaciones recibidas antes de la administración de BENLYSTA.

BENLYSTA no se ha estudiado en los siguientes grupos de pacientes, y no se recomienda su uso en:

- Lupus del sistema nervioso central activo grave.
- VIH.
- Pacientes con antecedentes o infección activa por virus de hepatitis B o C.
- Hipogammaglobulinemia (IgG <400 mg/dl) o deficiencia de IgA (IgA <10 mg/dl).
- Antecedentes de trasplante de órgano mayor o trasplante de células madre hematopoyéticas/médula ósea o trasplante renal.

Nuevas reacciones adversas:

Adultos

Se ha evaluado la seguridad de BENLYSTA en pacientes con SLE en tres estudios controlados con placebo y administración intravenosa pre-registro, un estudio controlado con placebo y administración subcutánea, y un estudio intravenoso post-comercialización controlado con placebo; se ha evaluado la seguridad en pacientes con nefritis lúpica en un estudio intravenoso controlado con placebo.

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición en 674 pacientes con SLE administrados con BENLYSTA por vía intravenosa (10 mg/kg durante un periodo de 1 hora los días 0, 14, 28, y luego cada 28 días durante 52 semanas), y 556 pacientes con SLE administrados con BENLYSTA por vía subcutánea (200 mg una vez por semana hasta 52 semanas). La información de seguridad presentada incluye datos posteriores a la semana 52 de algunos pacientes con SLE. Los datos reflejan una exposición adicional en 224 pacientes con nefritis lúpica que recibieron BENLYSTA por vía intravenosa (10 mg/kg hasta por 104 semanas). También se incluye información de los reportes postmercado.

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La mayoría de los pacientes también recibieron uno o más de los siguientes tratamientos concomitantes para el SLE: corticoesteroides, agentes inmunomoduladores, anti-maláricos, antiinflamatorios no esteroidales. Las reacciones adversas están listadas abajo por clase de sistema orgánico corporal MedDRA y por frecuencia. Las categorías de frecuencia utilizadas son:

Muy común ≥ 1 en 10

Común ≥ 1 en 100 y < 1 en 10

No común ≥ 1 en 1,000 y < 1 en 100

SOC según el MedDRA	Muy común:	Común:	No común:
<i>Infecciones e infestaciones</i>	Infecciones Infecciones bacterianas, como bronquitis,	Gastroenteritis vírica, faringitis, nasofaringitis,	

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



	infección del tracto urinario	infección vírica del tracto respiratorio superior	
<i>Trastornos del sistema inmune</i>		Reacción de hipersensibilidad *	Reacción anafiláctica Angioedema Reacción de hipersensibilidad tardía no aguda
<i>Trastornos psiquiátricos</i>		Depresión	Ideación suicida Comportamiento suicida
<i>Trastornos de la sangre y tejido linfático</i>		Leucopenia	
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>		Migraña	
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Diarrea y náuseas		
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>		Dolor en las extremidades	
<i>Trastornos de piel y el tejido subcutáneo</i>			Exantema Urticaria
<i>Trastornos generales y en el sitio de administración</i>		Pirexia Reacciones sistémicas relacionadas con la Infusión *	

* “Reacción de hipersensibilidad” considera un grupo de términos, incluyendo anafilaxia, y que se puede manifestar como diferentes síntomas incluyendo hipotensión, angioedema, urticaria u otro exantema, prurito, y disnea. “Reacción relacionada con la Infusión” considera un grupo de términos y puede manifestarse con diferentes síntomas incluyendo bradicardia, mialgia, cefalea, exantema, urticaria, fiebre, hipotensión, hipertensión, mareo, y artralgia. Debido a la similitud de signos y síntomas, no es posible distinguir entre reacciones de hipersensibilidad y reacciones relacionadas con la infusión en todos los casos.

Reacciones de hipersensibilidad: En 0.4% de los pacientes se reportaron reacciones de hipersensibilidad clínicamente significativas asociadas con BENLYSTA, y que requirieron la suspensión permanente del tratamiento. Estas reacciones generalmente se observaron el día de la infusión, y pacientes con una historia de múltiples alergias a medicamentos o reacciones de hipersensibilidad significativas pueden estar en un mayor riesgo. Se han observado retraso de varias horas después de la infusión, en el inicio de reacciones de hipersensibilidad agudas, y recurrencia de reacciones clínicamente significativas después de la resolución inicial de síntomas a continuación del tratamiento apropiado. Se han observado reacciones de hipersensibilidad no agudas tipo retardadas e incluido síntomas tales como exantema, náusea, fatiga, mialgia, cefalea, y edema facial.

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Infecciones: En los estudios clínicos pre-registro de SLE intravenoso, la incidencia general de infecciones fue 70% en el grupo recibiendo belimumab y 67% en el grupo recibiendo placebo. Infecciones que ocurrieron en al menos 3% de los pacientes recibiendo BENLYSTA y al menos 1% más frecuentemente que los pacientes recibiendo placebo, fueron nasofaringitis, bronquitis, faringitis, cistitis, y gastroenteritis viral. Infecciones serias ocurrieron en 5% de los pacientes recibiendo tanto belimumab o placebo; infecciones oportunistas graves significaron <1% y 0% de ellas, respectivamente. Algunas infecciones fueron graves o fatales.

En el estudio de seguridad de SLE aleatorizado (1:1), doble ciego, controlado con placebo, de 52 semanas, posterior a la comercialización (BEL115467) que evaluó la mortalidad y eventos específicos adversos en adultos, las infecciones graves ocurrieron en 3.7% de los pacientes recibiendo BENLYSTA 10 mg/kg por vía intravenosa y en 4.1% de los pacientes recibiendo placebo. Las infecciones fatales ocurrieron en 0.45% (9/2002) de los pacientes recibiendo BENLYSTA y en 0.15% (3/2001) de los pacientes recibiendo placebo, mientras que la incidencia de mortalidad por cualquier causa fue 0.50% (10/2002) en pacientes recibiendo belimumab y 0.40% (8/2001) en pacientes recibiendo placebo.

En el estudio de nefritis lúpica, los pacientes estuvieron recibiendo una terapia estándar de base (ver Estudios Clínicos) y la incidencia total de infecciones fue del 82% en pacientes que recibieron BENLYSTA en comparación con el 76% en pacientes que recibieron placebo. Se produjeron infecciones graves en el 13.8% de los pacientes que recibieron BENLYSTA y en el 17.0% de los pacientes que recibieron placebo. Se produjeron infecciones mortales en el 0.9% (2/224) de los pacientes que recibieron BENLYSTA y en el 0.9% (2/224) de los pacientes que recibieron placebo.

Trastornos psiquiátricos: en los estudios clínicos de SLE intravenosos pre-registro, se informaron eventos psiquiátricos serios en el 1.2% (8/674) de pacientes que recibieron BENLYSTA 10 mg/kg y el 0.4% (3/675) de los pacientes que recibieron placebo. Se notificó depresión seria en el 0.6% (4/674) de los pacientes que recibieron 10 mg/kg de BENLYSTA y en el 0.3% (2/675) de los pacientes que recibieron placebo. Se informó un suicidio en un paciente que recibió 10 mg/kg de BENLYSTA (y uno se informó en un paciente que recibió 1 mg/kg de BENLYSTA); no hubo informes en pacientes que recibieron placebo.

En perspectiva, en el estudio posterior a la comercialización de SLE, se informaron eventos psiquiátricos serios en el 1.0% (20/2002) de los pacientes que recibieron BENLYSTA y el 0.3% (6/2001) de pacientes que recibieron placebo. Se notificó depresión seria en el 0.3% (7/2002) de los pacientes que recibieron BENLYSTA y en <0.1% (1/2001) que recibieron placebo. La incidencia general de ideación o conducta suicida grave o autolesión sin intención suicida fue del 0.7% (15/2002) en el grupo BENLYSTA y del 0.2% (5/2001) en el grupo placebo. En la Escala de Clasificación de Severidad de Suicidio de Columbia (SSRS-C), el 2.4% (48/1974) de los pacientes que recibieron BENLYSTA informaron de una

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



ideación o comportamiento suicida en comparación con el 2.0% (39/1988) de los pacientes que recibieron placebo. No se reportó suicidio en ninguno de los grupos.

Los estudios de SLE intravenoso no excluyeron a pacientes con antecedentes de trastornos psiquiátricos.

En el estudio clínico subcutáneo de SLE, que excluyó a pacientes con antecedentes de trastornos psiquiátricos, se informaron eventos psiquiátricos serios en el 0.2% (1/556) de los pacientes que recibieron BENLYSTA y en ningún paciente que recibió placebo. No hubo eventos serios relacionados con la depresión ni se informaron suicidios en ninguno de los grupos. En la C SSRS, el 1.3% (7/554) de los pacientes que recibieron BENLYSTA informaron de una ideación o comportamiento suicida y el 0.7% (2/277) de los pacientes que recibieron placebo.

Niños de 5 años en adelante.

El perfil de reacciones adversas en pacientes pediátricos se basa en los datos de seguridad de 52 semanas de un estudio controlado con placebo en el que 53 pacientes con LES recibieron belimumab intravenoso 10 mg/kg los días 0, 14, 28 y luego cada 28 días, con antecedentes de tratamientos concomitantes. El perfil de seguridad en pacientes pediátricos fue consistente con el observado en estudios clínicos en pacientes adultos.

Nuevas interacciones:

No se han realizado estudios de interacción farmacológica con BENLYSTA.

En estudios clínicos realizados en pacientes con SLE, la administración concomitante de mofetil micofenolato, ciclofosfamida, azatioprina, hidroxicloroquina, metotrexato, medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, aspirina e inhibidores de la HMG CoA reductasa, no tuvo un efecto significativo en las exposiciones a belimumab.

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

3.4.2.4. KEYTRUDA® 100 mg

Expediente : 20085509
Radicado : 20221109677
Fecha : 8/06/2022
Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S.

Composición: Cada vial por 4 mL contiene 100 mg de Pembrolizumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Indicaciones: (Del Registro)

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 con melanoma estadio III con afectación de ganglios linfáticos que han sido sometidos a resección completa.

Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas

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

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

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

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

Cáncer de Cabeza y Cuello

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

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

Carcinoma Urotelial

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

Cáncer Esofágico

KEYTRUDA 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.

Pembrolizumab (KEYTRUDA®), en combinación con quimioterapia basada en platino y fluoropirimidina, está indicado para el tratamiento de primera línea del carcinoma

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



escamocelular de esófago o de la unión gastroesofágica localmente avanzado irresecable o metastásico en adultos cuyos tumores expresen PD-L1 con una CPS ≥ 10 .

Carcinoma de células renales

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

Linfoma de Hodgkin Clásico

KEYTRUDA en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de Hodgkin clásico en recaída o refractario, que no han respondido a un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) o después de al menos dos tratamientos previos cuando el TAPH no es una opción de tratamiento.

Cáncer Colorrectal

KEYTRUDA está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con Cáncer colorrectal (CRC, por sus siglas en inglés) no resecable o metastásico con elevada inestabilidad microsatelital (MSI-H) o reparación deficiente de errores del emparejamiento (dMMR).

Cáncer de mama triple negativo

KEYTRUDA, en combinación con quimioterapia, está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama triple negativo (TNBC, por sus siglas en inglés) localmente recurrente no resecable o metastásico cuyos tumores expresan PD-L1 [Puntuación positiva combinada (CPS) ≥ 10] según lo determinado por una prueba validada.

Contraindicaciones: (Del Registro)

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

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación y grupo etario
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto e IPP versión 03 2022 fecha de revisión 13-mayo-2022 allegada mediante radicado 20221109677

Nuevas indicaciones

Melanoma

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

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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

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

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

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

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

KEYTRUDA® como monoterapia está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con NSCLC estadio IB (T2a ≥ 4 cm), II o IIIA que se han sometido a una resección completa.

Cáncer de Cabeza y Cuello

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

KEYTRUDA®, como 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

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.

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Carcinoma Urotelial

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

Cáncer Esofágico

Pembrolizumab (KEYTRUDA®), en combinación con quimioterapia basada en platino y fluoropirimidina, está indicado para el tratamiento de primera línea del carcinoma escamocelular de esófago o de la unión gastroesofágica localmente avanzado irresecable o metastásico en adultos cuyos tumores expresen PD-L1 con una CPS ≥ 10 .

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

Cáncer Colorrectal

KEYTRUDA® está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer colorrectal (CRC, por sus siglas en inglés) no resecable o metastásico con elevada inestabilidad de microsatélites (MSI-H) o reparación deficiente de errores del emparejamiento (dMMR).

Carcinoma de células renales

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

Cáncer de mama triple negativo

KEYTRUDA®, en combinación con quimioterapia, está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama triple negativo (TNBC, por sus siglas en inglés) localmente recurrente no resecable o metastásico cuyos tumores expresan PD-L1 [Puntuación positiva combinada (CPS) ≥ 10] según lo determinado por una prueba validada.

Nueva dosificación y grupo etario

•General

Selección de Pacientes

Si está especificado en la indicación, seleccione a los pacientes para recibir el tratamiento con KEYTRUDA® con base en la presencia de expresión positiva de PD-L1.

Seleccionar a los pacientes para el tratamiento con KEYTRUDA® con base en el estatus del tumor de elevada inestabilidad de microsatélites (MSI-H) o reparación deficiente de errores del emparejamiento (dMMR).

Dosis Recomendada

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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.

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 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 NSCLC KEYTRUDA® debe ser administrado hasta por un año o hasta la recaída de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Modificaciones de la dosis

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

Tabla 1: Modificaciones de Dosis Recomendadas

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®.

ROLADA

1a



Hepatitis inmunomediada Para las elevaciones de enzimas hepáticas en pacientes con RCC tratados con terapia de combinación, consulte las guías de dosificación que se encuentran a continuación de esta tabla	Aspartato aminotransferasa (AST) o alanina aminotransferasa (ALT) >3 a 5 veces el límite superior normal (LSN) o bilirrubina total >1.5 a 3 veces el LSN	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	AST o ALT >5 veces el LSN o bilirrubina total >3 veces el LSN	Descontinuar permanentemente
	Para pacientes con metástasis hepáticas que inician tratamiento con elevación moderada (Grado 2) de AST o ALT, si AST o ALT incrementa $\geq 50\%$ con relación a su valor basal y dura ≥ 1 semana	Descontinuar permanentemente
Reacciones cutáneas inmunomediadas o síndrome de Stevens-Johnson (SJS, por sus siglas en inglés) o necrólisis epidérmica tóxica (TEN, por sus siglas en inglés)	Reacciones cutáneas graves (Grado 3) o sospecha de SJS o de TEN	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Reacciones cutáneas graves (Grado 4) o SJS o TEN confirmados	Descontinuar permanentemente

Otras reacciones adversas inmunomediadas	Con base en la gravedad y tipo de reacción (Grado 2 o Grado 3)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Miocarditis, encefalitis, o síndrome de Guillain-Barré graves o que 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 descontinuar 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.

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

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



temperatura entre 2°C y 8°C; sin embargo, el tiempo total desde la dilución de KEYTRUDA® hasta terminar la infusión no debe exceder 24 horas. Si se refrigera, permita que los viales y/o bolsas IV alcancen la temperatura ambiente antes de utilizarlos.

- 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 en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave.

Nuevas reacciones adversas

Experiencia en los Estudios Clínicos

La seguridad de KEYTRUDA® se evaluó en 2799 pacientes en estudios controlados y no controlados. La mediana de duración del tratamiento fue de 4.2 meses (rango 1 día a 30.4 meses) incluyendo 1153 pacientes tratados durante seis meses o más y 600 pacientes tratados durante un año o más. KEYTRUDA® fue discontinuado por reacciones adversas relacionadas con el tratamiento en el 5% de los pacientes. Ocurrieron eventos adversos serios (EAS) relacionados al tratamiento reportados hasta 90 días después de la última dosis en el 10% de los pacientes que recibieron KEYTRUDA®. De estos EAS relacionados con el tratamiento, los más comunes fueron neumonitis, colitis, diarrea y pirexia.

Reacciones adversas inmunomediadas

Las reacciones adversas inmunomediadas se presentan con base en 2799 pacientes con melanoma y NSCLC. El perfil de seguridad fue generalmente similar para los pacientes con melanoma y NSCLC. La Tabla 2 presenta la incidencia de las reacciones adversas

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



inmunomediadas de acuerdo al Grado que ocurrieron en pacientes que recibieron KEYTRUDA®.

Tabla 2: 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 Grado 1 o 2. En pacientes con cHL (n=389) la incidencia de hipotiroidismo fue de 17%, todos los casos fueron de Grado 1 o 2.

† En estudios individuales de pacientes con NSCLC tratados con KEYTRUDA® como monoterapia (n total =2602), la incidencia de neumonitis (todos los Grados) varió de 3.8% a 8.3%. 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 3 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes con melanoma tratados con KEYTRUDA® en KEYNOTE-006. Los eventos adversos más comunes (reportados en al menos el 15% de los pacientes) fueron artralgias y tos.

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

Eventos Adversos	KEYTRUDA® 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 4 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes con melanoma tratados con KEYTRUDA® a una dosis de 2 mg/Kg en KEYNOTE-002. El evento adverso más común (reportado en al menos el 20% de los pacientes) fue prurito.



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

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

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

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

Melanoma Resecado

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

Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas Monoterapia

Monoterapia

La Tabla 5 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes con NSCLC previamente tratados que recibieron KEYTRUDA® en KEYNOTE-010. El evento adverso más común (reportado en al menos el 15% de los pacientes) fue tos. Los eventos adversos que ocurrieron en pacientes con NSCLC no tratado previamente que recibieron KEYTRUDA® en KEYNOTE-024 fueron generalmente similares a aquellos que ocurrieron en los pacientes en KEYNOTE-010.



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

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

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

Terapia Combinada

La tabla 6 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 20% de los pacientes tratados con KEYTRUDA®, pemetrexed y quimioterapia con platino en KEYNOTE-189. Los eventos adversos que ocurrieron en pacientes con NSCLC no tratados previamente que recibieron KEYTRUDA® en combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel en KEYNOTE-407 fueron en general similares a los que ocurrieron en pacientes en KEYNOTE-189 con la excepción de alopecia (46%) y artralgia (21%).

Tabla 6: Eventos Adversos que Ocurrieron en $\geq 20\%$ de los Pacientes que Recibieron KEYTRUDA® con Pemetrexed y Quimioterapia basada en Platino y con una Incidencia Mayor que en Pacientes que Recibieron Placebo con Pemetrexed y Quimioterapia basada en 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* (%)	Grado 3-4 (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3-4 (%)
Trastornos Generales y Condiciones en el Sitio de Administración				
Fatiga	41	6	38	2.5
Astenia	20	6	24	3.5
Trastornos Gastrointestinales				
Diarrea	31	5	21	3.0
Trastornos Hematológicos y del Sistema Linfático				
Neutropenia	27	16	24	12
Trastornos de la Piel y Tejido Subcutáneo				
Erupción	20	1.7	11	1.5

* Clasificado por NCI CTCAE v4.03

ITROLADA

ima



Tratamiento Adyuvante para NSCLC Resecado

Entre los 580 pacientes con NSCLC resecaado tratados con KEYTRUDA® en KEYNOTE-091, las reacciones adversas fueron en general similares a las que ocurren en otros pacientes con NSCLC que reciben KEYTRUDA® como monoterapia con la excepción de hipotiroidismo (21%) e hipertiroidismo (11%).

Otros tipos de Cáncer Monoterapia

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

Terapia de Combinación

Cáncer de Cabeza y Cuello

En pacientes con HNSCC que recibieron KEYTRUDA® más quimioterapia (platino y 5-FU), las reacciones adversas que ocurrieron con una mayor severidad (Grado 3-4) y con una mayor incidencia (diferencia $\geq 2\%$) comparado con cetuximab más quimioterapia (platino y 5-FU) fueron: fatiga (7% versus 4.9%), inflamación de la mucosa (10% versus 5%) y estomatitis (8% versus 3.5%).

Cáncer Esofágico

En pacientes con cáncer esofágico, las reacciones adversas que ocurrieron en al menos el 20% de los pacientes y con una incidencia mayor ($\geq 2\%$) de reacciones con severidad Grado 3-5 para el brazo de KEYTRUDA® en combinación con quimioterapia (cisplatino y 5-FU) en comparación con el brazo de placebo y quimioterapia (cisplatino y 5-FU) fueron: vómito (7% vs 5%), estomatitis (6% vs 3.8%), disminución en el recuento de neutrófilos (24.1% versus 17.3%), y disminución en el recuento de leucocitos (9.2% vs 4.9%).

Carcinoma de Células Renales

Las reacciones adversas más comunes que ocurrieron en al menos el 20% de los pacientes con RCC no tratados previamente que recibieron KEYTRUDA® y axitinib en KEYNOTE-426 fueron diarrea, hipertensión, fatiga, hipotiroidismo, disminución del apetito, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, náuseas, ALT aumentada, AST aumentada, disfonía, tos y estreñimiento.

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

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

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

www.invima.gov.co



En 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.

Cáncer de Mama Triple Negativo

En pacientes con TNBC que reciben KEYTRUDA en combinación con quimioterapia (paclitaxel, nab- paclitaxel, o gemcitabina y carboplatino), las reacciones adversas que ocurren en al menos el 20% de los pacientes y a una mayor incidencia (diferencia $\geq 5\%$) comparado con los pacientes con TNBC que reciben placebo en combinación con quimioterapia (paclitaxel, nab paclitaxel, o gemcitabina y carboplatino) fueron diarrea (28% vs. 23%), apetito disminuido (21% vs. 14%) y erupción (20% vs. 12%). De estas 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%).

7Experiencia post-comercialización

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

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: artritis

Trastornos oculares: Síndrome Vogt-Koyanagi-Harada

Trastornos del sistema inmune: linfocitosis hemofagocítica

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

3.4.2.5. POLIVY®

Expediente : 20167788
Radicado : 20221113396

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Fecha : 13/06/2022
Interesado : Productos Roche S.A

Composición: Cada vial contiene 140 mg de Polatuzumab Vedotina

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Polatuzumab vedotina en combinación con bendamustina y rituximab está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma difuso de células B grandes en recaída o refractario que hayan recibido al menos dos tratamientos previos y que no sean candidatos a un trasplante de células madre hematopoyéticas.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Polivy está contraindicado en los pacientes con hipersensibilidad conocida al polatuzumab vedotina o a cualquiera de los excipientes.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto e Información para Prescribir Versión CDS 3.0 Oct 2021 allegado mediante radicado 20221113396

Nuevas indicaciones

Polatuzumab vedotina en combinación con bendamustina y rituximab está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma difuso de células B grandes en recaída o refractario que hayan recibido al menos dos tratamientos previos y que no sean candidatos a un trasplante de células madre hematopoyéticas.

Polatuzumab vedotina en combinación con rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina y prednisona (R CHP) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma difuso de linfocitos B grandes (LDLBG) sin tratamiento previo.

Nueva dosificación y grupo etario

Posología y forma de administración

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Instrucciones generales

La sustitución por cualquier otro medicamento biológico deberá ser autorizada por el médico prescriptor.

Para evitar los errores de medicación es importante examinar las etiquetas del vial y comprobar que el medicamento que se va a preparar y administrar es Polivy.

El tratamiento con Polivy debe administrarse únicamente bajo la supervisión de un profesional sanitario con experiencia en el tratamiento de pacientes oncológicos.

Polivy debe reconstituirse y diluirse siguiendo una técnica aséptica y bajo la supervisión de un profesional sanitario. Polivy debe administrarse en infusión intravenosa a través de una vía de infusión reservada al mismo y equipada con un filtro en línea o adicional estéril, apirógeno y con baja afinidad por las proteínas (tamaño de poro: 0,2 o 0,22 μm) y un catéter. No debe administrarse en inyección i.v. lenta ni rápida (en embolada).

La información sobre el rituximab, la bendamustina, la ciclofosfamida, la doxorubicina o la prednisona debe consultarse en las respectivas fichas técnicas. En la tabla 2 se especifican las modificaciones de la dosis recomendadas en los pacientes que presenten neutropenia o trombocitopenia.

Dosis recomendada

Linfoma difuso de linfocitos B grandes

Pacientes con DLBCL sin tratamiento previo:

La dosis recomendada de Polivy es de 1,8 mg/kg administrados en infusión intravenosa cada 21 días, durante 6 ciclos, en combinación con rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina y prednisona (R-CHP). El día 1, Polivy, el rituximab, la ciclofosfamida y la doxorubicina pueden administrarse en cualquier orden tras la administración de prednisona. La prednisona se administra los días 1-5 de cada ciclo. Los ciclos 7 y 8 consisten en la administración de rituximab en monoterapia.

Pacientes con DLBCL recidivante o resistente:

La dosis recomendada de Polivy es de 1,8 mg/kg administrados en infusión intravenosa cada 21 días, en combinación con bendamustina y rituximab, durante 6 ciclos. El Polivy, la bendamustina y el rituximab se pueden administrar en el orden que se desee el día 1 de cada ciclo. La dosis recomendada de bendamustina es de 90 mg/m²/día el día 1 y el 2 cuando se administra con Polivy y rituximab.

Pacientes con DLBCL recidivante o resistente sin tratamiento previo:

Acta No. 15 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Si el paciente no ha recibido premedicación, antes de comenzar la infusión de Polivy administre un antihistamínico y un antipirético. La dosis inicial de Polivy debe administrarse en forma de infusión intravenosa de 90 minutos de duración. Se debe vigilar la aparición de reacciones relacionadas con la infusión durante esta y hasta al menos 90 minutos después de haber terminado de administrar la dosis inicial. Si el paciente tolera bien la primera infusión, la siguiente dosis de Polivy se puede administrar en infusión de 30 minutos de duración; se deberá vigilar al paciente durante la misma y hasta al menos 30 minutos después de haber terminado su administración.

Dosis diferidas u omitidas

Si se omite una dosis programada de Polivy, deberá administrarse lo antes posible, y se reajustará el esquema de administración para mantener el intervalo de 21 días entre dosis.

Modificaciones de la dosis

Si el paciente presenta una reacción relacionada con la infusión, se debe ralentizar o interrumpir la infusión de Polivy. Si la reacción es potencialmente mortal, se debe suspender la administración de Polivy de manera inmediata y permanente.

Existen diferentes modificaciones posibles de la dosis de Polivy en los pacientes con LDLBG sin tratamiento previo y en los que presentan un LDLBG recidivante o resistente (v. tablas 1 y 2).

En la tabla 1 se resumen las modificaciones de la dosis para el manejo de la neuropatía periférica (NP).

Tabla 1 Modificaciones de la dosis de Polivy en los pacientes con neuropatía periférica

Indicación	Intensidad el día 1 de cualquier ciclo	Modificación de la dosis
LDLBG sin tratamiento previo [95]	Grado 2	<p>Neuropatía sensitiva:</p> <ul style="list-style-type: none">• Reduzca la dosis de Polivy a 1,4 mg/kg.• Si persiste la NP sensitiva de grado 2 o reaparece en el día 1 de un ciclo futuro, reduzca la dosis de Polivy a 1,0 mg/kg.• Si ya se está administrando la dosis de 1,0 mg/kg y se produce una NP sensitiva de grado 2 el día 1 de un ciclo futuro, suspenda definitivamente el tratamiento con Polivy. <p>Neuropatía motora:</p> <ul style="list-style-type: none">• Interrumpa la administración de Polivy hasta que mejore a grado ≤ 1.• Reanude la administración de Polivy en el siguiente ciclo en dosis de 1,4 mg/kg.• Si ya se está administrando la dosis de 1,4 mg/kg y se produce una NP motora de grado 2 el día 1 de un ciclo futuro, interrumpa la administración de Polivy hasta que la NP motora mejore a grado ≤ 1. Reanude la administración de Polivy en la dosis de 1,0 mg/kg.• Si ya se está administrando la dosis de 1,0 mg/kg y se produce una NP motora de grado 2 el día 1 de un ciclo futuro, suspenda definitivamente el tratamiento con Polivy. <p>Si se produce concomitantemente una NP sensitiva y una NP motora, siga la recomendación de restricción más severa de las ya indicadas.</p>



	Grado 3	<p>Neuropatía sensitiva:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Interrumpa la administración de Polivy hasta que mejore a grado ≤ 2. • Reduzca la dosis de Polivy a 1,4 mg/kg. • Si ya se está administrando la dosis de 1,4 mg/kg, reduzca la dosis de Polivy a 1,0 mg/kg. Si ya se está administrando la dosis de 1,0 mg/kg, suspenda definitivamente el tratamiento con Polivy. <p>Neuropatía motora:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Interrumpa la administración de Polivy hasta que mejore a grado ≤ 1. • Reanude la administración de Polivy en el siguiente ciclo en dosis de 1,4 mg/kg. • Si ya se está administrando la dosis de 1,4 mg/kg y se produce una NP motora de grado 2-3 interrumpa la administración de Polivy hasta que mejore a grado ≤ 1. Reanude la administración de Polivy en dosis de 1,0 mg/kg. • Si ya se está administrando la dosis de 1,0 mg/kg y se produce una NP motora de grado 2-3, suspenda definitivamente el tratamiento con Polivy. <p>Si se produce concomitantemente una NP sensitiva y una NP motora, siga la recomendación de restricción más severa de las ya indicadas.</p>
	Grado 4	Suspenda definitivamente el tratamiento con Polivy.
LDLBG R/R	Grado 2-3	<p>Interrumpa la administración de Polivy hasta que la NP mejore a grado ≤ 1.</p> <p>Si la NP mejora a grado ≤ 1 el día 14 o antes, reanude la administración de Polivy reduciendo permanentemente la dosis a 1,4 mg/kg.</p> <p>Si ya se había reducido anteriormente la dosis a 1,4 mg/kg, suspenda definitivamente el tratamiento con Polivy.</p> <p>Si la NP no mejora a grado ≤ 1 el día 14 o antes, suspenda definitivamente el tratamiento con Polivy.</p>
	Grado 4	Suspenda definitivamente el tratamiento con Polivy.

^a Se puede seguir administrando R-CHP.

En la tabla 2 se resumen las modificaciones de la dosis para el manejo de la mielodepresión.

Tabla 2 Modificaciones de la dosis de Polivy, quimioterapia y rituximab en los pacientes con mielodepresión

Indicación	Intensidad el día 1 de cualquier ciclo	Modificación de la dosis ^a
LDLBG sin tratamiento previo [95]	Neutropenia de grado 3-4	<p>Interrumpa todo el tratamiento hasta que la cifra absoluta de neutrófilos (CAN) aumente a $> 1000/\mu\text{l}$.</p> <p>Si la CAN aumenta a $> 1000/\mu\text{l}$ el día 7 del ciclo de tratamiento o antes, reanude todo el tratamiento sin más reducciones de la dosis.</p> <p>Si la CAN aumenta a $1000/\mu\text{l}$ después del día 7:</p> <ul style="list-style-type: none"> • reanude todo el tratamiento; considere reducir la dosis de ciclofosfamida, doxorubicina o ambas a razón de un 25-50%; • si ya se había reducido la dosis de ciclofosfamida, doxorubicina o ambas un 25%, considere reducir alguna de ellas o ambas hasta el 50%.
	Trombocitopenia de grado 3-4	<p>Interrumpa todo el tratamiento hasta que la cifra de plaquetas aumente a $> 75\ 000/\mu\text{l}$.</p> <p>Si la cifra de plaquetas aumenta a $> 75\ 000/\mu\text{l}$ el día 7 o antes, reanude todo el tratamiento sin más reducciones de la dosis.</p> <p>Si la cifra de plaquetas aumenta a $> 75\ 000/\mu\text{l}$ después del día 7:</p> <ul style="list-style-type: none"> • reanude todo el tratamiento; considere reducir la dosis de ciclofosfamida, doxorubicina o ambas a razón de un 25-50%; • si ya se había reducido la dosis de ciclofosfamida, doxorubicina o ambas un 25%, considere reducir alguna de ellas o ambas



LDLBG R/R	Neutropenia de grado 3-4 ^a	<p>Interrumpa todo el tratamiento hasta que la CAN aumente a >1000/μl.</p> <p>Si la CAN aumenta a >1000/μl el día 7 o antes, reanude todo el tratamiento sin más reducciones de la dosis.</p> <p>Si la CAN aumenta a >1000/μl después del día 7:</p> <ul style="list-style-type: none">reanude todo el tratamiento reduciendo la dosis de bendamustina de 90 mg/m² a 70 mg/m² o de 70 mg/m² a 50 mg/m²; <p>si ya se había reducido la dosis de bendamustina a 50 mg/m², suspenda definitivamente todo el tratamiento.</p>
	Trombocitopenia de grado 3-4 ^a	<p>Interrumpa todo el tratamiento hasta que la cifra de plaquetas aumente a >75 000/μl.</p> <p>Si la cifra de plaquetas aumenta a >75 000/μl el día 7 o antes, reanude todo el tratamiento sin más reducciones de la dosis.</p> <p>Si la cifra de plaquetas aumenta a >75 000/μl después del día 7:</p> <ul style="list-style-type: none">reanude todo el tratamiento reduciendo la dosis de bendamustina de 90 mg/m² a 70 mg/m² o de 70 mg/m² a 50 mg/m²; <p>si ya se había reducido la dosis de bendamustina a 50 mg/m², suspenda definitivamente todo el tratamiento.</p>

^a Si la causa primaria es el linfoma, puede que no haya que reducir la dosis de bendamustina.

Nuevas reacciones adversas Ensayos clínicos

Resumen del perfil de seguridad

La seguridad de Polivy se ha evaluado en 435 pacientes en el estudio GO39942 (POLARIX) y en 151 pacientes en el estudio GO29365. Las reacciones adversas (RA) descritas en este apartado se identificaron basándose en lo siguiente:

Durante el tratamiento y el seguimiento de pacientes con LDLBG sin tratamiento previo del ensayo clínico fundamental POLARIX (GO39942), que recibieron Polivy más R-CHP (n = 435) o R-CHOP (n = 438). En el grupo de Polivy más R-CHP, el 91,7% de los pacientes recibieron 6 ciclos de Polivy, frente al 88,5% de los pacientes que recibieron 6 ciclos de vincristina en el grupo de R-CHOP.

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Durante el tratamiento y el seguimiento de los pacientes con linfoma difuso de linfocitos B grandes (LDLBG) (n = 151) que habían sido tratados anteriormente y que participaron en el ensayo clínico fundamental GO29365. Están incluidos los pacientes de la fase de preinclusión para el estudio de la seguridad (n=6) y los pacientes aleatorizados (n=39) que recibieron Polivy en combinación con bendamustina y rituximab (BR), en comparación con los pacientes aleatorizados (n=39) y los pacientes de la cohorte de extensión (n = 106) que recibieron solo BR [80]. Los pacientes del grupo del tratamiento con Polivy recibieron una cifra mediana de 5 ciclos de tratamiento, mientras que los asignados aleatoriamente al grupo del tratamiento comparativo recibieron una cifra mediana de 3 ciclos de tratamiento.

Resumen tabular de las reacciones adversas registradas en los ensayos clínicos

Las RA registradas en los ensayos clínicos se enumeran según la categoría del MedDRA de órgano, aparato o sistema afectado (SOC) en la tabla 3 (LDLBG sin tratamiento previo) y la tabla 4 (LDLBG recidivante o resistente).

Las RA (todos los grados) registradas con mayor frecuencia ($\geq 30\%$) en pacientes con LDLBG sin tratamiento previo tratados con Polivy en combinación con R-CHP fueron: NP, náuseas, neutropenia y diarrea. Se notificaron RA graves en el 24,1% de los pacientes tratados con Polivy más R-CHP, incluidas las siguientes, registradas en $\geq 5\%$ de los pacientes: neutropenia febril (10,6%) y neumonía (5,3%).

La RA que motivó la suspensión definitiva del esquema terapéutico en $\geq 1\%$ de los pacientes tratados con Polivy en combinación con R-CHP para el LDLBG sin tratamiento previo fue la neumonía (1,1%).

Las RA (todos los grados) notificadas con mayor frecuencia ($\geq 30\%$) en los pacientes tratados con Polivy en combinación con BR para el LDLBG con tratamiento previo eran anemia, trombocitopenia, neutropenia, fatiga, diarrea, náuseas y neuropatía periférica. Se notificaron eventos adversos graves en el 55,6% de los pacientes tratados con Polivy más BR, que consistieron en los siguientes y se registraron en $\geq 5\%$ de los pacientes: neutropenia febril (9,3%), pirexia (7,9%), neumonía (6,6%) y sepsis (6,6%).

La RA que obligó a suspender definitivamente el tratamiento en $>5\%$ de los pacientes fue la trombocitopenia (6,0%).

Tabla 3 Resumen de las reacciones adversas registradas en pacientes con DLBG sin tratamiento previo que recibieron tratamiento con Polivy en combinación con R-CHP

Reacciones adversas	Polivy + R-CHP n = 435		R-CHOP n = 438	
	Todos los grados (%)	Grado ≥ 3 (%)	Todos los grados (%)	Grado ≥ 3 (%)
Infecciones e infestaciones				
Infección respiratoria de vías altas	16,8	0,5	16	0,5
Neumonía ^a	8,7	5,1	7,3	5,5
Infección urinaria	8,3	1,8	7,1	1,1
Infección por virus del herpes	3,4	0,2	3,2	0,5
Sepsis ^a	2,1	2,1	3,4	3,4
Infección por citomegalovirus	0,7	0,5	0,2	0,2
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				
Neutropenia	38,4	34,5	39	36,5
Anemia	28,7	12	26,9	8,7
Neutropenia febril	14,9	14,5	8,7	8,7
Leucopenia	14	9,7	13	9,8
Trombocitopenia	13,3	5,3	13,2	5
Linfopenia	6,9	4,6	8,7	5,7
Pancitopenia	0,2	0,2	0	0



Trastornos del sistema nervioso				
Neuropatía periférica	52,9	1,6	53,9	1,1
Mareo	8,7	0,2	7,8	0,2
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Tos	15,4	0	14,4	0
Disnea	12,9	0,9	10	0,9
Neumonitis	1,1	0,2	0,7	0
Trastornos gastrointestinales				
Náuseas	41,6	1,1	37	0,5
Diarrea	30,8	3,9	20,1	1,8
Estreñimiento	28,7	1,1	29	0,2
Dolor abdominal	15,6	1,1	13,9	1,6
Vómitos	15,2	1,1	14,4	0,7
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Alopecia	24,4	0	24	0,2
Erupción	13,3	0,9	11,2	0
Prurito	8,3	0	6,4	0,2
Infecciones cutáneas	6,9	1,1	3	0,7
Piel seca	6	0	2,7	0

Trastornos musculoesqueléticos				
Mialgia	8,7	0,2	7,3	0,2
Artralgia	6,2	0	8,4	0
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración				
Fatiga	25,7	0,9	26,5	2,5
Mucositis	21,8	1,4	19,4	0,5
Pirexia	15,6	1,4	12,6	0
Astenia	12,2	1,6	12,1	0,5
Edema periférico	11	0,2	9,1	0,2
Escalofríos	4,6	0,2	5,3	0,5
Exploraciones complementarias				
Peso disminuido	12,6	0,9	12,1	0,2
Transaminasas elevadas	6,7	0,7	5,7	0,2
Hipofosfatemia	4,8	1,8	2,7	1,4
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos				
Reacción relacionada con la infusión ^b	13,3	1,1	16	1,6

^a RA asociada a desenlace mortal

^bPola + R-CHP .

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

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

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

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742.2121

www.invima.gov.co



Tabla 4 Resumen de las reacciones adversas aparecidas en pacientes con LDLBG que habían sido tratados anteriormente y estaban recibiendo Polivy en combinación con BR

Reacciones adversas	Polivy + bendamustina + rituximab n = 151		Bendamustina + rituximab n = 39	
	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)
Infecciones e infestaciones				
Neumonía ^a	14,6	9,3	17,9	5,1
Septicemia	10,6	9,9	10,3	10,3
Infección respiratoria de vías altas	9,9	0,7	7,7	0
Infección por virus del herpes	5,3	0,7	10,3	2,6
Infección por citomegalovirus	2,1	0,7	2,6	2,6
Trastornos de la sangre y el sistema linfático				
Neutropenia	45,7	40,4	43,6	35,9
Trombocitopenia	32,5	25,8	33,3	25,6
Anemia	31,8	12,6	28,2	17,9
Leucopenia	15,2	10,5	23,1	18
Linfopenia	13,2	12,5	7,7	7,7
Neutropenia febril	11,3	10,6	17,9	17,9
Pancitopenia	3,3	2	0	0
Trastornos del metabolismo y de la nutrición				
Apetito disminuido	25,8	2,6	20,5	0
Hipopotasemia	16,5	6,5	10,3	2,6
Hipoalbuminemia	6,0	1,3	7,7	0
Hipocalcemia	5,3	0,7	5,2	0
Trastornos del sistema nervioso				
Neuropatía periférica	30,5	0,7	7,7	0

Mareo	11,3	0	7,7	0
Neuropatía periférica sensitiva	7,3	0	0	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Tos	15,9	0	25,6	0
Neumonitis	1,3	0	0	0
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea	35,8	4	28,2	5,1
Náuseas	33,1	0,7	41	0
Estreñimiento	18,5	0	20,5	2,6
Dolor abdominal	17,9	4,6	17,9	2,6
Vómitos	17,2	2,6	12,8	0
Dolor en la zona superior del abdomen	7,3	0,7	5,1	0
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Prurito	9,3	0	10,3	2,6
Trastornos musculoesqueléticos				
Artralgia	4	0	0	0
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración				
Pirexia	28,5	1,3	23,1	0
Fatiga	26,5	2	35,9	2,6
Astenia	11,9	2	15,4	0
Escalofríos	4,6	0	7,7	0
Exploraciones complementarias				



Peso disminuido	13,9	0,7	7,7	2,6
Elevación de las transaminasas	7,3	0,7	0	0
Hipofosfatemia	4	1,4	2,6	2,6
Lipasa elevada	4	1,4	0	0
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos				
Reacción relacionada con la infusión	11,9	2,0	5,1	0

^a RA asociada a desenlace mortal.

Descripción de algunas reacciones adversas registradas en los ensayos clínicos

Mielodepresión

En el 0,5% de los pacientes del grupo de Polivy más R-CHP se suspendió definitivamente el tratamiento del estudio debido a la neutropenia, en comparación con ningún paciente en el grupo de R-CHOP. Los eventos de trombocitopenia obligaron a suspender definitivamente el tratamiento en el 0,2% de los pacientes del grupo de Polivy más R-CHP y en ningún paciente en el grupo de R-CHOP. La anemia no obligó a suspender definitivamente el tratamiento en ningún paciente, ni en el grupo de Polivy más R-CHP ni en el grupo de R-CHOP.

La neutropenia obligó a suspender definitivamente la administración de Polivy en el 4,0% de los pacientes de los grupos de Polivy más BR, frente al 2,6% de los pacientes del grupo de BR que tuvieron que suspender definitivamente el tratamiento. Los eventos de trombocitopenia obligaron a suspender definitivamente el tratamiento en el 7,9% de los pacientes de los grupos de Polivy más BR y el 5,1% de los pacientes del grupo de BR [80]. La anemia no obligó a suspender definitivamente el tratamiento en ningún paciente, ni de los grupos de Polivy más BR ni del grupo de BR.

Neuropatía periférica (NP)

En el grupo de Polivy más R-CHP, se notificaron eventos de NP de grado 1, 2 y 3 en el 39,1%, 12,2% y 1,6% de los pacientes, respectivamente. En el grupo de R-CHOP, se notificaron eventos de NP de grado 1, 2, y 3 en el 37,2%, 15,5% y 1,1% de los pacientes, respectivamente. No se registró ningún evento de NP de grado 4-5 en el grupo de Polivy más R-CHP ni en el grupo de R-CHOP. Se suspendió definitivamente el tratamiento del estudio debido a eventos de NP en el 0,7% de los pacientes del grupo de Polivy más R-CHP, en comparación con el 2,3% en el grupo de R-CHOP. Se redujo la dosis del tratamiento del estudio debido a eventos de NP en el 4,6% de los pacientes del grupo de R-CHP, en comparación con el 8,2% en el grupo de R-CHOP. La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio del primer evento de NP fue de 2,27 meses en el grupo de

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Polivy más R-CHP, en comparación con 1,87 meses en el grupo de R-CHOP. Hasta la fecha de corte para la inclusión de datos clínicos, se notificó la resolución del evento de NP en el 57,8% de los pacientes en el grupo de Polivy más R-CHP, en comparación con el 66,9% en el grupo de R-CHOP. La mediana del tiempo transcurrido hasta la resolución de la NP fue de 4,04 meses en comparación con 4,6 meses en el grupo de R-CHOP.

En los grupos de Polivy más BR, se notificaron eventos de NP de grado 1 en el 15,9% de los pacientes y de grado 2 en el 12,6%. En el grupo de BR se notificaron eventos de NP de grado 1 en el 2,6% de los pacientes y de grado 2 en el 5,1%. Se notificó un evento de NP de grado 3 en los grupos de Polivy más BR y no se notificó ningún evento de NP de grado 3 en el grupo de BR. Ni en los grupos de Polivy más BR ni en el de BR se notificaron eventos de NP de grado 4-5 [80]. La NP obligó a suspender definitivamente el tratamiento con Polivy en el 2,6% de los pacientes y a reducir la dosis en el 2,0%. En ningún paciente del grupo de BR se suspendió definitivamente el tratamiento o se redujo la dosis debido a NP. En los grupos de Polivy más BR, la mediana del tiempo transcurrido entre el inicio y el primer evento de NP fue de 1,6 meses, y en el 39,1% de los pacientes con eventos de NP se notificó la resolución del evento.

Se notificaron infecciones, incluida la neumonía y otros tipos de infecciones, en el 49,7% de los pacientes del grupo de Polivy más R-CHP y en el 42,7% de los pacientes del grupo de R-CHOP. Se notificaron infecciones de grado 3-4 en el 14,0% de los pacientes del grupo de Polivy más R-CHP y en el 11,2% de los pacientes del grupo de R-CHOP. En el grupo de Polivy más R-CHP, se notificaron infecciones graves en el 14,0% de los pacientes e infecciones mortales en el 1,1% de los pacientes. En el grupo de R-CHOP, se notificaron infecciones graves en el 10,3% de los pacientes e infecciones mortales en el 1,4% de los pacientes. Las infecciones obligaron a suspender definitivamente el tratamiento en 7 pacientes (1,6%) en el grupo de Polivy más R-CHP, en comparación con 10 pacientes (2,3%) en el grupo de R-CHOP.

Se notificaron infecciones, que incluyen la neumonía y otros tipos de infecciones, en el 48,3% de los pacientes de los grupos de Polivy más BR y el 51,3% de los pacientes de los grupos de BR. En los grupos de Polivy más BR, se notificaron infecciones graves en el 27,2% de los pacientes e infecciones mortales en el 6,6%. En el grupo de BR, se notificaron infecciones graves en el 30,8% de los pacientes e infecciones mortales en el 10,3%. La infección obligó a suspender definitivamente el tratamiento en 4 pacientes (2,6%) de los grupos de Polivy más BR, frente a 2 pacientes (5,1%) de los pacientes en el grupo de BR.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)

No se notificó ningún caso de LMP en el grupo de Polivy más R-CHP ni en el grupo de R-CHOP.

Se produjo un caso de LMP, que resultó mortal, en un paciente tratado con Polivy más bendamustina y obinutuzumab. Este paciente había recibido anteriormente tres líneas de tratamiento que incluyeron anticuerpos anti-CD20.

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Hepatotoxicidad

Se notificaron casos de hepatotoxicidad en el 10,6% de los pacientes del grupo de Polivy más R-CHP y en el 7,3% de los pacientes del grupo de R-CHOP. En el grupo de Polivy más R-CHP, la mayoría de los eventos fueron de grado 1-2 (8,7%); se notificaron eventos de grado 3 en el 1,8% de los pacientes. No se notificó ningún evento de grado 4 o 5. En 1 paciente (0,2%) se notificaron eventos de hepatotoxicidad graves, que fueron reversibles.

En otro estudio se notificaron dos casos de hepatotoxicidad grave (lesión hepatocelular y esteatosis hepática), ambos reversibles.

Toxicidad gastrointestinal

Se notificaron eventos de toxicidad gastrointestinal en el 76,1% de los pacientes del grupo de Polivy más R-CHP, en comparación con el 71,9% de los pacientes del grupo de R-CHOP. La mayoría de los eventos fueron de grado 1-2, y se notificaron eventos de grado ≥ 3 en el 9,7% de los pacientes del grupo de Polivy más R-CHP, en comparación con el 8,2% de los pacientes del grupo de R-CHOP. Los eventos de toxicidad gastrointestinal más frecuentes fueron las náuseas y la diarrea.

Se notificaron eventos de toxicidad gastrointestinal en el 72,8% de los pacientes de los grupos de Polivy más BR, frente al 66,7% de los pacientes del grupo de BR. La mayor parte fueron de grado 1-2, y se notificaron eventos de grado 3-4 en el 16,5% de los pacientes de los grupos de Polivy más BR, frente al 12,9% de los pacientes del grupo de BR. Los eventos de toxicidad gastrointestinal más frecuentes fueron diarrea y náuseas.

Nuevas interacciones

No se han llevado a cabo estudios clínicos específicos de las interacciones farmacológicas con la administración de Polivy a seres humanos.

Interacciones farmacológicas con fármacos coadministrados que son inhibidores, inductores o sustratos de las CYP3A

Según las simulaciones del modelo farmacocinético fisiológico de la MMAE liberada a partir del polatuzumab vedotina, los inhibidores potentes de las CYP3A (como el ketoconazol) pueden aumentar en un 48% el área bajo la curva de la concentración en función del tiempo (ABC) de la MMAE no conjugada. Se debe vigilar más estrechamente a los pacientes que estén recibiendo también un inhibidor potente de las CYP3A por si aparecieran señales de toxicidad. Los inductores potentes de las CYP3A (como la rifampicina) pueden disminuir en un 49% el ABC de la MMAE no conjugada.

El modelo no predice que la MMAE no conjugada modifique el ABC de los fármacos coadministrados que sean sustratos de las CYP3A (como el midazolam).

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Interacciones farmacológicas del rituximab, la bendamustina, la ciclofosfamida y la doxorubicina en combinación con el polatuzumab vedotina

La coadministración de Polivy no afecta a la farmacocinética del rituximab, la bendamustina, la ciclofosfamida ni la doxorubicina. Según el análisis farmacocinético poblacional, la coadministración de rituximab se asocia a un aumento del área bajo la curva de la concentración plasmática en función del tiempo de la MMAE conjugada con el anticuerpo (MMAEac) del 24% y a una disminución del área bajo la curva de la concentración plasmática en función del tiempo de la MMAE no conjugada del 37%. El ABC de la MMAEac y de la MMAE no conjugada para Polivy más R-CHP concuerda con el de otros estudios de Polivy. No es preciso ajustar la dosis.

La bendamustina no afecta al área bajo la curva de la concentración plasmática en función del tiempo de la MMAEac ni de la MMAE no conjugada.

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

3.4.2.6. TECENTRIQ®

Expediente : 20145962
Radicado : 20211180842 / 20221117268
Fecha : 15/06/2022
Interesado : Productos Roche S.A

Composición: Cada vial de 20mL contiene 1200 mg de Atezolizumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

TECENTRIQ® está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM) localmente avanzado o metastásico que hayan recibido previamente quimioterapia. Los pacientes con mutaciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber recibido terapia previa para este tipo de mutaciones antes de recibir atezolizumab.

TECENTRIQ®, en combinación con bevacizumab, paclitaxel y carboplatino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con CPNM no epidermoide metastásico. Los pacientes con mutaciones activadoras de EGFR o mutaciones tumorales ALK+ deben haber recibido tratamiento dirigido (tratamientos específicos neutralizadores

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



de estas mutaciones comúnmente conocidos como anti-EGFR o anti ALK), si está clínicamente indicado, antes de recibir TECENTRIQ®.

Tecentriq en monoterapia está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) metastásico cuyos tumores expresen PD-L1 en $\geq 50\%$ de las células tumorales (CT) o $\geq 10\%$ de las células inmunitarias infiltrantes de tumores (CI), y no presenten mutación de EGFR ni translocación de ALK.

TECENTRIQ® (Atezolizumab), en combinación con nab-paclitaxel, está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama triple negativo (CMTN) inoperable localmente avanzado o metastásico con tumores con una expresión de PD-L1 $\geq 1\%$ y que no hayan recibido previamente quimioterapia para el cáncer metastásico.

TECENTRIQ® en combinación con Bevacizumab, está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma hepatocelular irresecable (CHC) que no son candidatos a otras terapias no farmacológicas y no han recibido terapia sistémica previa.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Tecentriq está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al atezolizumab o a cualquiera de los excipientes

Solicitud: Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2022002604 emitido mediante Acta No. 03 de 2022 numeral 3.4.2.3. con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario

Nuevas indicaciones:

Cáncer pulmonar no microcítico

TECENTRIQ® está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM) localmente avanzado o metastásico que hayan recibido previamente quimioterapia. Los pacientes con mutaciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber recibido terapia previa para este tipo de mutaciones antes de recibir atezolizumab.

TECENTRIQ®, en combinación con bevacizumab, paclitaxel y carboplatino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con CPNM no epidermoide metastásico. Los pacientes con mutaciones activadoras de EGFR o mutaciones tumorales ALK+ deben haber recibido tratamiento dirigido (tratamientos específicos neutralizadores de estas mutaciones comúnmente conocidos como anti-EGFR o anti ALK), si está clínicamente indicado, antes de recibir TECENTRIQ®.

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Carcinoma hepatocelular

Tecentriq en combinación con Bevacizumab, está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma hepatocelular irresecable (CHC) que no son candidatos a otras terapias no farmacológicas y no han recibido terapia sistémica previa.

Cáncer de mama triple negativo (CMTN)

Tecentriq, en combinación con nab-paclitaxel, está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama triple negativo (CMTN) inoperable localmente avanzado o metastásico con tumores con una expresión de PD-L1 ≥ 1 % y que no hayan recibido previamente quimioterapia para el cáncer metastásico.

Cáncer pulmonar no microcítico

Tecentriq en monoterapia está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) metastásico cuyos tumores expresen PD-L1 en ≥ 50 % de las células tumorales (CT) o ≥ 10 % de las células inmunitarias infiltrantes de tumores (CI), y no presenten mutación de EGFR ni translocación de ALK.

Carcinoma pulmonar no microcítico incipiente

Tecentriq en monoterapia está indicado como tratamiento adyuvante después de una resección completa y quimioterapia basada en platino para pacientes adultos con carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM) con un alto riesgo de recurrencia cuyos tumores tienen expresión de PD-L1 en ≥ 50 % de las células tumorales (CT) y que no tienen EGFR mutante o ALK-positivo.

Nueva dosificación / grupo etario:

Instrucciones generales

Tecentriq se administrará en infusión i.v. bajo la supervisión de un profesional sanitario cualificado. No debe administrarse en inyección i.v. lenta o rápida.

No debe administrarse junto con otros medicamentos en la misma vía de infusión.

La sustitución por cualquier otro biomedicamento requiere el consentimiento del médico prescriptor.

La dosis recomendada es de 1200 mg, administrados mediante infusión i.v. cada 3 semanas. La dosis inicial de Tecentriq debe administrarse en 60 minutos. Si la primera infusión se tolera, todas las infusiones posteriores pueden administrarse en 30 minutos.

Tecentriq en monoterapia:

CPNM localmente avanzado o metastásico tratado en 2L

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La dosis recomendada es de 1200 mg, administrados mediante infusión i.v. cada 3 semanas.

Tecentriq en tratamiento combinado

Para obtener información sobre el uso de Tecentriq en tratamiento combinado, consúltese también la información de prescripción completa del producto combinado. Tecentriq debe administrarse antes que el tratamiento combinado en caso de que se administre en el mismo día.

CPNM no epidermoide tratado en 1L

Tecentriq en combinación con bevacizumab, paclitaxel y carboplatino.

Durante la fase de inducción, Tecentriq se administra mediante infusión intravenosa (i.v.), y el bevacizumab, el paclitaxel y el carboplatino se administran cada 3 semanas durante cuatro o seis ciclos.

La fase de inducción va seguida de una fase de mantenimiento sin quimioterapia, en la que se administra mediante infusión i.v., y el bevacizumab se administra cada 3 semanas.

Duración del tratamiento:

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Reacción adversa	Intensidad	Modificación del tratamiento
Neumonitis inmunomediada	Grado 2	Suspender transitoriamente ¹
	Grado 3 o 4	Interrumpir definitivamente
Hepatitis inmunomediada	Grado 2 (ALT o AST >3x LSN o bilirrubinemia >1,5x LSN durante más de 5-7 días)	Suspender transitoriamente ¹
	Grado 3 o 4 (ALT o AST >5,0x LSN o bilirrubinemia >3x LSN)	Interrumpir definitivamente
Colitis inmunomediada	Diarrea o colitis de grado 2	Suspender transitoriamente ¹
	Diarrea o colitis de grado 3	Suspender transitoriamente ¹ Iniciar la administración de corticosteroides i.v. y pasar a corticosteroides orales tras la mejora
	Diarrea o colitis de grado 4	Interrumpir definitivamente
Hipotiroidismo inmunomediado	Sintomático	Suspender transitoriamente ² Iniciar una terapia sustitutiva de hormona tiroidea
Hipertiroidismo inmunomediado	Sintomático	Suspender transitoriamente ² Iniciar un tratamiento antitiroideo según sea necesario
Insuficiencia suprarrenal inmunomediada	Sintomático	Suspender transitoriamente ¹
Hipofisitis inmunomediada	Grado 2 o 3	Suspender transitoriamente ¹
	Grado 4	Interrumpir definitivamente
Diabetes tipo 1 inmunomediada	Para la hiperglucemia de grado ≥ 3 (glucemia en ayunas >250 mg/dl)	Suspender transitoriamente ² Iniciar tratamiento con insulina
Meningoencefalitis inmunomediada, síndrome	Cualquier grado	Interrumpir definitivamente

Se ha de tratar a los pacientes con Tecentriq hasta la pérdida del beneficio clínico o hasta la aparición de toxicidad incontrolable.

Dosis diferidas u omitidas

Si se omite una dosis prevista de Tecentriq, se debe administrar tan pronto como sea posible. Se ajustará la pauta de administración para mantener un intervalo adecuado entre las dosis.

Modificaciones de la dosis

No se recomienda reducir la dosis de Tecentriq.

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Modificaciones de la dosis por reacciones adversas inmunomediadas
En la tabla 1 se presentan recomendaciones respecto a reacciones adversas específicas.

Tabla 1. Modificaciones recomendadas de la dosis para reacciones adversas específicas:

Reacción adversa	Intensidad	Modificación del tratamiento
	Grado 4	Interrumpir definitivamente

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Reacción adversa	Intensidad	Modificación del tratamiento
miasténico/miastenia grave, síndrome de Guillain-Barré		
Pancreatitis inmunomediada	Grado 2 o 3 Elevación de las concentraciones de amilasa o lipasa en suero de grado ≥ 3 ($>2,0$ LSN)	Suspender transitoriamente ¹
	Pancreatitis de grado 4 o recurrente de cualquier grado	Interrumpir definitivamente
Miocarditis inmunomediada	Grado 2	Suspender transitoriamente
	Grado 3 o 4	Interrumpir definitivamente
Miositis inmunomediada	Grado 2	Suspender transitoriamente ¹
	Miositis recidivante de grado 4 o 3	Interrumpir definitivamente
Nefritis inmunomediada	Grado 2 (concentración de creatinina $>1,5-3,0$ veces superior a la inicial o $>1,5-3,0$ veces por encima del LSN)	Suspender transitoriamente ¹
	Grado 3 (concentración de creatinina $>3,0$ veces superior a la inicial o $>3,0-6,0$ veces por encima del LSN) o 4 (concentración de creatinina $>6,0$ veces por encima del LSN)	Interrumpir definitivamente
Reacciones relacionadas con la infusión	Grado 1 o 2	Reducir la velocidad de infusión o suspender transitoriamente el tratamiento Se puede considerar el uso de premedicación con antipiréticos y antihistamínicos para las dosis posteriores
	Grado 3 o 4	Interrumpir definitivamente
Exantema	Grado 3	Suspender transitoriamente

1 Debe iniciarse un tratamiento con corticosteroides (1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente). El tratamiento con Tecentriq puede reanudarse en los pacientes con una resolución completa o parcial (grado 0 o 1) en un plazo de 12 semanas, y tras haber reducido los corticoides a ≤ 10 mg/día de prednisona oral o su equivalente.

2 El tratamiento con Tecentriq puede reanudarse cuando se hayan controlado los síntomas y el paciente esté clínicamente estable.
En otras reacciones inmunomediadas, según cuál sea el tipo y la intensidad de la

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



reacción, deberá suspenderse transitoriamente el tratamiento con Tecentriq para las reacciones adversas inmunomediadas de grado 2 o 3 e iniciarse un tratamiento con corticosteroides (1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente). Si los síntomas mejoran hasta alcanzar un grado ≤ 1 , se reducen los corticosteroides según esté indicado clínicamente. El tratamiento con Tecentriq puede reanudarse si el evento mejora hasta llegar a un grado ≤ 1 en un plazo de 12 semanas y los corticosteroides se han reducido a ≤ 10 mg al día de prednisona oral o su equivalente.

El tratamiento con Tecentriq deberá interrumpirse de manera definitiva en las reacciones adversas de grado 4 o cuando no sea posible reducir la dosis de corticosteroides al equivalente de ≤ 10 mg de prednisona al día en un plazo de 12 semanas después del inicio.

Pautas posológicas especiales

Uso en pediatría

No se han determinado la seguridad ni la eficacia de Tecentriq en menores de 18 años.

Uso en geriatría

Según un análisis farmacocinético poblacional, no es preciso ajustar la dosis de Tecentriq en pacientes de 65 y más años de edad.

Insuficiencia renal

Según un análisis farmacocinético poblacional, no es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

Según un análisis farmacocinético poblacional, no es preciso ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. No se dispone de datos sobre pacientes con insuficiencia hepática o grave.

Tecentriq en monoterapia CPNM incipiente, CPNM metastásico tratado en 1L
Se seleccionará a los pacientes para el tratamiento teniendo en cuenta la expresión de PD-L1 en el tumor, confirmada mediante una prueba validada

CPNM incipiente

Se debe tratar a los pacientes con Tecentriq durante 1 año, salvo en caso de progresión del cáncer o de toxicidad inaceptable

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.4.2.7. ENTEROGERMINA 2000 MILLONES (2 MILLARDOS) /5mL SUSPENSIÓN ORAL

Expediente: 20102632

Radicado : 20201158203 / 20211135070 / 20221092317

Fecha : 20/05/2022

Interesado: Sanofi Aventis de Colombia S.A.

Composición:

Cada 5 mL de suspensión oral contiene 2000 millones de unidades de Esporas de Bacillus clausii

Forma farmacéutica: Suspensión oral

Indicaciones: (Del Registro)

Tratamiento de la disbacteriosis intestinal. Terapia de restauración de la flora intestinal alterada durante el tratamiento con antibióticos o agentes quimioterapéuticos.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los componentes del producto.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recurso de reposición contra la Resolución No. 2022009953 del 04 de mayo de 2022, en el sentido de:

Se revoque el artículo primero del a Resolución 2022009953 de 4 de mayo de 2022 que negó la adición de indicación por lo cual se solicita sea aprobada la indicación solicitada "Coadyuvante en el manejo de la diarrea".

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

3.4.2.8. KADCYLA® POLVO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA INFUSIÓN 100 MG/VIAL

Expediente : 20058197

Radicado : 20191152637/ 20201069278/20201215756

Fecha : 26/03/2021

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Interesado : Productos Roche S.A.

Composición:

Cada vial contiene 100mg de Trastuzumab Emtansina

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recurso de reposición contra la Resolución No 2020038501 del 09 de noviembre de 2020, en el sentido de:

Revocar la resolución 2020038501 del 9 de noviembre de 2020 que niega la modificación de indicaciones para el producto KADCYLA® POLVO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN 100 MG/VIAL radicada bajo el No. 20191152637 del 9 de agosto de 2019 de conformidad con los argumentos expuestos y en consecuencia se sirvan aprobar la modificación de indicaciones del producto KADCYLA® POLVO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN 100 MG/VIAL.

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

3.4.2.9. KADCYLA® POLVO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA INFUSIÓN 160 MG/VIAL

Expediente : 20064940

Radicado : 20191152648 / 20201069298 / 20211059339

Fecha : 26/03/2021

Interesado : Productos Roche S.A.

Composición:

Cada vial contiene 160mg de Trastuzumab Emtansina

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recurso de reposición contra la Resolución No 2021009889 del 24 de marzo de 2021, en el sentido de:

Revocar la resolución 2021009889 del 24 de marzo de 2021 que niega la modificación de indicaciones para el producto KADCYLA® POLVO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN 160 MG/VIAL radicada bajo el No.20191152648 del 9 de agosto de 2019 de conformidad con los argumentos expuestos y en consecuencia se sirvan

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

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

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

www.invima.gov.co



aprobar la modificación de indicaciones del producto KADCYLA® POLVO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN 160 MG/VIAL.

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

3.5. MODIFICACIÓN DE DOSIFICACIÓN DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

3.5.1. KANUMA® 2 MG/ML CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA INFUSION.

Expediente : 20109797
Radicado : 20211273220
Fecha : 07/12/2021
Interesado : Alexion Pharma Colombia SAS

Composición: Cada Vial contiene 20 mg de Sebelipasa Alfa

Forma farmacéutica: Solución concentrada para infusión

Indicaciones: (Del Registro)

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.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Hipersensibilidad potencialmente mortal (reacción anafiláctica) al principio activo cuando son infructuosos los Intentos de reexposición, al huevo o a cualquiera de los excipientes.

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

- Modificación de dosificación
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Información para Prescribir versión 4.0 de marzo de 2021 allegada mediante radicado 20211273220

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 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

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



persistente o que empeora, y empeoramiento persistente de otros síntomas (por ejemplo, síntomas gastrointestinales).

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 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 .

Nuevas precauciones o 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.

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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

Nuevas 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

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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)

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Clasificación por Organos 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 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,

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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.

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

3.5.2 CABLIVI®

Expediente : 20176684
Radicado : 20221095141
Fecha : 24/05/2022
Interesado : Sanofi-Aventis de Colombia S.A.

Composición:

Cada vial contiene 10 mg de Caplacizumab

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Indicaciones: (Del Registro)

Cablivi® (Caplacizumab) está indicado como coadyuvante para el tratamiento de adultos que presentan púrpura trombótica trombocitopénica adquirida (PTTa), junto con intercambio plasmático e inmunosupresión.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Cablivi® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de sus excipientes.

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

- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Información para prescribir allegado mediante radicado 20221095141
- Inserto allegado mediante radicado 20221095141

Nueva dosificación / grupo etario:

General

Dosis

El tratamiento con Cablivi® debe ser iniciado y supervisado por clínicos con experiencia en el manejo de pacientes con microangiopatías trombóticas.

El tratamiento con Cablivi® debería ser complementario a la terapia inmunosupresora y de intercambio plasmático.

Cablivi® puede ser administrado tras haber iniciado la terapia de intercambio plasmático. La dosis recomendada de Cablivi® es la siguiente:

•Primer día de tratamiento: 10 mg por inyección intravenosa anterior al intercambio plasmático seguida de 10 mg de inyección subcutánea luego de completar el intercambio plasmático de ese mismo día.

•Días siguientes de tratamiento durante el intercambio plasmático: 10 mg de inyección subcutánea diaria siguiendo el intercambio plasmático.

•Tratamiento luego del periodo de intercambio plasmático: 10 mg de inyección subcutánea una vez al día por 30 días, contando desde el último día del intercambio plasmático. Si la enfermedad inmunológica subyacente persiste, el tratamiento debería ser extendido hasta por 28 días más dependiendo del curso clínico y la evaluación del especialista y acompañarse de la optimización de la inmunosupresión, hasta que los signos de la

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



enfermedad subyacente, tales como la supresión de los niveles de actividad de ADAMTS13 hayan disminuido. No se tiene información disponible sobre el retratamiento con caplacizumab en episodios posteriores.

En los estudios clínicos, caplacizumab ha sido administrado diariamente hasta por 77 días. No se tiene información disponible sobre el retratamiento con caplacizumab.

Dosis perdida

La dosificación diaria junto con la continuidad del tratamiento son aspectos críticos. Sin embargo, si una dosis de Cablivi® se pierde durante el periodo de intercambio plasmático, la misma debería administrarse tan pronto como sea posible. Si se pierde una dosis de Cablivi® luego del periodo de intercambio plasmático, esta se puede administrar dentro de las 12 horas siguientes a la hora establecida para la administración. Más allá de las 12 horas, la dosis Perdida se puede saltar, administrando la dosis diaria siguiente de acuerdo con el horario de dosificación usual.

Descontinuación por cirugía y otras intervenciones

Retire el tratamiento con Cablivi® 7 días antes de una cirugía, procedimientos dentales invasivos u otra intervención invasiva.

Reconstitución y administración

Cablivi® debe ser preparado y reconstituido antes de su administración. Las instrucciones detalladas sobre su preparación y administración se encuentran en las Instrucciones de Uso.

La primera dosis debe ser administrada por inyección intravenosa por un profesional de salud. Las dosis subsecuentes deberían ser administradas por inyecciones subcutáneas en el abdomen.

No inyectar sobre el área alrededor del ombligo y tampoco utilice el mismo cuadrante abdominal para inyecciones consecutivas.

Los pacientes y cuidadores pueden inyectar el medicamento luego de un entrenamiento apropiado en la técnica de inyección subcutánea mostrada en las Instrucciones de Uso.

Poblaciones especiales

Pacientes pediátricos

La seguridad y la eficacia de caplacizumab en la población pediátrica no se han establecido en los ensayos clínicos, por lo que no se pueden hacer recomendaciones sobre la posología para el uso pediátrico.

Pacientes geriátricos

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Los estudios clínicos de Cablivi® no incluyeron un número suficiente de sujetos de 65 años o más para determinar si responden diferencialmente en comparación con sujetos más jóvenes. Si bien la experiencia con el uso de caplacizumab en adultos mayores es limitada, no hay evidencia que sugiera que se requiera un ajuste de dosis o precauciones especiales para esta población.

Insuficiencia hepática

No existe información disponible en paciente con insuficiencia hepática debido a que no se han llevado a cabo estudios formales de caplacizumab en estos pacientes. Basado en la manera en que el caplacizumab es metabolizado, no se considera necesario un ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 13.3). En caso de insuficiencia hepática crónica, vea la sección 5 para consideraciones especiales en pacientes con insuficiencia hepática severa.

Falla renal

No se necesita ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Nuevas precauciones y advertencias

Sangrado

Caplacizumab incrementa el riesgo de sangrado (ver sección 9). Se han notificado casos de hemorragias graves, incluso mortales y con riesgo de muerte, en pacientes que reciben caplacizumab, principalmente en aquellos que utilizan agentes antiplaquetarios o anticoagulantes concomitantes. El caplacizumab debe utilizarse con precaución en pacientes con enfermedades subyacentes que puedan predisponer a un mayor riesgo de hemorragia.

Interrumpa el uso de Cablivi® si ocurren sangrados clínicamente significativos. Si es necesario, el factor de Von Willebrand concentrado puede administrarse para rápidamente corregir la hemostasia. Si se vuelve a iniciar la terapia con Cablivi®, monitoree de cerca signos de sangrado.

Uso concomitante con anticoagulantes orales o heparinas a alta dosis.

El riesgo de sangrado se incrementa con el uso concomitante de Cablivi® y otros medicamentos que afecten la hemostasia y coagulación. Iniciar o continuar con el tratamiento de anticoagulantes orales (por ejemplo, antagonistas de la vitamina K o anticoagulantes orales directos tales como los inhibidores de trombina o de factor Xa) o con altas dosis de heparina, requiere de una evaluación de riesgo/beneficio y un monitoreo clínico preciso.

Pacientes con coagulopatías

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Debido al riesgo de sangrado potencialmente aumentado, el uso de caplacizumab en pacientes con coagulopatías (por ejemplo, hemofilia, otras deficiencias en factores de coagulación) debe acompañarse de un monitoreo clínico cercano.

Pacientes sometidos a cirugía

Si un paciente va a someterse a una cirugía, un procedimiento dental invasivo u otra intervención invasiva, el paciente debe ser advertido de informar al médico o dentista sobre el uso de caplacizumab y se recomienda retener el tratamiento por al menos 7 días antes de la intervención. El paciente debe notificar también al médico que supervise el tratamiento con caplacizumab acerca del procedimiento. Luego de resolver el riesgo de sangrado quirúrgico y reiniciar Cablivi®, monitoree de cerca las señales de sangrado.

Si se requiere cirugía de emergencia, el uso de Factor de von Willebrand concentrado se recomienda para corregir la hemostasia.

Insuficiencia hepática severa

No se han conducido estudios formales de caplacizumab en pacientes con insuficiencia hepática severa y tampoco hay datos sobre el uso de caplacizumab en estas poblaciones. El uso de Cablivi® en pacientes con falla hepática severa requiere de una evaluación riesgo/beneficio y un monitoreo clínico preciso, debido a un potencial riesgo de sangrado incrementado.

Nuevas reacciones adversas

Los siguientes calificativos CIOMS para las reacciones adversas, son usados, si aplica: Muy común >10%; Común >1 y <10%; poco común >0.1 y <1%; Raro >0.01 y <0.1%; muy raro >0.01%; No conocido (No se puede estimar de los datos disponibles).

Ensayos clínicos

La seguridad de Cablivi® se evaluó en 2 estudios clínicos controlados con placebo (HERCULES, en el cual 71 pacientes recibieron Cablivi® y TITAN, en el cual 35 pacientes recibieron Cablivi®). Los datos descritos abajo y en la sección de advertencias y precauciones reflejan la exposición a Cablivi® durante los periodos ciegos de ambos estudios, los cuales incluyen 106 pacientes con PTT a quienes recibieron al menos una dosis, con edades entre los 18 y 79 años, de los cuales el 69% eran femeninos y el 73% eran blancos. El promedio de duración del tratamiento con Cablivi® fue de 35 días (rango 1 a 77 días).

Las reacciones adversas reportadas más frecuentes (>15%) fueron la epistaxis, dolor de cabeza y sangrado gingival. 7 pacientes (7%) en el grupo de Cablivi® experimentaron una reacción adversa, llevando a estudiar la discontinuación del medicamento. Ninguna de las reacciones adversas llevó al estudio de la discontinuación del medicamento. Ninguna de

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



las reacciones adversas que lleven a la discontinuación se observe en más del 1% de los pacientes.

Entre 106 pacientes tratados con Cablivi® durante los estudios TITAN y HERCULES, se reportó sangrado serio y adverso en más del 2% de pacientes, incluyendo epistaxis (4%). Un caso de hemorragia subaracnoidea se observó en cada estudio, lo cual podría haber estado relacionada al TTP o al tratamiento.

Las reacciones adversas acaecidas en más del 2% de los pacientes tratados con Cablivi® y más frecuentemente que en aquellos tratados con placebo a través del pool de datos de los dos ensayos clínicos, están resumidas en la Tabla 1, a continuación:

Tabla 1 – Reacciones adversas en $\geq 2\%$ de pacientes tratados con caplacizumab y más frecuentes que en el ensayo con placebo, durante los periodos ciegos de las fases II y III de estudios para la PTTa (población de seguridad):

Reacción adversa	Caplacizumab (N=106) n(%)	Placebo (N=110) n(%)	Categoría de Frecuencia
Desórdenes gastrointestinales			
Sangrado gingival	17 (16)	3 (3)	Muy común
Hemorragia rectal	4 (4)	0 (0)	Común
Hematoma de la pared abdominal	3 (3)	1 (1)	Común
Desórdenes generales y condiciones del sitio de administración			
Fatiga	16 (15)	10 (9)	Muy común
Pirexia	14 (13)	12 (11)	Muy común
Hemorragia en el sitio de la inyección	6 (6)	1 (1)	Común
Prurito en el sitio de la inyección	3 (3)	0 (0)	Común
Desórdenes músculo-esqueléticos y del tejido			
Mialgia	6 (6)	2 (2)	Común
Desórdenes del sistema nervioso			
Dolor de Cabeza	22 (21)	15 (14)	Muy común

Desórdenes renales y urinarios			
Hematuria	4 (4)	3 (3)	Común
Desórdenes del sistema reproductivo y la			
Hemorragia vaginal	5 (5)	2 (2)	Común
Menorragia	4 (4)	1 (1)	Común
Desórdenes respiratorios, torácicos y del			
Epistaxis	31 (29)	6 (6)	Muy común
Disnea	10 (9)	5 (5)	Común
Desórdenes de la piel y tejido subcutáneo			
Urticaria *	15 (14)	7 (6)	Muy común



**Urticaria: se observe primariamente durante el periodo de intercambio plasmatico*

Pos comercialización

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

Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración:

Frecuencia No conocida: eritema en el lugar de la inyección.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Frecuencia No conocida: hemorragias graves, incluidas las que ponen en peligro la vida y son eventos mortales.

Inmunogenicidad

En el estudio HERCULES se detectaron anticuerpos antidrogas emergentes (TE ADA) en el 3,1% de los pacientes tratados con Cablivi®. Los TE ADA se caracterizaron por haber neutralizado el potencial. No hubo impacto sobre la eficacia o seguridad clínicas.

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

3.5.3 REVESTIVE 5 mg

Expediente : 20145086
Radicado : 20221096132
Fecha : 25/05/2022
Interesado : Baxalta Colombia S.A.S.

Composición:

Cada vial contiene 5 mg de Teduglutida

Forma farmacéutica: Polvo estéril para reconstituir a solución inyectable

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Indicaciones: (Del Registro)

Revestive está indicado para el tratamiento del síndrome de intestino corto (SIC) en pacientes de 1 año de edad o mayores. Los pacientes deben estar estables tras el periodo de adaptación intestinal posterior a la cirugía.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes del producto, o a trazas de residuos de tetraciclinas. Posible neoplasia maligna o neoplasia maligna activa. Pacientes con antecedentes de neoplasia maligna en el tracto gastrointestinal, incluyendo el sistema hepatobiliar y el páncreas, durante los últimos 5 años.

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

- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto versión 4 de mayo de 2022
- Información para prescribir versión 4 de mayo de 2022

Nueva dosificación / grupo etario:

El tratamiento se debe iniciar bajo la supervisión de un profesional médico con experiencia en el tratamiento del SIC.

El tratamiento no se debe iniciar hasta que no sea razonable suponer que el paciente está estable tras el periodo de adaptación intestinal. Antes del comienzo del tratamiento se deben optimizar y estabilizar el fluido intravenoso y el aporte nutricional.

La evaluación clínica del médico debe considerar los objetivos de tratamiento individuales y las preferencias del paciente. El tratamiento se debe interrumpir si no se consigue una mejora general de la enfermedad del paciente. En todos los pacientes se deben monitorizar la eficacia y seguridad de forma estrecha y permanente, de acuerdo con las guías clínicas de tratamiento.

Posología

Adultos

La dosis recomendada de Revestive es de 0,05 mg/kg de peso corporal una vez al día. El volumen de inyección por peso corporal se indica a continuación en la Tabla 1. Debido a la heterogeneidad de la población que padece SIC, se debe considerar cuidadosamente la disminución monitorizada de la dosis diaria en algunos pacientes,

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



con el fin de optimizar la tolerabilidad del tratamiento. Si se olvida una dosis, esta se debe inyectar lo antes posible ese mismo día.

El efecto del tratamiento se debe evaluar después de 6 meses. Los datos limitados de los estudios clínicos han demostrado que algunos pacientes pueden necesitar más tiempo para responder al tratamiento (es decir, aquellos que aún tienen colon en continuidad o íleon distal/terminal). Si no se logra una mejoría general después de 12 meses, se debe reconsiderar la necesidad de continuar con el tratamiento.

Se recomienda el tratamiento en pacientes que han dejado la nutrición parenteral.

Tabla 1

Peso corporal	Concentración de 5 mg Volumen de inyección
38-41 kg	0,20 ml
42-45 kg	0,22 ml
46-49 kg	0,24 ml
50-53 kg	0,26 ml
54-57 kg	0,28 ml
58-61 kg	0,30 ml
62-65 kg	0,32 ml
66-69 kg	0,34 ml
70-73 kg	0,36 ml
74-77 kg	0,38 ml
78-81 kg	0,40 ml
82-85 kg	0,42 ml
86-89 kg	0,44 ml
90-93 kg	0,46 ml

Población pediátrica (≥ 1 año)

El tratamiento se debe iniciar bajo la supervisión de un profesional médico con experiencia en el tratamiento del SIC pediátrico.

La dosis recomendada de Revestive en niños y adolescentes (de 1 a 17 años) es la misma que en adultos (0,05 mg/kg de peso corporal una vez al día). El volumen de inyección por peso corporal cuando se usa el vial de 5 mg de concentración se indica a continuación en la Tabla 2.

Si se olvida una dosis, esta se debe inyectar lo antes posible ese mismo día. Se recomienda un periodo de tratamiento de 6 meses, tras el cual se debe evaluar el efecto del tratamiento. En niños menores de 2 años, el tratamiento se debe evaluar tras 12 semanas. No se dispone de datos en pacientes pediátricos después de 6 meses.

Tabla 2

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Peso corporal	Concentración de 5 mg Volumen de inyección
10-11 kg	0,05 ml
12-13 kg	0,06 ml
14-17 kg	0,08 ml
18-21 kg	0,10 ml
22-25 kg	0,12 ml
26-29 kg	0,14 ml
30-33 kg	0,16 ml
34-37 kg	0,18 ml
38-41 kg	0,20 ml
42-45 kg	0,22 ml
46-49 kg	0,24 ml
≥50 kg	Ver la Tabla 1 del apartado "Adultos"

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No se requiere ajuste de dosis en pacientes mayores de 65 años.

Insuficiencia renal

No se requiere ajuste de dosis en pacientes pediátricos o adultos con insuficiencia renal leve. En pacientes pediátricos o adultos con insuficiencia renal moderada o grave (aclaramiento de creatinina inferior a 50 ml/min) y nefropatía terminal, la dosis diaria se debe reducir un 50 %.

Insuficiencia Hepática

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada, según un estudio realizado en sujetos con clasificación Child-Pugh grado B. Revestivo no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Población pediátrica

Los datos actualmente disponibles en niños menores de 1 año se describen en las secciones 5.1 y 5.2, sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica.

Forma de administración

La solución reconstituida se debe administrar por inyección subcutánea una vez al día, alternando los sitios entre uno de los cuatro cuadrantes del abdomen. En caso de dificultad para la inyección en el abdomen por dolor, cicatrices o endurecimiento del tejido, se puede administrar también en el muslo. Revestivo no se debe administrar por vía intravenosa o intramuscular.

Nuevas precauciones y advertencias

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se recomienda que cada vez que se administre Revestive a un paciente, se registren el nombre y el número de lote del medicamento a fin de mantener un vínculo entre el paciente y el lote del medicamento.

Adultos

Pólipos colorrectales

En el momento de comenzar el tratamiento con Revestive, se debe realizar una colonoscopia con eliminación de pólipos. Se recomienda realizar colonoscopias de seguimiento una vez al año (o pruebas de diagnóstico por imagen alternativas) durante los dos primeros años del tratamiento con Revestive. Se recomienda realizar colonoscopias posteriores a intervalos mínimos de cinco años. Se debe realizar una evaluación individual sobre el aumento de la frecuencia de las revisiones en base a las características del paciente (p. ej., edad, enfermedad subyacente) Ver también sección 5.1. Si se observa un pólipo, se recomienda el cumplimiento de las directrices vigentes para el seguimiento de pólipos. En caso de neoplasia maligna, se debe suspender el tratamiento con Revestive.

Neoplasia gastrointestinal, incluido el sistema hepatobiliar

En el estudio de carcinogenicidad en ratas, se encontraron tumores benignos en el intestino delgado y los conductos biliares extrahepáticos. Estas observaciones no han sido confirmadas en estudios clínicos de más de un año de duración. Si se detecta alguna neoplasia maligna, se debe extirpar. En caso de neoplasia maligna, se debe suspender el tratamiento con Revestive.

Vesícula biliar y conductos biliares

Se han notificado casos de colecistitis, colangitis y colelitiasis en estudios clínicos. En caso de síntomas relacionados con la vesícula biliar o los conductos biliares, se debe evaluar de nuevo la necesidad de continuar el tratamiento con Revestive.

Pancreopatías

En estudios clínicos se han notificado acontecimientos adversos pancreáticos, tales como pancreatitis aguda o crónica, estenosis del conducto pancreático, infección de páncreas y aumento de amilasa y lipasa en sangre. En caso de acontecimientos adversos pancreáticos, se debe evaluar de nuevo la necesidad de continuar el tratamiento con Revestive.

Monitorización del intestino delgado, vesícula biliar y conductos biliares, y páncreas

Se debe mantener bajo estrecha vigilancia a los pacientes con SIC de acuerdo con las guías clínicas de tratamiento. Normalmente esto incluye la monitorización de la función del

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



intestino delgado, vesícula biliar y conductos biliares, y páncreas para detectar signos y síntomas. Cuando sea necesario, también se podrán realizar pruebas analíticas adicionales y utilizar técnicas apropiadas de imagen.

Obstrucción intestinal

Se han notificado casos de obstrucción intestinal en estudios clínicos. En caso de obstrucción intestinal recurrente, se debe evaluar de nuevo la necesidad de continuar el tratamiento con Revestive.

Sobrecarga de líquido y equilibrio hidroelectrolítico

A fin de evitar la sobrecarga de líquidos o la deshidratación, es preciso ajustar cuidadosamente el apoyo parenteral de los pacientes que reciben Revestive. Se debe vigilar estrechamente el balance hídrico y el equilibrio hidroelectrolítico durante el tratamiento, en especial durante la respuesta terapéutica inicial y en caso de suspensión del tratamiento con Revestive.

Sobrecarga de líquido

Se han observado casos de sobrecarga de líquidos en los ensayos clínicos. Los acontecimientos adversos de sobrecarga de líquidos ocurrieron con más frecuencia durante las 4 primeras semanas de tratamiento y disminuyeron con el tiempo.

Debido al aumento de absorción hídrica, se debe monitorizar a los pacientes con cardiopatía, como insuficiencia cardíaca e hipertensión, para detectar hipervolemia, especialmente durante el inicio del tratamiento. Se advertirá a los pacientes que deben ponerse en contacto con su médico en caso de aumento repentino de peso, edema maleolar y/o disnea. En general, la hipervolemia puede prevenirse mediante la evaluación apropiada y en el momento oportuno de las necesidades de nutrición parenteral. Esta evaluación debe realizarse con mayor frecuencia durante los primeros meses de tratamiento.

Se han observado casos de insuficiencia cardíaca congestiva en los ensayos clínicos. En caso de un empeoramiento significativo de la cardiopatía, se debe evaluar de nuevo la necesidad de continuar el tratamiento con Revestive.

Deshidratación:

Los pacientes con SIC son susceptibles de sufrir deshidratación que podría conducir a insuficiencia renal aguda.

Se debe reducir cuidadosamente y no suspender bruscamente el apoyo parenteral que reciben los pacientes tratados con Revestive. Se debe evaluar el estado hídrico del paciente tras la reducción del apoyo parenteral y realizar su correspondiente ajuste, cuando sea necesario.

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Mantenimiento hídrico durante el tratamiento con Revestive

Se debe reducir cuidadosamente y no suspender bruscamente el apoyo parenteral que reciben los pacientes tratados con Revestive. Se debe evaluar el estado hídrico del paciente tras la reducción del apoyo parenteral y realizar su correspondiente ajuste, cuando sea necesario.

Medicamentos concomitantes

Se debe monitorizar estrechamente a los pacientes que reciban medicamentos concomitantes por vía oral que requieran un ajuste de la dosis o que presenten un margen terapéutico estrecho, debido al posible aumento de su absorción.

Patologías clínicas especiales

Revestive no se ha estudiado en pacientes con enfermedades concomitantes graves y clínicamente inestables (p. ej., cardiovasculares, respiratorias, renales, infecciosas, endocrinas, hepáticas o del SNC), ni en pacientes que presentaron neoplasias malignas en los últimos cinco años. Deben tomarse precauciones a la hora de prescribir Revestive.

Insuficiencia hepática

No se ha estudiado Revestive en pacientes con insuficiencia hepática grave. Los datos disponibles de utilización en pacientes con insuficiencia hepática moderada no sugieren la necesidad de limitar su uso.

Suspensión del tratamiento

Debido al riesgo de deshidratación, la suspensión del tratamiento con Revestive se debe realizar con precaución.

Población pediátrica

Consultar también las precauciones generales para adultos que se incluyen en esta sección.

Neoplasia/pólipos colorrectales

Antes de comenzar el tratamiento con Revestive, todos los niños y adolescentes se deben realizar un análisis de sangre oculta en heces. Es necesario realizar una colonoscopia/sigmoidoscopia si hay signos de sangre en las heces sin causa identificada. Posteriormente, se deben realizar anualmente análisis de sangre oculta en heces a los niños y a los adolescentes que estén recibiendo tratamiento con Revestive.

Se recomienda realizar una colonoscopia/sigmoidoscopia a todos los niños y adolescentes tras un año de tratamiento, posteriormente cada cinco años mientras reciben tratamiento

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



continuo con Revestive, y si presentan una hemorragia gastrointestinal nueva o sin causa identificada.

Excipientes

Revestive contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente "exento de sodio".

Se debe tener precaución cuando se administre Revestive a personas con hipersensibilidad conocida a las tetraciclinas.

Nuevas reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas se obtuvieron a partir de dos estudios clínicos controlados con placebo, con teduglutida en 109 pacientes con SIC tratados con dosis de 0,05 mg/kg/día y 0,10 mg/kg/día durante un máximo de 24 semanas. Aproximadamente el 52 % de los pacientes tratados con teduglutida presentaron reacciones adversas (frente al 36 % de los pacientes tratados con placebo). Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia fueron dolor y distensión abdominal (45 %), infecciones en las vías respiratorias (28 %) (que incluyen nasofaringitis, gripe, infección del tracto respiratorio alto e infección del tracto respiratorio inferior), náuseas (26 %), reacciones en el lugar de la inyección (26 %), cefalea (16 %) y vómitos (14 %). Aproximadamente el 38 % de los pacientes con estoma presentaron complicaciones en la estoma gastrointestinal. La mayoría de estas reacciones fueron de intensidad leve a moderada.

No se han identificado nuevas señales de seguridad en pacientes expuestos a 0,05 mg/kg/día de teduglutida durante un máximo de 30 meses en un estudio abierto de extensión a largo plazo. Tabla de reacciones adversas

A continuación, se presentan las reacciones adversas según la clasificación de órganos del sistema MedDRA y su frecuencia. Las frecuencias se definen como muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Todas las reacciones adversas identificadas en la experiencia poscomercialización se muestran en cursiva.

Frecuencia	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida
Sistema de clasificación de órganos				
Infecciones e infestaciones	<i>Infección en las vías respiratorias*</i>	<i>Enfermedad seudogripal</i>		
Trastornos del sistema inmunológico				<i>Hipersensibilidad</i>



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Disminución del apetito Sobrecarga de líquidos		
Trastornos psiquiátricos		Ansiedad Insomnio		
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea			
Trastornos cardíacos		Insuficiencia cardíaca congestiva		
Trastornos vasculares			Síncope	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Tos Disnea		
Trastornos gastrointestinales	Distensión abdominal Dolor abdominal Náuseas Vómitos	Pólipo colorrectal Estenosis colónica Flatulencia Obstrucción intestinal Estenosis del conducto pancreático Pancreatitis † Estenosis del intestino delgado	Pólipo en el duodeno	<i>Pólipo gástrico</i>

Trastornos hepatobiliares		Colecistitis Colecistitis aguda		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Reacción en el lugar de la inyección ‡	Edema periférico		<i>Retención de líquidos</i>
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Complicación en el estoma gastrointestinal			

*Incluye los siguientes términos preferentes: nasofaringitis, gripe, infección de las vías respiratorias altas e infección de las vías respiratorias bajas.

†Incluye los siguientes términos preferentes: pancreatitis, pancreatitis aguda y pancreatitis crónica.

‡Incluye los siguientes términos preferentes: hematoma en el lugar de la inyección, eritema en el lugar de la inyección, dolor en el lugar de la inyección, hinchazón en el lugar de la inyección y hemorragia en el lugar de la inyección.

ASS-RSA-FMU43 VUZ ZUZ1-1U-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

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

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742.2121

www.invima.gov.co





Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Inmunogenicidad

Debido a las propiedades potencialmente inmunogénicas de los medicamentos que contienen péptidos, es posible que la administración de Revestive desencadene la formación de anticuerpos. Según los datos integrados de dos ensayos en adultos con SIC (un ensayo controlado con placebo, aleatorizado, de 6 meses de duración, seguido de un ensayo abierto de 24 meses de duración), el desarrollo de anticuerpos frente a teduglutida en los sujetos tratados con 0,05 mg/kg de teduglutida una vez al día por vía subcutánea fue del 3 % (2/60) en el mes 3, del 17 % (13/77) en el mes 6, del 24 % (16/67) en el mes 12, del 33 % (11/33) en el mes 24 y del 48 % (14/29) en el mes 30. En los estudios de fase III realizados en pacientes con SIC que recibieron teduglutida durante ≥ 2 años, el 28 % de los pacientes desarrollaron anticuerpos frente a proteínas de E. coli (proteínas residuales de la célula huésped procedentes del proceso de fabricación). La formación de anticuerpos no se ha asociado a hallazgos de seguridad clínicamente significativos, a una disminución de la eficacia ni a cambios en la farmacocinética de Revestive.

Reacciones en el lugar de la inyección

Las reacciones en el lugar de la inyección aparecieron en el 26 % de los pacientes con SIC tratados con teduglutida, comparado con el 5 % de los pacientes del grupo de placebo. Las reacciones incluyeron hematoma en el lugar de la inyección, eritema en el lugar de la inyección, dolor en el lugar de la inyección, hinchazón en el lugar de la inyección y hemorragia en el lugar de la inyección. La mayoría de las reacciones fueron de intensidad moderada y ninguna dio lugar a la interrupción del medicamento.

Proteína C reactiva

Se observaron aumentos moderados de la proteína C reactiva de aproximadamente 25 mg/l durante los primeros 7 días de tratamiento con teduglutida, que fueron disminuyendo continuamente con la administración de las inyecciones diarias. Tras 24 semanas de tratamiento con teduglutida, los pacientes mostraron un ligero aumento global de la proteína C reactiva de 1,5 mg/l de promedio. Estos cambios no se asociaron con cambios en otros parámetros de laboratorio ni con síntomas clínicos notificados. No hubo aumentos medios clínicamente significativos de la proteína C reactiva desde el inicio después del tratamiento a largo plazo con teduglutida durante un máximo de 30 meses.

Población pediátrica

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En dos ensayos clínicos completados se incluyeron 87 pacientes pediátricos (de 1 a 17 años) y se les expuso a teduglutida durante un periodo de hasta 6 meses. Ningún paciente abandonó los estudios debido a acontecimientos adversos. En general, el perfil de seguridad de teduglutida (incluyendo el tipo y la frecuencia de las reacciones adversas, y la inmunogenicidad) en niños y adolescentes (de 1 a 17 años) fue similar al observado en adultos.

En un ensayo clínico en pacientes pediátricos (de 4 a 12 meses de edad gestacional corregida), se asignaron aleatoriamente un total de 10 pacientes, 5 al grupo del tratamiento con teduglutida y 5 al grupo del tratamiento estándar, de los cuales ocho pacientes completaron el estudio. Los acontecimientos adversos notificados en el estudio fueron coherentes con el perfil de seguridad observado en los estudios pediátricos anteriores y no se identificaron nuevos problemas de seguridad.

No se dispone todavía de datos de seguridad a largo plazo para la población pediátrica.

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.

Nuevas interacciones

No se han realizado estudios de interacciones farmacocinéticas entre medicamentos. Un estudio in vitro apunta a que teduglutida no inhibe las enzimas del citocromo P450 metabolizadoras del fármaco. En base al efecto farmacodinámico de teduglutida, existe un riesgo de aumento de la absorción de los medicamentos que se usan de forma concomitante.

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

3.5.4 FRAXIPARINE 0.4 ML

Expediente : 217850
Radicado : 20221097782
Fecha : 26/05/2022
Interesado : Aspen Colombiana S.A.S.

Composición:

Cada Jeringa prellenada de 0,4 ml contiene 3800 UI de Nadroparina cálcica

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Forma farmacéutica: Solución inyección

Indicaciones: (Del Registro)

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 cardiaca), 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

Contraindicaciones: (Del Registro)

Nuevas Contraindicaciones

Nadroparina está contraindicada en casos de: Hipersensibilidad a la sustancia activa nadroparina o cualquiera de los excipientes de las inyecciones de nadroparina.

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 paciente que reciban tratamiento de trastornos tromboembólicos, angina de pecho inestable e infarto del miocardio sin ondas Q.

Los viales de dosis múltiple contienen alcohol bencílico, y por lo tanto no deben usarse en niños de menos de 3 años.

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

- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de Contraindicaciones
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de Interacciones
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto versión v.10CCDSFeb 2021 allegado mediante radicado 20221097782
- Información para prescribir versión v.10CCDSFeb2021 allegado mediante radicado 20221097782

Nueva dosificación / grupo etario:

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

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

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

www.invima.gov.co



Posología y forma de administración

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 (ver Advertencias y Precauciones Especiales de Empleo).

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

ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



<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 cardíaca), inmovilizados 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

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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 médico 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).

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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 médico 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.

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 úlcera 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

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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

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 diagnóstico 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.

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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 úlcera péptica u otra lesión orgánica con probabilidad de hemorragia
- 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 esteroides 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.

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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).

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Resumen tabulado de reacciones adversas

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.

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

3.5.5 FRAXIPARINE 0.6 ML

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Expediente : 53314
Radicado : 20221097791
Fecha : 26/05/2022
Interesado : Aspen Colombiana S.A.S.

Composición:

Cada Jeringa prellenada por 0,6 ml contiene 5700 UI de Nadroparina cálcica

Forma farmacéutica: Solución inyección

Indicaciones: (Del Registro)

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

Contraindicaciones: (Del Registro)

Nuevas Contraindicaciones

Nadroparina está contraindicada en casos de: Hipersensibilidad a la sustancia activa nadroparina o cualquiera de los excipientes de las inyecciones de nadroparina.

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 paciente que reciban tratamiento de trastornos tromboembólicos, angina de pecho inestable e infarto del miocardio sin ondas Q.

Los viales de dosis múltiple contienen alcohol bencílico, y por lo tanto no deben usarse en niños de menos de 3 años.

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

- Modificación de dosificación / grupo etario

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

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

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

www.invima.gov.co





- Modificación de Contraindicaciones
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de Interacciones
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto versión v.10CCDSFeb 2021 allegado mediante radicado 20221097791
- Información para prescribir versión v.10CCDSFeb2021 allegado mediante radicado 20221097791

Nueva dosificación / grupo etario:

Posología y forma de administración

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

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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), inmovilizados 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).

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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 médico 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 médico 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.

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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

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 diagnóstico 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,

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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 úlcera péptica u otra lesión orgánica con probabilidad de hemorragia
- 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

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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 esteroides 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.

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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.

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.

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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

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



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.

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

3.5.6 FRAXIPARINE 0.3 ML

Expediente : 34737
Radicado : 20221097773
Fecha : 26/05/2022
Interesado : Aspen Colombiana S.A.S.

Composición:

Cada Jeringa prellenada de 0,3 ml contiene 2850 UI de Nadroparina cálcica

Forma farmacéutica: Solución inyección

Indicaciones: (Del Registro)

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), inmobilizados

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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

Contraindicaciones: (Del Registro)

Nuevas Contraindicaciones

Nadroparina está contraindicada en casos de: Hipersensibilidad a la sustancia activa nadroparina o cualquiera de los excipientes de las inyecciones de nadroparina.

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 paciente que reciban tratamiento de trastornos tromboembólicos, angina de pecho inestable e infarto del miocardio sin ondas Q.

Los viales de dosis múltiple contienen alcohol bencílico, y por lo tanto no deben usarse en niños de menos de 3 años.

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

- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de Contraindicaciones
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de Interacciones
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto versión v.10CCDSFeb 2021 allegado mediante radicado 20221097773
- Información para prescribir versión v.10CCDSFeb2021 allegado mediante radicado 20221097773

Nueva dosificación / grupo etario:

Posología y forma de administración

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,

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Pacientes de alto riesgo (insuficiencia respiratoria y/o infección respiratoria y/o insuficiencia cardiaca), inmovilizados 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

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

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

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742.2121

www.invima.gov.co



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 médico 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.

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Si el médico 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.

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 úlcera 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.

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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

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 diagnóstico 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

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- hipertensión arterial severa
- historia de úlcera péptica u otra lesión orgánica con probabilidad de hemorragia
- 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.

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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 esteroides 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.

Jeringas prellenadas graduadas:

Alergia al Látex

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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

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.

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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

3.6. RENOVACIONES DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

3.6.1. XOLAIR® SOLUCIÓN INYECTABLE 150MG /1ML

Expediente : 20104049
Radicado : 20211283120 / 20221096881
Fecha : 25/05/2022
Interesado : Novartis de Colombia S.A

Composición: Cada mL de solución inyectable contiene 150 mg de Omalizumab

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

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 (RSC-PN)

Xolair está indicado como tratamiento suplementario con corticoesteroides intranasales (CIN) para el tratamiento de adultos (mayores de 18 años) con RSC-PN 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

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Como sucede con cualquier otra proteína, pueden sobrevenir reacciones alérgicas locales o generales, incluso anafilaxia, cuando se administra omalizumab. 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

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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.

En el asma alérgica o los pólipos nasales no se recomienda interrumpir bruscamente los corticoesteroides inhalados o sistémicos después de iniciar el tratamiento 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.

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 $\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$), y muy raras ($< 1/10\ 000$).

Tabla 5 Reacciones adversas observadas en los estudios clínicos del asma alérgica

Acta No. 15 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

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

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

www.invima.gov.co



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

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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 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 $\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$), y muy raras ($< 1/10\ 000$).

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			
Artralgia	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 $1/100$), raras (de $\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$), y muy raras ($< 1/10\ 000$).

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%)	16 (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 cumplieran 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%).

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



se asoció a episodios hemorrágicos o a una disminución de la hemoglobina. 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.

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

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



(que incluyen las muertes por causas desconocidas). En el análisis final del estudio observacional, la tasa de ATA por 1000 años- paciente fue de 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).

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

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



poblacional no reveló ningún efecto importante de los anti-H2 y los ARL en la farmacocinética del omalizumab.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Posología y administración

Posología en el asma alérgica y los pólipos nasales

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 ^c	0	1	0,6
150	0	1	1	1,2
225	1 ^c	1	2	1,8
300	0	2	2	2,4
375	1 ^c	2	3	3,0
450	0	3	3	3,6
525	1 ^c	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.

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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.

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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.

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

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

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742.2121

www.invima.gov.co



Tabla 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 (UI/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	ADMINISTRACIÓN CADA 4 SEMANAS: VÉASE LA TABLA 3											225
>100-200												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 pivotales 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

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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.

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 instrucciones de uso y manipulación.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia:

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Evaluación farmacológica
- Inserto e IPP NPI ref N/A 11 de diciembre 2019 allegado mediante radicado No 20211283120

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

3.6.2. VERORAB®

Expediente : 34332
Radicado : 20211055854 / 20221067480 / 20221102816
Fecha : 24/03/2021
Interesado : Sanofi Pasteur S.A.

Composición:

Cada 0,5 mL contiene 2,5 mg de virus contra la rabia (cepa wistar rabies pm/wi38 1503-3m) producido en líneas de células vero e inactivado con beta-propiolactona > 2.5 UI * potencia medida utilizando la prueba NIH antes y después de calentamiento a 37 °C durante un mes.

Forma farmacéutica: Polvo estéril para reconstituir a suspensión inyectable

Indicaciones:

VERORAB está indicado para la prevención de la rabia en niños y adultos. Puede utilizarse antes y después de la exposición al virus de la rabia, como primovacuna o refuerzo.

Prevención de la rabia antes de la exposición (vacunación de pre-exposición)

La vacunación de pre-exposición debe proponerse a los sujetos que presenten un riesgo elevado de contaminación por el virus de la rabia.

Debe ser vacunada toda persona con riesgo continuo, como el personal de laboratorio de diagnósticos, de investigación y producción que trabaje con el virus de la rabia. Se debe mantener la inmunidad mediante refuerzos y hacer un seguimiento mediante controles serológicos.

Se recomienda igualmente la vacunación para las categorías siguientes, teniendo en cuenta la frecuencia de la exposición al riesgo:

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Los veterinarios y sus ayudantes, cuidadores de animales (incluyendo a aquellos que manipulan murciélagos) y trabajadores forestales (guardas de caza), taxidermistas.
- Las personas que entren en contacto con especies animales que puedan tener la rabia (como el perro, el gato, la mofeta, el mapache o el murciélago)
- Adultos y niños que residan o pasen temporadas en zonas de enzootia.

Prevención de la rabia después de la exposición (vacunación de post-exposición)

Al menor riesgo de contaminación rábica, la vacunación post-exposición debe iniciarse inmediatamente. La vacunación debe realizarse imperativamente en un centroantirrábico bajo supervisión médica.

El tratamiento de post-exposición incluye el tratamiento local no específico de la herida, la vacunación y la inmunización pasiva con inmunoglobulinas antirrábicas. Se adaptará este tratamiento a la naturaleza del contacto o herida, al estado del animal y al estatus de vacunación antirrábica del paciente.

En todos los casos, se debe efectuar un tratamiento local de la herida.

Contraindicaciones:

Vacunación de pre-exposición:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1, a la polimixina B, a la estreptomina, a la neomicina o a un antibiótico del mismo tipo, a una administración anterior de la vacuna o a una vacuna que contiene los mismos componentes. La vacunación debe aplazarse en caso de enfermedades febriles o agudas.

Vacunación de post-exposición:

Debido a la evolución fatal de la infección rábica declarada, no existe ninguna contraindicación de la vacunación post-exposición.

Precauciones y advertencias:

Advertencias:

Como con todas las vacunas, VERORAB puede no proteger al 100% de las personas vacunadas. Usar con prudencia en personas que presentan alergia conocida a la polimixina B, a la estreptomina, a la neomicina (presentes como restos en la vacuna) o a un antibiótico del mismo tipo.

Precauciones de empleo:

Las recomendaciones relativas al plan de inyección deben seguirse escrupulosamente. Se debe realizar regularmente controles serológicos (dosis de anticuerpos neutralizantes por

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



la prueba RFFIT -Prueba rápida de inhibición de foco fluorescente) (ver tabla 1). Cuando la vacuna se administra a sujetos que presentan una inmunodeficiencia conocida, debido a una enfermedad inmunosupresiva o a un tratamiento inmunosupresor concomitante (como, por ejemplo, corticoides), debe realizarse un control serológico entre 2 y 4 semanas después de la vacunación. No inyectar por vía intravascular:

Comprobar que la aguja no penetre en un vaso sanguíneo. Al igual que con cualquier vacuna inyectable, se debe disponer inmediatamente de un tratamiento médico y efectuar una vigilancia apropiada en caso de una reacción anafiláctica rara después de la administración de la vacuna, en especial en caso de postexposición en los sujetos que padezcan una hipersensibilidad conocida a la polimixina B, a la estreptomina, a la neomicina o a un antibiótico del mismo tipo.

Al igual que con todas las vacunas inyectables, VERORAB debe administrarse con precaución en caso de trombocitopenia o de trastornos de coagulación debido a que la inyección intramuscular puede provocar una hemorragia en estos sujetos. Debe tenerse muy en cuenta el riesgo potencial de apnea y la necesidad de vigilancia respiratoria durante 48-72 horas cuando se administren las dosis de primovacuna en los muy prematuros (nacidos \leq 28 semanas de embarazo) y particularmente aquéllos que tienen antecedentes de inmadurez respiratoria. Debido al beneficio considerable de la vacunación en estos lactantes, la administración no debe suspenderse ni aplazarse. Se sabe que se pueden producir reacciones relacionadas con la ansiedad, incluyendo reacciones vasovagales (síncope), hiperventilación o reacciones relacionadas con el estrés, después, o incluso antes de cualquier vacunación como una reacción psicogénica a la inyección con una aguja. Esto puede ir acompañado por varios signos neurológicos tales como trastorno visual transitorio y parestesia. Es importante que se establezcan medidas para evitar lesiones por desmayo.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas se informaron durante los estudios clínicos y tras la comercialización. Las reacciones adversas están clasificadas en términos de frecuencia:

- Muy frecuentes: \geq 1/10
- Frecuentes: \geq 1/100 et $<$ 1/10
- Poco frecuentes: \geq 1/1 000 y $<$ 1/100
- Raras: \geq 1/10 000 y $<$ 1/1 000
- Muy raras: $<$ 1/10 000 incluyendo los casos aislados.

Experiencia adquirida durante los ensayos clínicos

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Muy frecuentes: adenopatías/linfadenopatías.

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Trastornos del sistema inmunitario

Frecuentes: reacciones alérgicas cutáneas de tipo rash, prurito, edema.

Poco frecuentes: urticaria, angioedema, disnea. Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: cefalea, vértigo, somnolencia.

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: dolores abdominales, náuseas.

Poco frecuentes: diarrea.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Muy frecuentes: mialgia.

Frecuentes: artralgia, escalofríos.

Trastornos generales y anomalías en el lugar de administración

Muy frecuentes: dolor en el lugar de la inyección, fiebre, malestar.

Frecuentes: eritema en el lugar de la inyección, prurito en el lugar de la inyección, hematoma en el lugar de la inyección, induración en el lugar de la inyección, astenia, síndrome pseudogripal.

Poco frecuentes: edema en el lugar de la inyección.

Experiencia adquirida tras la comercialización

En complemento de la lista anterior, se han informado las siguientes reacciones adversas. No es posible calcular su incidencia exacta ya que se han informado de forma espontánea. Sin embargo, con respecto a la cantidad de dosis vendidas, la aparición de estas reacciones adversas es muy rara (<1/10000).

Trastornos del sistema inmunitario

Reacciones anafilácticas, reacciones de tipo enfermedad sérica.

Trastornos del sistema nervioso

Encefalopatías, convulsiones.

Trastornos del oído y del laberinto Pérdida auditiva repentina*.*Que puede continuar.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Apnea en los muy prematuros (nacidos a las 28 semanas de embarazo o menos).

Trastornos gastrointestinales

Vómitos.

Declaración de reacciones adversas sospechadas

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

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

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742.2121

www.invima.gov.co



Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación: “Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseaux des Centres Régionaux de Pharmacovigilance–Site internet: www.anism.sante.fr”

Interacciones:

Los corticoides y los tratamientos inmunosupresores pueden interferir en la producción de anticuerpos y hacer que la vacuna no surta efecto. Las inmunoglobulinas y la vacuna antirrábica no deben nunca asociarse en la misma jeringa o administrarse en el mismo lugar. De ser posible, se debe administrar la vacuna contralateralmente a los lugares de administración de las inmunoglobulinas.

Vía de administración: Intramuscular

Dosificación y Grupo etario:

Posología

Una dosis consiste en la administración de 0,5 ml de vacuna por vía intramuscular.

El plan de vacunación debe adaptarse a las circunstancias de la vacunación y al estado de inmunidad antirrábica del sujeto (ver tablas 1 y 2).

Vacunación de pre-exposición

En primovacunación, se administran 3 dosis de 0,5 ml de VERORAB los días D0, D7, D28. La dosis prevista para el día D28 puede eventualmente administrarse el día D21. Este plan de administración sigue las recomendaciones de la OMS.

Se recomiendan refuerzos y controles serológicos regulares (para evaluar la seroconversión de los sujetos). La frecuencia de realización de estos refuerzos y controles se indica en la tabla 1. Cada refuerzo consiste en la administración de una dosis de 0,5 ml.

VERORAB puede administrarse como inyección de refuerzo después de una primovacunación con una vacuna antirrábica de cultivo celular (vacuna antirrábica preparada en células VERO o preparada en células diploides humanas (HDCV)).

Tabla 1: Recomendaciones de tratamiento de pre-exposición según la naturaleza del riesgo

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



RIESGO	NATURALEZA DEL RIESGO	POBLACIÓN CONCERNIDA	TRATAMIENTO DE PREEXPOSICIÓN
CONTINUO	Presencia continua de virus en fuerte concentración Contaminación por: aerosoles, contacto con las mucosas, mordedura o arañazos. Las fuentes de exposición pueden ser desconocidas.	Personal de laboratorio de investigación y de producción que trabaja con el virus de la rabia.	Primovacunación. Serología cada 6 meses Refuerzos cuando el índice de anticuerpos es inferior al umbral protector*.
FRECUENTE	Exposición habitualmente episódica. Contaminación por: aerosoles, contacto con las mucosas, mordedura o arañazos. Las fuentes de exposición pueden ser desconocidas.	Personal de laboratorio de diagnóstico. Veterinarios, espeleólogos, cuidadores de animales y trabajadores forestales en las zonas de epizootia.	Primovacunación. Refuerzo 1 año más tarde. Serología cada 2 años. Refuerzos posteriores cuando el índice de anticuerpos es inferior al umbral protector*.
POCO FRECUENTE	Exposición frecuentemente episódica. Contaminación por: contacto con las mucosas, mordedura o arañazos.	Veterinarios, cuidadores de animales y trabajadores forestales en las zonas de poca endemia. Viajeros que pasen temporadas en zonas endémicas. Estudiantes de medicina veterinaria.	Primovacunación. Refuerzo 1 año más tarde. Refuerzos ulteriores cada 5 años.

*Un refuerzo es necesario cuando el índice de anticuerpos neutralizantes es estrictamente inferior al umbral protector (0,5 UI/ml mediante el método de RFFIT - Prueba rápida de inhibición de foco fluorescente).

En sujetos inmunodeficientes, debe realizarse un control serológico entre 2 y 4 semanas después de la vacunación. Si el resultado del control demuestra un título en anticuerpos estrictamente inferior a 0,5 UI/ml, se justifica una inyección adicional.

Vacunación de post-exposición

El tratamiento post-exposición incluye el tratamiento local no específico de la herida, la vacunación y la inmunización pasiva con inmunoglobulinas antirrábicas de ser necesario. Este tratamiento se adaptará a la naturaleza del contacto o herida (ver tabla 2), el estado del animal (ver tabla 3) y al estatus de vacunación antirrábica del paciente.

Primeros auxilios: tratamiento local de la herida

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Un tratamiento local de todas las mordeduras y arañazos es muy importante y debe realizarse inmediatamente.

Las recomendaciones de primeros auxilios incluyen un lavado inmediato de la herida durante un tiempo mínimo de 15 minutos con agua abundante y jabón, detergente, povidona yodada o con cualquier otra sustancia que tenga una acción comprobada de destrucción del virus de la rabia. Si no se dispone de jabón o de un agente antiviral, la herida debe lavarse con abundante agua de manera extensiva.

Si es necesario, el tratamiento deberá completarse mediante una profilaxis antitetánica y antibiótica para prevenir la aparición de otras infecciones diferentes a la rabia.

Vacunación

Tabla 2: Guía de la OMS para el tratamiento posterior a la exposición en función de la naturaleza del contacto o gravedad de la herida

SEVERIDAD	NATURALEZA DEL CONTACTO	NATURALEZA DE LA EXPOSICIÓN	TRATAMIENTO RECOMENDADO
I	Contacto o alimentación del animal Lamedura sobre piel intacta.	Ninguna	Ninguno, si puede hacerse una anamnesis.
II	Piel expuesta mordisqueada. Rasguños o excoりaciones menores, sin sangrado.	Media	Administrar la vacuna inmediatamente.
III	Mordedura(s) o rasguño(s) que atraviesen la piel. Lamedura sobre piel erosionada. Contaminación de las mucosas por la saliva (lamedura). Exposición a murciélagos.	Grave	Administrar inmediatamente inmunoglobulinas y la vacuna antirrábicas.

Tabla 3: Guía de las instrucciones a seguir después de una exposición en función del estado del animal



Circunstancias	Medidas a tomar con respecto		Observaciones
	al animal	al paciente	
Animal no disponible Circunstancias sospechosas o no		Llevarlo al centro antirrábico para someterlo a tratamiento.	Realizar siempre el tratamiento ^(b) hasta el final.
Animal muerto Circunstancias sospechosas o no	Remitir el encéfalo a un laboratorio capacitado para su estudio.	Llevarlo al centro antirrábico para someterlo a tratamiento.	Interrumpir el tratamiento ^(b) si los análisis son negativos o continuarlo en caso contrario.
Animal vivo Circunstancias no sospechosas	Someterlo a vigilancia veterinaria ^(a) .	Diferir el tratamiento antirrábico.	Adaptar el tratamiento ^(b) en función de los resultados de la vigilancia veterinaria del animal.
Animal vivo Circunstancias sospechosas	Someterlo a vigilancia veterinaria ^(a) .	Llevarlo al centro antirrábico para someterlo a tratamiento.	Interrumpir el tratamiento ^(b) si la vigilancia veterinaria disipa las dudas iniciales o continuarlo en caso contrario.

^(a) En Francia, la vigilancia veterinaria implica 3 certificados establecidos los días D0, D7 y D14 que declaren la ausencia de signos de rabia. Según las recomendaciones de la OMS, la duración mínima de la vigilancia veterinaria de los perros y gatos es de 10 días.

^(b) Se recomienda administrar el tratamiento en función de la gravedad de la herida: ver tabla 2.

La vacunación de post-exposición debe realizarse bajo control médico, solamente en un centro antirrábico y lo antes posible después de la exposición.

Vacunación de sujetos no inmunizados (sujetos que no han recibido vacunación de pre-exposición)

- Protocolo Essen

Se administran cinco dosis de VERORAB de 0,5 ml los D0, D3, D7, D14 y D28. o

- Protocolo Zagreb (plan 2-1-1)

Administración de cuatro dosis de VERORAB de 0,5 ml: una dosis se administra en el deltoides derecho y una dosis en el deltoides izquierdo el D0 y después una dosis en el deltoides los días 7 y 21 (ver sección «Forma de administración» para información sobre el lugar de administración en niños pequeños).

Independientemente del protocolo utilizado, no debe interrumpirse la vacunación excepto si el estado del animal lo permite (ver tabla 3).

Independientemente del protocolo utilizado, deben administrarse inmunoglobulinas antirrábicas en el día D0 en asociación con la vacuna, en caso de exposición de categoría III (Clasificación OMS, ver tabla 2). La posología de las inmunoglobulinas antirrábicas es la siguiente:



- Inmunoglobulinas humanas antirrábicas..... 20 UI/kg de peso corporal,
- Inmunoglobulinas equinas antirrábicas. 40 UI/kg de peso corporal.

Para mayor información, referirse al Resumen de Características de las inmunoglobulinas antirrábicas utilizadas.

De ser posible, se inyectará la vacuna en la zona contralateral a los lugares de administración de las inmunoglobulinas.

En los sujetos inmunodeficientes, ante toda exposición de categoría II (Clasificación OMS, ver tabla 2), se debe igualmente administrar inmunoglobulinas antirrábicas en asociación con la vacuna.

Vacunación de sujetos ya inmunizados (vacunación de pre-exposición completa probada)

Si la vacunación de pre-exposición se realizó hace menos de 5 años (vacuna antirrábica de cultivo celular): se administran dos dosis de refuerzo en los días D0 y D3. La administración de inmunoglobulinas antirrábicas no es necesaria.

Si la vacunación de pre-exposición se realizó hace más de 5 años, si está incompleta o en caso de duda, se considera que el sujeto no tiene un estatus de vacunación seguro y se debe instaurar el tratamiento completo de post-exposición (ver «Vacunación de sujetos no inmunizados»).

Si el sujeto es inmunodeficiente, se debe igualmente instaurar el tratamiento completo de postexposición (ver «Vacunación de sujetos no inmunizados»).

Población pediátrica

VERORAB puede administrarse a niños y adultos utilizando la misma posología.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inseto versión 1 allegado mediante radicado No. 20211055854
- Información para prescribir versión 5 allegado mediante radicado No. 20211055854

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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

3.6.3. OPTIVATE ®

Expediente : 19959426
Radicado : 20221103564
Fecha : 2/06/2022
Interesado : Faes Farma Colombia S.A.S.

Composición: Cada vial de 5 mL contiene 500 IU de Factor VIII

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Para tratamiento y prevención de las complicaciones hemorrágicas en pacientes con deficiencia congénita (hemofilia a) o adquirida de factor VIII.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los excipientes o a cualquiera de los componentes de la fórmula. Se recomienda la vacunación para hepatitis A y B.

Precauciones y advertencias:

Como cualquier producto proteico para administración intravenosa, las reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico son posibles. El producto contiene trazas de proteínas humanas distintas del factor VIII y FVW. Los pacientes deben ser estrechamente monitorizados y observados cuidadosamente para detectar cualquier síntoma durante todo el periodo de infusión.

Los pacientes deben ser informados de los signos iniciales de las reacciones de hipersensibilidad, urticaria generalizada, opresión en el pecho, sibilancias, hipotensión y anafilaxias. Si aparecen estos síntomas, se les debe aconsejar que deje de utilizar el producto inmediatamente y contactar a su médico. En caso de shock, los protocolos médicos deben ser aplicados.

Cuando se administra medicamentos derivados de sangre humana o plasma, las enfermedades infecciosas debido a la transmisión de agentes infecciosos no se pueden excluir totalmente. Esto también se aplica a los agentes patógenos de naturaleza desconocida.

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Sin embargo, el riesgo de transmisión de agentes infecciosos se reduce por:

- Selección de los donantes mediante un reconocimiento médico y análisis de las donaciones individuales y pools de plasma para anticuerpos HBsAg y contra el VIH y el VHC.
- Pruebas de pools de plasma para VHC en material genómico.
- Inactivación / eliminación procedimientos validados utilizando virus modelo, que han sido incluidos en el proceso de producción. Estos procedimientos se consideran efectivos para VIH, hepatitis B y virus de la hepatitis C. Estos procedimientos son de valor limitado frente a virus no envueltos como el virus de hepatitis A y el parvovirus B19.

Se recomienda vacunación apropiada (hepatitis A y B) para los pacientes que reciben derivados concentrados del plasma de FVIII y FVW.

La infección por parvovirus B19 puede ser grave en mujeres embarazadas (infección fetal) y en individuos con inmunodeficiencia o aumento en la producción de células rojas (por ejemplo, anemia hemolítica). Existe el riesgo de ocurrencia de eventos trombóticos, particularmente en pacientes con factores de riesgo de laboratorio o conocidos clínicamente. Por lo tanto, los pacientes en riesgo deben ser controlados para detectar signos tempranos de trombosis.

Se debe instituir profilaxis contra la enfermedad tromboembólica venosa, de acuerdo con las recomendaciones actuales.

Cuando se utiliza productos con factor VIII que contienen factor de Von Willebrand, el médico debe ser consciente que la continuación del tratamiento puede causar un aumento excesivo de FVIII: C. En los pacientes que reciben productos con factor VIII que contienen factor de Von Willebrand, se deben controlar los niveles plasmáticos de FVIII: C para evitar niveles de plasma excesivos de FVIII: C que puedan aumentar el riesgo eventos trombóticos.

La formación de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) al factor VIII es una complicación conocida en el tratamiento de pacientes con hemofilia A.

Estos inhibidores son generalmente inmunoglobulinas IgG dirigidas contra la actividad procoagulante del factor VIII, que se cuantifica en unidades Bethesda (UB) por mL de plasma usando el ensayo modificado. El riesgo de desarrollar inhibidores se relaciona con la exposición al factor VIII Antihemofílico, siendo el riesgo mayor en los primeros 20 días de exposición. Los inhibidores raramente se forman después de primeros 100 días. Los pacientes tratados con factor VIII de coagulación deben ser monitoreados cuidadosamente en el desarrollo de inhibidores mediante observaciones clínicas apropiadas y pruebas de laboratorio.

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Los pacientes con VWD, especialmente pacientes del tipo 3 pueden desarrollar anticuerpos neutralizantes (inhibidores) al factor de Von Willebrand. Si la expectativa de actividad de niveles plasmáticos FVW: RCO no es alcanzada, o si la hemorragia no se controla con la dosis adecuada, se debe realizar un ensayo apropiado para determinar si está presente un inhibidor del factor Von Willebrand. En pacientes con altos niveles de inhibidor, la terapia con factor de Von Willebrand puede no ser efectiva y se debe considerar otras opciones terapéuticas. Se recomienda que cada vez que se administre a un paciente Dried Factor VIII Fracción, tipo 8Y ® se registre el nombre y número de lote del producto.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Hipersensibilidad o reacciones alérgicas (que pueden incluir angioedema, ardor y escozor en el sitio de infusión, escalofríos, enrojecimiento, urticaria generalizada, dolor de cabeza, urticaria, hipotensión, letargo, náuseas, inquietud, taquicardia, opresión en el pecho, hormigueo, vómitos, sibilancias) se han observado raramente y en algunos casos pueden progresar a anafilaxia grave (incluido el shock).

El desarrollo de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) puede ocurrir en pacientes con hemofilia A tratados con factor VIII, incluido Optivate. Si se producen tales inhibidores, la afección puede manifestarse como una respuesta clínica insuficiente. En tales casos, se recomienda contactar con un centro especializado en hemofilia.

Ver precauciones y advertencias para información de seguridad sobre agentes transmisibles.

Lista tabulada de reacciones adversas

La tabla que se presenta a continuación es de acuerdo con la clasificación de órganos del sistema MedDRA (SOC y Preferred Term Level).

Las frecuencias se han evaluado de acuerdo con la siguiente convención: muy común ($\geq 1/10$); común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raros ($< 1/10.000$), no conocidos (no se pueden estimar a partir de los datos disponibles). La tabla enumera las reacciones adversas notificadas a 96 pacientes en estudios clínicos. Se puede esperar que aproximadamente el 10% de los pacientes experimenten reacciones adversas en el tratamiento a largo plazo.

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Clase de órganos del sistema estándar MedDRA	Reacciones adversas	Frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Inhibición del factor VIII	Poco frecuentes (PTP)* Muy común (PUP)*
Trastornos del sistema nervioso	Jaqueca	Común
	Somnolencia	Común
Trastornos del oído y del laberinto	Vértigo (mareos)	Común
Trastornos de piel y tejido subcutáneo	Sarpullido	Común
	Prurito	Común
Trastornos Musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Rigidez muscular y articular	Común
Trastornos generales y del sitio de administración	Eritema en el sitio de infusión, erupción cutánea o Dolor	Común
	Edema periférico	Común
	Escalofríos (rigores)	Común
	Fiebre (pirexia)	Común

* La frecuencia se basa en estudios con todos los productos de factor VIII que incluyeron pacientes con hemofilia A severa.

PTPs = pacientes tratados previamente, PUP = pacientes no tratados previamente.

En la experiencia posterior a la comercialización, se han reportado los siguientes efectos indeseables adicionales: estornudos, tos, irritación de garganta, dolor abdominal y malestar general.

Población pediátrica

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se espera que la frecuencia, el tipo y la gravedad de las reacciones adversas en los niños sean los mismos que en los adultos.

Interacciones:

No se han notificado interacciones de los productos con factor VIII de la coagulación humana con otros medicamentos.

Vía de administración: intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Posología y método de administración

El tratamiento debe estar bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la hemofilia.

Monitoreo del tratamiento

Durante el curso del tratamiento, se recomienda la determinación adecuada de los niveles de factor VIII para guiar la dosis a administrar y la frecuencia de las infusiones repetidas. Los pacientes individuales pueden variar en su respuesta al factor VIII, demostrando diferentes vidas medias y recuperaciones. La dosis basada en el peso corporal puede requerir un ajuste en pacientes con bajo peso o sobrepeso.

En el caso de las intervenciones quirúrgicas mayores en particular, es indispensable un seguimiento preciso de la terapia de sustitución mediante análisis de coagulación (actividad del factor VIII plasmático).

Cuando se utiliza un ensayo de coagulación de una etapa basado en el tiempo de tromboplastina in vitro (aPTT) para determinar la actividad del factor VIII en las muestras de sangre de los pacientes, los resultados de la actividad del factor VIII plasmático pueden verse afectados significativamente tanto por el tipo de reactivo aPTT como por el estándar de referencia utilizado en el ensayo. También puede haber discrepancias significativas entre los resultados del ensayo obtenidos por el ensayo de coagulación de una etapa basado en aPTT y el ensayo cromogénico de acuerdo con Ph. Eur. Esto es de importancia particularmente cuando se cambia el laboratorio y / o los reactivos utilizados en el ensayo.

Posología

La dosis y la duración de la terapia de sustitución dependen de la gravedad de la deficiencia del factor VIII, de la ubicación y extensión de la hemorragia y de la condición clínica del paciente.

El número de unidades de factor VIII administradas se expresa en Unidades Internacionales (UI), que están relacionadas con el estándar actual de concentración de la OMS para productos de factor VIII. La actividad del factor VIII en plasma se expresa como porcentaje

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



(en relación con el plasma humano normal) o preferiblemente en UI (en relación con un tandard Snternacional para el factor VIII en plasma).

Una UI de actividad del factor VIII es equivalente a la cantidad de factor VIII en 1 ml de plasma humano normal.

Tratamiento bajo demanda

El cálculo de la dosis requerida de factor VIII se basa en el hallazgo empírico de que 1 UI de factor VIII por kg de peso corporal aumenta la actividad plasmática del factor VIII en un 2,2% - 2,7% de la actividad normal (2,2 - 2,7 UI /dl). La dosis requerida se determina utilizando la siguiente fórmula:

Unidades requeridas = peso corporal (kg) x aumento deseado del factor VIII (%) o (UI/dl) x 0,4

La cantidad a administrar y la frecuencia de administración siempre deben orientarse a la eficacia clínica en el caso individual.

En el caso de los siguientes eventos hemorrágicos, la actividad del factor VIII no debe caer por debajo del nivel de actividad plasmática dado (en % de la I normal o UI/d) en el período correspondiente. La siguiente tabla se puede utilizar para guiar la dosificación en episodios hemorrágicos y cirugía:

Grado de hemorragia / Tipo de procedimiento quirúrgico	Nivel de factor VIII requerido (%) (UI/dL)	Frecuencia de las dosis (horas)/ Duración de la terapia (días)
Hemorragia		
Hemartrosis precoz, sangrado muscular o sangrado oral.	20-40	Repetir cada 12 a 24 horas. Al menos 1 día, hasta que se resuelva el episodio hemorrágico indicado por el dolor o se logre la cicatrización.
Hemartrosis más extensa, sangrado muscular o hematoma.	30-60	Repita la infusión cada 12 a 24 horas durante 3 a 4 días o más hasta que se resuelvan el dolor y la discapacidad aguda.
Hemorragias potencialmente mortales.	60-100	Repetir la infusión cada 8 a 24 horas hasta que se resuelva la amenaza.

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Cirugía		
Cirugía menor Incluida la extracción de dientes.	30-60	Cada 24 horas, al menos 1 día, hasta que se logre la curación.
Cirugía mayor	80-100 (pre y postoperatorio)	Repita la infusión cada 8 a 24 horas hasta la cicatrización adecuada de la herida, luego la terapia durante al menos otros 7 días para mantener una actividad del factor VIII del 30% al 60% (UI / dl).

Profilaxis

Para la profilaxis a largo plazo contra la hemorragia en pacientes con hemofilia A grave, las dosis habituales son de 20 a 40 UI de factor VIII por kg de peso corporal a intervalos de 2 a 3 días. En algunos casos, especialmente en pacientes más jóvenes, pueden ser necesarios intervalos de dosificación más cortos o dosis más altas.

Infusión continua

Antes de la cirugía, se debe realizar un análisis farmacocinético para obtener una estimación del aclaramiento.

La velocidad de perfusión inicial se puede calcular de la siguiente manera:

Aclaramiento x nivel de estado estacionario deseado = velocidad de perfusión (UI/kg/h).

Después de las 24 horas iniciales de perfusión continua, el aclaramiento debe calcularse nuevamente todos los días utilizando la ecuación de estado estacionario con el nivel medido y la velocidad conocida de infusión.

Población Pediátrica

Niños menores de 6 años

La dosis recomendada es de 17 a 30 UI/kg. Esta se puede administrar hasta 3 veces a la semana para prevenir el sangrado.

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Niños mayores de 6 años

Hay datos muy limitados sobre el uso de Optivate en niños de 6 a 11 años. La dosis y la frecuencia recomendadas para niños y adolescentes de 6 a 17 años son las recomendadas para adultos. Se recomienda el monitoreo de los niveles mínimos para los pacientes en profilaxis.

Método de administración

Uso intravenoso.

Optivate debe administrarse a una velocidad no superior a 3 ml por minuto.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica

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

3.6.4. VARIVAX® VACUNA DE VIRUS ATENUADOS VIVOS

Expediente : 20087287
Radicado : 20211090104 / 20221105161
Fecha : 3/06/2022
Interesado : Merck Sharp & Dohme Corp.

Composición: Virus vivos atenuados de Varicela de la cepa OKA / MERCK 1350 UFC

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado

Indicaciones:

VARIVAX® (Refrigerada) está indicada para la vacunación contra la varicela en individuos de 12 meses de edad y mayores.

Contraindicaciones:

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Antecedente de hipersensibilidad a cualquier componente de la vacuna, incluyendo gelatina.

Antecedentes de reacción anafilactoide a la neomicina (cada dosis de vacuna reconstituida contiene trazas de neomicina).

Discrasias sanguíneas, leucemia, linfomas de cualquier tipo u otras neoplasias malignas que afecten la médula ósea o los sistemas linfáticos.

Terapia inmunosupresora (incluyendo corticosteroides en dosis altas); sin embargo, el uso de VARIVAX® (Refrigerada) no está contraindicado con corticosteroides tópicos o corticosteroides en dosis bajas, como se usan comúnmente para la profilaxis del asma. Las personas que toman medicamentos inmunosupresores son más susceptibles a las infecciones que las personas sanas. La vacunación con la vacuna de virus vivos atenuados contra la varicela puede ocasionar una erupción más extensa asociada a la vacuna o enfermedad diseminada en individuos con dosis inmunosupresoras de corticosteroides.

Estados de inmunodeficiencia primaria y adquirida, incluyendo inmunosupresión asociada al SIDA u otras manifestaciones clínicas de infección con virus de inmunodeficiencia humana, excepto inmunosupresión en niños asintomáticos con porcentajes de linfocitos T CD4 \geq 25%.

Antecedentes familiares de inmunodeficiencia congénita o hereditaria, a menos que se demuestre la competencia inmune del posible receptor de la vacuna.

Tuberculosis activa no tratada.

Cualquier enfermedad febril activa con fiebre $>38,5^{\circ}\text{C}$ ($>101,3^{\circ}\text{F}$); sin embargo, la fiebre de bajo grado por sí misma no es una contraindicación para la vacunación.

Embarazo; en este momento se desconocen los posibles efectos de la vacuna sobre el desarrollo fetal. Sin embargo, se sabe que la varicela de tipo silvestre a veces causa daño fetal.

Si se lleva a cabo la vacunación de mujeres postpúberes, se debe evitar el embarazo durante los tres meses siguientes a la vacunación.

Precauciones y advertencias:

Deben estar disponibles provisiones adecuadas de tratamiento, incluyendo adrenalina inyectable (1:1000), para uso inmediato en caso de que se produzca una reacción anafilactoide.

Se desconoce la duración de la protección contra la infección por varicela después de la

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



vacunación con VARIVAX® (Refrigerada).

No se han establecido la seguridad y eficacia de VARIVAX® (Refrigerada) en niños y adultos jóvenes que se sabe están infectados con el virus de inmunodeficiencia humana, con y sin evidencia de inmunosupresión.

Transmisión

La experiencia post-comercialización sugiere que la transmisión del virus de varicela de la vacuna (Oka/Merck) que resulta en infección por varicela incluyendo enfermedad diseminada, puede ocurrir en raras ocasiones en receptores de la vacuna (que desarrollan o no desarrollan una erupción parecida a la varicela) y contactos susceptibles a la varicela incluyendo tanto individuos sanos como individuos de alto riesgo.

Por lo tanto, los receptores de la vacuna deben intentar evitar, siempre que sea posible, el contacto estrecho con individuos susceptibles de alto riesgo hasta por seis semanas. En circunstancias donde el contacto con personas de alto riesgo es inevitable, debe sopesarse el riesgo potencial de transmisión del virus de la vacuna contra el riesgo de contraer y transmitir el virus de varicela tipo silvestre. Los individuos susceptibles de alto riesgo incluyen:

- individuos inmunocomprometidos
- mujeres embarazadas sin antecedente documentado de varicela o evidencia de laboratorio de infección previa
- recién nacidos de madres sin antecedente documentado de varicela o evidencia de laboratorio de infección previa.

Los receptores de vacunas deben evitar el uso de salicilatos durante 6 semanas después de la vacunación con VARIVAX® ya que se ha informado el síndrome de Reye después del uso de salicilatos durante la infección por varicela de tipo salvaje.

Hay un número insuficiente de casos de varicela avanzada entre los niños, adolescentes y adultos vacunados para evaluar la tasa de protección de VARIVAX® contra las complicaciones graves de la varicela (por ejemplo, encefalitis, hepatitis, neumonía) y durante el embarazo (síndrome de varicela congénita).

Reacciones adversas:

Estudios clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy diversas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de una vacuna no pueden compararse directamente con las tasas en los ensayos clínicos de otra vacuna y es posible

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



que no reflejen las tasas observadas en la práctica clínica. Las reacciones adversas relacionadas con la vacuna informadas durante los ensayos clínicos fueron evaluadas por los investigadores del estudio como posiblemente, probablemente o definitivamente relacionadas con la vacuna y se resumen a continuación

En los estudios clínicos, se administró la vacuna de virus vivo contra la varicela (Oka/Merck) (en lo sucesivo denominada vacuna contra la varicela (Oka/Merck)) a más de 17.000 niños, adolescentes y adultos sanos. La vacuna contra la varicela (Oka/Merck) fue generalmente bien tolerada.

En un estudio doble ciego controlado con placebo, entre 956 niños y adolescentes sanos, en 914 de los cuales se confirmó serológicamente que eran susceptibles a la varicela, las únicas reacciones adversas que ocurrieron en una tasa significativamente mayor en los receptores de la vacuna que en los que recibieron placebo fueron dolor y enrojecimiento en el sitio de inyección y erupción tipo varicela.

Niños de 1 a 12 años

Régimen de una dosis en niños

En estudios clínicos que involucraron niños sanos monitoreados hasta por 42 días después de una dosis única de vacuna contra varicela (Oka/Merck), la frecuencia de fiebre, molestias en el sitio de inyección, o sarpullidos se reportaron como se muestra en la tabla 1:

Tabla 1: Fiebre, reacciones locales y eritemas (%) en Niños de 1 a 12 años durante los 0 a 42 días tras la recepción de una dosis única de vacuna contra varicela (Oka/Merck)

Reacción	N	% Reacción experimentada	Ocurrencia máxima durante los días posteriores a la vacunación
Fiebre $\geq 102.0^{\circ}\text{F}$ (38.9°C) Oral	8824	14.7%	0 a 42
Quejas en el lugar de inyección (dolor / dolor, hinchazón y / o eritema, erupción, prurito, hematoma, induración, rigidez)	8913	19.3%	0 a 2
Varicela como erupción (sitio de inyección) Número mediano de lesiones	8913	3.4% 2	8 a 19
Varicela como erupción (generalizada) Número mediano de lesiones	8913	3.8% 5	5 a 26

Además, los eventos adversos que ocurren a una tasa de $\geq 1\%$ se enumeran en orden decreciente de frecuencia: enfermedad respiratoria superior, tos, irritabilidad / nerviosismo,

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



fatiga, sueño alterado, diarrea, pérdida de apetito, vómitos, otitis, erupción del pañal / contacto sarpullido, dolor de cabeza, dentición, malestar, dolor abdominal, otro sarpullido, náuseas, molestias oculares, escalofríos, linfadenopatía, mialgia, enfermedades respiratorias inferiores, reacciones alérgicas (incluso erupción alérgica, urticaria), cuello rígido, sarpullido por calor / sarpullido espinoso, artralgia, eczema / piel seca / dermatitis, estreñimiento, picazón.

La neumonitis se ha notificado raramente (menor 1%) en niños vacunados con vacuna contra varicela (Oka / Merck).

Se han producido convulsiones febriles raramente (menor 0,1%) en niños vacunados con vacuna contra varicela (Oka / Merck).

La seguridad clínica de vacuna contra varicela (Oka / Merck) refrigerada (n=635) se comparó con la de la formulación congelada autorizada de vacuna contra varicela (Oka / Merck) (n=323) durante 42 días después de la vacunación en niños de 12 a 23 meses de edad. Los perfiles de seguridad fueron comparables para las dos formulaciones diferentes. El dolor / sensibilidad / molestia (24.8 a 28.9%) y el eritema (18.4 a 21.0%) fueron las reacciones locales reportadas con más frecuencia. Los eventos adversos sistémicos más comunes (informados por aproximadamente el 10% de los sujetos en uno o más grupos de tratamiento, independientemente de la relación causal con la vacunación) fueron reportados en orden decreciente de la siguiente manera: fiebre $\geq 102.0^{\circ}\text{F}$ (38.9°C), equivalente oral (27.0 a 29.2%), infección respiratoria superior (2.9 a 29.7%), otitis media (12.0 a 14.1%), tos (11.0 a 15.1%), rinorrea (8.7 a 10.6%) e irritabilidad (6.5 a 11.9%). Seis sujetos informaron eventos adversos graves.

Régimen de Dos Dosis en niños

En un estudio clínico, 981 niños recibieron 2 dosis de vacuna contra la varicela (Oka/Merck), con 3 meses de diferencia y fueron seguidos activamente durante 42 días después de cada dosis. El régimen de dos dosis de la vacuna contra varicela tuvo un perfil de seguridad comparable al del régimen de una dosis. La incidencia general de molestias en el sitio de inyección (principalmente eritema e inflamación) observadas en los primeros 4 días después de la vacunación fue de 25.4% posterior a la segunda dosis y 21.7% posterior a la primera dosis, mientras que la incidencia general de molestias clínicas sistémicas en el periodo de seguimiento de 42 días fue menor tras la segunda dosis (66.3%) que tras la primera dosis (85.8%).

Adolescentes y adultos de 13 años y mayores

En estudios clínicos con aproximadamente 1600 adolescentes y adultos sanos, la mayoría de los cuales recibieron dos dosis de vacuna contra la varicela (Oka/Merck) y fueron monitoreados hasta por 42 días después de cualquier dosis, se reportaron fiebre, molestias en el sitio de inyección o erupciones en orden decreciente de frecuencia de la siguiente

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



manera: molestias en el sitio de inyección (dolor, eritema, inflamación, erupción, prurito, pirexia, hematoma, induración, entumecimiento); fiebre oral $\geq 37,8^{\circ}\text{C}$ (100°F); erupción tipo varicela (generalizada, mediana de 5 lesiones); erupción tipo varicela (sitio de inyección, mediana de 2 lesiones).

Se han reportado los siguientes efectos secundarios adicionales, independientemente de la causalidad, desde la comercialización de la vacuna:

Cuerpo en general: Anafilaxia (incluyendo shock anafiláctico) y fenómenos relacionados tal como edema angioneurótico, edema facial y edema periférico; anafilaxia en individuos con o sin antecedentes alérgicos.

Trastornos oculares: Retinitis necrotizante (reportada solamente en individuos inmunocomprometidos).

Trastornos Gastrointestinales: Náuseas; vómito.

Sistema Hemático y Linfático: Anemia aplásica; trombocitopenia (incluyendo púrpura trombocitopénica idiopática (ITP, por sus siglas en inglés)), linfadenopatía.

Infecciones e Infestaciones: Varicela (cepa de la vacuna).

Nervioso/Psiquiátrico: Encefalitis†; accidente cerebrovascular; mielitis transversa; síndrome de Guillain Barré; parálisis de Bell; ataxia; convulsiones febriles y no febriles; meningitis aseptica, meningitis†, mareo; parestesia; irritabilidad.

Respiratorio: Faringitis; neumonía/neumonitis; infección del tracto respiratorio superior.

Piel: Síndrome de Stevens Johnson; eritema multiforme; púrpura de Henoch Schönlein; infecciones bacterianas secundarias de piel y tejidos blandos, incluyendo impétigo y celulitis; herpes zóster†.

† Se han reportado casos causados por varicela de tipo silvestre o cepa de varicela de la vacuna en individuos inmunocomprometidos o individuos inmunocompetentes.

Interacciones:

La vacunación debe diferirse durante al menos 5 meses después de transfusiones de sangre o plasma, o de la administración de inmunoglobulina o inmunoglobulina de varicela-zóster (VZIG, por sus siglas en inglés, varicela zoster immune globulin).

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Después de la administración de VARIVAX® (Refrigerada), no debe administrarse ninguna inmunoglobulina que incluya VZIG durante 2 meses, a menos que su uso supere los beneficios de la vacunación.

No hay casos de Síndrome de Reye observados tras la vacunación con Varivax®.

Los receptores de la vacuna deben evitar el uso de salicilatos durante las 6 semanas después de la vacunación con VARIVAX® (Refrigerada), ya que se ha reportado síndrome de Reye después del uso de salicilatos durante la infección por varicela de tipo silvestre. Los resultados de los estudios clínicos indican que VARIVAX® (Refrigerada) se puede administrar concomitantemente con M M R II (Vacuna de Virus Vivos contra Sarampión, Parotiditis y Rubéola), vacuna combinada de toxoides diftérico y tetánico, y de pertussis, adsorbida y vacuna conjugada contra Haemophilus influenzae tipo b, o vacuna combinada de Conjugado de Haemophilus influenzae tipo b (Conjugado de Proteínas Meningocócicas) y vacuna contra Hepatitis B. Si VARIVAX® (Refrigerada) no se administra concomitantemente con M M R II, se debe observar un intervalo de 1 mes entre las 2 vacunas de virus vivos.

Información limitada de un producto experimental que contiene la vacuna contra la varicela sugiere que VARIVAX® (Refrigerada) se puede administrar concomitantemente con DTaP (difteria, tétanos, pertussis acelular) y PedvaxHIB [Vacuna Conjugada contra Haemophilus b (Conjugado de Proteínas Meningocócicas)] utilizando sitios de inyección y jeringas separadas y con OPV (vacuna oral de polio virus).

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

No inyectar por vía intravenosa.

Los niños de 12 meses a 12 años deben recibir una dosis de 0.5 mL administrada por vía subcutánea. Si se administra una segunda dosis, debe haber un intervalo mínimo de 3 meses entre las dosis.

Los adolescentes de 13 años y mayores, y los adultos deben recibir una dosis de 0.5 mL administrada por vía subcutánea en la fecha elegida y una segunda dosis de 0.5mL de 4 a 8 semanas después.

La cara externa de la región superior del brazo (región deltoidea) es el sitio preferido de inyección.

Métodos de administración

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Vial de diluyente:

El diluyente se debe mantener a una temperatura de 2 a 8°C (36 a 46°F).

Para reconstituir la vacuna, primero retire 0,7 mL de diluyente en la jeringa a ser usada para la reconstitución. Inyecte todo el diluyente de la jeringa dentro del vial de vacuna liofilizada y agite suavemente para mezclar completamente. Extraiga todo el contenido en una jeringa e inyecte el volumen total (aproximadamente 0,5 mL) de la vacuna reconstituida por vía subcutánea, preferiblemente en la cara externa de la región superior del brazo (región deltoidea) o en la cara anterolateral del muslo. Se recomienda que la vacuna sea administrada inmediatamente después de la reconstitución, para minimizar la pérdida de potencia. deseche si la vacuna reconstituida no se utiliza en un lapso 30 minutos.

Precaución: Debe usarse una jeringa estéril libre de conservantes, antisépticos y detergentes para cada inyección y/o reconstitución de VARIVAX® (Refrigerada) porque estas sustancias pueden inactivar los virus de la vacuna.

Es importante utilizar una jeringa y aguja estéril distintas para cada paciente para prevenir la transmisión de agentes infecciosos de un individuo a otro.

Para reconstituir la vacuna, utilice solo el diluyente suministrado (Diluyente Estéril para Vacunas de Virus Vivos de Merck Sharp, & Dohme), ya que está libre de conservantes u otras sustancias antivirales que podrían inactivar el virus de la vacuna.

No congele la vacuna reconstituida.

Los medicamentos parenterales deben inspeccionarse visualmente en busca de partículas y decoloración antes de la administración, siempre que la solución y el envase lo permitan. Cuando se reconstituye, VARIVAX® (Refrigerada) es un líquido claro, de incoloro a amarillo pálido.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No 2022001278 emitido mediante Acta No. 14 de 2021 numeral 3.6.10 con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión 122019 allegado mediante radicado No. 20211090104
- Información para prescribir versión 122019 allegado mediante radicado No. 20211090104

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.6.5. DARZALEX 20 MG/ML

Expediente : 20101895
Radicado : 20221067101 / 20221108243
Fecha : 7/06/2022
Interesado : Janssen Cilag S.A.

Composición: Cada mL de concentrado para solución para infusión contiene 20 mg de Daratumumab

Forma farmacéutica: Solución concentrada para infusión

Indicaciones:

- 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, o carfilzomib y dexametasona, para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple que han recibido al menos un tratamiento previo.

Contraindicaciones:

Pacientes con antecedente de hipersensibilidad severa a daratumumab o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Reacciones relacionadas a la infusión

DARZALEX™ puede causar RRI graves, incluyendo reacciones anafilácticas. Estas reacciones pueden poner en riesgo la vida y se han reportado resultados fatales.

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Monitorear a los pacientes durante el periodo posterior a la infusión.

En estudios clínicos, se reportaron RRI en aproximadamente la mitad de todos los pacientes tratados con DARZALEX™.

La mayoría de las RRI ocurrieron en la primera infusión y fueron de Grado 1-2. Cuatro por ciento de los pacientes tuvo una RRI en más de una infusión. Se han presentado reacciones severas, incluyendo broncoespasmo, hipoxia, disnea e hipertensión, edema laríngeo y edema pulmonar. Los signos y síntomas pueden incluir síntomas respiratorios, tales como congestión nasal, tos, irritación de garganta, así como escalofríos, vómito y náusea. Los síntomas menos comunes fueron sibilancia, rinitis alérgica, pirexia, malestar en el pecho, prurito e hipotensión. RRI fatales no se han reportado en estos estudios.

Medicar previamente a los pacientes con antihistamínicos, antipiréticos y corticosteroides para reducir el riesgo de RRI antes del tratamiento con DARZALEX™. Interrumpir la infusión de DARZALEX™ por las RRI de cualquier severidad e instituir manejo médico/tratamiento de soporte según sea necesario. Para pacientes con reacciones de Grado 1, 2 o 3 reducir la velocidad de la infusión al reiniciar la infusión. Si ocurre una reacción anafiláctica o RRI que pone en riesgo la vida (Grado 4), descontinuar permanentemente la administración de DARZALEX™ e instituir el cuidado de emergencia apropiado.

Para reducir el riesgo de las RRI retrasadas, administrar corticosteroides orales a todos los pacientes después de todas las infusiones de DARZALEX™. Adicionalmente, considerar el uso de medicamentos posteriores a la infusión (por ejemplo, corticosteroides inhalados broncodilatadores de acción corta y prolongada) para los pacientes con un antecedente de enfermedad pulmonar obstructiva crónica para manejar las complicaciones respiratorias si éstas ocurren.

Neutropenia/Trombocitopenia

DARZALEX™ puede incrementar la neutropenia y la trombocitopenia inducidas por la terapia base (ver sección Reacciones adversas).

Monitorear el recuento de células sanguíneas completos periódicamente durante el tratamiento de acuerdo con la información de prescripción del fabricante para las terapias base. Monitorear a los pacientes con neutropenia por signos de infección. Puede ser necesario retrasar la dosis de DARZALEX™ para permitir la recuperación del recuento de células sanguíneas. No se recomienda reducir la dosis de DARZALEX™. Considerar cuidados de soporte con transfusiones y factores de crecimiento.

Interferencia con la prueba de antiglobulina indirecta (Prueba de Coombs indirecta)

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Daratumumab se une a CD38 encontrada en niveles bajos en los glóbulos rojos y puede dar un resultado positivo en la prueba de Coombs indirecta. La prueba de Coombs indirecta positiva mediada por daratumumab puede persistir hasta por 6 meses después de la última infusión de daratumumab. Debe reconocerse que daratumumab unido a los glóbulos rojos puede enmascarar la detección de anticuerpos a antígenos menores en el suero del paciente. La determinación de ABO y el tipo de Rh sanguíneo de un paciente no está impactada.

Antes de iniciar el tratamiento con DARZALEX™ se debe tipificar y cribar a los pacientes.

En el caso de una transfusión planificada, notificar a los centros de transfusiones sanguíneas de esta interferencia con la prueba de antiglobulina indirecta. Si se requiere una transfusión de emergencia, se pueden administrar glóbulos rojos compatibles ABO/RhD sin pruebas cruzadas, de acuerdo a las prácticas locales del banco de sangre.

Reactivación del virus de la hepatitis B (VHB)

La reactivación del virus de la hepatitis B (VHB), en algunos casos mortal, ha sido reportada en pacientes tratados con DARZALEX™. El tamizaje del VHB debe realizarse en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con DARZALEX™.

En los pacientes con evidencia de serología positiva del VHB, monitorear los signos clínicos y de laboratorio de reactivación del VHB durante el tratamiento con DARZALEX™ y al menos seis meses después de culminar el tratamiento con DARZALEX™. Manejar a los pacientes de acuerdo con las pautas clínicas actuales. Considerar consultar a un experto en la enfermedad de la hepatitis según lo indicado clínicamente.

En los pacientes con evidencia de serología positiva del VHB, monitorear los signos clínicos y de laboratorio de reactivación del VHB durante el tratamiento con DARZALEX™ y al menos seis meses después de culminar el tratamiento con DARZALEX™. Manejar a los pacientes de acuerdo con las pautas clínicas actuales. Considerar consultar a un experto en la enfermedad de la hepatitis según lo indicado clínicamente.

En los pacientes que desarrollan una reactivación del VHB mientras están recibiendo DARZALEX™, suspender el tratamiento con DARZALEX™ y cualquier esteroide concomitante, la quimioterapia e instituir el tratamiento adecuado. La reanudación del tratamiento con DARZALEX™ en pacientes cuya reactivación del VHB esté adecuadamente controlada debe discutirse con médicos expertos en el manejo del VHB.

Embarazo, Lactancia y Fertilidad

Embarazo

No existen datos en humanos o animales para evaluar el riesgo del uso de DARZALEX™ durante el embarazo. Los anticuerpos monoclonales de la IgG1 son conocidos por cruzar

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



la placenta después del primer trimestre del embarazo. Por lo tanto, no debe usarse DARZALEXTM durante el embarazo a menos que se considere que el beneficio del tratamiento para la mujer sopesa los riesgos potenciales para el feto. Si la paciente queda embarazada mientras está tomando este fármaco, se debe informar a la paciente del riesgo potencial para el feto.

Para evitar la exposición al feto, las mujeres con potencial reproductivo deben usar anticonceptivos efectivos durante y por 3 meses después de la culminación del tratamiento con DARZALEXTM.

Lactancia

Se desconoce si daratumumab es excretado en la leche humana o animal o si afecta la producción de la leche. No existen estudios para evaluar el efecto de daratumumab en el infante lactante.

El IgG materno es excretado en la leche humana, pero no ingresa a las circulaciones neonatales y de los infantes en cantidades sustanciales ya que estos son degradados en el tracto gastrointestinal y no son absorbidos. Debido a que los riesgos de DARZALEXTM para el infante a partir de la ingestión oral son desconocidos, se debe tomar una decisión de discontinuar la lactancia, o discontinuar la terapia con DARZALEXTM, tomando en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio de la terapia para la mujer.

Fertilidad

No existen datos disponibles para determinar los efectos potenciales de daratumumab en la fertilidad masculina o femenina.

Efectos sobre la capacidad de conducir y usar máquinas DARZALEXTM tiene influencia nula o insignificante sobre la capacidad para conducir y usar máquinas. Sin embargo, se ha reportado fatiga en pacientes que toman daratumumab y esto se debe considerar al conducir o utilizar máquinas.

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Tabla 6. Reacciones adversas reportadas en el Estudio MMY3008*

Sistema de clasificación de órganos Reacciones adversas	DRd (N=364)			Rd (N=365)		
	Cualquier grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Cualquier grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Reacciones de infusión ^a	41	2	<1	0	0	0
Trastornos gastrointestinales						
Diarrea	57	7	0	46	4	0
Estreñimiento	41	1	<1	36	<1	0
Náusea	32	1	0	23	1	0
Vómito	17	1	0	12	<1	0
Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración						
Edema periférico ^p	41	2	0	33	1	0
Fatiga	40	8	0	28	4	0
Dolor de espalda	34	3	<1	26	3	<1
Astenia	32	4	0	25	3	<1
Pirexia	23	2	0	18	2	0
Escalofríos	13	0	0	2	0	0
Infecciones e infestaciones						

Infección del tracto respiratorio superior ^o	52	2	<1	36	2	<1
Bronquitis ^d	29	3	0	21	1	0
Neumonía ^e	26	14	1	14	7	1
Infección del tracto urinario	18	2	0	10	2	0
Trastornos del metabolismo y la nutrición						
Disminución del apetito	22	1	0	15	<1	<1
Hiper glucemia	14	6	1	8	3	1
Hipocalcemia	14	1	<1	9	1	1
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo						
Espasmos musculares	29	1	0	22	1	0
Trastornos del sistema nervioso						
Neuropatía sensorial periférica	24	1	0	15	0	0
Dolor de cabeza	19	1	0	11	0	0
Parestesia	16	0	0	8	0	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos						
Disnea ^f	32	3	<1	20	1	0
Tos ^g	30	<1	0	18	0	0
Trastornos vasculares						
Hipertensión ^h	13	6	<1	7	4	0

Clave: D=daratumumab, Rd=lenalidomida-dexametasona

^a La reacción a la infusión incluye términos determinados por los investigadores para relacionarse con la infusión; ver la sección *Reacciones relacionadas a la infusión* a continuación.

^b Edema generalizado, edema gravitacional, edema, edema periférico, hinchazón periférica.

^c Sinusitis aguda, rinitis bacteriana, laringitis, infección por metaneumovirus, nasofaringitis, candidiasis orofaríngea, faringitis, infección viral sincitial respiratoria, infección del tracto respiratorio, infección viral del tracto respiratorio, rinitis, infección por rinovirus, sinusitis, amigdalitis, traqueítis, infección del tracto respiratorio superior, faringitis viral, rinitis viral, infección viral del tracto respiratorio superior.

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- ^d Bronquiolitis, bronquitis, bronquitis viral, bronquiolitis por virus sincicial respiratorio, traqueobronquitis.
^e Neumonía atípica, aspergilosis broncopulmonar, infección pulmonar, infección por *pneumocystis jirovecii*, neumonía por *pneumocystis jirovecii*, neumonía, neumonía por aspiración, neumonía neumocócica, neumonía viral, micosis pulmonar.
^f Disnea, disnea de esfuerzo.
^g Tos, tos productiva.
^h Incremento de la presión arterial, hipertensión.
 *Nota: Las reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 10\%$ de los pacientes y con al menos una frecuencia mayor al 5% en el grupo de DRd están en la lista.
 Las toxicidades relacionadas con el análisis hematológicos de laboratorio fueron excluidas y reportaron por separado en la siguiente tabla.

Las anomalías en los análisis de laboratorio que empeoraron durante el tratamiento a partir de la línea de base se describen en la siguiente tabla.

Tabla 7: Anormalidades en los análisis hematológicos de laboratorio emergentes por el tratamiento en el Estudio MMY3008

	DRd (N=364) %			Rd (N=365) %		
	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4
Anemia	47	13	0	57	24	0
Trombocitopenia	67	6	3	58	7	4
Leucopenia	90	30	5	82	20	4
Neutropenia	91	39	17	77	28	11
Linfopenia	84	41	11	75	36	6

Clave: D=Daratumumab, Rd=lenalidomida-dexametasona.

Tratamiento combinado con bortezomib, melfalán y prednisona

Las reacciones adversas descritas en la siguiente tabla reflejan la exposición a DARZALEX™ durante una mediana de duración del tratamiento de 14.7 meses (intervalo: 0 a 25.8 meses) para el grupo de daratumumab, bortezomib, melfalán y prednisona (D-VMP) y una mediana de duración del tratamiento de 12 meses (intervalo: 0.1 a 14.9 meses) para el grupo de VMP en un estudio controlado con activo de fase 3, (Estudio MMY3007). Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$) fueron reacciones a la infusión, infección del tracto respiratorio superior y edema periférico. Las reacciones adversas graves con al menos una incidencia mayor al 2% en el grupo de D-VMP en comparación con el grupo de VMP fueron neumonía (11% para D-VMP frente a 4% para VMP), infección del tracto respiratorio superior (5% para D-VMP frente a 1% para VMP) y edema pulmonar (2% para D-VMP frente a 0% para VMP).

Tabla 8: Reacciones adversas reportadas en el Estudio MMY3007*



Sistema de clasificación de órganos Reacciones adversas	D-VMP (N=346)			VMP (N=354)		
	Cualquier Grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Cualquier Grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Reacciones de la infusión ^a	28	4	1	0	0	0
Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración						
Edema periférico ^b	21	1	< 1	14	1	0
Infecciones e infestaciones						
Infección del tracto respiratorio superior ^b	48	5	0	28	3	0
Neumonía ^b	16	12	< 1	6	5	< 1
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos						
Tos ^b	16	< 1	0	8	< 1	0
Disnea ^b	13	2	1	5	1	0
Edema pulmonar ^b	2	1	< 1	< 1	< 1	0
Trastornos vasculares						
Hipertensión ^b	10	4	< 1	3	2	0

Clave: D=daratumumab, VMP=bortezomib-melfalán-prednisona.

^a La reacción a la infusión incluye términos determinados por los investigadores para relacionarse con la infusión, ver la sección Reacciones relacionadas a la infusión a continuación.

^b Indica el agrupamiento de los términos preferidos

*Nota: Se describen las reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 10\%$ de los pacientes y por lo menos con una frecuencia mayor al 5% en el grupo de D-VMP. Adicionalmente, se describen las reacciones adversas graves si se presentaron por lo menos con una incidencia mayor al 2% en el grupo D-VMP en comparación con el grupo VMP. Las toxicidades relacionadas con análisis hematológicos de laboratorio fueron excluidas y se reportaron por separado en la siguiente tabla.

Las anomalías en los análisis de laboratorio que empeoraron durante el tratamiento a partir de la línea de base se describen en la siguiente tabla.

Tabla 9: Anormalidades en los análisis hematológicos de laboratorio emergentes por el tratamiento en el Estudio MMY3007

	D-VMP (N=346) %			VMP (N=354) %		
	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4
Anemia	47	18	0	50	21	0
Trombocitopenia	88	27	11	88	26	16
Neutropenia	86	34	10	87	32	11
Linfopenia	85	46	12	83	44	9

Clave: D=Daratumumab, VMP=Bortezomib-melfalán-prednisona

Tratamiento combinado con bortezomib, talidomida y dexametasona (DVTd)

Acta No. 15 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Las reacciones adversas descritas en la tabla a continuación reflejan la exposición a DARZALEX™ hasta el día 100 después del trasplante en un estudio controlado con activo de fase 3, Estudio MMY3006 (ver sección *Estudios clínicos*). La mediana de duración del tratamiento de inducción/trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos/consolidación fue 8.9 (intervalo: 7.0 a 12.0) meses para el grupo de DVTd y 8.7 (intervalo: 6.4 a 11.5) meses para el grupo de VTd. Las reacciones adversas más frecuentes (> 20%) fueron reacciones a la infusión, náusea, pirexia, infección del tracto respiratorio superior y bronquitis. Las reacciones adversas graves con una incidencia 2% mayor en el grupo de DVTd en comparación con el grupo de VTd fueron bronquitis (2% para DVTd frente a < 1% para VTd) y neumonía (6% para DVTd frente a 4% para VTd).

Tabla 10: Reacciones adversas reportadas en el Estudio MMY3006*

Sistema de clasificación de órganos Reacciones adversas	DVTd (N=536)			VTd (N=538)		
	Cualquier Grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Cualquier Grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Reacciones de la infusión ^a	35	β	< 1	0	0	0
Trastornos gastrointestinales						
Náusea	30	4	0	24	2	< 1
Vómitos	16	2	0	10	2	0
Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración						
Pirexia	26	2	< 1	21	2	0
Infecciones e infestaciones						
Infección del tracto respiratorio superior ^b	27	1	0	17	1	0
Bronquitis ^c	20	1	0	13	1	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos						
Tos ^d	17	0	0	9	0	0
Trastornos vasculares						
Hipertensión	10	4	0	5	2	0

Clave: D=daratumumab, VTd=bortezomib-talidomida-dexametasona.

^a La reacción a la infusión incluye términos determinados por los investigadores para relacionarse con la infusión, ver la sección Reacciones relacionadas a la infusión a continuación.

^b Laringitis, laringitis viral, infección por metaneumovirus, nasofaringitis, candidiasis orofaríngea, faringitis, infección viral sincicial respiratoria, infección del tracto respiratorio, infección viral del tracto respiratorio, rinitis, infección por rinovirus, sinusitis, amigdalitis, traqueítis, infección del tracto respiratorio superior, faringitis viral, rinitis viral, infección viral del tracto respiratorio superior.

^c Bronquiolitis, bronquitis, bronquitis crónica, bronquitis por virus sincicial respiratorio, traqueobronquitis.

^d Tos, tos productiva

* Nota: Se describen las reacciones adversas que ocurrieron en ≥ 10% de los pacientes y por lo menos con una frecuencia 5% mayor en el grupo de DVTd.

Las toxicidades relacionadas con análisis hematológicos de laboratorio fueron excluidas y se reportaron por separado en la siguiente tabla.



Las anomalías en los análisis de laboratorio que empeoraron durante el tratamiento a partir de la línea de base se describen en la siguiente tabla.

Tabla 11: Anormalidades en los análisis hematológicos de laboratorio emergentes por el tratamiento en el Estudio MMY3006

	DVTd (N=536) %			VTd (N=538) %		
	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4
Anemia	36	4	0	35	5	0
Trombocitopenia	81	9	5	58	8	3
Leucopenia	82	14	10	57	6	9
Neutropenia	63	19	14	41	10	9
Linfopenia	95	44	15	91	37	10

Clave: D=Daratumumab, VTd=Bortezomib-talidomida-dexametasona

Mieloma múltiple recidivante/refractario

Tratamiento combinado con lenalidomida y dexametasona

Las reacciones adversas descritas en la siguiente tabla reflejan la exposición a DARZALEX™ durante una mediana de duración del tratamiento de 13.1 meses (intervalo: 0 a 20.7 meses) para el grupo de daratumumab-lenalidomida-dexametasona (DRd) y una mediana de duración del tratamiento de 12.3 meses (intervalo: 0.2 a 20.1 meses) para el grupo de lenalidomida - dexametasona (Rd) en un estudio controlado con activo de fase 3 (Estudio MMY3003). Las reacciones adversas más frecuentes fueron reacciones a la infusión, diarrea, náusea, fatiga, pirexia, infección de las vías respiratorias superiores, espasmos musculares, tos y disnea. Las reacciones adversas graves fueron neumonía, infección de las vías respiratorias superiores, influenza y pirexia. Las reacciones adversas produjeron la discontinuación del 7% (n=19) de los pacientes en el grupo de DRd frente al 8% (n=22) en el grupo de Rd.

Tabla 12: Reacciones adversas reportadas en el Estudio MMY3003*



Sistema de clasificación de órganos Reacción adversa	DRd (N=283)			Rd (N=281)		
	Cualquier Grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Cualquier Grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Reacciones a la infusión ^a	48	5	0	0	0	0
Trastornos gastrointestinales						
Diarrea	43	5	0	25	3	0
Náusea	24	1	0	14	0	0
Vómito	17	1	0	5	1	0
Trastornos generales y condiciones en el sitio de la administración						
Fatiga	35	6	< 1	28	2	0
Pirexia	20	2	0	11	1	0
Infecciones e infestaciones						
Influenza	7	3	0	5	1	0
Neumonía ^b	19	10	2	15	7	2
Infección de las vías respiratorias superiores ^b	65	6	< 1	51	4	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo						
Espasmos musculares	26	1	0	19	2	0
Trastornos del sistema nervioso						
Dolor de cabeza	13	0	0	7	0	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos						
Tos ^b	30	0	0	15	0	0
Disnea	21	3	< 1	12	1	0

Clave: D=daratumumab, Rd=lenalidomida-dexametasona.

^a La reacción a la infusión incluye términos determinados por los investigadores para relacionarse con la infusión, ver la sección Reacciones relacionadas a la Infusión a continuación.

^b Indica el agrupamiento de los términos preferidos

* Nota: Se describen las reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 10\%$ de los pacientes y por lo menos con una frecuencia mayor al 5% en el grupo de DRd. Adicionalmente, se describen los eventos adversos graves si se presentaron por lo menos con una incidencia mayor al 2% en el grupo de DRd en comparación con el grupo de Rd. Las toxicidades relacionadas con análisis hematológicos de laboratorio fueron excluidas y se reportaron por separado en la siguiente tabla.

Las anomalías de los análisis de laboratorio que empeoraron durante el tratamiento a partir de la línea de base se describen en la siguiente tabla.

Tabla 13: Anormalidades en los análisis hematológicos de laboratorio emergentes por el tratamiento

	Estudio MMY3003					
	DRd (N=283) %			Rd (N=281) %		
	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4
Anemia	52	13	0	57	19	0
Trombocitopenia	73	7	6	67	10	5
Neutropenia	92	36	17	87	32	8
Linfopenia	95	42	10	87	32	6

Clave: D=Daratumumab, Rd=lenalidomida-dexametasona.



Tratamiento en combinación con bortezomib y dexametasona

Las reacciones adversas descritas a continuación reflejan la exposición a DARZALEX™ para una mediana de duración del tratamiento de 6.5 meses (intervalo: 0 a 14.8 meses) para el grupo de daratumumab-bortezomib-dexametasona (DVd) y una mediana de duración del tratamiento de 5.2 meses (intervalo: 0.2 a 8.0 meses) para el grupo de bortezomib-dexametasona (Vd) en un estudio controlado con activo de fase 3 (Estudio MMY3004). Las reacciones adversas más frecuentes (>20%) fueron reacciones a la infusión, diarrea, edema periférico, infección de las vías respiratorias superiores, neuropatía sensorial periférica, tos y disnea. Las reacciones adversas graves incluyeron diarrea, infección de las vías respiratorias superiores y fibrilación atrial. Las reacciones adversas produjeron la discontinuación del 7% (n=18) de los pacientes en el grupo de DVd frente al 9% (n=22) en el grupo de Vd.

Tabla 14: Reacciones adversas reportadas en el Estudio MMY3004*

Sistema de clasificación de órganos Reacción adversa	DVd (N=243)			Vd (N=237)		
	Cualquier Grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Cualquier Grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Reacciones a la infusión ^a	45	9	0	0	0	0
Trastornos cardiacos						
Fibrilación atrial	5	1	1	2	1	0
Trastornos gastrointestinales						
Diarrea	32	3	< 1	22	1	0
Vómito	11	0	0	4	0	0
Trastornos generales y condiciones en el sitio de la administración						
Edema periférico ^b	22	1	0	13	0	0
Pirexia	16	1	0	11	1	0
Infecciones e infestaciones						
Infección de vías respiratorias superiores ^b	44	6	0	30	3	< 1
Trastornos del sistema nervioso						
Neuropatía sensorial periférica	47	5	0	38	6	< 1
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos						
Tos ^b	27	0	0	14	0	0
Disnea ^b	21	4	0	11	1	0

Clave: D=daratumumab, Vd=bortezomib-dexametasona.

^a La reacción a la infusión incluye términos determinados por los investigadores relacionados con la infusión; ver la sección Reacciones relacionadas a la infusión a continuación

^b Indica el agrupamiento de términos preferidos

*Nota: Se describen las reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 10\%$ de los pacientes y por lo menos con una frecuencia mayor al 5% en el grupo de DVd. Adicionalmente, se describen los eventos adversos graves si se presentaron por lo menos con una incidencia mayor al 2% en el grupo de DVd en comparación con el grupo de Rd. Las toxicidades relacionadas con análisis hematológicos de laboratorio fueron excluidas y se reportaron por separado en la siguiente tabla.



Las anomalías de los análisis de laboratorio que empeoraron durante el tratamiento se describen en la siguiente tabla.

Tabla 15: Anormalidades en los análisis hematológicos de laboratorio emergentes por el tratamiento

	Estudio MMY3004					
	DVd (N=243) %			Vd (N=237) %		
	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4
Anemia	48	13	0	56	14	0
Trombocitopenia	90	28	19	85	22	13
Neutropenia	58	12	3	40	5	<1
Linfopenia	89	41	7	81	24	3

Clave: D=Daratumumab, Vd=bortezomib-dexametasona.

Tratamiento en combinación con carfilzomib y dexametasona (20/56 mg/m²) dos veces a la semana

Las reacciones adversas descritas en la siguiente tabla muestran la exposición a DARZALEX™ para una mediana de duración del tratamiento de 16.1 meses (rango: 0.1 a 23.7 meses) para el grupo de daratumumab-carfilzomib-dexametasona (DKd) y una mediana de duración del tratamiento de 9.3 meses (rango: 0.1 a 22.4 meses) para el grupo de carfilzomib-dexametasona (Kd) en un estudio controlado con activo de fase 3 (Estudio 20160275). Las reacciones adversas más frecuentes (≥ 20%) fueron reacciones a la infusión, diarrea, fatiga, infección del tracto respiratorio superior y neumonía. Las reacciones adversas graves con una incidencia de 2% mayor en el grupo de DKd en comparación con el grupo de Kd fueron neumonía (14% con DKd frente al 11% con Kd), sepsis (6% con DKd frente al 3% con Kd), influenza (4% con DKd frente al 1% con Kd), pirexia (4% con DKd frente al 2% con Kd), bronquitis (2% con DKd frente al 0% con Kd) y diarrea (2% con DKd frente al 0% con Kd). Los eventos fatales dentro de 30 días después de la culminación del tratamiento, independientemente de la causalidad, se reportaron en 10% de todos los pacientes tratados con DKd frente al 5% de pacientes tratados con Kd y la causa más frecuente fue la infección. Dentro del grupo de DKd, ocurrieron eventos fatales en 14% de los pacientes ≥ 65 años y 6% de los pacientes < 65 años.

Los términos relacionados con la reacción a la infusión previamente especificada que ocurrieron en la misma fecha o en la siguiente fecha de cualquier dosificación de daratumumab fue 18% en el grupo de DKd y en la misma fecha o en la siguiente fecha de la primera dosificación de daratumumab fue 12% en el grupo de DKd. Los términos relacionados a la reacción a la infusión que ocurrieron en la misma fecha de cualquier dosificación de carfilzomib fue 41% en el grupo de DKd en comparación con 28% en el grupo de Kd y en la misma fecha de la primera dosificación de carfilzomib fue 13% en el grupo de DKd en comparación al 1% en el grupo de Kd.

Tabla 16: Reacciones adversas reportadas en el estudio 20160275*

Acta No. 15 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Sistema de clasificación de órganos Reacción adversa	DKd (N=308) %			Kd (N=153) %		
	Cualquier grado	Grado 3	Grado 4	Cualquier grado	Grado 3	Grado 4
Trastornos gastrointestinales						
Diarrea	31	4	0	14	1	0
Náuseas	18	0	0	13	1	0
Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración						
Fatiga	24	7	<1	18	5	0
Infecciones e infestaciones						
Infección del tracto respiratorio superior ^a	51	6	<1	39	4	0
Neumonía ^b	22	12	3	16	10	1
Bronquitis ^c	19	3	0	12	1	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo						
Dolor de espalda	16	2	0	10	1	1
Trastornos psiquiátricos						
Insomnio	18	4	0	11	2	0

Clave: D=Daratumumab; Kd=carfilzomib-dexametasona

^a Sinusitis aguda, laringitis, nasofaringitis, candidiasis orofaríngea, faringitis, infección viral sincitial respiratoria, infección del tracto respiratorio, infección viral del tracto respiratorio, rinitis, infección por rinovirus, sinusitis, tonsilitis, traqueítis, infección del tracto respiratorio superior, infección bacteriana del tracto respiratorio superior, infección viral del tracto respiratorio superior

^b Neumonía atípica, infección pulmonar, neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, neumonía, neumonía bacteriana, neumonía citomegaloviral, neumonía micoplasmática, neumonía viral sincitial respiratoria, neumonía viral

^c Bronquiolitis, bronquitis, bronquitis viral, traqueobronquitis.

*Nota: Se describen las reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 10\%$ de los pacientes y con al menos una frecuencia 5% mayor en el grupo de DKd. Se excluyeron las toxicidades relacionadas a los análisis hematológicos de laboratorio y se reportaron por separado en la siguiente tabla.

Las anomalías de los análisis de laboratorio que empeoraron durante el tratamiento desde el estado basal se describen a continuación.

Tabla 17: Anormalidades en los análisis hematológicos de laboratorio emergentes del tratamiento en el Estudio 20160275

	DKd (N=308) %			Kd (N=153) %		
	Cualquier grado	Grado 3	Grado 4	Cualquier grado	Grado 3	Grado 4
Anemia	61	9	0	69	11	0
Trombocitopenia	77	15	4	58	7	3
Leucopenia	66	17	1	59	8	1
Neutropenia	46	9	1	35	7	1
Linfopenia	89	48	8	71	31	4

Clave: D=Daratumumab; Kd=carfilzomib-dexametasona.

Tratamiento en combinación con carfilzomib (20/70mg/m²) y dexametasona una vez a la semana

Las reacciones adversas descritas en la siguiente tabla muestran la exposición a DARZALEX™, carfilzomib y dexametasona (DKd) para una mediana de duración del

Acta No. 15 de 2022 SEMNINB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



tratamiento de 19.8 meses (rango: 0.3 a 34.5 meses) en el Estudio MMY1001. Los eventos fatales dentro de 30 días desde la culminación del tratamiento, independientemente de la causalidad, se reportaron en 4% de todos los pacientes tratados con DKd.

Tabla 18: Reacciones adversas reportadas en el Estudio MMY1001

Sistema de clasificación de órganos Reacción adversa	DKd (N=85)%		
	Cualquier grado	Grado 3	Grado 4
Reacciones a la infusión ^a	44	2	0
Trastornos gastrointestinales			
Náuseas	42	1	0
Diarrea	38	2	0
Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración			
Fatiga	16	4	0
Infecciones e infestaciones			
Infección del tracto respiratorio superior ^b	69	5	0
Bronquitis ^c	20	0	0
Neumonía ^d	12	5	2
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Dolor de espalda	25	0	0
Trastornos psiquiátricos			
Insomnio	33	5	0

Clave: D=Daratumumab; Kd=carfilzomib-dexametasona

^a Incluye términos determinados mediante investigadores que se van a relacionar a la infusión

^b Sinusitis aguda, infección por metaneumovirus, nasofaringitis, faringitis, infección viral sincitial respiratoria, infección del tracto respiratorio, faringitis viral, rinitis viral, infección viral del tracto respiratorio superior.

^c Bronquiolitis, bronquitis, bronquitis viral

^d Aspergilosis broncopulmonar, neumonía, neumonía por aspiración, neumonía por haemophilus

Las anormalidades de los análisis de laboratorio que empeoraron durante el tratamiento desde el estado basal se describen a continuación.

Tabla 19: Anormalidades en los análisis hematológicos de laboratorio emergentes del tratamiento en el Estudio MMY1001

	DKd (N=85)%		
	Cualquier grado	Grado 3	Grado 4
Anemia	60	19	0
Trombocitopenia	85	22	11
Leucopenia	75	27	2
Neutropenia	64	19	1
Linfopenia	89	40	15

Clave: D=Daratumumab, Kd= carfilzomib-dexametasona.

Tratamiento combinado con pomalidomida y dexametasona

Las reacciones adversas descritas en la tabla a continuación reflejan la exposición a DARZALEXTM y pomalidomida (DPd) para una mediana de duración del tratamiento de 6



meses (intervalo: 0.03 a 16.9 meses) en el Estudio MMY1001. Las reacciones adversas produjeron la discontinuación del 13% de los pacientes.

Tabla 20: Reacciones adversas reportadas en el Estudio MMY1001

Sistema de clasificación de órganos Reacción adversa	Estudio MMY1001 DPd (N=103)		
	Cualquier Grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Reacciones a la infusión ^a	50	4	0
Trastornos cardíacos			
Fibrilación atrial	7	1	0
Trastornos gastrointestinales			
Diarrea	38	3	0
Náusea	30	0	0
Vómito	21	2	0
Trastornos generales y condiciones en el sitio de la administración			
Fatiga	50	10	0
Edema periférico ^b	17	4	0
Pirexia	25	1	0
Infecciones e infestaciones			
Influenza	5	3	0
Neumonía ^b	15	8	2
Infección de las vías respiratorias superiores ^b	50	4	1
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Espasmos musculares	26	1	0
Trastornos del sistema nervioso			
Dolor de cabeza	17	0	0

Sistema de clasificación de órganos Reacción adversa	Estudio MMY1001 DPd (N=103)		
	Cualquier Grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Neuropatía sensorial periférica	8	2	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Tos ^b	43	1	0
Disnea ^b	33	6	1

Clave: D=Daratumumab, Pd=pomalidomida-dexametasona

^a Las reacciones a la infusión incluyen términos determinados por los investigadores relacionados con la infusión; ver la sección Reacciones relacionadas a la Infusión a continuación

^b Indica un agrupamiento de los términos preferidos

Las toxicidades relacionadas con análisis hematológicos de laboratorio fueron excluidas y se reportaron por separado en la siguiente tabla.

Las anormalidades de los análisis de laboratorio que empeoraron durante el tratamiento se describen en la siguiente tabla.

Tabla 21: Anormalidades en los análisis hematológicos de laboratorio emergentes por el tratamiento (Estudio MMY1001)

	DPd (N=103)		
	Cualquier Grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Anemia	57	30	0
Trombocitopenia	75	10	10
Neutropenia	95	36	46
Linfopenia	94	45	26

Clave: D=Daratumumab, Pd=pomalidomida-dexametasona.



Monoterapia

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a DARZALEX™ en tres estudios clínicos abiertos agrupados que incluyeron 156 pacientes con mieloma múltiple recidivante y refractario tratados con DARZALEX™ a 16 mg/kg. La mediana de la duración del tratamiento con DARZALEX™ fue de 3.3 meses, siendo la duración máxima del tratamiento de 14.2 meses. Las reacciones adversas que ocurrieron a una tasa de $\geq 10\%$ se presentan en la siguiente tabla. Las reacciones adversas reportadas con mayor frecuencia ($\geq 20\%$) fueron RRIs, fatiga, náusea, dolor de espalda, anemia, neutropenia y trombocitopenia. Cuatro por ciento de los pacientes discontinuó el tratamiento con DARZALEX™ debido a las reacciones adversas, ninguna de las cuales fue considerado relacionada con el fármaco.

Las frecuencias son definidas como muy común ($\geq 1/10$), común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco común ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$) y muy rara ($< 1/10000$).

Tabla 22: Reacciones adversas en pacientes con mieloma múltiple tratados con 16 mg/kg de DARZALEX™

Sistema de clasificación de órganos	Reacción Adversa	Frecuencia (todos los Grados)	Incidencia (%)	
			Todos los Grados	Grado 3-4
Infecciones e infestaciones	Infección de las vías respiratorias superiores	Muy Común	17	1*
	Nasofaringitis		12	0
	Neumonía **		10	6*
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia	Muy Común	25	17*
	Neutropenia		22	12
	Trombocitopenia		20	14
Trastornos metabólicos y de la nutrición	Disminución del apetito	Muy Común	15	1*
	Tos		14	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Náuseas	Muy Común	21	0
	Diarrea		15	0
	Estreñimiento		14	0
Trastornos gastrointestinales	Dolor de espalda	Muy Común	20	2*
	Artralgia		16	0
	Dolor en la extremidad		15	1*
	Dolor de pecho musculoesquelético		10	1*
	Fatiga		37	2*
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Pirexia	Muy Común	17	1*
Trastornos generales y condiciones en el sitio de la administración		Muy Común		



Lesión, intoxicación y complicaciones del procedimiento	Reacción relacionada con la infusión ***	Muy Común	51	4*
--	--	-----------	----	----

* Sin Grado 4

** Neumonía también incluye los términos neumonía estreptocócica y neumonía lobar.

*** Las reacciones relacionadas a la infusión incluyen, pero no están limitadas a los siguientes términos de reacciones adversas múltiples: congestión nasal, tos, escalofríos, rinitis alérgica, irritación de garganta, disnea, náusea (todas \geq 5%), broncoespasmo (2.6%), hipertensión (1.9%) e hipoxia (1.3%).

Reacciones relacionadas a la infusión

Reacciones relacionadas a la infusión

En estudios clínicos (monoterapia y tratamientos combinados; N=2066) la incidencia de las reacciones relacionadas a la infusión de cualquier Grado fue de 37% con la primera infusión (16 mg/kg, semana 1) de DARZALEX™, de 2% con la infusión de la semana 2 y el 6% de forma acumulativa con las infusiones subsecuentes. Menos de 1% de los pacientes presentaron una reacción a la infusión Grado 3/4 en la semana 2 o con infusiones subsecuentes.

La mediana del tiempo para el comienzo de una reacción fue 1.5 horas (intervalo: 0 a 72.8 horas). La incidencia de modificaciones de la infusión debidas a reacciones fue de 36%. La mediana de duración de la infusión de 16 mg/kg para la 1ra, 2da e infusiones subsecuentes fue aproximadamente 7, 4 y 3 horas respectivamente.

Las reacciones severas relacionadas a la infusión incluyeron broncoespasmo, disnea, edema laríngeo, edema pulmonar, hipoxia e hipertensión. Otras reacciones adversas relacionadas con la infusión incluyeron congestión nasal, tos, escalofrío, irritación en garganta, vómito y náusea.

Cuando se interrumpió la dosificación de DARZALEX™ en el contexto del trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (Estudio MMY3006) durante una mediana de 3.75 (intervalo: 2.4; 6.9) meses, al reiniciar DARZALEX™ la incidencia de RRI fue 11% en la primera infusión después del trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos. La velocidad de infusión/volumen de dilución utilizado en la reiniciación fue el utilizado para la última infusión de DARZALEX™ antes de la interrupción debida al trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos. Las RRI que ocurrieron al reiniciar DARZALEX™ después del trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos fueron consistentes en términos de síntomas y severidad (Grado 3/4:<1%) con aquellos reportadas en estudios previos en la semana 2 o infusiones subsecuentes.

En el estudio MMY1001, a los pacientes que recibieron el tratamiento en combinación con daratumumab (n=97) se les administró la primera dosis de 16 mg/kg de daratumumab en la semana 1, dividida en dos días, es decir, 8 mg/kg en el día 1 y 2 respectivamente. La incidencia de cualquier reacción relacionada con la infusión de

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



cualquier grado fue 42%, 36% de los pacientes experimentaron reacciones relacionadas a la infusión en el día 1 de la semana 1; 4% en el día 2 de la semana 1, y 8% con las infusiones subsecuentes. La mediana del tiempo hasta la aparición de una reacción fue 1.8 horas (intervalo: 0.1 a 5.4 horas). La incidencia de interrupciones de infusión debido a las reacciones fue 30%. La mediana de las duraciones de las infusiones fue 4.2 horas en el día 1 de la semana 1, 4.2 horas en el día 2 de la semana 1 y de 3.4 horas en las infusiones subsecuentes.

Infecciones

En pacientes con terapia combinada con DARZALEX™, se reportaron infecciones de Grado 3 o 4 como se describe a continuación:

Estudios de pacientes recidivantes/refractarios: DVd: 21%, Vd: 19%; DRd: 28%, Rd: 23%; DPd: 28%; DKd^a: 36%, Kd^a: 27%; DKd^b: 21%.

^a Donde 20/56 mg/m² de carfilzomib se administró dos veces a la semana.

^b Donde 20/70 mg/m² de carfilzomib se administró una vez a la semana.

Estudios de pacientes recientemente diagnosticados: D-VMP: 23%, VMP: 15%, DRd: 32%, Rd: 23%, DVTd: 22%, VTd: 20%.

La neumonía fue la infección severa (Grado 3 o 4) más comúnmente reportada de los estudios. En los estudios controlados con activo, las discontinuaciones del tratamiento debido a infecciones ocurrieron en el 1-4% de los pacientes. Las infecciones fatales fueron principalmente debido a neumonía y sepsis.

En pacientes con terapia combinada con DARZALEX™, se reportaron infecciones fatales (Grado 5) como se describe a continuación:

Estudios de pacientes recidivantes/refractarios: DVd: 1%, Vd: 2%; DRd: 2%, Rd: 1%; DPd: 2%; Dkd^a: 5%, Kd^a: 3%; DKd^b: 0%.

^a Donde 20/56 mg/m² de carfilzomib se administró dos veces a la semana.

^b Donde 20/70 mg/m² de carfilzomib se administró una vez a la semana.

Estudios de pacientes recientemente diagnosticados: D-VMP: 1%, VMP: 1%, DRd: 2%, Rd: 2%, DVTd: 0%, VTd: 0%.

Otras reacciones adversas

Otras reacciones adversas reportadas en pacientes tratados con daratumumab en estudios clínicos se describen en la Tabla 23.

Tabla 23: Otras reacciones adversas reportadas en pacientes tratados daratumumab en estudios clínicos



Sistema de clasificación de órganos Reacción adversa (%)
Infecciones e infestaciones Infección por citomegalovirus ^a (1%)
Trastornos del sistema nervioso Síncope (3%)
Trastornos gastrointestinales Pancreatitis ^b (1%)
Trastornos del sistema inmune Hipogammaglobulinemia ^c (2%)

^a Coriorretinitis por citomegalovirus, colitis por citomegalovirus, duodenitis por citomegalovirus, enteritis por citomegalovirus, enterocolitis por citomegalovirus, gastritis por citomegalovirus, gastroenteritis por citomegalovirus, infección gastrointestinal por citomegalovirus, hepatitis por citomegalovirus, infección por citomegalovirus, úlcera mucocutánea por citomegalovirus, mielomeningoradiculitis por citomegalovirus, miocarditis por citomegalovirus, esofagitis por citomegalovirus, pancreatitis por citomegalovirus, pericarditis por citomegalovirus, síndrome de citomegalovirus, infección del tracto urinario por citomegalovirus, viremia por citomegalovirus, infección por citomegalovirus diseminada, encefalitis por citomegalovirus, neumonía por citomegalovirus.

^b Pancreatitis, pancreatitis aguda, pancreatitis crónica, hiperamilasemia, pancreatitis obstructiva, incremento de lipasa.

^c Hipogammaglobulinemia, disminución de la inmunoglobulina G en sangre. disminución de las inmunoglobulinas.

Otras poblaciones especiales

De los 2459 pacientes que recibieron DARZALEXTM a la dosis recomendada, el 38% tenía de 65 a 75 años y el 15% tenía 75 años o más. No se observaron diferencias generales en la efectividad basado en la edad. La incidencia de reacciones adversas graves fue mayor en pacientes mayores que en pacientes más jóvenes (ver sección Reacciones adversas, Estudios clínicos). Entre los pacientes con mieloma múltiple recidivante y refractario (n = 1213), las reacciones adversas graves más comunes que ocurrieron con mayor frecuencia en ancianos (≥ 65 años) fueron neumonía y sepsis. Entre los pacientes con mieloma múltiple recientemente diagnosticado que no son candidatos para trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (n = 710), la reacción adversa grave más común que ocurrió con mayor frecuencia en los ancianos (≥ 75 años) fue la neumonía.

Datos post-comercialización

Las reacciones adversas identificadas durante la experiencia post-comercialización con daratumumab se incluyeron en la Tabla 24. Las frecuencias se proporcionan de acuerdo a la siguiente convención:

Muy común	$\geq 1/10$
Común	$\geq 1/100$ a $<1/10$
Poco común	$\geq 1/1000$ a $<1/100$
Raro	$\geq 1/10000$ a $<1/1000$
Muy raro	$<1/10000$, incluyendo reportes aislados
Desconocido	La frecuencia no puede ser estimada a partir de los datos disponibles.

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En la Tabla 24, las reacciones adversas se describen por categoría de frecuencia a base a las tasas de reportes espontáneos.

Tabla 24: Reacciones adversas post-comercialización identificadas con daratumumab

Sistema de clasificación de órganos Reacción adversa	Categoría de frecuencia en base a la tasa de los reportes espontáneos
Trastornos del sistema inmune Reacciones anafilácticas	Raro
Infecciones e infestaciones Reactivación del virus de la hepatitis B	Raro

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacción fármaco-fármaco.

Evaluaciones de farmacocinética clínica de daratumumab en combinación con lenalidomida, pomalidomida, talidomida, bortezomib, carfilzomib y dexametasona no indicaron interacción fármaco-fármaco clínicamente relevante entre daratumumab y estos medicamentos de moléculas pequeñas.

Efectos de DARZALEXTM sobre las pruebas de laboratorio

Interferencia con la prueba de antiglobulinas indirecta (Prueba de Coombs indirecta)

Daratumumab se une a CD38 en los glóbulos rojos e interfiere con las pruebas de compatibilidad, incluyendo el cribado de anticuerpos y la prueba cruzada. Los métodos que mitigan la interferencia de daratumumab incluyen el tratamiento de los glóbulos rojos reactivos con ditiotretol (DTT) para interrumpir la unión o el genotipo de daratumumab. Dado que el sistema de grupo sanguíneo Kell también es sensible al tratamiento con DTT, se deben suministrar unidades Kell-negativas después de descartar o identificar a los anticuerpos utilizando glóbulos rojos tratados con DTT.

Interferencia con electroforesis de proteínas en suero y pruebas de inmunofijación

Daratumumab puede ser detectado en los ensayos de electroforesis (EF) e inmunofijación (IF) de proteínas en suero utilizados para monitorear las inmunoglobulinas monoclonales (proteína M). Esto puede conllevar a un falso positivo en los resultados de los ensayos de EF e IF en los pacientes con mieloma de proteína IgG kappa afectando a la evaluación inicial de la respuesta completa (RCs) de acuerdo al criterio del Grupo de Trabajo Internacional para Mieloma (IMWG, por sus siglas en inglés). En pacientes con muy buena respuesta parcial (MBRP) persistente, donde se sospecha la interferencia de daratumumab, considerar el uso de un ensayo de IF específico para daratumumab para diferenciar daratumumab de cualquier proteína M endógena remanente en el suero del paciente para facilitar la determinación de una respuesta completa.

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Vía de administración: intravenosa (i.v.)

Dosificación y Grupo etario:

Dosificación y administración

DARZALEX™ debe ser administrado por un profesional de la salud, con acceso inmediato a equipos de emergencia y soporte médico adecuado para manejar las reacciones relacionadas a la infusión (RRI) si estas ocurrieran.

Se deben administrar medicamentos previos y posteriores a la infusión (ver sección Medicamentos concomitantes recomendados a continuación).

Dosificación – Adultos (≥18 años)

Dosis recomendada

El esquema de dosificación de DARZALEX™ en la Tabla 1 es para la terapia de combinación con regímenes de ciclos de 4 semanas (por ejemplo, lenalidomida) y para la monoterapia como se indica a continuación:

- Terapia de combinación con lenalidomida y bajas dosis de dexametasona para pacientes con mieloma múltiple recientemente diagnosticado que no son aptos para trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.
- Terapia de combinación con lenalidomida y bajas dosis de dexametasona para pacientes con mieloma múltiple en recaída/refractario.
- Terapia de combinación con carfilzomib y bajas dosis de dexametasona para pacientes con mieloma múltiple en recaída/refractario.
- Monoterapia para pacientes con mieloma múltiple en recaída/refractario.

La dosis recomendada es 16 mg/kg de peso corporal de DARZALEX™ administrada como una infusión intravenosa según el siguiente esquema de dosificación (velocidad de infusión descrita en la Tabla 5):

Tabla 1: Esquema de dosificación de DARZALEX™ para la monoterapia y en combinación con regímenes de dosificación de ciclos de 4 semanas

Semanas	Esquema
Semanas 1 a 8	Semanalmente (8 dosis en total)
Semanas 9 a 24 ^a	Cada dos semanas (8 dosis en total)
Semana 25 en adelante hasta progresión de la enfermedad ^b	Cada cuatro semanas

^a La primera dosis del esquema de dosificación cada 2 semanas se administra en la semana 9

^b La primera dosis del esquema de dosificación cada 4 semanas se administra en la semana 25

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Para las instrucciones de dosificación de los medicamentos administrados con DARZALEX™, ver la sección *Estudios clínicos* e información de prescripción del fabricante. El esquema de dosificación de DARZALEX™ en la Tabla 2 es para la terapia de combinación con bortezomib, melfalán y prednisona (regímenes de ciclos de 6 semanas) para pacientes con mieloma múltiple recientemente diagnosticado que no son aptos para trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.

La dosis recomendada es de DARZALEX™ 16 mg/kg de peso corporal administrada como una infusión intravenosa de acuerdo con el siguiente esquema de dosificación (velocidad de infusión descrita en la Tabla 5).

Tabla 2: Esquema de dosificación de DARZALEX™ en combinación con bortezomib, melfalán y prednisona ([VMP]; régimen de dosificación cíclicos de 6 semanas)

Semanas	Esquema
Semana 1 a 6	Semanalmente (6 dosis en total)
Semana 7 a 54 ^a	Cada tres semanas (16 dosis en total)
Semana 55 en adelante hasta progresión de la enfermedad ^b	Cada cuatro semanas

^a La primera dosis del esquema de dosificación cada 3 semanas se administra en la semana 7

^b La primera dosis del esquema de dosificación cada 4 semanas se administra en la semana 55

Bortezomib se administra dos veces a la semana en la semana 1, 2, 4 y 5 durante el primer ciclo de 6 semanas, seguido de una vez a la semana en la semana 1, 2, 4 y 5 durante ocho ciclos más de 6 semanas. Para información sobre la dosis de VMP y el esquema de dosificación cuando se administra con DARZALEX™,

El esquema de dosificación de DARZALEX™ en la Tabla 3 es para la terapia de combinación con bortezomib, talidomida y dexametasona (regímenes de ciclos de 4 semanas) para el tratamiento de pacientes recientemente diagnosticados aptos para trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.

La dosis recomendada es 16 mg/kg de peso corporal de DARZALEX™ administrada como una infusión intravenosa de acuerdo con el siguiente esquema de dosificación

Tabla 3: Esquema de dosificación de DARZALEX™ en combinación con bortezomib, talidomida y dexametasona ([VTd]; regímenes de dosificación de ciclos de 4 semanas)



Fase de tratamiento	Semanas	Esquema
Inducción	Semanas 1 a 8	Semanal (total de 8 dosis)
	Semanas 9 a 16 ^a	Cada dos semanas (4 dosis en total)
Detener para quimioterapia de dosis altas y trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos		
Consolidación	Semanas 1 a 8 ^b	Cada dos semanas (4 dosis en total)

^a La primera dosis del esquema de dosificación cada 2 semanas se administra en la semana 9

^b La primera dosis del esquema de dosificación cada 2 semanas se administra en la semana 1 al reiniciar el tratamiento después del trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.

Para las instrucciones de dosificación de los medicamentos administrados con DARZALEX™, ver la sección *Estudios clínicos* e información de prescripción del fabricante.

El esquema de dosificación de DARZALEX™ en la Tabla 4 es para la terapia de combinación con regímenes de ciclos de 3 semanas (por ejemplo, bortezomib) para pacientes con mieloma múltiple en recaída/refractario.

La dosis recomendada es DARZALEX™ 16 mg/kg de peso corporal de DARZALEX™ administrada como una infusión intravenosa de acuerdo con el siguiente esquema de dosificación (velocidad de infusión descrita en la Tabla 5):

Tabla 4: Esquema de dosificación para DARZALEX™ con regímenes de dosificación de ciclos de 3 semanas

Semanas	Esquema
Semanas 1 a 9	Semanalmente (9 dosis en total)
Semanas 10 a 24 ^a	Cada tres semanas (5 dosis en total)
Semana 25 en adelante hasta progresión de la enfermedad ^b	Cada cuatro semanas

^a La primera dosis del esquema de dosificación cada 3 semanas se administra en la semana 10

^b La primera dosis del esquema de dosificación cada 4 semanas se administra en la semana 25

Para las instrucciones de dosificación para los medicamentos administrados con DARZALEX™, ver la sección *Estudios clínicos* y la información de prescripción del fabricante.

Dosis faltante(s)

Si se omite una dosis planificada de DARZALEX™, administrar la dosis tan pronto como sea posible y ajustar el esquema de dosificación consecuentemente, manteniendo el intervalo del tratamiento.

Modificaciones de la dosis

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



No se recomienda reducir la dosis de DARZALEX™. Puede ser necesario retrasar la dosis para permitir la recuperación del recuento de células sanguíneas en el caso de toxicidad hematológica (ver sección Advertencias y precauciones). Para información relativa a los medicamentos que se administran en combinación con DARZALEX™, consultar la información para prescribir del fabricante.

Medicamentos concomitantes recomendados

Medicamentos previos a la infusión

Administrar los siguientes medicamentos previos a la infusión para reducir el riesgo de RRs a todos los pacientes 1-3 horas antes de cada infusión de ^M:

Corticosteroide (de acción prolongada o acción intermedia)

Monoterapia:

Metilprednisolona 100 mg, o equivalente, administrada por vía intravenosa. Después de la segunda infusión, puede reducirse la dosis del corticosteroide (metilprednisolona 60 mg oral o intravenosa).

Terapia de combinación:

Administrar 20 mg de dexametasona (o equivalente) antes de cada infusión de DARZALEX™. Cuando la dexametasona es el corticosteroide específico del régimen base, la dosis del tratamiento con dexametasona servirá como pre-medicación en los días de infusión de DARZALEX™ (ver sección Estudios clínicos).

La dexametasona se administra por vía intravenosa antes de la primera infusión de DARZALEX™ y puede considerarse la administración oral antes de las infusiones subsecuentes. No se deben tomar corticosteroides específicos adicionales del régimen base (por ejemplo, prednisona) en los días de infusión de DARZALEX™ cuando los pacientes hayan recibido dexametasona como una premedicación.

- Antipiréticos (650 a 1000 mg de paracetamol/acetaminofén oral).
- Antihistamínico (25 a 50 mg de difenhidramina oral o intravenosa o equivalente).

Medicamentos posteriores a la infusión

Administrar el medicamento después de la infusión para reducir el riesgo de reacciones retardadas relacionadas con la infusión, de la siguiente manera:

Monoterapia:

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Administrar el corticosteroide oral (20 mg de metilprednisolona o dosis equivalente de un corticosteroide de acción intermedia o acción prolongada de acuerdo con los estándares locales) en cada uno de los 2 días después de todas las infusiones de DARZALEXTM (comenzando el día después de la infusión).

Terapia de combinación:

Considerar la administración de metilprednisolona oral a dosis baja (≤ 20 mg) o equivalente el día después de la infusión de DARZALEXTM.

Sin embargo, si se administra un corticosteroide específico del régimen base (por ejemplo, dexametasona, prednisona) el día después de la infusión de DARZALEXTM, puede no ser necesario medicamentos adicionales después de la infusión (ver sección Estudios clínicos).

Adicionalmente, para los pacientes con un antecedente de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, considerar el uso de medicamentos posteriores a la infusión incluyendo broncodilatadores de acción corta y prolongada, y corticosteroides inhalados. Después de las primeras cuatro infusiones, si el paciente no experimenta RRIs importantes, estos medicamentos inhalados posteriores a la infusión pueden ser discontinuados a discreción del médico.

Profilaxis para la reactivación del virus herpes zóster

Se debe considerar profilaxis antiviral para la prevención de la reactivación del virus herpes zóster.

Poblaciones especiales

Población pediátrica (de 17 años de edad y menores)

La seguridad y la eficacia de DARZALEXTM no han sido establecidas en los pacientes pediátricos.

Ancianos (de 65 años de edad y mayores)

No se consideran necesarios ajustes en las dosis en pacientes ancianos (ver sección Propiedades farmacocinéticas y Reacciones adversas).

Insuficiencia renal

No se han realizado estudios formales de daratumumab en pacientes con insuficiencia renal. Basado en los análisis farmacocinéticos (PK) poblacionales, no es necesario ajustar la dosificación para los pacientes con insuficiencia renal (ver sección Propiedades farmacocinéticas).

Insuficiencia hepática

No se han realizado estudios formales de daratumumab en pacientes con insuficiencia hepática. Es improbable que los cambios en la función hepática tengan algún efecto en

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



la eliminación de daratumumab ya que las moléculas de la IgG1 tales como daratumumab no son metabolizadas a través de las vías hepáticas. Basado en los análisis PK de la población, no es necesario ajustar la dosificación para los pacientes con insuficiencia hepática.

Administración

DARZALEX™ es administrado como una infusión intravenosa después de la dilución con cloruro de sodio al 0.9%. Para las instrucciones sobre la dilución del medicamento antes de la administración, ver sección *Instrucciones de uso y manipulación y eliminación*.

Después de la dilución, la infusión de DARZALEX™ se debe administrar por vía intravenosa a una velocidad de infusión inicial apropiada, descrita en la Tabla 5 a continuación. El incremento escalonado de la velocidad de la infusión se debe considerar solamente en ausencia de las reacciones a la infusión.

Para facilitar la administración, la primera dosis prescrita de 16 mg/kg en la semana 1 se puede dividir en dos días consecutivos, es decir, 8 mg/kg en el día 1 y 2, respectivamente; ver a continuación la tabla.

Para pacientes que recibieron DARZALEX™ en combinación con carfilzomib y dexametasona (DKd), la dosis de 16 mg/kg de daratumumab en la semana 1 se debe dividir en dos días para minimizar el riesgo de sobre carga del volumen (ver opción 2 Tabla 5).

Tabla 5: Velocidad de infusión para la administración de DARZALEX™ (16 mg/kg)

	Volumen de dilución	Velocidad inicial (primera hora)	Incremento de la velocidad	Velocidad máxima
Infusión en la semana 1				
<i>Opción 1 (infusión de dosis única)</i>				
Día 1 de la semana 1 (16 mg/kg)	1000 mL	50 mL/hora	50 mL/hora cada hora	200 mL/hora
<i>Opción 2 (infusión de dosis dividida)</i>				
Día 1 de la semana 1 (8 mg/kg)	500 mL	50 mL/hora	50 mL/hora cada hora	200 mL/hora
Día 2 de la semana 1 (8 mg/kg)	500 mL	50 mL/hora	50 mL/hora cada hora	200 mL/hora
Infusión en la semana 2 (16 mg/kg) ^b	500 mL	50 mL/hora	50 mL/hora cada hora	200 mL/hora
Infusiones subsecuentes ^c (semana 3 en adelante, 16 mg/kg)	500 mL	100 mL/hora	50 mL/hora cada hora	200 mL/hora

^a Considerar incrementos escalonados de la velocidad de infusión solamente en la ausencia de reacciones a la infusión

^b Un volumen de dilución de 500 mL para la dosis de 16 mg/kg solamente se debe usar si no se presentaron reacciones a la infusión en la semana previa. De lo contrario, usar un volumen de dilución de 1000 mL

^c Usar una velocidad inicial modificada (100 mL/hora) para las infusiones subsiguientes (es decir, de la semana 3 en adelante) solamente si no se presentaron reacciones a la infusión durante la infusión previa. De lo contrario, continuar con las instrucciones de uso indicadas en la tabla para la velocidad de infusión en la semana 2.

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Manejo de las reacciones relacionadas a la infusión

Administrar los medicamentos previos a la infusión para reducir el riesgo de RRI antes del tratamiento con DARZALEXTM.

Para las RRI de cualquier grado/severidad, interrumpir inmediatamente la infusión de DARZALEXTM y manejar los síntomas.

El manejo de las RRI puede requerir además la reducción de la velocidad de infusión, o la discontinuación del tratamiento de DARZALEXTM como se describe a continuación (ver también sección Advertencias y precauciones).

•Grado 1-2 (leve a moderado): Una vez resueltos los síntomas de la reacción, reanudar la infusión a no más de la mitad de la velocidad a la cual ocurrió la RRI. Si el paciente no experimenta ningún síntoma adicional de RRI, el escalamiento de la velocidad de infusión puede reanudarse en incrementos e intervalos según sea clínicamente apropiado hasta una velocidad máxima de 200 mL/hora (Tabla 5).

•Grado 3 (severo): Una vez resueltos los síntomas de la reacción, considerar reiniciar la infusión a no más de la mitad de la velocidad a la cual ocurrió la reacción. Si el paciente no experimenta síntomas adicionales, reanudar el escalamiento de la velocidad de infusión en incrementos e intervalos según sea apropiado (Tabla 5). Repetir el procedimiento anterior en el caso de recurrencia de síntomas de Grado 3. Discontinuar DARZALEXTM de manera permanente cuando se presente por tercera vez una reacción a la infusión de Grado 3 o mayor.

•Grado 4 (potencialmente fatal): Descontinúe de manera permanente el tratamiento con DARZALEXTM.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica
- Inserto e IPP versión 1 de junio de 2021 llegado mediante radicado 20221067101

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

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



3.6.6. SYNAGIS 50MG SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN

Expediente : 20085777
Radicado : 20211029743 / 20211054881 / 20221114946
Fecha : 13/06/2022
Interesado : AstraZeneca Colombia S.A.S.

Composición:

Cada 0,5 ml contiene 50 mg de Palivizumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Palivizumab está indicado para la prevención de la enfermedad grave del tracto respiratorio inferior causada por el virus sincitial respiratorio (VSR) en pacientes pediátricos en alto riesgo de contraer enfermedad por VSR.

Se ha establecido la seguridad y eficacia en niños con displasia broncopulmonar (DBP), niños prematuros (edad gestacional menor o igual a 35 semanas), y en niños con enfermedad cardíaca congénita (CHD por sus siglas en inglés) hemodinámicamente significativa.

Contraindicaciones:

Palivizumab está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a palivizumab o a cualquiera de sus excipientes. También está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a otros anticuerpos monoclonales humanizados.

Precauciones y advertencias:

Se han reportado reacciones alérgicas incluyendo casos muy raros de anafilaxia y shock anafiláctico, luego de la administración de palivizumab. En algunos casos, muertes han sido reportados.

Los medicamentos para el tratamiento de reacciones de hipersensibilidad severa, incluyendo anafilaxia y shock anafiláctico deben estar disponibles para uso inmediato luego de la administración de palivizumab. Si ocurre una reacción de hipersensibilidad severa, debe discontinuarse la terapia con palivizumab. Al igual que con otros agentes administrados a esta población, si se producen reacciones de hipersensibilidad más leves, debe tenerse precaución al volver a administrar palivizumab.

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Al igual que con cualquier inyección intramuscular, palivizumab debe administrarse con precaución a pacientes con trombocitopenia o cualquier trastorno de la coagulación.

El vial de un solo uso de palivizumab no contiene preservantes.

Una infección aguda o enfermedad febril moderada a severa puede justificar retardar el uso de palivizumab, a menos que, en opinión del médico, el retrasar la administración de palivizumab conlleve a un riesgo mayor. Una enfermedad febril leve, tal como una infección respiratoria superior leve, normalmente no es razón para aplazar la administración de Palivizumab.

Reacciones adversas:

Se muestran los eventos adversos al menos posiblemente relacionados a una causa asociada a palivizumab (RAM) por sistema/órgano y frecuencia (muy común: $\geq 1/10$; común: $\geq 1/100$ a $< 1/10$; poco común $\geq 1/1000$ a $< 1/100$; raro: $\geq 1/10000$ a $< 1/1000$) en estudios llevados a cabo en pacientes pediátricos prematuros y con displasia broncopulmonar, y en pacientes pediátricos con enfermedad cardíaca congénita (Tabla 1).

Las reacciones adversas al medicamento reportadas en los estudios pediátricos de profilaxis fueron similares en los grupos placebo y palivizumab. La mayoría de las RAM fueron transitorias y de severidad leve a moderada.

Estudio IMPact-VSR

En el estudio de infantes prematuros y niños con displasia broncopulmonar, no se observaron diferencias médicamente importantes en las RAM por sistema corporal o en los subgrupos de niños en categorías por género, edad, edad gestacional, país, raza/etnicidad o cuartil de la concentración sérica de palivizumab. No se observó diferencia significativa en el perfil de seguridad entre los niños sin infección activa de VSR y aquellos hospitalizados por VSR. La discontinuación permanente de palivizumab debido a las RAM fue rara (0.2%). Las muertes fueron equilibradas entre el grupo placebo y el grupo en tratamiento con palivizumab y no estuvieron relacionadas con el medicamento.

Estudio CHD (Enfermedad Cardíaca Congénita, por sus siglas en inglés)

En el estudio de la enfermedad cardíaca congénita, no se observaron diferencias médicamente importantes en las RAM por sistema corporal o cuando fueron evaluados en los subgrupos de niños por categoría cardíaca (cianóticos versus acianóticos). La incidencia de eventos adversos serios fue significativamente más baja en el grupo de palivizumab, comparado con el grupo placebo. No se reportaron eventos adversos serios relacionados a palivizumab. Las incidencias de cirugías cardíacas clasificadas según planeadas, antes de lo planeadas o urgentes, fueron equilibradas entre los grupos. Las muertes asociadas a

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



infección por VSR ocurrieron en dos pacientes en el grupo de palivizumab y en 4 pacientes en el grupo placebo y no estuvieron relacionadas al medicamento.

Tabla 1 Resumen de Reacciones Adversas al Medicamento en Estudios Clínicos de Profilaxis con Poblaciones Pediátricas Prematuras y con Displasia Broncopulmonar o Poblaciones pediátricas con Enfermedad cardiaca congénita (Estudios IMPact-VSR y CHD) *		
SISTEMA/ÓRGANO Según MedDRA	Frecuencia	RAM
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy común	Erupción
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Muy común Común	Pirexia Reacción en el sitio de inyección

Estudio de Dosis Prolongada

Ningún evento adverso reportado se consideró relacionado con palivizumab y no se reportó ninguna muerte en este estudio.

Estudios de la formulación líquida

Dos estudios clínicos fueron conducidos para comparar directamente las formulaciones líquida y liofilizada de palivizumab. En el primer estudio, todos los 153 infantes prematuros recibieron ambas formulaciones en diferentes secuencias. En el segundo estudio, 211 y 202 infantes prematuros o niños con enfermedad pulmonar crónica, recibieron palivizumab líquido y liofilizado, respectivamente. En dos estudios adicionales, palivizumab líquido fue utilizado como un control activo (3918 sujetos pediátricos) para evaluar un anticuerpo monoclonal investigacional para la profilaxis de enfermedad VSR seria en infantes prematuros o niños con DPB o CHD hemodinámicamente significativa. La tasa general y el patrón de eventos adversos, la discontinuación del estudio del fármaco debido a RAMs y el número de muertes reportadas en estos estudios clínicos fueron consistentes con los observados durante el desarrollo clínico de programas para la formulación liofilizada. Las muertes fueron consideradas como no relacionadas a palivizumab y no se identificaron nuevos RAMs en estos estudios.

Inmunocomprometido y Síndrome de Down

Dos estudios clínicos no controlados se realizaron en Japón para investigar la profilaxis de la enfermedad severa por VRS con palivizumab en pacientes de 24 meses o menos con condiciones médicas inmunocomprometidas o síndrome de Down. En el primer estudio de Fase III, 28 pacientes japoneses recibieron palivizumab liofilizado durante 4 – 7 meses. En el segundo estudio no intervencional, 304 pacientes recibieron palivizumab líquido. La tasa global y el patrón de eventos adversos, y el estudio de la interrupción del fármaco debido a

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



los EA notificados en estos estudios clínicos fueron consistentes con los observados durante los programas de desarrollo clínico de las indicaciones aprobadas. Ninguna de las 6 muertes en pacientes con profilaxis con palivizumab en el estudio no intervencional se consideró relacionada con palivizumab, y no se identificaron nuevas RAMs en estos estudios.

Inmunogenicidad

En el estudio Impact-VSR, la incidencia de anticuerpo antipalivizumab luego de la cuarta inyección fue 1.1% en el grupo placebo y 0.7% en el grupo palivizumab. En pacientes pediátricos que recibieron palivizumab durante una segunda temporada, uno de los cincuenta y seis pacientes tuvo reactividad transitoria a títulos bajos. Esta reactividad no se asoció con eventos adversos o alteración en las concentraciones séricas de palivizumab. No se evaluó la inmunogenicidad en el Estudio CHD.

También se evaluaron los anticuerpos a palivizumab en cuatro estudios adicionales en 4337 pacientes bajo tratamiento con palivizumab (en estos estudios se incluyeron niños nacidos a las 35 semanas de gestación o menos y de 6 meses de edad o menos, o < 24 meses de edad con displasia broncopulmonar o con enfermedad cardíaca congénita hemodinámicamente significativa) y fue observado en 0% a 1.5% de los pacientes en diferentes puntos de tiempo durante el estudio. No se observó asociación entre la presencia del anticuerpo y eventos adversos. Por tanto, las respuestas al anticuerpo antimedamento (ADA, por sus siglas en inglés) parecen no ser de relevancia clínica.

En el Estudio de Dosis Prolongada, se observaron niveles bajos y transitorios de anticuerpo anti-palivizumab en un niño después de la segunda dosis de palivizumab que descendieron a niveles no detectables en la quinta y séptima dosis.

Experiencia Postcomercialización

Las siguientes reacciones adversas han sido reportadas con la terapia con palivizumab. 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 a Palivizumab.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático
Trombocitopenia

Trastornos del sistema inmune
Anafilaxia, shock anafiláctico (en algunos casos se han reportado muertes)

Trastornos del sistema nervioso
Convulsión

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo Urticaria

El esquema de tratamiento con palivizumab y los eventos adversos se monitorizaron en un grupo de aproximadamente 20,000 lactantes estudiados a través de un registro de cumplimiento del paciente, el programa REACH. De este grupo, 1250 lactantes enrolados recibieron 6 inyecciones, 183 lactantes recibieron 7 inyecciones y 27 lactantes recibieron 8 ó 9 inyecciones, cada uno respectivamente. Los eventos adversos observados en los pacientes luego de la sexta dosis o más a partir de este registro, así como a través de la vigilancia de rutina postcomercialización, fueron similares en cuanto a naturaleza y frecuencia, a aquellos observados después de las 5 dosis iniciales.

Interacciones:

No se han llevado a cabo estudios formales de interacción entre fármacos; sin embargo, no se han descrito interacciones hasta la fecha. En el estudio IMPact-VSR, la proporción de pacientes en los grupos tratados con placebo y palivizumab que recibieron las vacunas infantiles de rutina, vacuna contra la influenza, broncodilatadores o corticosteroides fue similar y no se observó un incremento de las reacciones adversas entre los pacientes que recibieron estos agentes en ninguno de los dos grupos. Debido a que el anticuerpo monoclonal es específico para VSR, no se espera que palivizumab interfiera con la respuesta inmune a vacunas, incluyendo vacunas virales vivas.

Interacción de las Pruebas de Laboratorio/fármaco

Palivizumab puede interferir con pruebas de diagnóstico inmunológico de VSR, así como con algunas pruebas basadas en la detección de antígenos. Adicionalmente, palivizumab inhibe la replicación de virus en cultivos celulares y, por ello, puede también interferir con pruebas de cultivos virales. Palivizumab no interfiere con pruebas de Reacción en cadena de la polimerasa por transcripción inversa. La interferencia en las pruebas podría llevar a falsos negativos en los resultados del diagnóstico de VSR. Por tanto, los resultados de las pruebas de diagnóstico, cuando se obtengan, deben ser utilizados juntamente con hallazgos clínicos para orientar la decisión médica.

Vía de administración: Intramuscular

Dosificación y Grupo etario:

La dosis recomendada de palivizumab es 15 mg/Kg de peso corporal, administrada una vez al mes durante periodos anticipados de riesgo de VSR en la comunidad. La primera dosis debe administrarse antes del comienzo de la estación de VSR y las dosis subsecuentes deben administrarse mensualmente durante toda la temporada de VSR. En los climas templados, la temporada de VSR se inicia por lo general en los meses de otoño y dura

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



hasta la primavera; sin embargo, se ha reportado casos durante el verano. En climas tropicales, la temporada de VSR coincide con la temporada de lluvias. Para evitar el riesgo de reinfección, se recomienda que los niños que reciben palivizumab y se infecten con VSR continúen recibiendo dosis mensuales de palivizumab durante toda la temporada de VSR.

Palivizumab se administra a una dosis de 15 mg/Kg una vez al mes por vía intramuscular, de preferencia en la cara anterolateral del muslo. El músculo glúteo no debe usarse rutinariamente como sitio de inyección debido al riesgo de daño al nervio ciático. La inyección debe administrarse utilizando la técnica aséptica estándar. Dosis por mes = Peso paciente (Kg) X 15mg/Kg ÷ 100mg/mL de Palivizumab. Los volúmenes de inyección de más de 1 mL deben administrarse como una dosis dividida.

No se ha establecido la eficacia de Synagis a dosis menores a 15 mg/Kg, o dosis menos frecuentes al esquema mensual durante la temporada de VSR.

Palivizumab se administrará por inyección intramuscular solamente.

Para prevenir la transmisión de enfermedades infecciosas, debe usarse jeringas y agujas estériles desechables. No reutilizar las jeringas ni las agujas.

Condición de venta:

Venta con fórmula médica
Uso institucional

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No 2022003410 emitido mediante Acta No. 12 de 2021 numeral 3.6.9 con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión CCDS02820117 allegado mediante radicado No. 20221114946
- Información para prescribir versión CCDS02820117 allegado mediante radicado No. 20211029743

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

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



3.6.7. IRUXOL 1.2

Expediente : 54895
Radicado : 20201148766/20211209193/20211293888/20221104965/20221116600
Fecha : 14/06/2022
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafranco S.A.S.

Composición:
Cada g contiene 1,2 U de Colagenasa

Forma farmacéutica: Emulsión

Indicaciones:

Desbridamiento enzimático de heridas necrosadas, incluyendo úlceras en piernas y úlceras por decúbito.

Contraindicaciones:

Contraindicado en pacientes con quemaduras mayores.

Precauciones y advertencias:

Debe evitarse el contacto con los ojos y con la mucosa. En los pacientes diabéticos las gangrenas secas se deben humedecer por precaución, con el fin de evitar la conversión de la lesión a gangrena húmeda.

Si no se observa mejoría en la lesión después de 14 días, debe discontinuarse el tratamiento con la colagenasa.

La colagenasa se debe utilizar con precaución en pacientes inmunosuprimidos debido al mayor riesgo de sepsis y bacteremia / o infecciones bacterianas.

La colagenasa es optimamente eficaz a un pH de 6 a 8.

Reacciones adversas:

El ungüento de colagenasa fue generalmente bien tolerado durante los estudios clínicos realizados en 775 pacientes, con la administración del producto solo con el ingrediente activo.

En el caso de observarse efectos colaterales severos, debe considerarse la discontinuación del tratamiento. No hubo eventos adversos serios atribuidos casualmente a la colagenasa durante los estudios clínicos.

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La siguiente tabla describe los eventos adversos reportados con el ungüento de colagenasa, durante los estudios clínicos.

Dentro de cada clase de sistema orgánico las reacciones se clasificaron bajo la columna de “frecuencia” usando la convención siguiente: común ($>1/100$, $<1/10$), no común ($>1/1000$, $<1/100$).

Interacciones:

No debe usarse la colagenasa en presencia de antisépticos, metales pesados, detergentes, hexaclorofeno, jabones o soluciones ácidas debido a que se inhibe la actividad de la colagenasa. No deben aplicarse localmente con la colagenasa la tirotricina, la gramicidina ni las tetraciclinas.

Vía de administración: Tópica

Dosificación y Grupo etario:

Debe aplicarse una capa aproximada de 2 mm del ungüento al apósito o directamente al área a ser tratada, ligeramente humedecida, una vez al día. Debe asegurarse el contacto directo del producto con la superficie de la herida.

Ocasionalmente puede requerirse una aplicación de dos veces diarias.

Es innecesario aplicar una cantidad demasiado grande del producto sobre la lesión. Con esto el proceso de limpieza no mejora.

En general, será suficiente cambiar el apósito una vez al día.

Puede obtenerse posiblemente un aumento de la actividad mediante la aplicación del ungüento dos veces por día.

Condición de venta: Venta libre

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicações y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica
- Inseto versión 2 allegado mediante radicado No. 20201148766
- Información para prescribir versión 2 allegado mediante radicado No. 20201148766

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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

3.6.8. PERGOVERIS® 150 UI/75 UI

Expediente: 20013332
Radicado: 20191219028 / 20221176530
Fecha: 08/08/2022
Interesado: MERCK S.A.

Composición: Cada vial contiene Hormona Folículo Estimulante humana recombinante - Folitropina Alfa (r-hFSH) 11 mcg equivalente a 150 UI; Hormona Luteinizante humana recombinante - Lutropina Alfa (r-hLH) 3 mcg equivalente a 75 UI

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado y solvente para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Pergoveris está indicado para la estimulación del desarrollo folicular en mujeres con deficiencia severa de LH y FSH.

Contraindicaciones:

Pergoveris está contraindicado en pacientes con:

- alergia a folitropina alfa y a lutropina alfa o a cualquiera de los excipientes de Pergoveris
- tumores del hipotálamo o la hipófisis
- ampliación de los ovarios o quistes en los ovarios de etiología desconocida
- hemorragias ginecológicas de etiología desconocida
- carcinoma de útero, ovario o mamario

Pergoveris no debe ser utilizado cuando no se pueda obtener una respuesta eficaz, tales como:

- insuficiencia ovárica primaria
- malformaciones de los órganos sexuales incompatibles con el embarazo
- miomas uterinos incompatibles con el embarazo

Precauciones y advertencias:

Pergoveris contiene sustancias potentes de gonadotropina capaces de causar reacciones adversas de leves a graves, y solo debe ser utilizado por médicos que están muy familiarizados con los problemas de infertilidad y su tratamiento.

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



El tratamiento con Gonadotropinas requiere un compromiso de tiempo por parte de los médicos y profesionales de la salud, así como la disponibilidad de instalaciones adecuadas de control. El uso seguro y eficaz de Pergoveris en las mujeres, requiere el control regular de la respuesta ovárica, por medio de ultrasonido, por si solo o preferiblemente en combinación con la medición de los niveles de estradiol en suero. Entre pacientes, puede haber un cierto grado de variabilidad en la respuesta a la administración de FSH/LH; una respuesta baja a FSH/LH en algunas pacientes y una respuesta más exagerada en otras. A las mujeres, se les debe administrar, la dosis efectiva más baja relacionada al objetivo del tratamiento.

La autoadministración de Pergoveris debe realizarse únicamente por aquellos pacientes que estén bien motivados, debidamente capacitados y que tengan acceso a asesoramiento de expertos.

La primera inyección de Pergoveris debe realizarse bajo supervisión médica directa.

Pergoveris contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, es decir, que esta esencialmente “exento de sodio”.

Porfiria

Los pacientes con porfiria o antecedentes familiares de porfiria deben controlarse minuciosamente durante el tratamiento con Pergoveris. El tratamiento puede interrumpirse si hay un deterioro de la enfermedad o a la primera presentación de dicha condición.

Tratamiento en Mujeres

Antes de iniciar tratamiento, deben evaluarse apropiadamente, la infertilidad de la pareja y las supuestas contraindicaciones para el embarazo. En particular, las pacientes deben ser evaluadas para descartar la presencia de hipotiroidismo, insuficiencia suprarrenal, hyperprolactinemia y el tratamiento específico debe ser administrado.

Síndrome de Hiperestimulación Ovárica (OHSS)

Un efecto esperado de la estimulación ovárica controlada es un cierto grado de hinchazón de los ovarios. Se observa con mayor frecuencia en mujeres con síndrome de ovario poliquístico y se revierte sin tratamiento.

A diferencia de la hinchazón de los ovarios sin complicaciones, OHSS es una condición que puede manifestarse en diferentes grados crecientes de gravedad. Incluye una hinchazón de los ovarios pronunciada, un aumento de los esteroides sexuales en suero, y un aumento en la permeabilidad vascular, que puede resultar en una acumulación de fluidos en el peritoneo, pleural y raramente en las cavidades pericárdicas.

Manifestaciones leves de OHSS incluyen; dolor abdominal, malestar y distensión abdominal, e hinchazón de los ovarios.

OHSS moderado, puede adicionalmente presentar náuseas, vómitos, evidencia de ascitis evaluado por ultrasonido y claramente la hinchazón de los ovarios.

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



OHSS grave, incluye, además, síntomas como una hinchazón grave de los ovarios, un aumento de peso, disnea u oliguria.

La evaluación clínica puede revelar signos como hipovolemia, hemoconcentración, desequilibrio de los electrolitos, hemoperitoneo, ascitis, derrame pleural, hidrotórax, o dificultad respiratoria aguda. Muy raramente, puede complicarse el OHSS grave, debido a una torsión de los ovarios o eventos tromboembólicos, como embolia pulmonar, accidente isquémico o infarto del miocardio.

Factores de riesgo independientes que pueden aumentar la posibilidad de desarrollar OHSS incluyen: temprana edad, cuerpo de masa delgada, síndrome de ovarios poliquístico, aumento de dosis de gonadotropinas exógenas, altos niveles de estradiol absoluto o niveles de estradiol en suero en rápido aumento y episodios previos de OHSS, un gran número de folículos ováricos en desarrollo y un gran número de ovocitos recuperados durante los ciclos de ART.

La adherencia a la dosis y régimen de administración recomendados de Pergoveris y FSH pueden minimizar el riesgo de hiperestimulación ovárica. El seguimiento de los ciclos de estimulación por medio de ecografías, así como mediciones de estradiol son recomendados para identificar tempranamente factores de riesgo.

Hay evidencia que sugiere que la hCG desempeña un rol clave en la activación de OHSS y que el síndrome pueda ser más grave y más prolongado si se produce el embarazo. Por lo tanto, si se presentan síntomas de hiperestimulación ovárica, se recomienda que la hCG se suspenda y se le aconseja al paciente que no realice el coito o que utilice métodos anticonceptivos de barrera durante al menos 4 días. Como OHSS puede progresar rápidamente (dentro de las 24 horas) o durante varios días, para convertirse en un cuadro clínico grave, los pacientes deben ser seguidos durante al menos dos semanas después de la administración de hCG.

A menudo, OHSS ocurre después que el tratamiento hormonal ha sido discontinuado y llega alcanzar su máximo alrededor de siete a diez días después del tratamiento. Por lo general, OHSS se resuelve espontáneamente con el inicio de la menstruación. Por lo tanto, los pacientes deben ser seguidos durante al menos dos semanas después de la administración de hCG.

Si se produce OHSS grave, se recomienda, si aún sigue en curso, que se interrumpa el tratamiento con gonadotropina, que el paciente sea hospitalizado y se inicie el tratamiento apropiado.

Este síndrome ocurre con mayor incidencia en pacientes con síndrome de ovario poliquístico.

Si se asume el riesgo de OHSS, se debe tener en cuenta la interrupción del tratamiento.

Embarazo Múltiple

Aumenta, la incidencia de embarazos múltiples, en pacientes sometidas a la inducción de la ovulación, en comparación con la concepción natural. La mayoría de los casos, las concepciones múltiples resultan en gemelos.

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Para minimizar el riesgo de embarazos múltiples de alto orden, se recomienda controlar la respuesta ovárica.

Se les debe informar a las pacientes, del posible riesgo de nacimientos múltiples, antes de iniciar el tratamiento. Se debe tomar en cuenta la interrupción del tratamiento, cuando se asume el riesgo de embarazos múltiples.

Pérdida de Embarazo

La incidencia de la pérdida del embarazo por aborto o aborto involuntario es mayor en pacientes sometidas a estimulación folicular para inducir la ovulación, que en comparación con la concepción natural.

Embarazo ectópico

Las mujeres con antecedentes de enfermedad tubérgica tienen riesgo de un embarazo ectópico, ya sea que el embarazo ocurra por concepción espontánea o con tratamientos de fertilidad. Se reportó que la prevalencia de un embarazo ectópico después de ART es mayor que en la población en general.

Neoplasias del Sistema Reproductor

Ha habido casos de neoplasias, tanto benignas como malignas, de los ovarios y otros del sistema reproductor, en mujeres que se han sometido a múltiples tratamientos farmacológicos para el tratamiento de la infertilidad. Todavía no se ha establecido si el tratamiento con gonadotropinas aumenta el riesgo basal de estos tumores en mujeres infértiles.

Anomalías congénitas

La prevalencia de anomalías congénitas después de ART puede ser ligeramente superior a la concepción espontánea. Aunque no es claro si está relacionado a factores inherentes a la infertilidad de la pareja o los procedimientos de ART. Con base a los datos generados durante los ensayos clínicos y datos posteriores a la comercialización, no hay evidencia de que el uso de gonadotropina aumente el riesgo de anomalías congénitas en los descendientes de los pacientes que reciban tratamientos de infertilidad.

Eventos tromboembólicos

En las mujeres con enfermedad tromboembólica reciente o en curso o en mujeres con factores de riesgo de eventos tromboembólicos generalmente conocidos, como antecedentes familiares o personales, el tratamiento con gonadotropina puede aumentar aún más el riesgo de empeoramiento o aparición de este tipo de eventos. En estas mujeres, los beneficios de la administración de gonadotropina deben sopesar los riesgos.

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Sin embargo, cabe señalar que el embarazo en sí, así como también el OHSS, conllevan un riesgo de eventos tromboembólicos.

Pacientes con insuficiencia renal o hepática

No se ha establecido la seguridad, eficacia y farmacocinética de Pergoveris en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

Reacciones adversas:

Las siguientes definiciones aplican a la terminología más frecuente nombrada de acá en adelante:

Muy Frecuente ($\geq 1/10$)

Frecuente ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

No frecuente ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$)

Raro ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$)

Muy raro ($< 1/10,000$)

Frecuencia no conocida (no puede ser estimada de los datos obtenidos)

Trastornos del Sistema Inmune

Muy raro: Reacciones de alergia leve a graves, incluyendo reacciones anafilácticas y shock

Trastornos del Sistema Nervioso

Muy frecuente: Dolor de Cabeza

Trastornos Vasculares

Muy raro: Tromboembólico, generalmente asociado a OHSS grave.

Trastornos Respiratorios, Torácicos y del Mediastino

Muy raro: Exacerbación o empeoramiento de asma

Trastornos Gastrointestinales

Frecuentes: Dolor Abdominal, distensión abdominal, malestar abdominal, náuseas, vómitos, diarrea

Trastornos del Sistema Reprodutor y de la Mama

Muy frecuentes: Quistes en los ovarios

Frecuente: OHSS leve o moderado (incluyendo la sintomatología asociada), dolor en los senos, dolor pélvico

Poco frecuentes: OHSS grave (incluyendo la sintomatología asociada)

Raras: Complicación de OHSS grave

Trastornos Generales y Alteraciones en el lugar de Administración

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

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

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

www.invima.gov.co



Muy frecuentes: Reacciones en el lugar de inyección (por ejemplo, dolor, eritema, hematoma, hinchazón y/o irritación en el lugar de inyección)

Interacciones:

No se debe administrar Pergoveris en combinación con otros productos farmacéuticos, en la misma inyección, excepto con folitropina alfa, para la cual se ha demostrado, en estudios, que la coadministración no altera significativamente la actividad, estabilidad, farmacocinética, ni propiedades de farmacodinamia de las sustancias activas.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y grupo etario:

El tratamiento con Pergoveris debe iniciarse bajo la supervisión de un médico experto en el tratamiento de problemas de fertilidad.

Pergoveris debe administrarse por vía subcutánea.

El polvo debe reconstituirse inmediatamente antes de su uso, con el solvente suministrado. Se debe alternar diariamente el sitio de inyección.

Pergoveris es para uso único e inmediato después de la primera apertura y reconstitución. En mujeres con deficiencia de LH y FSH (hipogonadismo hipogonadotrópico), el objetivo de la terapia con Pergoveris es desarrollar un único folículo de Graaf maduro a partir del cual se libera el ovocito, tras la administración de gonadotropina coriónica humana (hCG). Pergoveris debe ser administrado en ciclos de inyecciones diarias. El tratamiento puede comenzar en cualquier momento, debido a que estas pacientes son amenorreicas y tienen baja la secreción de estrógeno endógeno.

El tratamiento debe adaptarse a la respuesta individual del paciente, evaluado por medio de una ecografía mediante el tamaño folicular y la respuesta estrogénica. Se recomienda comenzar el tratamiento con un vial de Pergoveris diario. La respuesta folicular puede ser insatisfactoria, si se administra menos de un vial diario de Pergoveris, ya que la cantidad de lutropina alfa puede ser insuficiente.

Se ha demostrado en ensayos clínicos que la lutropina alfa en combinación con folitropina alfa, aumentan la sensibilidad ovárica a las gonadotropinas.

Si se considera apropiado un aumento de la dosis de FSH, el ajuste de dosis debería ser preferiblemente a intervalos de 7-14 días y preferiblemente con incrementos de 37.5-75 UI, utilizando una preparación de folitropina alfa autorizada. Puede ser aceptable prolongar la duración de la estimulación en un ciclo determinado de hasta 5 semanas.

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Cuando se obtenga una respuesta optima, se debe administrar una sola inyección de 250 mcg de coriogonadotropina alfa (r-hCG) o de 5,000 UI a 10,000 UI de hCG, estas deben ser administradas entre 24-48 horas después de la última inyección de Pergoveris. Se le recomienda al paciente que realice el coito en el día de, y al día siguiente de la administración de r-hCG. Alternativamente, se puede realizar inseminación intrauterina (IUI). Se puede considerar el apoyo de la fase lútea, ya que la falta de sustancias después de la ovulación con actividad luteotrófica (LH/hCG), pueden dar lugar a un fallo prematuro del cuerpo lúteo.

Si se obtiene una respuesta excesiva, debe interrumpirse el tratamiento y no administrarse hCG. Debe reiniciarse el tratamiento en el ciclo siguiente con una dosis de FSH menor que la del ciclo anterior.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No 2022000397 emitido mediante Acta No. 02 de 2020 numeral 3.6.15 con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inseto Basado en MDS versión 3.0 allegado mediante radicado No. 20191219028

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

3.7. CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS

3.7.1. Pembrolizumab en combinación con Platino y Fluoropirimidina

Expediente : 20085509
Radicado : 20201258236 / 20211173075
Fecha : 27/08/2021
Interesado : Sociedad Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S./ Grupo de Apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora

Solicitud: Teniendo en cuenta el concepto emitido en el Acta 03 de 2022, numeral 3.4.2.2., de la SEMNNIMB, el grupo de Apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora conceptúe sobre lo siguiente:

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



2.1 ¿La Sala recomendó aprobar el uso de pembrolizumab en combinación con platino y fluoropirimidina para el tratamiento de primera línea del carcinoma de la unión gastroesofágica localmente avanzado irresecable o metastásico en adultos cuyos tumores expresen PD-L1 con una CPS ≥ 10 ?

2.2. ¿La Sala recomendó aprobar el uso de pembrolizumab en combinación con platino y fluoropirimidina para el tratamiento de primera línea del carcinoma escamocelular de esófago localmente avanzado irresecable o metastásico en adultos cuyos tumores expresen PD-L1 con una CPS ≥ 10 ?)

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

3.8. ACLARACIONES

3.8.1. ELIQUIS® 5 MG ELIQUIS® 2.5 MG TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente: 20056956 / 20040898

Radicado: 20211158961 / 20211158955 / 20221510359

Fecha: 13/05/2022

Interesado: Grupo de Apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora / Pfizer S.A.S.

Solicitud: El grupo de Apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclaración del concepto en Acta 19 de 2021 numeral 3.4.1.6, en relación a la modificación realizada en el ítem de indicaciones.

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

3.8.2. OSILODROSTAT 1, 5 Y 10 mg.

Expediente : 20194275 / 20194436/ 20194528

Radicado : 20201239730 / 20211203463/20221173503 / 20201242264/ 20201243505

Fecha : 04/08/2022

Interesado : Recordati Rare Diseases Colombia SAS

Composición:

Isturisa® 1 mg: Cada comprimido recubierto contiene 1 mg de Osilodrostat.

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Isturisa® 5 mg: Cada comprimido recubierto contiene 5 mg de Osilodrostat.
Isturisa® 10 mg: Cada comprimido recubierto contiene 10 mg de Osilodrostat

Forma farmacéutica: Comprimidos recubiertos con película

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora, aclarar el concepto emitido mediante Acta No. 5 de 2022 numeral 3.1.1.1 y Acta No. 6 del 2021 numerales 3.1.1.1.9 y 3.1.1.10 SEMNNIMB, en el sentido de corregir el nombre aprobado OSILODROSTAT por OSILODROSTAT.

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

3.8.3. RECARBRIO®

Expediente: 20212212
Radicado: 20211197608 / 20221182120
Fecha: 16/08/2022
Interesado: Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclaración del Acta 5 de 2022 numeral 3.1.1.12, con el fin de incluir el concepto referente a la Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002, los cuales fueron solicitados en la radicación inicial presentada por el interesado.

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

3.8.4. ELIZARIA® 10mg/mL Solución Concentrada para Infusión

Expediente : 20164753
Radicado : 20191112859
Fecha : 14/06/2019
Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos Biológicos

Solicitud: El Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos Nuevos, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclaración del concepto del Acta No. 06 de 2021 numeral 3.2.1 en

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



los ítems contraindicaciones y precauciones y advertencias teniendo en cuenta que el interesado en la fase de registro sanitario realiza las siguientes aclaraciones:

1. En las contraindicaciones se indica en el Acta No. 6 de 2021 numeral 3.2.1:
*“Elizaria® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al eculizumab, a las proteínas murinas u otros componentes del producto.
El tratamiento con eculizumab no debe ser iniciado en pacientes:
* Con infección por *Neisseria meningitidis* no resuelta;
* Que en la actualidad no estén vacunados contra *Neisseria meningitidis* a menos que hayan recibido tratamiento antibiótico adecuado de manera profiláctica hasta 2 semanas después de la vacunación”*

La contraindicación en hipersensibilidad a las proteínas murinas no es procedente para Elizaria, ya que el producto no es fabricado en células murinas; por el contrario, para su fabricación se utilizan células de Ovario de Hamster Chino (CHO). El error se debe a que el producto de referencia empleado para el estudio de comparabilidad (Soliris®) sí es fabricado en células murinas NS0, por lo cual esta contraindicación sí está incluida en el inserto del medicamento de referencia.

2. Entre las precauciones y advertencias se incluye:

*(...) “Tratamientos con inmunosupresores e inhibidores de la colinesterasa
En un ensayo de extensión abierta, los médicos tenían la opción de ajustar los tratamientos inmunosupresores de fondo. En este escenario, se observó una disminución de la dosis diaria de al menos 1 inmunosupresor en el 47 % de los pacientes. El motivo más frecuente para cambiar el tratamiento inmunosupresor fue la mejoría en los síntomas de la MG mientras recibían tratamiento con eculizumab. Cuando se reducen o interrumpen los tratamientos con inmunosupresores e inhibidores de la colinesterasa, se debe monitorizar estrechamente a los pacientes para detectar signos de exacerbación de la enfermedad” (..)*

El interesado manifiesta que esta advertencia no es procedente para el caso de Elizaria ya que se refiere al uso de eculizumab en el tratamiento de miastenia gravis (MG), indicación que está aprobada para el eculizumab en los Estados Unidos, pero no en Colombia. Las dos únicas indicaciones para las cuales está aprobado el eculizumab en Colombia no requieren tratamiento con inmunosupresores e inhibidores de la colinesterasa, razón por la cual, esta advertencia no procede.

Indica el interesado que el error se debe a que el producto de referencia empleado para el estudio de comparabilidad (Soliris®) tiene aprobada esta indicación en algunos territorios, por lo cual esta advertencia sí está incluida en el medicamento de referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

Siendo las 16:00 del día 02 de diciembre de 2022, se da por terminada la sesión.

Se firma por los que en ella intervinieron:

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

KERVIS ASID RODRÍGUEZ V.
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

MARIO FRANCISCO GUERRERO
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

FABIO ANCIZAR ARISTIZÁBAL
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

EDWIN LEONARDO LOPEZ ORTEGA
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

KENNY CRISTIAN DÍAZ BAYONA
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

JUDITH DEL CARMEN MESTRE ARELLANO
Director Técnico de Medicamentos y
Productos Biológicos (E)
Presidente SEMNNIMB
Sesión Virtual

ANDREY FORERO ESPINOSA
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

Revisó: HUGO ARMANDO BADILLO ARGUELLES
Secretario Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y
Medicamentos Biológicos
Sesión Virtual

Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29